

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Mouvement et Comportement pour la santé et l'Autonomie**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

« **Thomas LETI** »

Thèse dirigée par **Véronique-Aurélie BRICOUT**, MCU, HDR

préparée au sein du **Laboratoire HP2**

dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

# Intérêts de la variabilité de la fréquence cardiaque dans les dysautonomies.

Thèse soutenue publiquement le « **11 décembre 2012** », devant le jury composé de :

**M, Jean-Frédéric, BRUN**

MCU-PH, Université de Montpellier (Rapporteur)

**M, Aurélien, PICHON**

MCU, HDR, Université Paris XIII (Rapporteur)

**Mme, Pascale, DUCHE**

PU, Université de Clermont-Ferrand (Présidente de jury)

**Mme, Irène, MARGARITIS**

PU, ANSES, Maisons Alfort (Membre de jury)

**M, Alain, VARRAY**

PU, Université de Montpellier (Membre de jury)

**Mme, Véronique, BRICOUT**

MCU, HDR, Université de Grenoble (Membre de jury)







UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
Ecole doctorale  
Ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement  
UFR APS,  
Grenoble



Hôpital Sud  
Unité Médicale Sports et Pathologies  
UF Recherches Exercice Santé  
Grenoble



INSERM U1042  
Hypoxie PhysioPathologie  
Grenoble

## Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire Hypoxie Physiopathologie unité INSERM U1042 ; de l'Université Joseph Fourier, de Grenoble, dirigé par le Professeur Patrick Lévy, sous la direction de Véronique Bricout, Maître de conférences des Universités.

CHU de Grenoble : UF Recherche Exercice ; UM sports et pathologies ; Grenoble.

INSERM U1042 ; Grenoble.

Université J. Fourier, Laboratoire HP2 ; Grenoble.

Université J. Fourier, UFR APS ; Grenoble.

*Je tiens ici à exprimer mes remerciements à toutes les personnes qui ont participées à la réussite de ce travail.*

Au Professeur Patrick Lévy.

*Pour l'accueil dans son laboratoire.*

Au Dr Véronique Bricout.

*Pour avoir dirigé ma thèse, ainsi que pour son immense implication, ses conseils, son soutien et son affection. J'ai énormément appris grâce à vous.*

Aux Docteurs Aurélien Pichon et Jean Frédéric Brun.

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail.*

Aux Professeurs Pascale Duché, Irène Margaritis et Alain Varray.

*Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.*

Au Dr Anne Favre Juvin, responsable de l'UM 'Sports et pathologies', *pour son aide et son soutien à la réalisation du protocole TREFHOR.*

Au Dr Michel Guinot, *pour ses interventions. Merci également pour ces footing dans la neige qui nous ont rafraîchi les idées...*

Au Dr Patrice Flore, *pour ces riches échanges, et sa passion pour la recherche, qui est un puits sans fond !*

Au Dr Bernard Wuyam,

Aux techniciennes et infirmière pour leur soutien : Marie José, Ghislaine, Béatrice, Cécile.

Les secrétaires pour leurs aides précieuses : Dominique, Nathalie et Monique.

*A mes parents,  
pour votre soutien incommensurable et tout ce que vous faites pour moi.*

*A Annelaure,  
pour m'avoir supporté et soutenu tout ce temps.*

*A mon frère, Guillaume,  
pour tous ces bons moments réconfortants,  
bon courage pour ta thèse.*

*A Alain et Michèle,  
pour votre gentillesse et tout ce que vous faites pour moi.*

*A Véronique,  
pour tout ce que j'ai appris à votre contact,  
pour votre disponibilité, votre soutien et votre aide.  
Au lien créé grâce à ce travail qui me fait si chaud au cœur.*

## Contribution scientifique

Les travaux de cette thèse ont donné lieu aux articles et communications suivants:

LETIT, GUINOT M, FAVRE- JUVIN A, LEVY P, BRICOUT V-A.

“Activités sympathique et parasympathique lors de stimulations chez de jeunes adultes porteurs d’une trisomie 21”.

“Sciences & motricité” Publication acceptée, In Press, décembre 2012.

LETIT, BRICOUT V-A.

“Interest of analyses of heart rate variability in the prevention of fatigue states in senior runners”.

“Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical” Publication acceptée, In Press, décembre 2012.

LETIT, GUINOT M, FAVRE- JUVIN A, PEPIN J-L, LEVY P, BRICOUT V-A.

“Obstructive Sleep Apnea Syndrome In Two Subjects With Down Syndrome: Continuous Positive Airway Pressure Contribution On Exercise Tolerance”.

Neuroscience & Medicine, 2012, 3, 187-191; doi:10.4236/nm.2012.32024.

LETIT, MENDELSON M, LAPLAUD D, FLORE P.

“Prediction of maximal lactate steady state in runners with an incremental test on the field”.

Journal of Sports Sciences, 2012;30(6):609-16.

**Congrès de l’ERS.** 24 au 28 septembre 2011; Amsterdam.

VERGES S, RUPP T, JUBEAU M, MILLET GY, LETI T, BRICOUT V, WUYAM B, PERREY S.

“Tissue deoxygenation kinetics induced by acute hypoxic exposure at rest in humans”.

Communication orale.

**Congrès de la Société Française de Médecine du Sport.** 24 au 27 octobre 2011; Grenoble.

LETI T, BRICOUT V-A.

“Analyses de la VFC chez des coureurs à pied vétérans : effets de l’activité sportive”.

Communication orale.

**XVI<sup>e</sup> journées d’études francophones en activités physiques adaptées.** 29 au 31 mars 2012; Université Paris-Sud, Orsay.

LETI T, GUINOT M, FAVRE-JUVIN A, BRICOUT V-A.

“Liens entre dysautonomie et apparition d’une fatigue prématurée lors de l’exercice physique chez de jeunes adultes porteurs d’une trisomie 21”.

Communication orale.

**Congrès de la Société Française de Médecine du Sport.** 29 septembre au 1 octobre 2011; Caen.

BRICOUT V-A, LETI T, GUINOT M, FAVRE-JUVIN A.

“Dysautonomie chez de jeunes trisomiques 21: lien possible avec l’apparition d’une fatigue précoce lors d’effort musculaire”.

Communication orale.

**Congrès de la société de Physiologie P2T.** 22 au 24 mars 2011; Grenoble.

RUPP T, JUBEAU M, MILLET GY, LETI T, BRICOUT V, WUYAM B, PERREY S, VERGES S.

“Tissue deoxygenation kinetics induced by acute hypoxic exposure at rest in humans”.

Communication affichée.

**Congrès de la Société Française de Médecine du Sport.** 30 septembre au 2 octobre 2010; Paris, Cité U.

LETI T, GUINOT M, FAVRE-JUVIN A, PEPIN J-L, BRICOUT V-A.

"Comparaison des réponses hormonales et des performances aérobies chez deux patients trisomiques 21 avec ou sans prise en charge du syndrome d’apnées obstructives du sommeil".

Communication affichée.

### **Autres publications**

LETI T, GINDRE C.

“L’altitude n’est plus ce qu’elle était ! ”

[http://www.volodalen.com/51semaine/2012\\_09\\_1.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2012_09_1.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Banister et l’usine à gaz”

[http://www.volodalen.com/51semaine/2012\\_06\\_2.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2012_06_2.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Soif de course”

<http://www.volodalen.com/31articles/articles406.htm>

LETI T, GINDRE C.

“Le sport nous fait vibrer”

[http://www.volodalen.com/51semaine/2012\\_02\\_3.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2012_02_3.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Tout va plus vite”

[http://www.volodalen.com/51semaine/2012\\_01\\_1.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2012_01_1.htm)

LETI T, GINDRE C.

“La spiruline en prend un coup !”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_10\\_2.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_10_2.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Courir haut pour courir vite”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_09\\_3.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_09_3.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Courez comme vous récupérez”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_07\\_2.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_07_2.htm)

LETI T, GINDRE C.

“La science ramollo du ciboulot”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_06\\_3.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_06_3.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Quand les chaussures vieillissent, le corps déraille !”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_06\\_1.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_06_1.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Ce doux parfum d'argent qui pervertit toute vérité”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_04\\_2.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_04_2.htm)

LETI T, GINDRE C.

“Les bas compressifs améliorent la performance : Info ou intox ?”.

[http://www.volodalen.com/51semaine/2011\\_03\\_3.htm](http://www.volodalen.com/51semaine/2011_03_3.htm)



## Résumé

Les fonctions cardio-vasculaires doivent répondre à des stimulations physiologiques importantes et différentes lors de l'exercice physique, de l'exposition à la haute altitude ou de tests de stimulation spécifiques du système nerveux autonome. Nous avons dans ce travail de thèse, étudié les modulations autonomiques consécutives à l'exercice (entraînements / compétition ou réentraînement), à l'hypoxie ou à des tests de stimulation adrénergiques afin de faire le lien avec la fatigue et/ou la limitation à l'effort.

Le suivi de coureurs à pieds seniors nous a permis d'observer une majoration de l'activité sympathique ainsi qu'une diminution du tonus parasympathique sous l'effet de l'entraînement, et plus encore de la compétition.

Dans un second temps, nous avons analysé les réponses adaptatives de sujets exposés à une hypoxie brutale par le biais de tests d'orthostatisme, et mis en évidence une dysautonomie transitoire les deux premiers jours d'exposition à l'altitude, suivie d'un retour vers des valeurs basales le quatrième jour.

Notre troisième protocole a montré que les fibromyalgiques présentent une qualité de vie et une capacité d'exercice altérées ainsi que des réponses autonomiques à l'orthostatisme émoussées comparées à des sujets témoins. Cependant, un entraînement en endurance de 12 semaines à intensité modérée, semble bénéfique sur la qualité de vie des patientes, et améliore les paramètres d'exercice et de modulation de l'activité du système nerveux.

Enfin, nous avons confirmé que les sujets trisomiques présentaient une capacité d'exercice ainsi qu'une fonction cardio-respiratoire altérées par rapport à des sujets contrôles appariés en âge. Les tests de stimulations du système nerveux autonome montrent aussi une dysautonomie marquée, avec des réponses autonomiques émoussées qui peuvent être mises en lien avec une capacité d'effort limitée et/ou l'apparition d'une fatigue précoce à l'effort chez les trisomiques 21.

Notre travail, par l'analyse de la variabilité cardiaque, a donc permis de mettre en évidence des altérations de l'activité autonome qui peuvent être durables ou transitoires, selon l'environnement, selon le niveau d'activité ou l'existence de pathologies.

Mots clés : variabilité de la fréquence cardiaque, dysautonomie, exercice, hypoxie, fibromyalgie, trisomie 21.

## Abstract

Cardiovascular functions have to answer to important physiological stimulations during physical activity, high altitude exposure, or specific stimulation tests of the autonomic nervous system. In this thesis work, we studied autonomic modulations after exercise (training/competition or retraining), hypoxia or adrenergic stimulation tests in order to link them with fatigue and/or effort limitation.

Senior runners' follow-up allowed us to observe an increase in sympathetic activity and also a decrease in parasympathetic tone with training and particularly competition.

In a second time, we analyzed the adaptive responses of subjects exposed to rough hypoxia through orthostatic tests and we highlighted a transitional dysautonomia during the first two days of altitude exposure followed by a return to basal values on the fourth day.

Our third protocol has demonstrated that fibromyalgic patients show altered life quality and exercise capacity and also blunted autonomic responses to orthostatism compared to control subjects. However, twelve weeks of endurance training in moderate intensity seems to be beneficial on patients' life quality and improves exercise parameters and modulation of the activity of the nervous system.

Finally, we have confirmed that subjects with Down syndrome showed altered exercise capacity and cardio-respiratory function in comparison to aged matched control subjects. Stimulation tests of the autonomic nervous system also show a marked dysautonomia with blunted autonomic responses, which can be linked to a limited effort capacity and/or to the appearance of an early fatigue to exercise in subjects with Down syndrome.

Our work, thanks to cardiac variability analysis highlighted alterations in autonomic activity, which could be lasting or transient, depending on the environment, the activity level or the existence of pathologies.

Keywords: heart rate variability, dysautonomia, exercise, hypoxia, fibromyalgia, Down syndrome.

REMERCIEMENTS .....	2
CONTRIBUTION SCIENTIFIQUE .....	4
RESUME .....	7
ABSTRACT .....	8
ABRÉVIATIONS .....	13
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE I - PRESENTATION RATIONNELLE DU SUJET .....</b>	<b>19</b>
I. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE : UN APERÇU HISTORIQUE .....	20
II. PHYSIOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE .....	23
II.1. Généralités .....	23
II.2. Myocarde et automatisme cardiaque .....	23
II.3. Le volume d'éjection systolique .....	24
II.4. Le débit cardiaque .....	25
II.5. Déterminants de la pression artérielle périphérique .....	25
III. LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME .....	26
III.1. Le système nerveux parasymphatique .....	27
III.2. Le système nerveux sympathique .....	28
III.3. Le système nerveux autonome entérique .....	31
III.4. Régulation du système nerveux autonome .....	31
IV. LES SYSTEMES DE REGULATION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE ET DE LA PRESSION ARTERIELLE .....	32
IV.1. La régulation à court terme .....	33
IV.1.1. Le centre cardio-vasculaire .....	33
IV.1.2. Le baroréflexe .....	33
IV.1.3. Les chémorécepteurs .....	35
IV.1.4. Le réflexe à l'ischémie cérébrale .....	36
IV.2. La régulation hormonale, système de régulation à long terme .....	36
IV.2.1. Adrénaline et Noradrénaline .....	36
IV.2.2. L'hormone antidiurétique .....	37
IV.2.3. Le système rénine-angiotensine-aldostérone .....	37
V. LES METHODES D'ÉVALUATION DE L'ACTIVITE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME POUR LE DIAGNOSTIC DE DYSAUTONOMIE .....	38
V.1. Mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque .....	38
V.2. Les limites et recommandations concernant l'utilisation de la VFC .....	39
V.2.1. Les facteurs confondants d'ordre méthodologique .....	39
V.2.1.1. La respiration .....	39
V.3. La méthode du domaine temporel .....	44
V.4. Les méthodes du domaine fréquentiel et les composants spectraux .....	44
V.5. Les méthodes de mesure de la variabilité de la pression artérielle .....	46
V.6. Evaluation de la sensibilité baroréflexe .....	49
VI. LES OUTILS DE MESURE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE .....	49
VI.1. L'électrocardiographie classique .....	49
VI.2. L'électrocardiographie à haute amplification .....	50
VI.3. L'électrocardiographie Holter .....	50
VI.4. Les cardiofréquencesmètres .....	51
VI.5. VFC et activité physique .....	51
VII. LES DYSAUTONOMIES .....	52
VII.1. Dysautonomie et activité physique .....	55
<b>CHAPITRE II - METHODES COMMUNES AUX QUATRE PROTOCOLES .....</b>	<b>64</b>

I. ANALYSES DE LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE .....	65
<i>I.1. Méthode de traitement des enregistrements de FC</i> .....	65
I.1.1. Indices du domaine temporel .....	68
I.1.2. Indices du domaine fréquentiel.....	68
<i>I.2. Tests de stimulation du SNA</i> .....	72
<i>I.3. Les méthodes de mesure de la variabilité de la pression artérielle</i> .....	73
<i>I.4. Evaluation de la sensibilité baroréflexe</i> .....	74
II. METHODES D'ANALYSES DES VARIABLES HORMONALES .....	75
<b>CHAPITRE III - TRAVAUX EXPERIMENTAUX - PROTOCOLES.....</b>	<b>77</b>
<b>PROTOCOLE 1 : SNA ET ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LES ATHLETES SENIORS.....</b>	<b>78</b>
I. VFC ET ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LES SENIORS.....	79
<i>I.1. Intérêts des questionnaires dans le suivi de l'entraînement</i> .....	80
II. MATERIELS ET METHODES.....	82
<i>II.1. Sujets</i> .....	82
<i>II.2. Conception de l'étude</i> .....	82
<i>II.3. Analyse des intervalles R-R</i> .....	85
<i>II.4. Analyse de la VFC</i> .....	85
<i>II.5. Analyses statistiques</i> .....	86
III. RESULTATS .....	86
IV. DISCUSSION.....	91
<i>IV.1. Adaptations du SNA post-compétition</i> .....	91
<i>IV.2. Adaptations du SNA post-entraînement</i> .....	94
<i>IV.3. Adaptations du SNA post-récupération</i> .....	94
<i>IV.4. Indices de VFC et activité sportive chez le senior</i> .....	96
V. CONCLUSION .....	97
<b>PROTOCOLE 2 : EFFETS DE L'ALTITUDE SUR LE SNA .....</b>	<b>123</b>
I. GENERALITES .....	125
II. EFFETS DE L'HYPOXIE SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE .....	126
III. EFFETS DE L'HYPOXIE SUR L'ACTIVITE DU SNA.....	129
IV. STRESS ORTHOSTATIQUE ET ALTITUDE .....	131
V. INADAPTATIONS A LA HAUTE ALTITUDE .....	133
VI. MATERIEL ET METHODES.....	135
<i>VI.1. Sujets</i> .....	135
<i>VI.2. Conception de l'étude</i> .....	136
VI.2.1. Déroulement du test d'orthostatisme .....	137
<i>VI.3. Analyses statistiques</i> .....	137
VII. RESULTATS .....	138
VIII. DISCUSSION.....	145
<b>PROTOCOLE 3 : LA FIBROMYALGIE.....</b>	<b>156</b>
I. HISTORIQUE, DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE .....	157
II. EXAMEN CLINIQUE .....	159
III. ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBROMYALGIE.....	159
<i>III.1. Altérations fonctionnelles du SNC</i> .....	159
<i>III.2. Fibromyalgie, dysautonomie et tolérance à l'effort musculaire</i> .....	160
<i>III.3. Le syndrome de tachycardie posturale</i> .....	162
IV. LES TRAITEMENTS .....	165
V. EXERCICE PHYSIQUE ET FIBROMYALGIE .....	166

VI. EFFET DU REENTRAINEMENT SUR LES SYMPTOMES DE FIBROMYALGIE .....	167
VII. MATERIELS ET METHODES .....	170
VII.1. Sujets et conception générale de l'étude .....	170
VII.2. Procédures .....	171
VII.2.1. Questionnaires .....	171
VII.2.2. Test d'orthostatisme .....	172
VII.2.3. Test d'effort maximal .....	173
VII.2.4. Entraînement .....	174
VII.3. Calcul de l'incompétence chronotrope.....	175
VII.4. Analyses statistiques.....	175
VIII. RESULTATS .....	175
VIII.1. Comparaison des patients fibromyalgiques et des sujets contrôles .....	175
VIII.2. Effets de l'entraînement chez les patientes fibromyalgiques .....	180
IX. DISCUSSION .....	184
IX.1. Questionnaires .....	185
IX.2. Adaptations cardio-respiratoires .....	186
IX.3. VFC chez les patients fibromyalgiques .....	188
IX.4. Effets de l'entraînement sur la VFC chez les patientes fibromyalgiques .....	189
IX.5. Variabilité de la pression artérielle .....	191
X. CONCLUSION .....	193
<b>PROTOCOLE 4 : TREFHOR .....</b>	<b>194</b>
I. GENERALITES .....	195
II. ÉPIDEMIOLOGIE .....	196
III. LES DIFFERENTES FORMES DE TRISOMIE 21.....	197
IV. CARACTERISTIQUES DE LA TRISOMIE 21 .....	198
IV.1. Dysautonomies et trisomie 21 .....	199
IV.2. Conséquences de cette dysautonomie.....	200
IV.3. Possibles facteurs explicatifs.....	201
IV.3.1. Anomalies cardiaques .....	201
IV.3.2. Dysrégulations endocriniennes .....	202
IV.3.3. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil .....	205
IV.3.4. Anomalies musculo-squelettiques .....	206
IV.3.5. Particularités anatomiques .....	207
IV.3.6. Facteurs psychologiques et mentaux.....	208
V. MATERIELS ET METHODES .....	210
V.1. Sujets.....	210
V.2. Inclusions .....	210
V.2.1. Critères d'inclusion .....	210
V.2.2. Critères de non inclusion .....	211
V.3. Conception de l'étude .....	212
V.4. Analyses des variables endocriniennes, de la VFC et de la VTA .....	218
V.5. Calcul de l'incompétence chronotrope.....	218
V.6. Analyses statistiques.....	219
VI. RESULTATS ET DISCUSSIONS .....	220
VI.1. Caractéristiques des sujets au repos.....	221
VI.2. Résultats des épreuves d'effort maximal et sous-maximal .....	228
VI.2.1. Adaptations au cours de l'épreuve maximale .....	238
VI.2.2. Adaptations au cours de l'épreuve sous-maximale.....	243
VI.3. Résultats et discussions des tests de stimulation du SNA .....	249
VI.3.1. Test de métaboréflexe .....	250

VI.3.2. Cold pressor test .....	255
VI.3.3. Test d'orthostatisme .....	260
VII. LIENS ENTRE LES RESULTATS OBTENUS SUR LES EPREUVES D'EFFORT ET LES TESTS DE STIMULATION DU SNA, DANS LA LIMITATION A L'EFFORT ET/OU L'APPARITION DE LA FATIGUE CHEZ LES TRISOMIQUES.....	268
<b>CHAPITRE IV - SYNTHÈSE.....</b>	<b>276</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>288</b>
REFERENCES .....	291
<b>ANNEXES .....</b>	<b>314</b>

## Abréviations

ACR = American College of Rheumatology  
ACTH = Hormone corticotrope  
 $C_aO_2$  = Contenu en oxygène du sang artériel  
Chr = Chromosome  
CONT = Sujets contrôles  
ECG = Electrocardiogramme  
FC = Fréquence cardiaque  
FIQ = Questionnaire d'impact fibromyalgique  
HAD = Echelle du retentissement émotionnel  
HF = Hautes fréquences  
IC = Incompétence chronotrope  
IMC = Indice de masse corporel  
IPG = Indice de douleur généralisé  
LF = Basses fréquences  
MAM = Mal aigu des montagnes  
PA = Pression artérielle  
PAD = Pression artérielle diastolique  
PAM = Pression artérielle moyenne  
 $P_aO_2$  = Pression artérielle en oxygène  
PAS = Pression artérielle systolique  
PCS = Echelle de catastrophisme de la douleur  
 $P_iO_2$  = Pression inspirée en oxygène  
PMA = Puissance maximale aérobie  
PP = Pression artérielle pulsée  
Qc = Débit cardiaque  
RPT = Résistances périphériques totales  
R-R = Intervalle de temps entre 2 ondes R  
 $S_aO_2$  = Saturation artérielle en oxygène  
SAOS = Syndrome d'apnée obstructive du sommeil  
SNA = Système nerveux autonome  
SNC = Système nerveux central  
SS = Echelle de sévérité des symptômes  
T21 = Trisomie 21  
Tq21 = Sujet porteur de trisomie 21  
TP = Puissance totale  
VE = Ventilation  
VES = Volume d'éjection systolique  
VFC = Variabilité de la fréquence cardiaque  
VLF = Très basses fréquences  
 $VO_2$  = Consommation d'oxygène  
VTA = Variabilité de la tension artérielle

# INTRODUCTION

---



Le système nerveux autonome (SNA), composé des branches sympathique et parasympathique, possède un rôle modulateur et régulateur de la vie végétative. Il adapte finement les activités des organes, par rapport à l'environnement, tout en respectant leurs indépendances, et permet le maintien de l'homéostasie ainsi qu'une réaction face aux multiples inducteurs de stress. Le système nerveux autonome intervient dans le fonctionnement des systèmes cardio-vasculaire, respiratoire, hormonal et digestif, et agit sur le métabolisme et les équilibres électrolytiques, la pression artérielle, la température corporelle, *etc...*

Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique exercent des effets antagonistes au niveau cardiaque. Le système sympathique, par la libération d'adrénaline et de noradrénaline, provoque une tachycardie et une augmentation de la force de contraction du cœur alors que le système parasympathique, par la libération d'acétylcholine, induit une bradycardie et une diminution de la force de contraction des oreillettes. Au niveau vasculaire, seul le système nerveux sympathique agit, permettant la vasoconstriction. Ces mécanismes sont donc également impliqués dans la régulation de la pression sanguine.

L'activité du système nerveux autonome est facilement quantifiable, de manière non invasive, grâce à l'utilisation de la variabilité de fréquence cardiaque (VFC) qui se base sur le principe suivant : le rythme cardiaque n'évolue pas d'une manière constante au cours du temps et il existe une fluctuation battement par battement autour d'une valeur moyenne. L'analyse de cette variabilité de la fréquence cardiaque par les méthodes temporelle et spectrale permet d'obtenir des indices reflétant l'activité de la fonction autonome. Cette méthode permet d'évaluer la modulation du système nerveux autonome dans différents contextes mettant en jeu une modification de la balance sympatho-vagale, aussi bien chez le sujet sain que chez le sujet porteur de pathologie.

Lors de l'étude de la VFC, de la VTA si des altérations sont observées, alors la présence d'une dysautonomie peut être fortement suspectée. La dysautonomie neurovégétative définit une anomalie du fonctionnement normal du système nerveux autonome. Elle se caractérise par une atteinte d'intensité et d'apparition chronologique variable des systèmes parasympathique et sympathique dans leurs fonctions, avec une altération de la transmission des influx nerveux, entraînant soit une augmentation du tonus (hypertonie sympatho-vagale), soit d'une diminution (hypotonie sympatho-vagale).

Lors d'une première étude, nous avons examiné les effets de l'entraînement et de la compétition sur la modulation du système nerveux autonome dans une population de coureurs à pied seniors. Il s'agissait ici de faire le lien entre fatigue et indices de variabilité de la fréquence cardiaque nocturne. L'apparition d'états de fatigue pouvant majorer le risque de blessures, et/ou conduire à l'arrêt de la pratique sportive, et/ou induire des séquelles, il semblait donc très important de faire ce lien chez ces coureurs seniors. En effet, leur nombre ne cesse d'augmenter sans que l'on ne connaisse précisément les mécanismes d'adaptation autonome sous l'effet de charges d'entraînements et de compétitions dans cette population d'athlètes seniors. Cette connaissance pourrait alors être mise au service non seulement des pratiquants mais aussi des entraîneurs.

Notre second protocole avait pour objectifs de mieux comprendre les adaptations de l'activité du système nerveux autonome ainsi que la possible dysautonomie survenant avec la haute altitude, en apportant un certain nombre de mesures permettant l'exploration de la fonction autonome en hypoxie. Dans ce travail, le test orthostatique était proposé comme méthode de stimulation du SNA, car il permet de reproduire des changements de position orthostatique rapides qu'un alpiniste peut être amené à réaliser lors d'ascension. En effet, il

semble que ce soit dans les premières heures ou sur les premiers jours d'exposition à l'altitude que les mécanismes adaptatifs à ce milieu particulier se mettent en place. Toutefois, les contraintes d'ascension associées aux exigences techniques et économiques des expéditions de haute montagne sont telles que bien souvent les alpinistes réduisent au maximum les délais temporels normalement indispensables à l'organisme pour s'acclimater. De fait, il peut exister une période délicate en début d'ascension durant laquelle des dysautonomies sont constatées. Mal connues des alpinistes, ces dysautonomies peuvent être lourdes de conséquences si un sujet venait à avoir un malaise orthostatique lors d'un changement brutal de position, alors même qu'il est sur une cordée et dans un environnement hostile. La réalisation d'un test orthostatique en condition normoxique puis en hypoxie hypobare pourrait apporter aux alpinistes une information précieuse avant leur départ sur leurs capacités à s'adapter à l'altitude.

Notre troisième protocole avait pour objectif principal d'évaluer et de caractériser les altérations du fonctionnement du système nerveux autonome, chez des patientes fibromyalgiques en comparaison à des sujets contrôles lors d'un stress orthostatique, afin de vérifier la présence d'une possible dysautonomie chez ces patientes. En effet, ces patientes présentent un déconditionnement physique ainsi que de fréquents troubles de l'orthostatisme. Il convenait donc de caractériser ces altérations physiques et autonomiques pour mieux les comprendre et les prendre en charge, notamment grâce à l'activité physique, et ainsi améliorer leur qualité de vie.

Le second objectif était d'évaluer les effets de 12 semaines d'entraînement à intensité modérée sur la qualité de vie, la capacité d'exercice, la sensibilité baroréflexe et la variabilité cardiaque et tensionnelle chez des patientes fibromyalgiques. Cette procédure de réentraînement a permis de mieux cerner les adaptations physiques et autonomiques de ces

sujets sous l'effet de l'exercice régulier. De plus, nos résultats pourraient permettre de mieux cibler les exercices à préconiser à des fins thérapeutiques pour obtenir des effets bénéfiques pour la santé des fibromyalgiques.

Enfin, lors d'une quatrième étude, nous avons évalué dans un premier temps la capacité d'effort d'une population de trisomiques 21 en comparaison à une population de sujets contrôles, lors d'épreuves d'effort maximal et sous-maximal, afin de vérifier l'existence d'une dysautonomie pouvant expliquer l'incapacité à effectuer un effort de longue durée chez les trisomiques 21.

Dans un second temps, nous avons étudié les variations de l'activité du système nerveux autonome au cours de tests de stimulation spécifiques, afin de mieux comprendre la modulation autonome des trisomiques 21. En effet, il existe au sein de cette population des inadaptations cardiaques, tensionnelles et hormonales au stress, qu'il convient de préciser. Nous avons également étudié les possibles liens qui pourraient exister entre adaptation autonome au stress altérée et apparition d'une fatigue précoce et/ou d'une limitation à l'effort. Cette relation nous a permis de mieux comprendre les difficultés à effectuer une tâche physique et donc la faible adhésion des trisomiques 21 à une activité physique régulière.

Par ces quatre études, nous cherchions donc à mettre en évidence les différents patterns d'adaptations autonomiques, soit chez des sujets porteurs de pathologies, soit chez des sujets sains confrontés à des environnements particuliers, tels que la haute altitude ou l'entraînement en endurance.

tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013

# CHAPITRE I

## PRESENTATION RATIONNELLE

### DU SUJET

---

## I. Variabilité de la fréquence cardiaque : un aperçu historique

Depuis l'antiquité, les premiers médecins avaient déjà remarqué que les battements cardiaques variaient au cours de différentes activités, telle que l'activité physique. Hérophilos<sup>1</sup> a été crédité des premières descriptions concernant la fréquence cardiaque (FC), qu'il mesurait alors par une prise de pouls. Il avait déjà démontré que veines et artères étaient distinctes, les artères pulsant selon un rythme plus ou moins régulier, et qu'au sein des veines circulait plus lentement un sang noir. Ce fut probablement le premier à mesurer la fréquence cardiaque en relevant le pouls grâce à une horloge à eau ou à une clepsydre. Au 3<sup>ème</sup> siècle, le chinois Wang Shuhe (265-317) fit part dans ses écrits de la notion de variabilité du rythme de la fréquence cardiaque. Il écrit ainsi dans son ouvrage « The Pulse Classic » : « si le rythme des battements cardiaques devient aussi régulier que les frappes d'un Woodpecker ou que le bruit de la pluie sur le toit des maisons, le patient sera mort dans les 4 jours suivants ».

Ensuite, nombreux sont ceux à avoir enrichi ces connaissances sur le rythme cardiaque (Billman 2011). Cependant, il a fallu attendre 1903 pour que soit mise au point la technique de l'électrocardiographie, et l'apparition du galvanomètre à corde, pour que l'homme puisse évaluer la variabilité de son rythme cardiaque.

C'est au XX<sup>ème</sup> siècle que l'électrocardiogramme (ECG) s'impose comme outil de base pour la mesure du rythme cardiaque, et ce essentiellement pour deux raisons. Il permet d'acquérir facilement un signal en plaçant précisément des électrodes sur la peau du patient et d'enregistrer le signal électrique obtenu : cyclique et caractérisé par une succession d'ondes. La première est l'onde P qui correspond à la dépolarisation des oreillettes, suivie du complexe QRS, témoin de la dépolarisation des ventricules, et enfin, l'onde T qui correspond à la repolarisation ventriculaire.

---

<sup>1</sup> Médecin et scientifique Grec ; -350 à -280 avant Jésus Christ

D'autre part, le pic R, localisable avec une grande précision, permet une mesure de l'intervalle de temps entre deux de ces pics R (Figure 1), et donne accès au temps de révolution cardiaque. La suite des intervalles R-R, permet de connaître l'évolution du rythme cardiaque d'un patient, et sa variabilité au cours du temps.

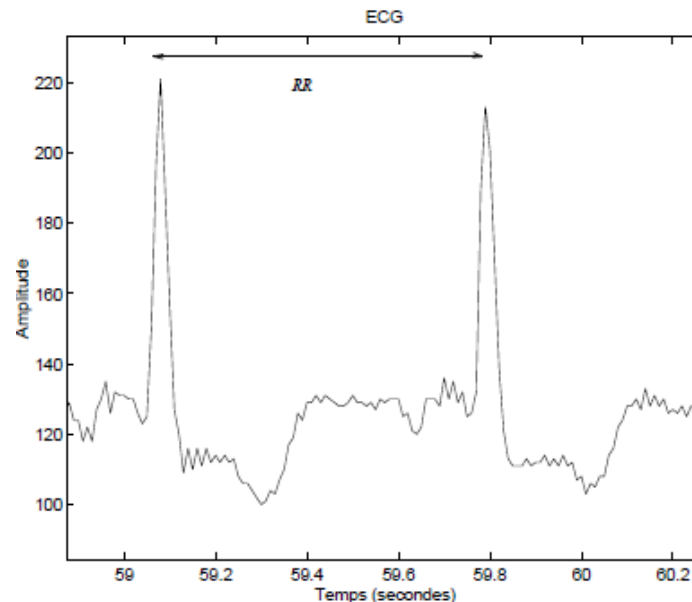


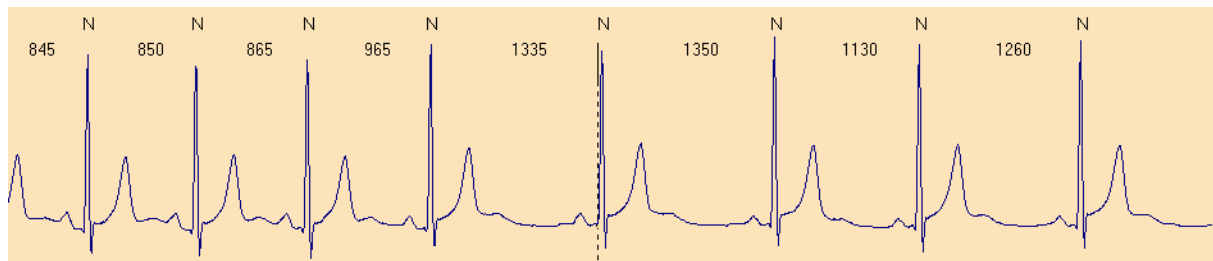
Figure 1- Intervalle R-R.

Akselrod et al. introduiront ensuite l'analyse spectrale du signal en 1981 afin d'évaluer quantitativement et qualitativement les variations battement à battement du contrôle vasculaire. Depuis le milieu des années 80, le développement d'appareils de mesure et d'analyse de plus en plus précis et faciles d'utilisation et d'accès a également été un élément déterminant dans l'augmentation de l'intérêt porté à ce sujet.

Cependant, malgré la banalisation des enregistrements ECG, l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) a connu un intérêt plutôt limité jusqu'en 1987. Cette année-là, des chercheurs américains, ont montré que la réduction de l'écart-type des temps de révolution cardiaque est un marqueur permettant de pronostiquer un risque de maladie cardiaque (Kleiger et al. 1987). Depuis, un nombre impressionnant de méthodes destinées à mesurer la variabilité du rythme cardiaque a été proposé. L'enjeu est de taille car les maladies cardio-

vasculaires sont responsables de nombreux décès chaque année à travers le monde. Pour l'ingénieur ou le physicien, l'intervalle R-R est un signal que l'on peut soumettre à des méthodes de traitement dans le but de dégager des différences entre les intervalles, et ainsi comparer cette variabilité entre sujets sains et malades.

Si les battements du cœur étaient parfaitement réguliers, l'intervalle R-R donnerait lieu à un signal constant. La Figure 2 révèle qu'il n'en est pas ainsi et que la série R-R est, à l'image d'un signal aléatoire, soumise à des fluctuations importantes.



**Figure 2- Caractère aléatoire des intervalles R-R, séparant les battements normaux (N) consécutifs chez un sujet dans des conditions de repos, en position allongé.**

Les premières méthodes utilisées par les cardiologues pour traiter cette variabilité furent les méthodes classiques de traitement du signal, tantôt temporelles (calcul de différents paramètres statistiques de position et de dispersion sur l'intervalle R-R, tel l'écart-type popularisé par Klieger), tantôt fréquentielles (distribution spectrale de l'énergie dans les basses et hautes fréquences ; TaskForce 1996). Par la suite, le développement de la théorie du chaos a introduit une série de nouveaux tests essentiellement destinés à déceler le déterminisme d'un signal et à en évaluer la complexité (reconstruction du portrait de phase, sections de Poincaré, exposants de Liapounov et entropie de Kolmogorov) (Babloyantz et Destexhe 1988).

Toutes ces techniques de traitement du signal n'ont cependant qu'une même finalité : évaluer l'activité du système nerveux autonome afin de mieux comprendre certaines pathologies ou certains processus d'adaptation au stress.



## II. Physiologie cardio-vasculaire

### II.1. Généralités

Au cours de la vie embryonnaire, le cœur commence à battre avant la mise en place de son innervation. Le premier battement cardiaque apparaît généralement vers la quatrième semaine de vie fœtale. Le myocarde est un muscle au rôle essentiel, celui de permettre au sang de circuler dans l'ensemble du réseau vasculaire dans un sens unique. Environ 8 000 litres de sang circulent ainsi en 24 heures grâce à approximativement 100 000 contractions. La pompe cardiaque permet ainsi de distribuer à toutes les cellules tous les nutriments dont elles ont besoin, tout en permettant d'éliminer les produits du métabolisme qui pourront être recyclés par d'autres organes.

### II.2. Myocarde et automatisme cardiaque

Le myocarde est un muscle constitué par les cellules cardionectrices, cardiomyocytes et cellules myo-endocriniennes.

**Les cellules cardionectrices**, composées du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire (Figure 3), montrent une activité freinée de manière quasi-constante par le tonus vagal. Le nœud sinusal est celui qui impose son rythme à tout le cœur : c'est le rythme sinusal, ou rythme normal du cœur. Ces cellules cardionectrices produisent spontanément à intervalle régulier un signal électrique qui stimule les cellules voisines : **les cardiomyocytes**. Ce sont ces cardiomyocytes qui assurent la contraction musculaire.

Le rôle du système nerveux autonome est de moduler le rythme de dépolarisation du nœud sinusal pour permettre aux cardiomyocytes de se contracter en fonction des besoins de l'organisme. Les fibres nerveuses motrices, regroupées dans le nerf vague qui est connecté au

nœud sinusal, assurent une action cardio-modératrice maintenant une fréquence cardiaque à 70-75 battements par minute, c'est le tonus vagal. Les moyens de mesurer ce tonus vagal peuvent utiliser des drogues, telle que l'atropine, des stimulations directes du nerf vague, ou encore des tests de stimulation parasymphatique (manœuvre de Valsalva).

**Les cellules myo-endocriniennes** situées essentiellement dans les oreillettes, sécrètent le facteur natriurétique atrial, qui entre en jeu dans la régulation de la pression artérielle et du volume sanguin.

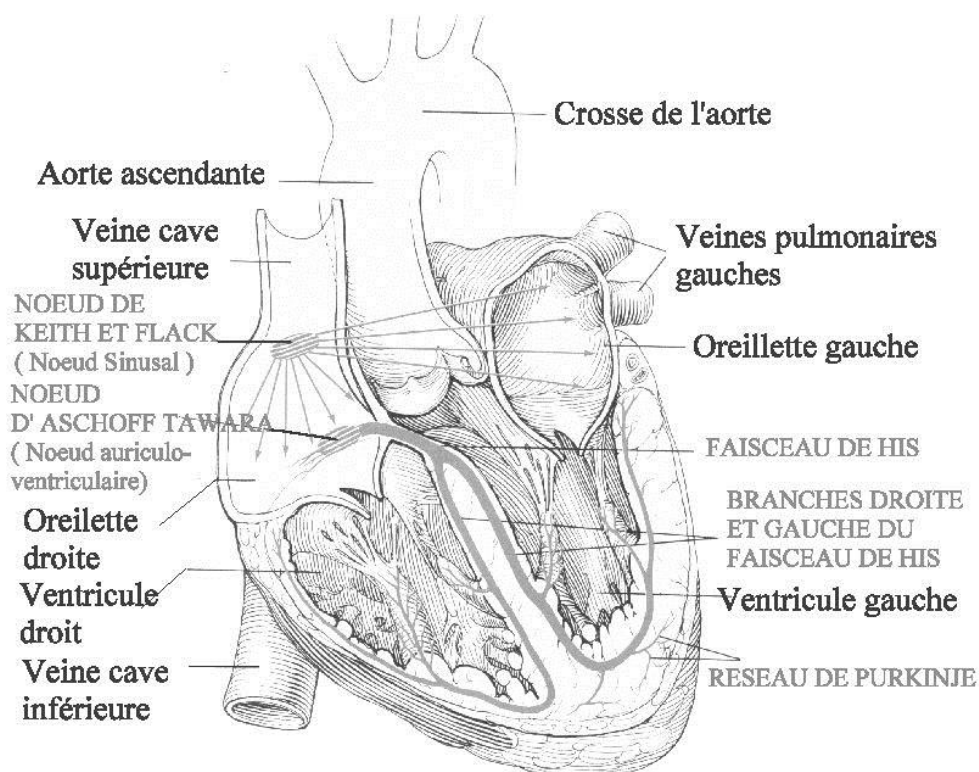


Figure 3- Schéma des innervations cardiaques.

### II.3. Le volume d'éjection systolique

Le volume de sang que le cœur éjecte à chaque contraction myocardique est appelé volume d'éjection systolique (**VES**). Au repos, il est d'environ 80 mL alors qu'à l'exercice physique il augmente jusqu'à environ 130 mL sous l'influence du système nerveux sympathique qui permet une contraction du cœur plus intense.

## II.4. Le débit cardiaque

Le débit cardiaque (**Qc**) correspond au volume de sang éjecté par le ventricule gauche (ou droit) dans l'aorte (ou l'artère pulmonaire) à chaque minute. Il se calcule par l'équation  $Qc = VES \times FC$ . Au repos, ce débit est d'environ  $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  chez l'homme adulte sain. Lorsque les besoins de l'organisme sont modifiés, comme lors d'un exercice physique, le débit cardiaque s'adapte pour répondre aux différents besoins métaboliques. Par exemple, lors d'un exercice intense, VES et FC peuvent plus doubler et donc le débit quadrupler (Laughlin 1999).

Un important facteur de régulation du Qc est la contractilité cardiaque. Celle-ci dépend notamment de la stimulation positive du système nerveux sympathique et de certaines hormones dont les catécholamines. L'action inotrope négative dépend en partie de l'inhibition du système nerveux sympathique.

## II.5. Déterminants de la pression artérielle périphérique

La pression artérielle moyenne (**PAM**) est une variable fiable pour évaluer le niveau de pression. Elle se définit comme la pression qui régnerait théoriquement dans un système dépourvu de pulsations, toutes choses étant égales par ailleurs. On peut estimer celle-ci grâce à la formule de Lian :

$$PAM = \frac{PAS + PAD \times 2}{3}$$

Pour une pression artérielle moyenne donnée, la pression artérielle systolique (**PAS**) est fonction de la compliance artérielle et des caractéristiques de l'éjection ventriculaire gauche et la pression artérielle diastolique (**PAD**) dépend des résistances vasculaires systémiques, de l'élasticité artérielle et de la durée de la diastole. La pression artérielle différentielle encore

appelée pression artérielle pulsée (**PP**) ou pouls, dépend de la différence de volume sanguin dans l'artère entre la systole et la diastole mais également de l'élasticité de l'artère. A distance du cœur, PAS et PP augmentent progressivement alors que les PAM et PAD restent constantes. Cette différence de pression s'explique essentiellement par l'âge, la taille et le tonus vasomoteur.

PAM, PAS et PAD sont également le reflet de pressions intravasculaires alors que la PP est considérée comme une pression intramurale.

L'onde de pression créée par le mouvement du sang dans les vaisseaux, distend les parois artérielles et, est perçue sous forme de pouls. Lors de variations de pression ou de composition du sang, des afférences sont envoyées au SNA permettant aux systèmes sympathique et parasympathique de réguler la vasomotricité par le biais d'hormones, *i.e.* adrénaline, noradrénaline et acétylcholine.

### **III. Le système nerveux autonome**

Le système nerveux autonome, appelé aussi système nerveux végétatif, est distribué à l'ensemble des organes du corps, assurant ainsi un vaste réseau de communication (Figure 4). Contrairement au système nerveux somatique, tenant sous sa dépendance les fonctions de la vie relationnelle, le SNA a un rôle modulateur et régulateur de la vie végétative. Il adapte finement les activités des organes, par rapport à l'environnement, tout en respectant leurs indépendances (Bannister et Mathias 1992; Appenzeller et Oribe 1997; Low 1997; Mathias 2000; Serratrice et Verschueren 2005). S'il n'est plus actif, les organes continuent de fonctionner mais leurs activités ne sont plus maintenues dans l'homéostasie et dans la réaction aux agressions (Bernard 1865; Langley 1921; Cannon 1929). Le SNA intervient entre autre dans le fonctionnement des systèmes cardio-vasculaire, respiratoire et digestif et agit sur le

métabolisme et les équilibres électrolytiques, la pression artérielle, la température corporelle...

En dépit de son appellation « autonome », il est régulé par des centres nerveux supérieurs situés dans le système nerveux central (SNC) et plus particulièrement dans l'hypothalamus et le tronc cérébral. Les effecteurs périphériques du SNA sont les tissus et organes assurant le maintien de l'homéostasie, essentiellement le myocarde, les glandes et les cellules sécrétrices. Les réactions du SNA sont rapides, de la milliseconde à la minute, elles sont diffuses dans tout l'organisme. Le SNA peut également solliciter le système nerveux somatique afin de faire ressentir des sensations, comme la soif, la faim, ou la douleur. Son atteinte entraîne un dysfonctionnement de l'organe sans un arrêt systématique car les organes possèdent une autonomie fonctionnelle que le SNA ne fait qu'adapter.

Le SNA est composé de trois sous-systèmes : sympathique, parasympathique et entérique. Au niveau d'un effecteur, il existe une multi-innervation par les sous-systèmes dont les effets se conjuguent, s'opposent ou se succèdent. Il peut exister également une innervation unique ; exclusivement sympathique au niveau de certains effecteurs, comme par exemple au niveau des vaisseaux sanguins.

### **III.1. Le système nerveux parasympathique**

Le système parasympathique assure, en collaboration avec le système sympathique, le contrôle des fonctions végétatives en condition homéostasique. Il est impliqué dans les réactions élémentaires de récupération de l'organisme. On le nomme alors système trophotrope. Lorsqu'il prédomine par rapport au système sympathique, il favorise la régénération et la constitution des réserves corporelles, la motilité et les sécrétions du système digestif, ainsi que la miction et la défécation.

Au repos, dans des conditions normales où les deux branches du SNA sont actives, le système nerveux parasympathique prédomine (Mendelowitz 1999). Chez l'homme, le tonus parasympathique est principalement assuré par l'activité du nerf vague dont les fibres préganglionnaires ont, entre autres, une destinée cardiaque. Le neurotransmetteur libéré par ces fibres est l'acétylcholine qui modère en continu l'activité du nœud sinusal, ce qui conduit à une baisse de sa fréquence de décharge mais aussi à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire.

### **III.2. Le système nerveux sympathique**

Le système sympathique est impliqué dans toutes situations d'agression ou d'alarme, de stress ou d'urgence. Sa mise en jeu s'accompagne de signes associés aux comportements de combativité, de fuite et de peur (Cannon 1932). Par ses très nombreuses innervations sur tout un ensemble de structures, le système nerveux sympathique assure une large diffusion de stimulations. Cette domination du système nerveux sympathique par rapport au parasympathique dans les situations d'alarme permet d'obtenir rapidement une accélération des rythmes cardiaque et respiratoire ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle. Ces effets sont médiés par l'action des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) libérées par le système nerveux sympathique et le cortex médullaire.

La libération de noradrénaline au niveau des terminaisons des nerfs sympathiques entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire de la fibre myocardique au sodium et au calcium. Le seuil de dépolarisation des canaux voltage-dépendants de la cellule s'en voit abaissé et une augmentation de l'excitabilité est alors observée se traduisant au niveau du nœud sinusal par une accélération de la fréquence de décharge, et au niveau du nœud auriculo-ventriculaire par une majoration de la vitesse de conduction. Ainsi, le système

nerveux sympathique met l'organisme en état d'utiliser au maximum ses ressources métaboliques. Les réactions sont globales, bruyantes et rapides pour réagir aux agressions de l'environnement. On parle alors de système ergotrope.

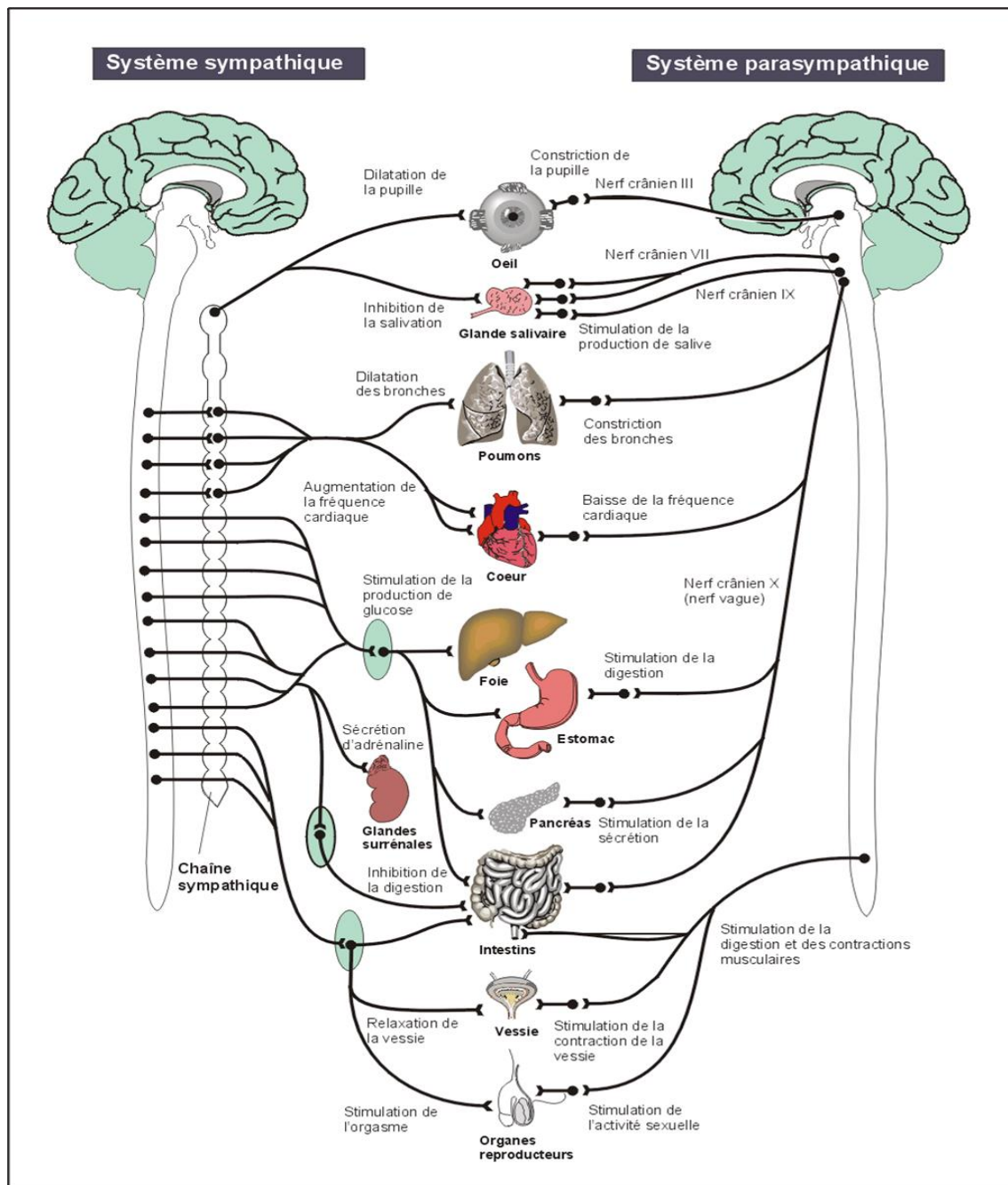


Figure 4- Schéma des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Les corps cellulaires pré-ganglionnaires du système nerveux parasympathique se trouvent essentiellement dans le tronc cérébral, où ils vont servir à constituer les VII<sup>ème</sup>, IX<sup>ème</sup> et X<sup>ème</sup> nerfs crâniens, mais également dans la moelle sacrée. Les fibres pré-ganglionnaires du nerf vague sont à destinée du cœur, des poumons et des viscères abdominaux. Les axones pré-ganglionnaires parasympathiques sont longs, allant jusqu'à proximité de l'effecteur, voire dans l'effecteur, et myélinisés. A l'opposé, les axones post-ganglionnaires sont très courts. Il existe également une multitude d'afférences parasympathiques qui viennent compléter des fibres motrices et qui ramènent un grand nombre d'influx sensoriels nécessaires à l'homéostasie.

Les centres sympathiques sont localisés entre le premier segment thoracique (T<sub>1</sub>) et le troisième segment lombaire (L<sub>3</sub>) de la moelle épinière. Leurs axones émergent au niveau des racines ventrales à chaque niveau vertébral. Pour rejoindre la chaîne sympathique para-vertébrale où s'effectue la jonction synaptique avec les neurones post-ganglionnaires. Les fibres à destinée splanchnique sont, quant à elles, constituées de fibres pré-ganglionnaires qui ne font pas relais dans la chaîne sympathique. Les fibres sympathiques post-ganglionnaires, majoritairement non-myélinisées, rejoignent les nerfs périphériques pour ensuite atteindre les organes cibles.



### III.3. Le système nerveux autonome entérique

Le système nerveux autonome entérique est la partie du SNA qui contrôle le système digestif aussi bien pour l'activité motrice (péristaltisme et vomissements) que pour les sécrétions et la vascularisation.

Dans notre étude, ce système n'étant pas évalué, nous en limitons ici volontairement l'étude.

### III.4. Régulation du système nerveux autonome

La régulation de l'activité du système nerveux autonome se fait à trois niveaux dans le SNC :

- Dans le tronc cérébral et la moelle épinière, où il permet la régulation de la respiration, de l'activité cardiaque et de la pression artérielle.
- Dans l'hypothalamus, qui influe indirectement sur le tronc cérébral et la moelle épinière. Il contient des centres qui coordonnent l'activité cardiaque et endocrinienne, la pression artérielle, la température corporelle et l'équilibre hydrique. Il possède de nombreux liens avec les aires associatives corticales et régule ainsi des réactions émotionnelles via le SNA: les expressions de la peur par exemple (palpitations, HTA, pâleur...). Il régit également la température corporelle, la régulation de la faim, les apports hydriques, le cycle veille sommeil et surtout le fonctionnement endocrinien.
- Dans le cortex cérébral, les centres corticaux influent sur le fonctionnement autonome.
  - Le thalamus: il comprend de nombreux noyaux aux fonctions spécifiques. La quasi- totalité des influx nerveux partant du cortex cérébral transitent par le

thalamus, jouant ainsi un rôle dans la sensibilité et la motricité. On pense également qu'il joue un rôle dans l'excitation corticale et la mémoire.

- L'épithalamus : son rôle reste encore mal défini. A son extrémité, se découvre la glande pinéale, sécrétant la mélatonine, semblant participer au cycle veille sommeil en concert avec les noyaux hypothalamiques.
- De plus, il existe, au niveau du cortex, une zone très particulière, située dans la partie la plus ventrale des lobes frontaux. Ce sont les aires pré - frontales 9 et 10, qui concernent les activités intellectuelles de la concentration et de la prévision, ainsi que la régulation de l'humeur (cyclothymie : dépression, euphorie). Il s'agit de territoires complexes qui sont en fait des aires associatives, abondamment reliées au lobe limbique, au thalamus et à l'hypothalamus. L'ensemble de ces structures peuvent moduler l'activité cardiaque. Par exemple, le rythme cardiaque peut s'accélérer sous le coup de la colère, des émotions, du stress par l'intermédiaire du système limbique qui gère les émotions.

#### **IV. Les systèmes de régulation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle**

La FC est régulée par le système nerveux végétatif avec un effet chronotrope positif du système nerveux sympathique ou un effet chronotrope négatif du parasymphatique.

La pression sanguine est régulée en ajustant la FC, le VES, les résistances périphériques totales et le volume sanguin. Certains mécanismes permettent une adaptation rapide face à des perturbations de l'homéostasie comme lors de la baisse de la pression sanguine au cours d'un test orthostatique (Rickards et Newman 2003) alors que d'autres systèmes agissent plus lentement afin d'assurer une régulation à long terme.

## IV.1. La régulation à court terme

### IV.1.1. Le centre cardio-vasculaire

Dans le bulbe rachidien du tronc cérébral, le centre cardio-vasculaire règle l'action chronotrope, l'action inotrope et la vasomotricité. La stimulation du système nerveux sympathique engendre la sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline qui stimulent le myocarde pour permettre une augmentation de la vitesse et de la force de contraction. Au niveau vasculaire, les catécholamines induisent une vasoconstriction. L'activation du système nerveux parasympathique provoque les effets inverses sur le myocarde mais ne rentre pas en jeu dans la vasomotricité.

L'activité vasomotrice est régulée par des influx sensitifs provenant des barorécepteurs, des chémorécepteurs et des centres cérébraux supérieurs (hypothalamus et hémisphères cérébraux) ainsi que des hormones et d'autres substances chimiques qui diffusent dans le sang (catécholamines, hormones surrénaliennes, monoxyde d'azote, par exemple).

### IV.1.2. Le baroréflexe

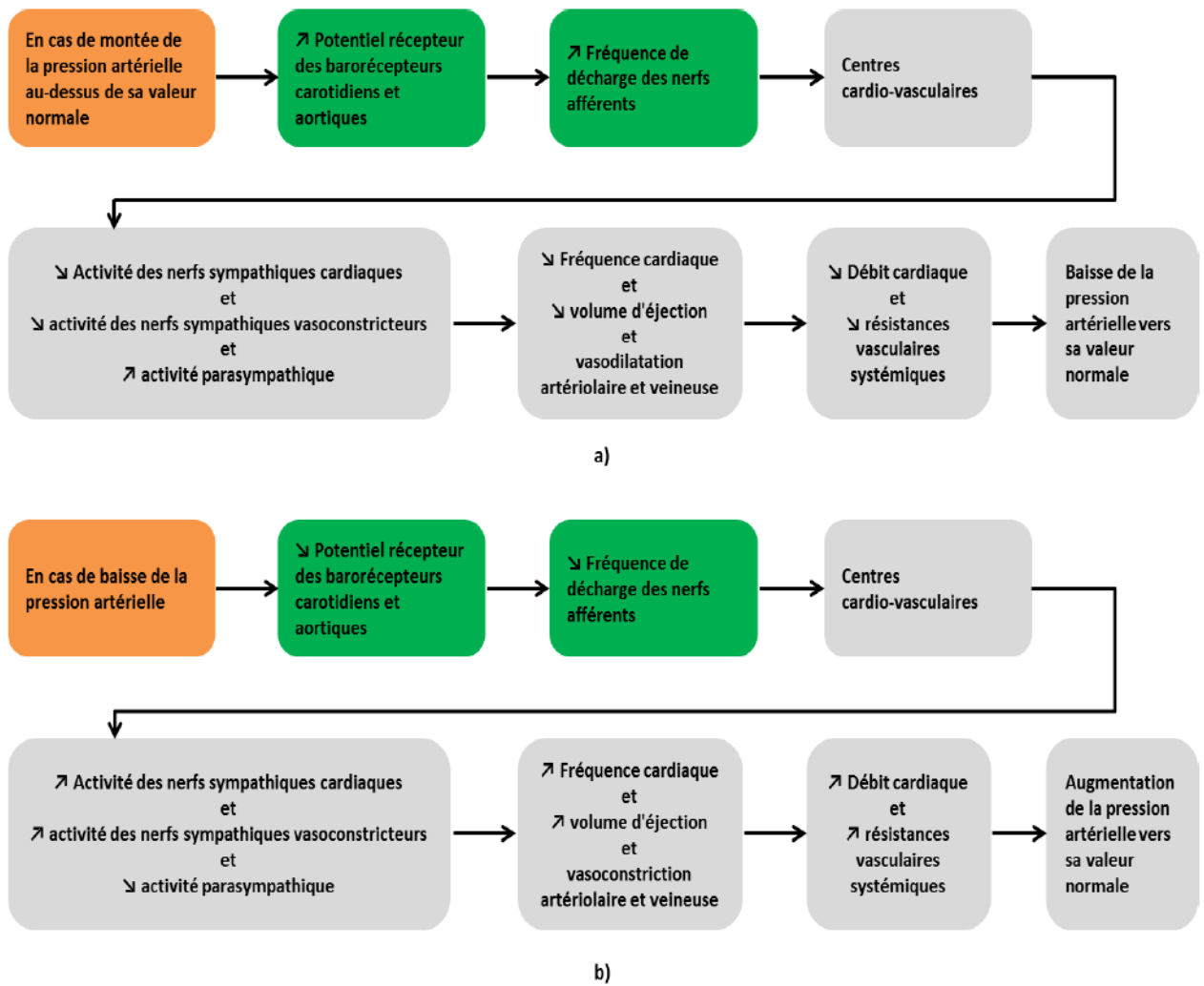
Le baroréflexe est un mécanisme de régulation à court terme de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (Figure 5). Ce système de contrôle met en jeu l'arc réflexe des barorécepteurs basse pression cardio-pulmonaires sensibles aux variations de pression auriculo-ventriculaire, mais également les barorécepteurs haute pression de la crosse aortique et de la bifurcation carotidienne (Scher et al. 1991).

À l'état basal, les nerfs afférents du baroréflexe exercent en permanence un effet cardiomodérateur et une inhibition du tonus sympathique vasomoteur. Toute augmentation ou diminution de la pression artérielle modifie le signal provenant des barorécepteurs et engendre

les ajustements nécessaires pour revenir à la valeur basale. Cela se traduit par un ajustement du tonus sympathique et du tonus vagal, où ces deux effets tendent à corriger l'anomalie tensionnelle initiale.

La sensibilité du baroréflexe est fonction de deux facteurs :

- Elle est dépendante du niveau de pression artérielle. Le baroréflexe présente un optimum d'activité, à distance de cet optimum, la sensibilité et donc l'action correctrice du baroréflexe diminuent. Cet optimum d'efficacité surviendrait 0,75 seconde avant l'apparition de l'onde (P Eckberg 1976).
- Les mécanismes nerveux prédominent dans les situations d'urgence, par opposition aux régulations hormonale et rénale, le délai de réponse du baroréflexe cardiaque vagal chez l'homme étant inférieur à 1 seconde.



**Figure 5- Boucle de régulation baroréflexe.**  
 (a) Régulation en cas de hausse de la PA. (b) Régulation en cas de baisse de la PA.

### IV.1.3. Les chémorécepteurs

Les chémorécepteurs situés au niveau de la crosse aortique, du sinus carotidien et à l'origine de l'artère occipitale, n'interviennent principalement qu'en cas d'hypoxie ou d'hypercapnie importante. Ils permettent de réguler la  $PaO_2$ , la  $PaCO_2$  ainsi que le pH *via* une activation du système nerveux sympathique ou parasympathique selon le cas. Les valeurs de PA sont alors normalisées de façon indirecte, grâce au couplage cardio-ventilatoire.

#### **IV.1.4. Le réflexe à l'ischémie cérébrale**

Le réflexe à l'ischémie cérébrale n'est mis en jeu que lors d'une insuffisance circulatoire aiguë *via* l'activation des chémorécepteurs et de barorécepteurs, dont le rôle est de maintenir une perfusion cérébrale suffisante. Il n'est activé que pour des pressions inférieures à 40 mm Hg et engendre une activation intense du système nerveux sympathique avec une stimulation directe des centres nerveux vasomoteurs, pour tenter de ramener le plus rapidement possible les valeurs de PA vers la normale.

#### **IV.2. La régulation hormonale, système de régulation à long terme**

La pression sanguine et la FC sont régulées par la mise en jeu de différentes hormones agissant sur le cœur, les vaisseaux ou le volume sanguin total.

##### **IV.2.1. Adrénaline et Noradrénaline**

La glande médullosurrénale sécrète de l'adrénaline et de la noradrénaline dans des proportions estimées respectivement à 90 et 10%. Ces pourcentages de sécrétion des catécholamines sont inversés au niveau des fibres nerveuses sympathiques. Ainsi, cette glande mime l'action d'un ganglion sympathique en sécrétant ces neuro-hormones dans le sang sous l'effet de la stimulation des fibres pré-ganglionnaires du SNC. Elles répondent à des stimuli de stress comme la douleur, les températures extrêmes, l'hypoxie, l'hypotension, *etc.* Cette libération de catécholamines agit sur les récepteurs adrénergiques périphériques avec des effets inotropes et chronotropes sur le cœur, une redistribution du débit sanguin, une vasoconstriction selon les organes et les muscles concernés, et permet la libération d'énergie par une stimulation de la glycolyse et de la lipolyse. Ces mécanismes favorisent des ajustements fins, situation par situation et organe par organe, et assurent ainsi le maintien de

la glycémie stable, afin d'éviter l'apparition d'une hypoglycémie qui serait très délétère dans une situation de stress.

#### **IV.2.2. L'hormone antidiurétique**

L'hormone antidiurétique, sécrétée par l'hypothalamus lors d'une diminution importante de la pression, provoque une vasoconstriction et une réabsorption d'eau, augmentant ainsi la PAS (Nabel et al. 1987). La boucle baroréflexe représente le principal mécanisme non osmotique de sécrétion de l'hormone antidiurétique, fonction des conditions de remplissage des ventricules et oreillettes. Ce mécanisme est dénommé réflexe de Henry-Bauer, et s'avère donc fondamental dans les régulations tensionnelles et volémiques.

#### **IV.2.3. Le système rénine-angiotensine-aldostérone**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. C'est un système hormonal localisé dans le rein, servant à préserver l'homéostasie hydrosodée qui est essentielle au maintien d'une pression artérielle stable.

En cas de baisse de pression dans l'artère rénale ou d'une stimulation des cellules juxta-glomérulaires par le système nerveux sympathique, la rénine est sécrétée au niveau rénal (Rang et al. 2007). Après une série de réactions, on aboutit à la formation d'angiotensine II qui permet une vasoconstriction intense et stimule la sécrétion d'aldostérone, entraînant une réabsorption d'eau et de sodium et donc une augmentation de la PAS. La sécrétion de rénine est également amplifiée par la sécrétion catécholaminergique (récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques).

Grâce à ces différents systèmes de régulation, il existe un maintien de l'homéostasie cardio-vasculaire. Cependant si un seul de ces systèmes se trouve déséquilibré, c'est toute cette homéostasie qui est fragilisée et une dysautonomie peut alors être observée.

## **V. Les méthodes d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome pour le diagnostic de dysautonomie**

### **V.1. Mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque**

Depuis les années 1960, différentes méthodes d'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque se sont développées, parmi lesquelles nous pouvons retenir les méthodes temporelles et les méthodes spectrales (Kay et Marple 1981). Un dispositif d'enregistrement de la fréquence cardiaque battement à battement permet l'acquisition d'un signal par impédancemétrie de surface à l'aide d'un capteur spécifique et d'électrodes placées sur la cage thoracique. En 2007, Cassirame et al. ont évalué la précision du cardiofréquencemètre Polar RS 800<sup>®</sup> par rapport à un système de référence lors d'un test d'orthostatisme. Il s'est ainsi avéré que les enregistrements d'intervalles R-R par Polar RS 800<sup>®</sup> sont d'une grande qualité, permettant des analyses fiables. Cependant il faut respecter le principe selon lequel le signal doit être stationnaire (TaskForce 1996), c'est-à-dire que les enregistrements doivent être réalisés dans des conditions neutres de lumière, de température et de bruit.



## **V.2. Les limites et recommandations concernant l'utilisation de la VFC**

### **V.2.1. Les facteurs confondants d'ordre méthodologique**

L'activité du système nerveux autonome, évaluée par le biais de la variabilité cardiaque, est déterminée par divers facteurs propres à chaque individu, tels que l'âge, le sexe ou le niveau d'activité physique. Cependant, quand il s'agit d'étudier les effets de ces facteurs, il est important de s'assurer de la validité des enregistrements, et de maîtriser certains facteurs confondants susceptibles de fausser l'évaluation de l'activité autonome. Parmi ces différents facteurs, notons les facteurs d'ordre méthodologique inhérents à l'analyse des données, et les facteurs d'ordre psychologique ou physiologique qui peuvent masquer ou confondre les effets des facteurs d'influence étudiés.

#### ***V.2.1.1. La respiration***

L'influence de la respiration sur la variabilité cardiaque est largement documentée (Brown et al. 1993; Sanderson et al. 1996; Bernardi et al. 2001; Van De Borne et al. 2001). Il a ainsi été montré que la respiration, par diverses influences d'origine centrales et périphériques, peut modifier considérablement la fréquence cardiaque. L'inspiration est accompagnée d'une tachycardie, et l'expiration, d'une bradycardie (Brown et al. 1993; Bernardi et al. 2001). Ce phénomène, appelé arythmie sinusale respiratoire, s'objective sur le tachogramme issu de la transformée de Fourier, par un pic marqué dans les hautes fréquences. Cette densité de puissance spectrale de la fréquence cardiaque liée directement au phénomène respiratoire est associée à l'activité parasympathique (Brown et al. 1993). En effet, toutes modifications de fréquence respiratoire ou de volume courant s'accompagne de modifications des indices liés à la composante rapide de variabilité cardiaque (Brown et al. 1993; Sanderson et al. 1996;

Bernardi et al. 2001; Van De Borne et al. 2001). Il a ainsi été avancé que la prise en compte de la fréquence respiratoire lors de l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque était primordiale (Brown et al. 1993). L'arythmie respiratoire sinusale, en tant qu'interaction physiologique entre respiration et circulation, consiste en une modulation respiratoire de la variabilité cardiaque en synchronie avec la respiration (la durée des intervalles R-R diminue pendant l'inspiration et augmente pendant l'expiration). Cette synchronisation apparaît dans la bande de haute fréquence (0,15 - 0,4 Hz) obtenue à l'aide de l'analyse spectrale des intervalles R-R, ou de façon plus appropriée, comme un pic à la fréquence respiratoire. Il est supposé que l'arythmie respiratoire sinusale est uniquement contrôlée par le nerf vague. Comme la magnitude de l'arythmie respiratoire sinusale est atténuée avec la suppression progressive de l'activité cardiaque vagale et abolie par un blocage vagal à l'aide l'atropine, celle-ci a été proposée comme un index quantitatif de la fonction cardiaque vagale (Akselrod et al. 1981; Pomeranz et al. 1985; Hayano et Yasuma 2003).

Ensuite, la fréquence cardiaque est déterminée par le nœud sinusal, agissant comme un pacemaker, et par la balance entre les activités cardiaques sympathique et vagale sur le nœud sinusal. L'activité du nerf vague cardiaque est modulée par la respiration, et ainsi l'activité du nœud sinusal est secondairement modulée par le rythme respiratoire. Chez les mammifères, l'arythmie respiratoire sinusale est générée par 2 mécanismes importants : la modulation directe des neurones préganglionnaires cardiaques vagues par la commande respiratoire centrale ; et l'inhibition de l'activité cardiaque vagale efférente par l'augmentation volumique des poumons (Daly 1986; Shykoff et al. 1991; Horner et al. 1995). En ce qui concerne les fibres efférentes cardiaques vagues, elles sont principalement activées pendant l'expiration, et cette activité est maintenue même après section du nerf vague (Jewett 1964; Kunze 1972). Les fibres vagues efférentes sont également plus excitées durant l'expiration par stimulation des chémorécepteurs et barorécepteurs artériels (Katona et al. 1970; Davidson et al. 1976). Ainsi,

la modulation respiratoire pourrait être contrôlée par les réflexes excitateurs des neurones préganglionnaires.

Durant l'inspiration, l'arrivée d'un potentiel postsynaptique inhibiteur diminue le seuil d'excitation des neurones en créant une hyperpolarisation de la membrane des neurones préganglionnaires cardiaques vagues (Gilbey et al. 1984). L'augmentation volumique des poumons inhibe l'activité vagale cardiaque efférente et induit la tachycardie par stimulation des fibres C afférentes pulmonaires.

L'arythmie respiratoire sinusale est observable par l'analyse de l'amplitude de la composante spectrale de 0,15 à 0,8 Hz du tachogramme et est plus marquée chez l'enfant que chez des personnes âgées (Hrushesky et al. 1984). Elle est également plus importante durant le sommeil calme (Huikuri et al. 1994; Vanoli et al. 1995). Par ailleurs, l'arythmie respiratoire sinusale est plus importante chez les athlètes (Dixon et al. 1992), réduite chez les individus souffrant d'une arythmie ou d'un problème cardiopulmonaire

Au repos, chez certaines personnes, et plus particulièrement chez les sportifs susceptibles de présenter des fréquences respiratoires inférieures à 9 cycles.min<sup>-1</sup> (soit <0,15 Hz, limite inférieure des hautes fréquences), l'influence respiratoire sur les indices de l'activité vagale risque de « contaminer » la densité de puissance spectrale dans les basses fréquences, entraînant une sous-estimation de l'activité parasympathique des sujets (Strano et al. 1998). Dans le même ordre d'idée, la respiration présente également une variabilité (Davis et Stagg 1975; Tobin et al. 1988). Même sur une période courte de 5 minutes, un nombre non négligeable de cycles respiratoires peuvent survenir en dehors des plages de fréquences comprises entre 9 et 25 cycles.min<sup>-1</sup> (soit <0,15 et >0,40 Hz), et participer à la sous-estimation de l'activité parasympathique et/ou à la surestimation de l'activité sympathique. Afin de normaliser et de recentrer la fréquence respiratoire autour d'un pic de fréquence se situant dans la bande de fréquence liée à l'activité vagale, de nombreux auteurs ont eu recours au

contrôle de la respiration à des fréquences allant de 10 à 15 Hz en imposant une cadence à l'aide d'un métronome (Brown et al. 1993; Cowan 1995; Patwardhan et al. 1995; Strano et al. 1998; Bernardi et al. 2001; Patwardhan et al. 2001; Van De Borne et al. 2001). Au cas où un nombre non négligeable de cycles respiratoires était observé, une correction peut être faite (précisée en annexes). Cependant, ce contrôle a des effets collatéraux, et s'accompagne parfois d'un inconfort et d'un stress, responsable également d'une diminution des HF et donc d'une sous-estimation de l'activité parasympathique (Patwardhan et al. 1995). Avec une fréquence respiratoire contrôlée identique à la fréquence spontanée, certains auteurs ont parfois trouvé des différences entre respiration imposée et respiration libre (Patwardhan et al. 1995), alors que d'autres n'ont pas observé ce résultat (Bloomfield et al. 2001). Lors du sommeil à ondes lentes qui présente spontanément une respiration très régulière, la variabilité respiratoire est très faible, très concentrée autour d'un pic central de fréquence. Lors d'une respiration contrôlée, mais sans pour autant impliquer une attention psychologique susceptible de stresser le sujet, il peut y avoir un effet de la tâche qui sera d'autant plus important si les contraintes imposées pour contrôler sa ventilation sont importantes. Ainsi, le sommeil à ondes lentes paraît constituer une condition optimale d'analyse, puisqu'il présente à la fois des caractéristiques respiratoires adéquates et un état psychologique préservé de tout stress ou d'inconfort (Buchheit et al. 2004b; Brandenberger et al. 2005). En sommeil calme, le tracé ECG est stationnaire, et le spectre ne comporte que très peu de VLF (Brandenberger et al. 2003). De plus, les sujets lors du sommeil à ondes lentes présentent un tonus musculaire très faible, prévenant tout mouvement perturbateur. Enfin, le sommeil constitue une période de calme dépourvue de toutes perturbations extérieures, ce qui permet de s'assurer que le signal enregistré reflète réellement l'activité autonome du sujet en condition basale, et non la régulation neurovégétative en réponse à divers stimuli incontrôlables comme cela peut être le cas lors de la veille si les conditions ne sont pas attentivement standardisées.

Pour cette raison, lors de nos analyses de VFC sur les enregistrements nocturnes, nous repérons la première phase de sommeil lent sur laquelle l'analyse de VFC sera faite (protocoles activité physique du senior et TREFHOR).

Parmi les facteurs pouvant encore influencer l'analyse de la variabilité cardiaque, ceux susceptibles de perturber la stationnarité du signal sont à prendre en compte prioritairement. A l'exercice, il n'est possible d'approcher une stationnarité et une stabilité de la fréquence cardiaque que dans certaines conditions, comme la nature sous-maximale de l'effort et la durée de plus de 5 minutes des paliers (permettant aux ajustements physiologiques et métaboliques de se stabiliser). Malgré cela, il est difficile de s'affranchir totalement d'une légère dérive de la fréquence cardiaque à l'effort, qui se caractérise par une importante densité spectrale dans les très basses fréquences (VLF, jusqu'à 70% du spectre), ce qui écrase la représentation spectrale des autres bandes de fréquence, et pourrait en partie expliquer l'évolution paradoxale des indices de variabilité liés à l'activité vagale notée à l'effort, et à l'influence de la ventilation (Buchheit 2004; Pichon et al. 2004).

Au repos, lors des périodes d'éveil en matinée, la stationnarité de l'ECG est également propos à discussion. D'une part, des éventuels mouvements parasites du sujet peuvent perturber le signal et induire une hausse de fréquence cardiaque soudaine, tout comme des paroles, des pensées ou des événements environnementaux (bruit, odeur, température, lumière...), conduisant ainsi à une estimation faussée de l'activité autonome dans ces conditions basales. D'autre part, à l'éveil, le spectre de fréquence cardiaque peut comprendre aussi une part importante de très basses fréquences (VLF), dont la signification est encore aujourd'hui mal connue, même si on l'assimile très probablement aux régulations thermiques et du système rénine-angiotensine (Akselrod et al. 1981; Parati et al. 1995).

### V.3. La méthode du domaine temporel

Méthode la plus ancienne, elle consiste à déterminer la FC à tout instant  $t$ . Chaque complexe QRS sera déterminé et permettra d'isoler les intervalles R-R successifs (ou normal to normal, NN ; Figure 6). Plusieurs données sont ensuite calculées selon les orientations cliniques (moyenne des intervalles R-R, moyenne du rythme cardiaque, *etc...*). Cette méthode temporelle ne permet pas de différencier spécifiquement les actions modulateurs des deux branches sympathique et parasympathique. Cependant elle rend globalement compte de la variabilité totale du SNA, principalement sous la dépendance du système parasympathique. Elle doit être complétée par des méthodes plus fines, pour estimer la modulation sympathique.

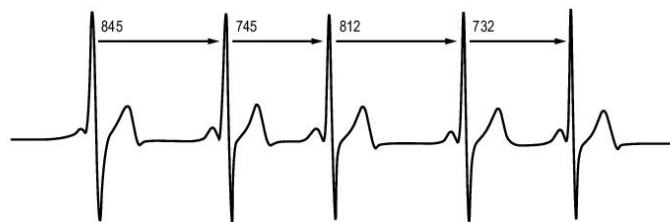


Figure 6- Représentation de la variabilité des intervalles R-R.

### V.4. Les méthodes du domaine fréquentiel et les composants spectraux

L'analyse spectrale est une méthode mathématique permettant de déceler les différentes oscillations d'un rythme. Elle renseigne sur la distribution des ondes en fonction de leur fréquence. Cette décomposition de la variation totale des séries de données en composantes fréquentielles peut être représentée sous la forme d'une densité spectrale en fonction de la fréquence. La puissance spectrale dans une bande de fréquence donnée peut être quantifiée en intégrant l'aire sous la courbe. L'analyse de la densité de puissance spectrale indique

comment cette puissance est distribuée en fonction de la fréquence des oscillations du signal étudié.

Les deux méthodes d'analyse spectrale les plus communément employées pour l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque à court terme sont les transformées rapides de Fourier et la méthode autorégressive qui sont respectivement non-paramétriques et paramétriques. D'autres méthodes (ondelettes, de mesure de l'entropie, Detrended Fluctuation Analysis, *etc...*) permettent également d'étudier des signaux non-stationnaires comme cela peut être le cas à l'exercice et rendent compte de la complexité et des signaux.

Les méthodes non-paramétriques telle que la transformée de Fourier sont simples et rapides d'utilisation. Les méthodes paramétriques ont l'avantage de pouvoir être réalisées sur de petits échantillons, de distinguer des bandes de fréquence non-prédéterminées et de permettre un calcul automatique des composantes de basse et de haute fréquence ainsi que leurs fréquences centrales. Le principal problème des méthodes paramétriques consiste à vérifier que l'ordre (ou niveau de complexité) de l'algorithme choisi est approprié.

Dans leur travail publié en 1997, Berntson et al. font le point des avantages et inconvénients de ces méthodes d'analyses spectrales, en référence à des travaux très souvent utilisés dans les articles publiés. Ainsi, la transformée de Fourier décrite initialement par Akselrod et al. (1985) repose sur les principes que les séries temporelles représentent des composantes déterminées, où toutes les données sont incluent dans l'analyse. Dans les analyses autorégressives paramétriques, rapportées en particulier par l'équipe de Pagani et al. (1986) les données temporelles sont analysées pour en extraire le meilleur des modèles. De celui-ci, un certain nombre de pics est dérivé et un spectre est finalisé, qui exclut donc « tous les bruits ».

Quand il n'y a pas de raison d'avoir des enregistrements qui auraient été perturbés par des fréquences oscillatoires diverses, la transformée de Fourier est optimale, à *contrario*, quand

un rythme oscillatoire est suspecté à une fréquence discrète (0,1Hz), ou quand le nombre de données est bas, l'analyse autorégressive est préférée.

Il faut souligner que les indices du domaine fréquentiel ne correspondent pas à une mesure générale du tonus sympathique et/ou parasympathique. Elles correspondent aux fluctuations des stimuli végétatifs sur le cœur, plutôt qu'au niveau moyen de ces stimuli (Persson et al. 1992; Malik et Camm 1993; TaskForce 1996). Il se peut donc, par exemple, que le niveau moyen du tonus parasympathique augmente après un entraînement en endurance, mais que ce ne soit pas détectable par l'analyse de la variabilité R-R effectuée (Boutcher et Stein 1995). Sleight et al. (1995) ont avancé que l'utilisation de l'analyse spectrale des variables circulatoires renseigne plus sur le gain, la sensibilité baroréflexe que sur le tonus spécifique des composantes parasympathique ou sympathique. Cela expliquerait pourquoi on ne trouve pas toujours une augmentation de la composante sympathique avec l'analyse spectrale alors que cette augmentation semble avérée (exercice, pathologie cardiaque). Le type de méthode utilisée (autorégressive, transformée de Fourier, *etc...*) peut aussi être à l'origine de ces différences (Cowan et al. 1992; Clayton et al. 1997; Chemla et al. 2005), et la grande diversité des méthodes employées dans les différentes publications rendent parfois complexes les interprétations.

## **V.5. Les méthodes de mesure de la variabilité de la pression artérielle**

Afin de mesurer les différentes variables tensionnelles, nous utilisons un système d'enregistrement en continu (BMEYE B.V., Amsterdam, Pays-Bas) utilisant la technologie FINAPRES (FINger Arterial PRESure ou pression artérielle au doigt). C'est un photopléthysmographe qui permet la mesure non invasive de la PA en continue, battement par battement, au niveau du doigt. La technique mise en œuvre dans cet appareil a été développée par le physiologiste tchèque Jan Penaz (Penaz 1973) et utilise les critères physiologiques de



Karel Wesseling (Wesseling et al. 1985). Diverses études ont prouvé la fiabilité du FINAPRES dans des conditions standards (Drouin et al. 1997; Omboni et al. 1999).

La méthode de Peñáz consiste à maintenir les artères du doigt à un diamètre fixe malgré les changements intra-artériels de pression, et cela en appliquant une pression externe par l'intermédiaire d'un mini-brassard gonflable placé autour du doigt. Le diamètre auquel les artères du doigt sont maintenues est déterminé à partir d'un pléthysmographe infrarouge, situé au niveau du mini-brassard gonflable et doté d'un émetteur-récepteur optique, telle que la pression transmurale soit nulle et la pression intra-artérielle soit identique à celle du mini-brassard, en forme, en amplitude et à tout instant. Le principe de mesure par pléthysmographie repose sur les propriétés d'absorption et de diffusion de la lumière par le sang.

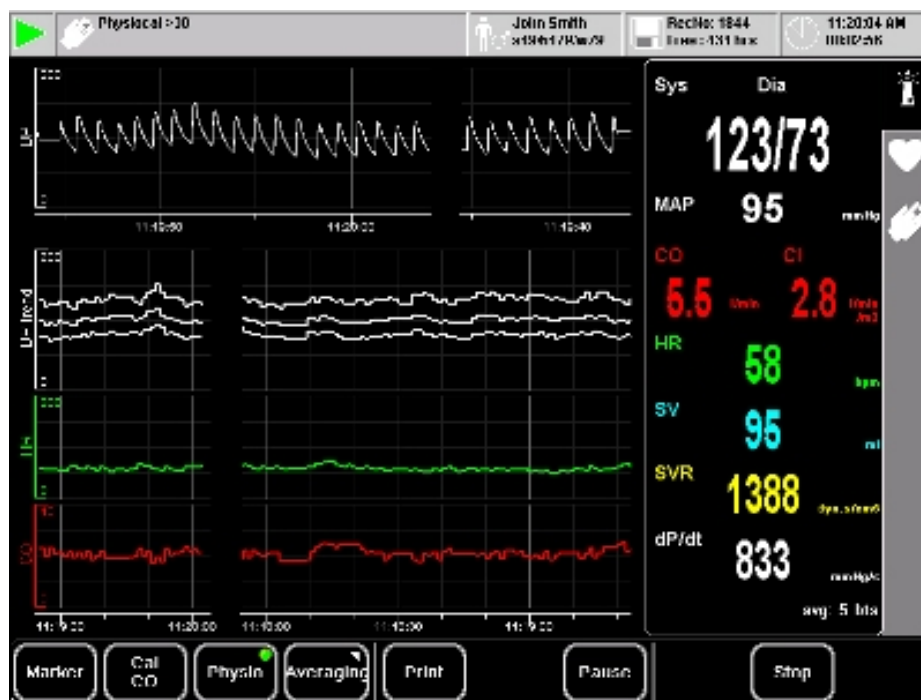


Le dispositif comprend également une valve électrique, un circuit de contrôle électronique ainsi qu'un amplificateur différentiel dont les entrées sont le signal issu du pléthysmographe et une valeur de référence appelée servo-référence. L'ajustement de cette dernière peut s'effectuer manuellement ou automatiquement (Wesseling et al. 1985). Le signal issu de l'amplificateur est interprété par un régulateur ayant pour rôle de commander la valve électrique, permettant ainsi d'ajuster la pression fournie au mini-brassard gonflable. Enfin, un

transducteur de pression connecté à la sortie de la valve électrique permet de visualiser la courbe de pression.

Un dispositif complémentaire permet de compenser les variations de pression dues aux variations de hauteurs relatives du site de mesure (par exemple la différence de hauteur entre le niveau du cœur et le niveau du doigt sur lequel est posée la manchette de mesure) pendant toute la durée de la mesure.

Cette technique FINAPRES permettant un enregistrement continu de la PA a rendu possible l'étude de la variabilité de la tension artérielle (VTA) à long terme mais aussi l'étude de la variabilité à court terme non permise par les méthodes d'enregistrement non continu (Parati et al. 2003).



L'analyse de la VTA se fait à la fois dans le domaine temporel mais aussi dans le domaine spectral (Lantelme et al. 2002a) avec une fiabilité, et une reproductibilité reconnues (Sipkens et al. 2011).

## V.6. Evaluation de la sensibilité baroréflexe

Les méthodes d'enregistrement continu de la VFC et de la VTA présentent l'avantage de pouvoir disposer par calcul mathématique de la sensibilité baroréflexe, reflet des adaptations mises en place par la boucle baroréflexe en réponse à différentes stimulations.

La sensibilité du baroréflexe, dépendante du niveau de pression artérielle, correspond à la pente du rapport des modifications de l'intervalle R-R du rythme cardiaque et des modifications de la PA, et est exprimée en ms/mm Hg. Elle est inversement proportionnelle à la variabilité de la PA, directement proportionnelle à la variabilité sinusale du rythme cardiaque (Parati et al. 1998; Lantelme et al. 2002a; Du et al. 2003) et s'adapte aux situations de la vie courante pour permettre le maintien de l'homéostasie. Cependant le baroréflexe a un optimum d'activité et à distance de cet optimum la sensibilité et donc l'action correctrice du baroréflexe diminuent, pouvant provoquer un déséquilibre (Souza Neto et al. 2003).

## VI. Les outils de mesure de la fréquence cardiaque

Les outils de mesure actuels de la VFC reposent essentiellement sur le Holter et le cardiofréquencemètre, dispositifs de mesure qui ont été mis au point au fil des années grâce à l'amélioration technologique des moyens d'enregistrement de FC.

### VI.1. L'électrocardiographie classique

Pour un ECG classique, dix à douze électrodes sont placées à la surface de la peau, autour du cœur. Le principe repose sur l'obtention d'une différence de potentiel entre les électrodes afin de pouvoir enregistrer l'activité cardiaque. Douze dérivations sont ainsi déterminées. Néanmoins, l'électrocardiographie classique n'est capable de recueillir que les potentiels électriques créés par l'activation du myocarde auriculaire et ventriculaire. Le nœud sinusal, le

nœud atrio-ventriculaire, le faisceau de His et ses branches restent muets sur le tracé standard, les potentiels qu'ils engendrent sont de trop faible amplitude pour être enregistrés.

## **VI.2. L'électrocardiographie à haute amplification**

En vue de palier aux inconvénients de l'électrocardiographie classique, les méthodes d'électrocardiographie à haute amplification se sont développées. Cette méthode d'enregistrement permet de recueillir des événements électriques de haute fréquence, et de très basse amplitude, de l'ordre de quelques microvolts, à la fin du complexe QRS, appelés potentiels tardifs (Breithardt et al. 1991). L'analyse des tracés à haute amplification peut être faite dans le domaine fréquentiel par une transformée de Fourier. En 1981, Akselrod et al. ont introduit l'analyse du spectre de puissance des variations de la fréquence cardiaque pour évaluer le contrôle cardio-vasculaire inter-battement. L'analyse du domaine fréquentiel a contribué à la compréhension des mécanismes autonomiques sous-jacents et aux fluctuations des intervalles R-R du tracé électro-cardiographique.

## **VI.3. L'électrocardiographie Holter**

Premier système d'enregistrement continu de la fréquence cardiaque sur bande magnétique, l'ECG Holter, ou enregistrement ECG ambulatoire de longue durée, fut mis au point par Norman J. Holter dans les années 1960 pour permettre un enregistrement ambulatoire de 24h (soit approximativement 100 000 battements cardiaques).

L'enregistrement Holter permet d'observer les variations de la fréquence cardiaque au cours d'une journée, mais aussi toutes les variations nycthémérales, physiologiques ou non. Les informations recueillies par cette méthode permettent d'apprécier très facilement les

modifications de la fréquence cardiaque induites par un traitement médicamenteux ou par certains états pathologiques.

Depuis la mise au point des techniques modernes non invasives comme la méthode d'enregistrement Holter, les méthodes invasives (par voie sanglante ou exploration électro-physiologique endo-cavitaire) ne sont quasiment plus utilisées chez l'homme.

#### **VI.4. Les cardiofréquencemètres**

L'usage des cardiofréquencemètres de troisième génération s'est étendu aux domaines sportifs, médicaux et à la recherche (Boudet et Chamoux 2001), afin notamment d'évaluer les effets de l'entraînement (Mourot et al. 2004b; Kinnunen et al. 2006), de détecter et prévenir l'apparition du surentraînement (TaskForce 1996; Hedelin et al. 2000; Pichot et al. 2002; Baumert et al. 2006; Hynynen et al. 2006; Cottin et al. 2007), ou d'estimer les seuils ventilatoires (Radespiel-Troger et al. 2003; Gamelin et al. 2006). Ces dispositifs d'enregistrement de la fréquence cardiaque battement à battement permettent l'acquisition d'un signal par impédancemétrie de surface à l'aide d'un capteur spécifique et d'électrodes placées sur la cage thoracique. Pour Cassirame et al. (2007), la précision des cardiofréquencemètres Polar RS800<sup>®2</sup> est considérée comme très bonne, permettant d'obtenir un tachogramme d'excellente qualité avec un nombre d'artefacts limités.

#### **VI.5. VFC et activité physique**

La variabilité de la fréquence cardiaque est sensible aux variations d'activité physique et d'aptitude aérobie (Lu et Kuo 2003; Buchheit et al. 2004c; Hansen et al. 2004; Buchheit et al. 2005). De fait, si après une période d'entraînement en aérobie les sujets présentent une capacité aérobie plus importante, avec une augmentation du  $VO_{2max}$ , l'activité

---

<sup>2</sup> Les cardiofréquencemètres Polar RS800<sup>®</sup> sont ceux que nous avons utilisés tout au long de ma thèse.

parasympathique est plus élevée comme en témoignent les indices de VFC (Hansen et al. 2004). Dans le même sens, Mourot et al. (2005) ont montré qu'après 6 semaines d'entraînement en endurance, la FC diminuait et la VFC augmentait, avec une majoration de la puissance totale, des bandes spectrales LF et HF, des variables SDNN et RMSSD au niveau temporel. Pour un effort donné, la réponse de FC est moins prononcée qu'avant la période d'entraînement, supposant une plus forte influence du système nerveux parasympathique sur cette variable. Cette augmentation générale de l'activité parasympathique au niveau du nœud sinusal est également significative lors de la récupération suite à un exercice physique en endurance sur cycloergomètre.

Les modifications isolées à court et à long terme de l'activité du SNA avec l'activité sportive sont corrélées avec des changements des performances physiques de telle sorte qu'elles constituent les bases de la théorie du surentraînement (Fry et al. 1991; Lehmann et al. 1998), et contribueraient à l'évolution des capacités de travail aérobie au niveau central et périphérique (Hedelin et al. 2001). Kiviniemi et al. (2007) ont montré que l'aptitude cardio-respiratoire pourrait être efficacement améliorée par l'entraînement en endurance en utilisant quotidiennement la VFC pour la prescription des exercices et la gestion des charges d'entraînement. Une intensité d'entraînement plus faible, quand les indices vagues de VFC diminuent, pourrait être bénéfique pour obtenir une réponse optimale à l'entraînement en endurance.

## **VII. Les dysautonomies**

Les différentes méthodes d'analyse de l'activité du SNA exposées ci-dessus sont utilisées afin d'évaluer les adaptations du SNA dans différentes situations expérimentales, ou dans diverses pathologies pour lesquelles l'existence d'une dysautonomie a été évoquée.

La dysautonomie correspond au fonctionnement anormal du système nerveux autonome. Ses expressions sont variées, avec parfois le système nerveux parasympathique qui montre une activité effondrée (*e.g.* la trisomie 21) et d'autres fois, c'est l'activité sympathique qui est surexprimée (*e.g.* la période post-compétition chez le sportif). Plus généralement, c'est l'activité anormale de la branche sympathique qui produit les symptômes les plus marquants en cas de dysautonomie, et où, l'hypotension orthostatique est le signe d'appel majeur qui conduit les patients à consulter. Toutefois, d'autres symptômes comme une dysfonction urinaire, sexuelle, rénale ou encore une anhydrose, conduisent à des troubles de la vie quotidienne. Les causes de dysautonomie étant nombreuses et variées (dysautonomie familiale, hypotension orthostatique idiopathique, atrophie systémique multiple, atteintes du système nerveux central, diabète, maladies métaboliques, prise de drogues, *etc...*), cette dysfonction peut donc s'exprimer de différentes façons.

Certains auteurs ont toutefois remis en cause l'utilisation de la VFC pour identifier la modulation du SNA dans différents contextes. Dans ce sens, la revue 'Journal of Applied Physiology' a proposé en 2006, un débat sur ce sujet (Point/Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation ; Parati et al. 2006). Les conclusions de ce travail ne sont pas franches, il y a les fervents défenseurs de ces méthodes. Pour eux, les données disponibles dans la littérature indiquent que l'analyse de VFC est sans équivoque et fournit des informations importantes sur le contrôle autonome de la régulation cardiovasculaire, dans des conditions normales comme dans des cadres pathologiques. De plus, cette approche serait d'autant plus intéressante qu'elle est liée à sa capacité à fournir des informations sur la régulation cardiovasculaire sans utiliser des stimulations invasives qui peuvent interférer avec les paramètres mesurés. A l'opposé, d'autres études ont mis en avant les efforts pour démêler les interactions complexes qui sous-tendent la VFC, sans que ces efforts n'aient cependant aboutis à des interprétations fiables,

puisque souvent ces études normalisent les fréquences des oscillations et estiment un rapport de ces deux oscillations (LF/HF), qui selon ces auteurs ne sont pas les reflets précis des mécanismes de régulation cardio-vasculaire (Parati et al. 2006).

Cependant, un nombre considérable de publications permet de faire de l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque une méthode reconnue comme valide pour l'évaluation de la balance sympatho-vagale (TaskForce 1996; Malliani 1999; Malliani et Montano 2002). Concernant l'activité sympathique, l'étude de la variabilité de la pression artérielle (Bernardi et al. 1997), ou la mesure de la repolarisation ventriculaire (onde T) (Iellamo et al. 2004) pourraient apporter des informations plus valides que la bande LF issue de l'analyse spectrale de variabilité cardiaque. Une activité vagale élevée et une activité sympathique réduite déterminées par ces méthodes pourraient confirmer les limites de la variabilité comme témoin de l'activité autonome, et apporterait du crédit à l'hypothèse du phénomène de saturation (Kiviniemi et al. 2004). A l'inverse, si les mesures permettaient de mettre en avant une réelle baisse de l'activité vagale cardioprotectrice et/ou une sur-stimulation d'origine sympathique, les travaux sur la VFC pourraient apporter des éléments complémentaires aux recommandations en termes de santé cardiovasculaire.

Quand existe une dysautonomie, l'homéostasie organique est compromise, les ajustements ne se font alors plus assez rapidement, induisant ainsi un ensemble de symptômes caractéristiques (Reichgott 1990). Les sujets concernés présentent une inadaptation cardiaque, tensionnelle et hormonale au stress, conséquence d'un déséquilibre sympatho-vagal qui augmente parallèlement les marqueurs inflammatoires systémiques : IL-6 et TnF- $\alpha$  (Kop et al. 2010). Ces protéines inflammatoires connues pour être associées aux symptômes de fatigue, pourraient activer l'axe corticotrope et contribuer à une altération de la modulation du SNA (Kop et al. 2010; Silverman et al. 2010). Cet axe est un système neuro-endocrinien clé adaptant l'organisme aux situations stressantes. Son dysfonctionnement est associé à une



libération anormale des glucocorticoïdes pouvant engendrer des symptômes de fatigue et de somnolence notamment par une activation immunitaire et des réponses inflammatoires augmentées. Du fait de cette libération altérée de glucocorticoïdes, l'axe corticotrope joue un rôle important dans la régulation du système nerveux sympathique, permettant de modérer les réponses de ce dernier lors de phases de repos et après un exercice physique. Une hyperactivité sympathique, de concert avec une altération de la sécrétion en glucocorticoïdes, peut contribuer à une activation anormale du système immunitaire, notamment en réponse à une situation stressante, ce qui mènerait à des symptômes de fatigue chronique (Silverman et al. 2010). Un dysfonctionnement au niveau des effecteurs centraux (principalement les hormones hypothalamiques) ou périphériques (glucocorticoïdes, catécholamines) peut de plus porter atteinte à la croissance, au développement, au comportement et au fonctionnement métabolique des patients. Cela peut potentiellement s'exprimer aux travers de divers troubles, comme une altération des réponses au stress (Chrousos 2009).

### **VII.1. Dysautonomie et activité physique**

Le stress, qu'il soit psychologique, physique ou organique, est relayé par deux voies nerveuses issues du centre cérébral vers le reste du corps : (1) celles du système nerveux sympathique, avec la libération de catécholamines permettant une réaction d'alarme très rapide et (2) celles de l'axe corticotrope, avec la libération de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes adaptant l'organisme à l'alarme. Cette seconde réponse, plus lente à s'établir, permet de faire face aux facteurs stressants initiaux (Figure 7).

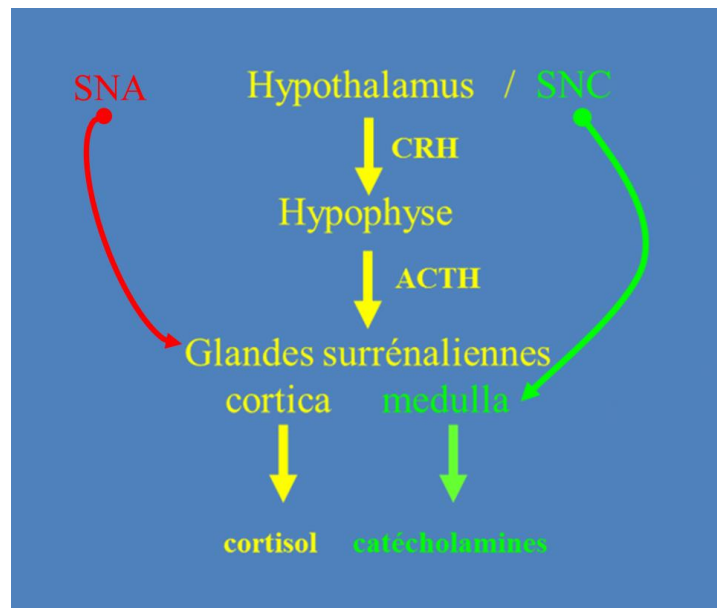


Figure 7- Structures impliquées dans la réaction au stress.

Avec l'entraînement, une dysautonomie transitoire peut être observée, les réponses de FC, de PA, et/ou les sécrétions de catécholamines et de cortisol sont alors inappropriées (Stewart 2000; Sarzi-Puttini et al. 2006; Stewart et al. 2007; Silverman et al. 2010). De fait, les substrats énergétiques peuvent ne plus être mobilisés et utilisés de façon optimale et les différents besoins de l'organisme ne seraient pas correctement couverts, engendrant une fatigue prématurée lors de l'effort physique. Simultanément, on observe des réponses cardiovasculaires augmentées lors d'un stress orthostatique chez des athlètes atteints de fatigue par rapport à des sujets témoins (Wyller et al. 2008). Cette dysautonomie observée dans ces états de fatigue se retrouve également grâce à l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Chez ces sujets fatigués, il a été observé que la variabilité de PA serait émoussée mais également que certaines valeurs de composantes spectrales (LF, VLF et puissance spectrale totale) seraient diminuées (Stewart 2000; Boneva et al. 2007). Il existe cependant différents types de régulation des décharges sympathiques vers le cœur et le reste du corps, mettant en jeu les activités baroréflexes et du système nerveux sympathique, qui peuvent être augmentées, normales ou diminuées selon le type de régulation sympathique

(Goldstein et al. 2002). Il semble donc très probable que la présence d'une dysautonomie et les conséquences qu'elle engendre provoqueraient une inadaptation à divers types de situations stressantes. Ceci a aussi été rapporté dans le cadre des travaux sur le surentraînement, où il a pu être observé chez des athlètes surentraînés (Hynynen et al. 2008) qu'une dysautonomie s'installait. Celle-ci n'autoriserait pas un ajustement optimal de l'organisme permettant d'atteindre des intensités d'effort élevées ni d'effectuer des exercices de longue durée. Hynynen et al. (2008) ont ainsi observé chez ces athlètes surentraînés des valeurs de  $VO_{2max}$  ainsi qu'une activité autonome et des performances cognitives émoussées par rapport à des sujets contrôles.

Un des autres problèmes associés à ces états de dysautonomie est la possible atteinte de la composante psychologique, atteinte qui se traduit dans certaines pathologies par des états dépressifs comme ceux observés dans la fibromyalgie, et chez les sportifs par une diminution significative de la motivation à poursuivre l'entraînement, voire parfois l'installation d'état proche de la dépression (Urhausen et al. 1998; Cohen et al. 2000; Armstrong et VanHeest 2002; Nuissier et al. 2007).

Ces atteintes de la composante physique et psychologique qui accompagnent les dysautonomies, incitent les sujets à diminuer leur activité physique, voire à ne plus du tout pratiquer. Ainsi, dans la fibromyalgie, le manque de pratique physique régulière favorise un certain déconditionnement, et modifie au final les réponses cardio-vasculaires à l'exercice (Wyller et al. 2007), concourant de fait à l'instauration d'un cercle vicieux qui entretient l'expression de la dysautonomie.

Pour les sujets sportifs, la perte de motivation à s'entraîner conduit aussi souvent l'athlète dans un paradoxe où, en culpabilisant de moins s'entraîner parce que fatigué, il repasse sur un mode d'entraînement intense, qui aggrave la fatigue, augmente le risque de blessures, et altère encore plus la balance sympatho-vagale.

Au final, la pratique régulière et équilibrée d'activités physiques semble donc être un élément déterminant pour maintenir l'ensemble des régulations du système nerveux autonome, faisant aujourd'hui de l'exercice une prescription thérapeutique à part entière. Dans ce cadre, les exemples de la fibromyalgie et/ou de la trisomie 21, pathologies dans lesquelles des dysautonomies se manifestent sont intéressants, puisque l'apport de l'activité physique régulière pour améliorer les déséquilibres sympatho-vagaux est significatif, contribuant à améliorer santé et qualité de vie des patients.

**Les adaptations du système nerveux autonome et plus particulièrement le moyen d'en faire l'analyse par le biais de la VFC représente donc le fil conducteur de mon travail de thèse.**

Ainsi, la totalité des études abordées dans ce manuscrit devrait permettre, par cette approche physiopathologique, de mieux cerner «l'ensemble du spectre des dysautonomies du sujet sain, du sportif et du sujet porteur de différentes pathologies».

Lors des différents protocoles mis en place, les sujets ont été soumis à des stress physiques différents, tel qu'un exercice physique, une hypoxie, ou des tests spécifiques de stimulation du SNA. Chez les sujets sains, quelle que soit la stimulation du SNA étudiée au sein de ces études, nous devons normalement observer une activation sympathique concomitante à une levée du frein vagal ainsi qu'une élévation des concentrations de catécholamines, d'ACTH et de cortisol, afin de permettre à l'organisme de s'adapter aux stress.

Ce travail devait donc permettre de vérifier, dans un premier temps, comment ont lieu les adaptations du SNA chez différents sujets et dans diverses situations. Dans un second temps, le lien entre adaptations du SNA et apparition d'état de fatigue ou de limitation à l'effort a été exploré.

Pour cela, nous avons proposé les objectifs suivants dans chacune des quatre études suivantes :

Lors d'une première étude, nous avons examiné les effets de l'entraînement et de la compétition sur la modulation du système nerveux autonome dans une population de coureurs à pied seniors. Il s'agissait ici de faire le lien entre fatigue et indices de variabilité de la fréquence cardiaque nocturne. L'apparition d'états de fatigue pouvant majorer le risque de blessures, et/ou conduire à l'arrêt de la pratique sportive, et/ou induire des séquelles, il semblait donc très important de faire ce lien chez ces coureurs seniors. En effet, leur nombre ne cesse d'augmenter sans que l'on ne connaisse précisément les mécanismes d'adaptation autonome sous l'effet de charges d'entraînements et de compétitions dans cette population d'athlètes seniors. Cette connaissance pourrait alors être mise au service non seulement des pratiquants mais aussi des entraîneurs.

Notre second protocole avait pour objectifs de mieux comprendre les adaptations de l'activité du système nerveux autonome ainsi que la possible dysautonomie survenant avec la haute altitude, en apportant un certain nombre de mesures permettant l'exploration de la fonction autonome en hypoxie. Dans ce travail, le test orthostatique était proposé comme méthode de stimulation du SNA, car il permet de reproduire des changements de position orthostatique rapides qu'un alpiniste peut être amené à réaliser lors d'ascension. En effet, il semble que ce soit dans les premières

heures ou sur les premiers jours d'exposition à l'altitude que les mécanismes adaptatifs à ce milieu particulier se mettent en place. Toutefois, les contraintes d'ascension associées aux exigences techniques et économiques des expéditions de haute montagne sont telles que bien souvent les alpinistes réduisent au maximum les délais temporels normalement indispensables à l'organisme pour s'acclimater. De fait, il peut exister une période délicate en début d'ascension durant laquelle des dysautonomies sont constatées. Mal connues des alpinistes, ces dysautonomies peuvent être lourdes de conséquences si un sujet venait à avoir un malaise orthostatique lors d'un changement brutal de position, alors même qu'il est sur une cordée et dans un environnement hostile. La réalisation d'un test orthostatique en condition normoxique puis en hypoxie hypobare pourrait apporter aux alpinistes une information précieuse avant leur départ sur leurs capacités à s'adapter à l'altitude.

Notre troisième protocole avait pour objectif principal d'évaluer et de caractériser les altérations du fonctionnement du système nerveux autonome, chez des patientes fibromyalgiques en comparaison à des sujets contrôles lors d'un stress orthostatique, afin de vérifier la présence d'une possible dysautonomie chez ces patientes. En effet, ces patientes présentent un déconditionnement physique ainsi que de fréquents troubles de l'orthostatisme. Il convenait donc de caractériser ces altérations physiques et autonomiques pour mieux les comprendre et les prendre en charge, notamment grâce à l'activité physique, et ainsi améliorer leur qualité de vie.

Le second objectif était d'évaluer les effets de 12 semaines d'entraînement à intensité modérée sur la qualité de vie, la capacité d'exercice, la sensibilité baroréflexe et la variabilité cardiaque et tensionnelle chez des patientes fibromyalgiques. Cette procédure de réentraînement a permis de mieux cerner les adaptations physiques et autonomiques

de ces sujets sous l'effet de l'exercice régulier. De plus, nos résultats pourraient permettre de mieux cibler les exercices à préconiser à des fins thérapeutiques pour obtenir des effets bénéfiques pour la santé des fibromyalgiques.

Enfin, lors d'une quatrième étude, nous avons évalué dans un premier temps la capacité d'effort d'une population de trisomiques 21 en comparaison à une population de sujets contrôles, lors d'épreuves d'effort maximal et sous-maximal, afin de vérifier l'existence d'une dysautonomie pouvant expliquer l'incapacité à effectuer un effort de longue durée chez les trisomiques 21.

Dans un second temps, nous avons étudié les variations de l'activité du système nerveux autonome au cours de tests de stimulation spécifiques, afin de mieux comprendre la modulation autonome des trisomiques 21. En effet, il existe au sein de cette population des inadaptations cardiaques, tensionnelles et hormonales au stress, qu'il convient de préciser. Nous avons également étudié les possibles liens qui pourraient exister entre adaptation autonome au stress altérée et apparition d'une fatigue précoce et/ou d'une limitation à l'effort. Cette relation nous a permis de mieux comprendre les difficultés à effectuer une tâche physique et donc la faible adhésion des trisomiques 21 à une activité physique régulière.

Par ces quatre études, nous cherchions donc à mettre en évidence les différents patterns d'adaptations autonomiques, soit chez des sujets porteurs de pathologies, soit chez des sujets sains confrontés à des environnements particuliers, tels que la haute altitude ou l'entraînement en endurance.

# Système Nerveux Autonome

**ANALYSES HORMONALES,  
DE VFC ET DE VTA**

Exercice Physique et  
entraînement

Altitude

Pathologies

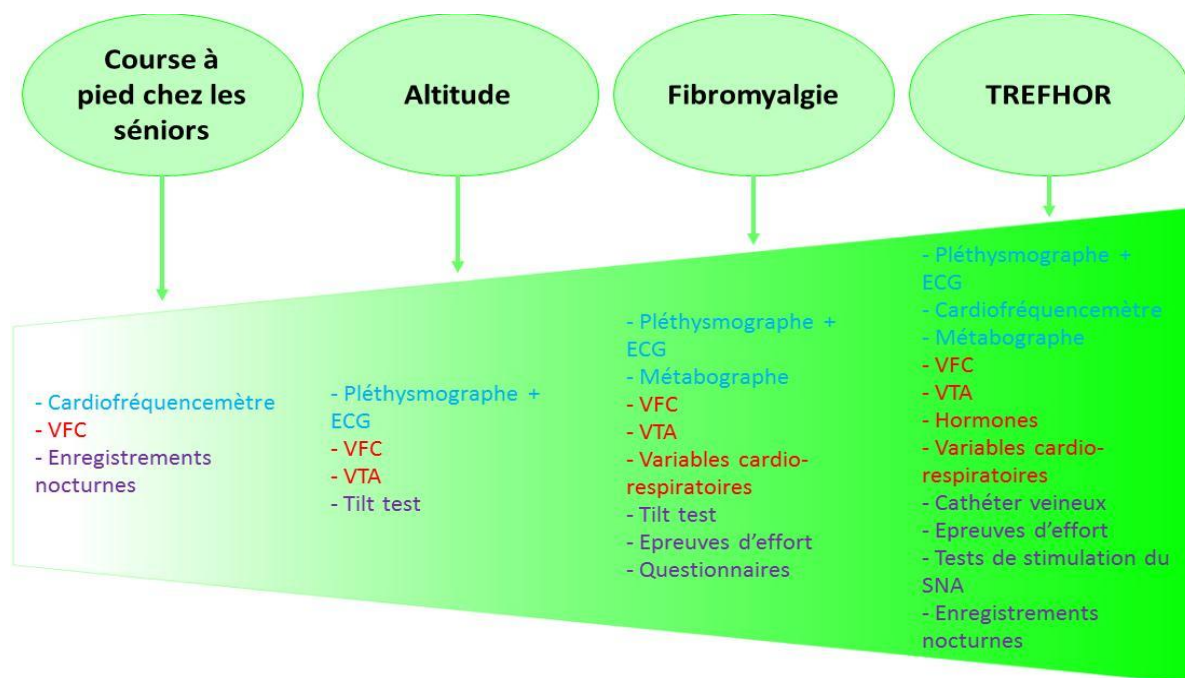
DU SUJET SAIN → AU SUJET PORTEUR D'UNE PATHOLOGIE

Fibromyalgie

Trisomie 21



La présentation des protocoles répond à une logique des techniques d'exploration de plus en plus approfondies.



tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013

# CHAPITRE II

## METHODES COMMUNES AUX QUATRE PROTOCOLES

---

## I. Analyses de la variabilité de la fréquence cardiaque

Dans ce chapitre, nous allons présenter les méthodes qui ont été utilisées dans l'ensemble des quatre protocoles mis en place.

### I.1. Méthode de traitement des enregistrements de FC

Les enregistrements de FC, ou tachogrammes, sont recueillis grâce à un cardiofréquencemètre ou à partir de l'ECG du Nexfin.

Pour exemple, l'enregistrement d'une nuit à partir du Polar, permet donc de recueillir les informations comme présentées ci-dessous (Figure 8). La transformation de ce signal en une suite numérique, nous permet d'obtenir les valeurs élémentaires des intervalles R-R.

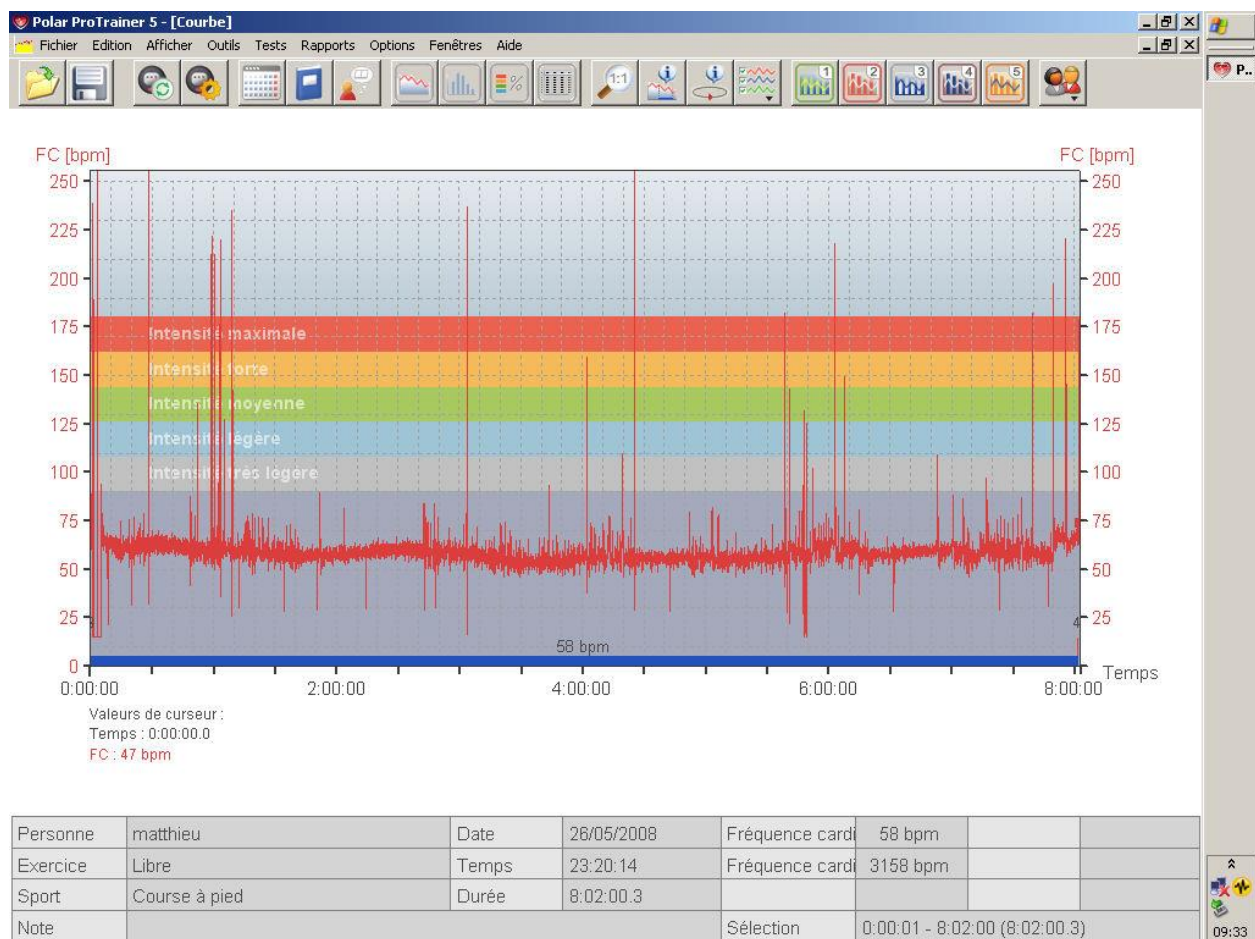
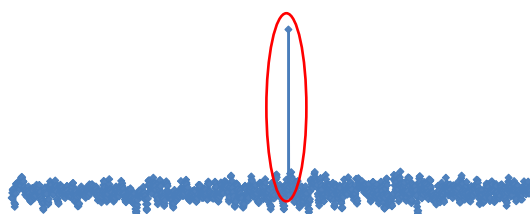


Figure 8- Extraction d'un tracé de fréquence cardiaque recueilli au cours d'un enregistrement nocturne sur Polar RS800®.

Les enregistrements de TA et de FC à partir du Nexfin sont extraits sous forme de suite numériques dans un fichier Excel®.

Le tachogramme obtenu (à partir du polar ou du Nexfin) doit ensuite être épuré de tous les éventuels artefacts jusqu'à un maximum de 2% des valeurs. Si le nombre d'artefacts à supprimer est supérieur à 2%, alors l'enregistrement n'est pas retenu. Le traitement se fait manuellement car à ce jour aucun algorithme mathématique n'a encore pu être validé pour assurer avec fiabilité ce traitement. Ces artefacts peuvent être des battements ectopiques, des événements arythmiques, des données manquantes, du bruit induit par un champ magnétique ou un téléphone portable. Ils sont identifiables par un signal anormal :

- (1) le cardiofréquencemètre détecte un intervalle long au lieu de deux petits,



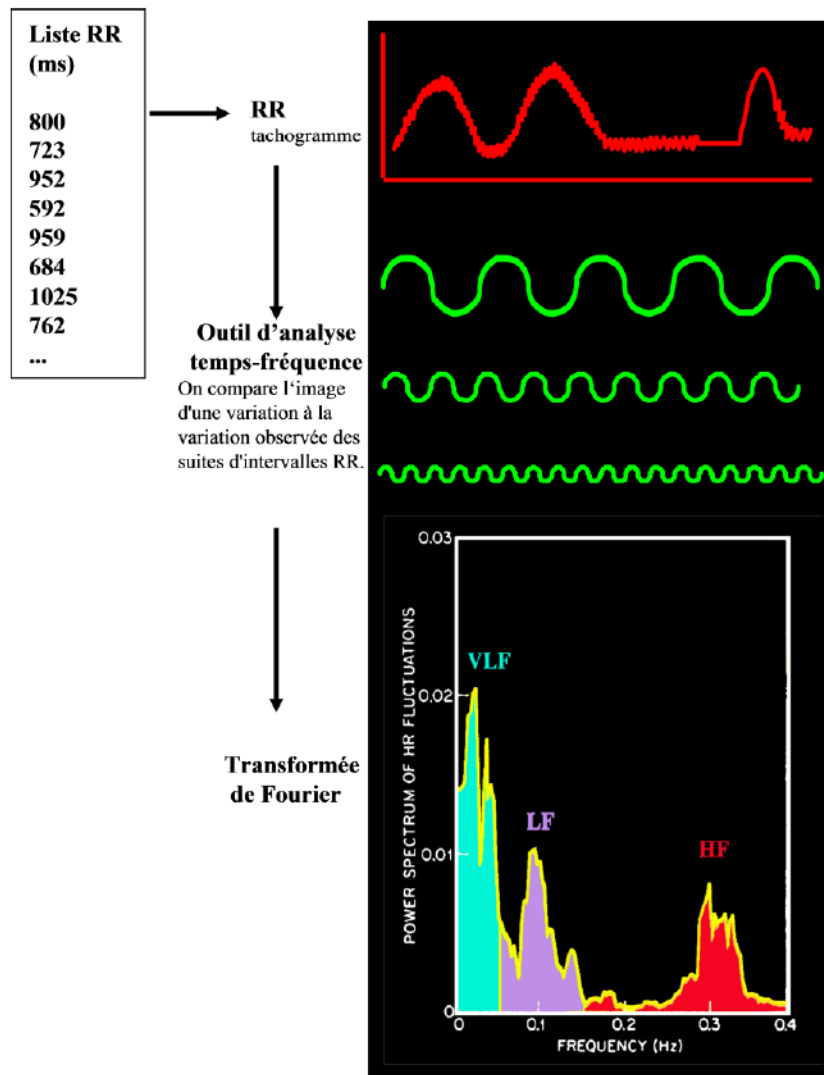
- (2) le cardiofréquencemètre détecte plusieurs petits intervalles au lieu d'un seul.



Dans le premier, cas nous obtiendrons une valeur anormalement grande ainsi qu'une très faible. Le TaskForce (1996) recommande alors de moyenner les deux valeurs pour qu'elles rentrent dans la norme. Si deux valeurs qui se suivent sont trop faibles ou trop élevées, il est possible de les moyenner avec les valeurs à leurs bornes, en prenant soin de ne remplacer que les valeurs erronées. Enfin, s'il est impossible de normaliser un point il faut le supprimer. Cela est réalisé afin de ne pas modifier le signal et toujours dans le respect des 2% maximum de correction. Ces données, qui forment un tachogramme corrigé, sont ensuite exportées dans le logiciel Kubios Heart Rate

Variability (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group at the Department of Applied Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland) qui permet par une analyse de la VFC, l'obtention d'indices temporels et fréquentiels.

Nous pouvons résumer la procédure ci-dessus comme suit :



Au cours de cette transformée de Fourier, deux analyses sont classiquement pratiquées : l'analyse temporelle et l'analyse spectrale. La première est une méthode statistique qui permet de définir des indices essentiellement quantitatifs, tels que par exemple : l'écart-type des intervalles R-R normaux sur la période considérée (SDNN) qui représente la variabilité globale. La seconde

permet de disposer d'indices spectraux, issus de l'analyse spectrale des séquences d'intervalles R-R par transformée rapide de Fourier, et qui identifient la puissance du spectre.

### **I.1.1. Indices du domaine temporel**

Tout au long du manuscrit, en regard des résultats publiés dans la littérature, nous retiendrons les indices temporels suivants :

- *Le SDNN* : (déviation standard de l'intervalle R-R sur toute la période d'enregistrement, standard deviation of all NN intervals) qui renseigne sur la variabilité globale ;
- *Le RMSSD* : (the squared root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) est la racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs. Cet indice reflète la variabilité de haute fréquence principalement d'origine parasympathique, modulée par la respiration.
- *Le pNN50* : (proportion of number of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms) reflète le pourcentage d'intervalles R-R pour lesquels il y a une différence de plus de 50 ms du précédent intervalle R-R. Cet index reflète aussi la variabilité de haute fréquence, d'origine parasympathique et principalement modulée par la respiration.

### **I.1.2. Indices du domaine fréquentiel**

A l'inverse des méthodes temporelles, les méthodes fréquentielles apportent des indications qualitatives sur la nature des oscillations. L'analyse spectrale est justifiée par la nature rythmique des oscillations de l'intervalle R-R. Les méthodes d'analyse spectrale effectuent une décomposition de la variation totale des séries chronologiques de données (les intervalles R-R) en composantes fréquentielles, représentée sous la forme d'une densité spectrale exprimée en fonction de la fréquence.

Au cours de mon travail de thèse, nous avons utilisé une analyse par transformée de Fourier pour obtenir les indices fréquentiels de la VFC, cette méthode étant celle par ailleurs, la plus souvent retenue dans les publications initiales.

C'est une méthode objective qui n'implique aucune perte d'information (Aubert et al. 2003), car il existe une relation directe entre le signal de départ et le spectre de fréquence obtenu après la transformation mathématique. La théorie de Fourier est basée sur le fait que chaque signal stationnaire peut être décomposé en une somme de sinusoides simples de fréquence croissante. La transformation de Fourier consiste à décomposer une fonction selon ses fréquences, tout comme un prisme décompose la lumière en couleur, et transforme ainsi une fonction  $f(t)$  dépendante du temps en une fonction  $F(f)$  dépendante de la fréquence du signal.

Sa représentation graphique, présente en abscisse une échelle de fréquence, et en ordonnée, un nombre proportionnel à l'amplitude de l'oscillation ( $\text{msec}^2/\text{Hz}$ ) (Figure 9). Une oscillation constituée par une sinusoïde simple ne donnera après analyse spectrale qu'un pic, alors qu'un signal constitué par la somme de deux sinusoïdes simples, donnera un spectre présentant deux pics correspondant à la fréquence des deux sinusoïdes, et dont l'ordonnée respective sera proportionnelle à l'amplitude de chacune des sinusoïdes. Cette méthode est populaire dans la communauté scientifique car elle est relativement simple à effectuer grâce aux immenses possibilités de calculs offertes par les ordinateurs actuels. Appliqués au système cardiovasculaire, les signaux laissent apparaître deux oscillations principales, la première, lente, d'une période d'environ 10 secondes (0,1 Hz), correspondant à l'onde de Mayer (Cohen et Taylor 2002), et la seconde, plus rapide, synchrone de la ventilation, dont la période se situe généralement dans des conditions de repos entre 12 et 18 cycles par minute (0,2 à 0,3 Hz).

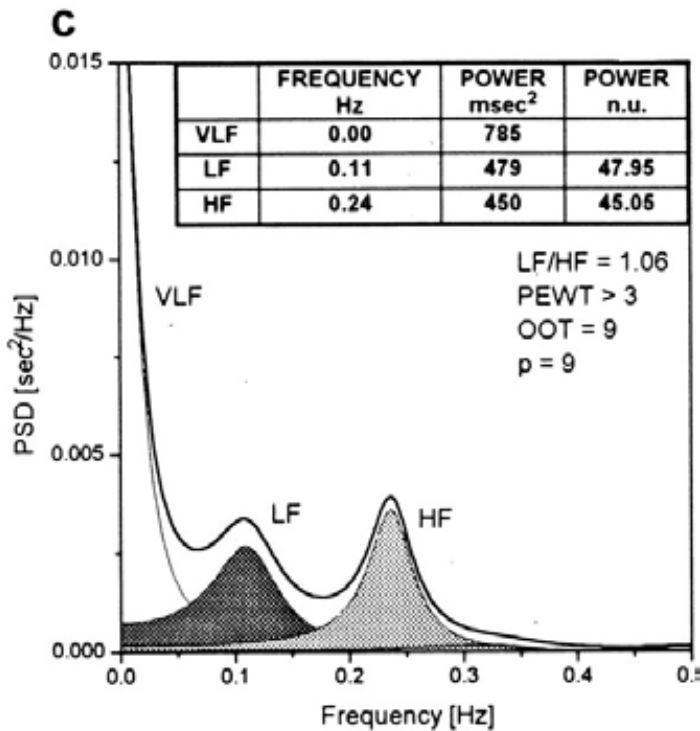


Figure 9- Représentation graphique de la transformation d'une fonction  $f(t)$  dépendante du temps en d'une fonction  $F(f)$  dépendante de la fréquence du signal (Task Force 1996).

Communément, les résultats de la littérature présentent les trois composants spectraux suivants :

- 1- Les très basses fréquences : (VLF entre 0,00 Hz à 0,04 Hz) elles sont considérées comme le reflet de l'activité rénine angiotensine, et ne sont classiquement évaluées que sur des enregistrements de longue durée (24h). En pratique, la composante spectrale VLF n'est pas prise en compte lors de l'évaluation de la puissance spectrale. Les très basses fréquences traduisent néanmoins les systèmes de contrôle à long terme, probablement liés à la thermorégulation (Parati et al. 1995) à la vasomotricité, au système rénine-angiotensine et à la dépense énergétique (Akselrod et al. 1981).
- 2- Les basses fréquences : (LF entre 0,04 Hz et 0,15 Hz) elles traduiraient principalement l'activité sympathique. Néanmoins, pour certains auteurs, elles représenteraient un amalgame d'activités sympathique et parasympathique contrôlant le nœud sinusal



(Pomeranz et al. 1985; Persson et al. 1992; Houle et Billman 1999) alors que pour d'autres, les LF ne refléteraient qu'une activité sympathique (Pagani et al. 1986). Les oscillations de la fréquence cardiaque dans cette gamme de fréquence seraient liées à l'activité baroréflexe (Robbe et al. 1987).

- 3- Les hautes fréquences : (HF entre 0,15 et 0,40 Hz) elles sont un indicateur de l'activité parasympathique. Toutefois, les HF ne reflètent pas uniquement l'activité parasympathique dans le cas où l'activité respiratoire est inférieure à 0,15 Hz (9 cycles par minute) ce qui reste relativement peu fréquent (Novak et Novak 1993; Berntson et al. 1997).
- 4- La puissance totale : (TP, <0,4 Hz) définie comme la variance de tous les intervalles N-N (TaskForce 1996)

Par ailleurs, on détermine le rapport LF/HF qui n'est pas fixe mais dépend des modulations du SNA. Le rapport normalisé de ces deux indices spectraux constitue un outil d'évaluation de la balance sympatho-vagale. Si ce rapport est inférieur à 1, il existe une prédominance du système parasympathique, alors qu'un rapport supérieur à 1 traduit une prédominance du système sympathique (TaskForce 1996; Malliani et al. 1998).

<b>Variable</b>	<b>Domaine de fréquence</b>	<b>Correspondance dans le domaine temporel</b>
<b>PT</b>	<0,4 Hz	SDNN
<b>VLF</b>	<0,04 Hz	SDNN index
<b>LF</b>	0,04 à 0,15 Hz	SDNN index
<b>HF</b>	0,15 à 0,4 Hz	RMSSD, pNN50

**Tableau 1- Correspondances entre les variables des domaines temporel et fréquentiel.**  
*PT= Puissance Totale : elle est estimée par l'aire sous le spectre, soit sur la totalité de la plage des fréquences étudiées.*

Les HF et LF peuvent être exprimées en unités normalisées [HF (u.n.) et LF (u.n.)], représentant ainsi la valeur relative de chaque composante en proportion de la puissance totale

à laquelle on soustrait les VLF. Cette normalisation a pour effet de minimiser les changements dans la puissance totale du spectre de fréquence en ce qui concerne les HF et LF. Les unités normalisées et le rapport LF/HF sont mieux corrélés avec l'activité microneurographique (Pagani et al. 1986). Néanmoins, lors de la présentation des résultats, ces unités normalisées sont en général toujours accompagnées des valeurs absolues des HF et LF dans le but de décrire complètement la distribution spectrale (TaskForce 1996; Pagani et Malliani 2000).

Des correspondances entre les indices issus de l'analyse temporelle et ceux issus de l'analyse spectrale ont été établies (TaskForce 1996) : le SDNN rend compte d'une information proche de la puissance totale, et le RMSSD et le pNN50 apportent des informations identiques aux HF (Tableau 1).

## **I.2. Tests de stimulation du SNA**

De nombreuses expérimentations ont été menées afin de relier l'activité autonome et les différents indices de variabilité cardiaque. La démarche est simple: les auteurs ont recours à des situations standardisées et connues pour leur effet sur le SNA, et relèvent ensuite les réponses en termes de variabilité. Ces méthodes sont diverses, telles que :

- la stimulation et l'enregistrement de l'activité des nerfs afférents par des stimulations électriques du nerf pneumogastrique induisant une augmentation modérée ou très marquée des hautes fréquences (HF),
- l'utilisation de médicaments et drogues ayant des actions inhibitrices ou mimétiques des neurotransmetteurs impliqués. L'utilisation d'atropine, connue pour son action parasympatholytique réduit totalement la composante rapide de la variabilité cardiaque. Les bétabloquants ont en revanche un effet sympatholytique. Ils ont permis de montrer

leur effet inhibiteur sur l'activité sympathique, puisque leur usage s'accompagne d'une baisse de la fréquence cardiaque et d'une élévation de la bande HF.

- les manœuvres physiques de changement de posture. Le test orthostatique est la manœuvre la plus répandue pour l'évaluation de la réactivité cardio-vasculaire. Ce test explore la réactivité du système sympathique au changement de posture, ou encore la tolérance à l'orthostatisme, mais également l'activité parasympathique dont dépend le retour au calme après le changement de posture. Il est souvent réalisé de manière passive sur une table pivotante, mais parfois de manière active ; les sujets allongés se lèvent eux-mêmes dans un mouvement rapide et standardisé.

Dans chaque présentation de protocole, les différents aspects méthodologiques permettant l'évaluation du SNA sont précisément développés.

### **I.3. Les méthodes de mesure de la variabilité de la pression artérielle**

L'étude de la variabilité de la pression artérielle, en général de la variabilité de la pression systolique, est aujourd'hui reconnue comme un indice fiable de l'activité sympathique, et est régulièrement utilisée depuis une vingtaine d'années (Lossius et al. 1993; Bernardi et al. 1997). Les méthodes d'analyse rejoignent celles de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, détaillées par ailleurs.

L'enregistrement continu de la PA est réalisé à partir du Nexfin. Ensuite, la variabilité de PA est analysée suivant la méthode de traitement des enregistrements de la VFC.

L'analyse spectrale de la variabilité de la pression artérielle se décompose en trois bandes de fréquence dont les valeurs des bornes diffèrent par rapport à la VFC (Grosch et al. 2005) :

- Les très basses fréquences (VLF) comprises entre 0,007 et 0,07 Hz traduisent l'activité des systèmes hormonaux, du système rénine angiotensine et de la thermorégulation. Pour

l'expression des résultats, les VLF ne sont normalement données que pour des enregistrements longs (24h).

- Les basses fréquences (LF) représentent une gamme de fréquence comprise entre 0,07 Hz et 0,15 Hz reflétant le tonus sympathique. Dans l'analyse de VTA, seule l'expression des résultats du spectre LF est présentée, car c'est elle qui reflète l'activité sympathique dans le contrôle du tonus vasculaire.
- Les hautes fréquences (HF) entre 0,15 et 0,5 Hz sont attribuées aux variations mécaniques respiratoires ainsi qu'aux oscillations mécaniques du débit cardiaque (Malliani et al. 1991; Parati et al. 1995). Normalement, cette bande spectrale n'est pas rapportée, car sans signification fonctionnelle pour la régulation tensionnelle.
- Le rapport LF/HF représenterait un indicateur de l'équilibre sympatho-vagal (Andréjack et al. 1997; Lantelme et al. 2002b).

Parallèlement, dans ce travail nous avons donc retenu les valeurs de pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, la bande LF et le rapport LF/HF ; le système vasculaire étant exclusivement sous la dominance du tonus sympathique.

#### **I.4. Evaluation de la sensibilité baroréflexe**

Pour évaluer la sensibilité du baroréflexe il est possible de calculer un indice  $\alpha$  (Barbieri et al. 2001) :

$$\alpha_{LF} = \sqrt{(LF_{R-R}/LF_{PAS})}.$$

Plus celui-ci est élevé, meilleure est la sensibilité baroréflexe. Cet indice permet de nous renseigner sur la qualité des ajustements cardio-vasculaires des sujets.

Au fil des protocoles mis en place durant mon travail de thèse, l'analyse de variables complémentaires a été envisagée pour mieux caractériser les adaptations du SNA. En ce sens, la mesure des variables hormonales a été ajoutée dans l'une de nos études, le protocole TREFHOR : **TR**isomie **EF**fort **HOR**mones (Etude 4).

## II. Méthodes d'analyses des variables hormonales

Les variables hormonales ont été analysées sur des prélèvements veineux, réalisés au pli du coude, en position semi-assise, après la pose d'un cathéter en début de matinée. Entre la pose du cathéter et le 1<sup>er</sup> prélèvement, 15 à 30 minutes de repos sont respectées.

### a) dosage radio-immunologique de la testostérone plasmatique

- prélèvement sur tube EDTA ;
- trousse Testo – CT2 Cisbio RIA ;
- sensibilité < 1 nmol/L ;

### b) dosage radio-immunologique de l'ACTH plasmatique

- prélèvement sur tube avec séparateur de sérum ;
- trousse Brahms ACTH RIA ;
- sensibilité de 0,5 pmol/L ;
- des tubes spécifiques contenant un inhibiteur de protéase (Becton Dickinson France, Le Pont de Claix, France) ont été utilisés et une centrifugation a été réalisée dans les minutes suivant les prélèvements (3 000g ; 10 minutes) pour limiter le plus possible le phénomène de catabolisme de ces hormones 'fragiles'. Une fois la centrifugation terminée, les aliquots ont été immédiatement congelés pour leur transport au laboratoire d'analyses ;

### c) dosage radio-immunologique du cortisol plasmatique

-prélèvement sur tube avec séparateur de sérum ;

-test immuno-enzymatique ;

-sensibilité < 5,5 nmol/L ;

-analyseur Centaus XP Siemens ;

d) Dosages de l'adrénaline et la noradrénaline plasmatique

-prélèvement sur tube héparinate de lithium ;

-par chromatographie liquide haute performance avec détection électrochimique ;

-sensibilité : adrénaline : 55 pmol/L ; Noradrénaline : 59 pmol/L ;

-précisions techniques : les catécholamines sont extraites du plasma par passage sur une colonne SPE échangeuse d'ions (Fournisseur : Chromsystems) ;

-des tubes spécifiques contenant un inhibiteur de protéase (Becton Dickinson France, Le Pont de Claix, France) ont été utilisés et une centrifugation a été réalisée dans les minutes suivant les prélèvements (3 000g ; 10 minutes). Pour leur transport au laboratoire d'analyses, les aliquots ont été immédiatement congelés ;

e) Dosage radio-immunologique de l'insuline plasmatique

-prélèvement sur tube avec séparateur de sérum ;

-trousse Insuline RIA DiaSorin ;

-sensibilité 3 $\mu$ UI/ml ;

-calibration WHO 66/301 ;

f) Dosage des lactates

-prélèvement sur bandelettes 'test strips' ;

-mesure par Nova Biomed Lactates +.

tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013

# CHAPITRE III

## TRAVAUX EXPERIMENTAUX - PROTOCOLES

---

tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013

# PROTCOLE 1 : SNA ET ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ LES ATHLETES SENIORS

---



## I. VFC et activité physique chez les seniors

La variabilité de la fréquence cardiaque dans le domaine de l'activité physique présente un intérêt croissant, plus encore quand il s'agit d'assurer un suivi régulier de sportifs susceptibles de développer des états de fatigue. En effet, une VFC émoussée ainsi que de faibles indices vagues sont associés à un risque majoré d'accident cardio-vasculaire et sont prédictifs de la mortalité chez les seniors (Tsuji et al. 1994; Huikuri et al. 1998). Il est ainsi établi que la VFC décline avec l'avancée en âge et c'est particulièrement la composante parasympathique du SNA qui est la plus altérée, comme en témoignent les valeurs de HF qui reflètent une diminution du contrôle autonome (Liao et al. 1995; De Meersman et Stein 2007).

L'effet de l'activité physique sur le contrôle autonome chez les athlètes seniors est peu connu, alors qu'aujourd'hui nous observons une augmentation de l'espérance de vie concomitante à un prolongement de la vie active. Plusieurs études ont indiqué que l'exercice aérobic peut augmenter la variabilité globale (SDNN) de la FC et les paramètres de la VFC en lien avec l'activité parasympathique (RMSSD et HF) (Buchheit et al. 2004c; Buchheit et al. 2005; Albinet et al. 2010). En effet, Buchheit et al. (2004) ont rapporté chez des athlètes seniors des indices de VFC significativement supérieurs à ceux de personnes actives mais sans pratique sportive, reflétant une activité du système nerveux parasympathique majorée chez les sportifs. Dans des travaux ultérieurs, ces mêmes auteurs ont montré chez des sportifs seniors, que plus l'intensité de l'entraînement physique était élevée, plus l'activité du système nerveux parasympathique était stimulée (Buchheit et al. 2005).

Néanmoins, le contexte compétitif soumet les athlètes seniors à des contraintes physiologiques et psychologiques identiques à celles des jeunes sportifs, à savoir, impact des entraînements, de la compétition, des obligations professionnelles, et divers autres facteurs tels que ceux générant des états de stress (famille, environnement, pathologies parallèles éventuelles, *etc.*), alors même que l'avancée en âge de ces sportifs seniors représente en elle-

même une possible source supplémentaire de fragilité. La pratique du sport en compétition requiert donc un équilibre parfait entre les jours de repos, d'entraînement et de compétition tout comme une bonne gestion des différentes contraintes de la vie courante. Le non-respect des périodes de récupération entre entraînements et compétition conduit à majorer le risque d'apparition d'état de fatigue. Ainsi, Iellamo et al. (2002) ont montré chez des athlètes de niveau mondial très entraînés qu'il existait une altération des mécanismes de contrôle cardiovasculaire, avec une activation sympathique anormalement élevée et pouvant être à l'origine de fatigue et/ou de surentraînement et donc délétère pour la santé du pratiquant.

### **I.1. Intérêts des questionnaires dans le suivi de l'entraînement**

Afin d'appuyer les observations faites grâce à l'utilisation de la VFC, il nous a semblé judicieux de compléter nos mesures du SNA par l'utilisation de questionnaires évaluant les états de fatigue, d'humeur ou encore de la qualité du sommeil dans le but de mieux cerner l'impact de l'activité physique chez ces sportifs seniors.

**Le questionnaire de profil des états d'humeur (POMS)** (McNair et al. 1971), estime 7 états émotionnels par le biais de 65 items. Il est associé avec la possible survenue de blessures (Lavalley et Flint 1996) et/ou d'états de fatigue, de surmenage ou de surentraînement chez des athlètes adultes (Urhausen et al. 1998; Armstrong et VanHeest 2002).

L'association d'états psychologiques fragiles, voire altérés, est associée à une VFC émoussée (Ingjaldsson et al. 2003), mais les données sont plus rares quand il s'agit de sportifs, et encore plus de seniors. Une corrélation entre le score de fatigue du POMS et la bande spectrale HF a été observée (Sakuragi et al. 2002). Nuissier et al. (2007) ont également noté que la sous-échelle du POMS évaluant la vigueur pourrait être un marqueur de la modulation globale du SNA, et que la sous-échelle évaluant la dépression pourrait être le

reflet d'une réponse émoussée du système nerveux sympathique lors d'un test d'orthostatisme, associée à une réponse globale du SNA trop ample.

**Le questionnaire SFMS** (Legros 1993), constitué de 54 items avec des réponses binaires (oui / non) permettant de calculer un « score de surentraînement » et complété par 7 échelles visuelles analogiques, a été utilisé chez des athlètes adultes pour percevoir les signes de surentraînement (Bricout et al. 2003; Favre-Juvin et al. 2003). Ce questionnaire est un complément pertinent à l'utilisation simultanée du POMS pour estimer la fatigue perçue par les sportifs.

Par ailleurs, afin de mieux comprendre les perturbations induites par l'activité physique chez les athlètes, **un questionnaire de qualité du sommeil** a été utilisé (Buguet et al. 1990). Dans ce questionnaire, les athlètes choisissent une valeur entre 0 et 10 pour évaluer la qualité de leur sommeil au travers de 12 questions. L'addition de toutes les valeurs permet de disposer d'un score de fatigue lié à la qualité du sommeil. Ainsi, plus ce score est élevé, moins bonne est la qualité de sommeil.

L'utilisation conjointe de ces trois questionnaires pourrait donc permettre d'estimer les possibles perturbations physiques et/ou psychologiques des sportifs seniors avec l'exercice et d'en faire le lien avec les modulations du SNA dans l'apparition d'états de fatigue induits par l'entraînement.

Ainsi, le but de notre travail était d'examiner les effets de l'entraînement et de la compétition sur la modulation du SNA, et de faire le lien entre la fatigue et les indices de VFC nocturnes dans une population de coureurs à pied seniors. L'apparition d'états de fatigue pouvant majorer le risque de blessures, et/ou conduire à l'arrêt de la pratique sportive, et/ou

induire des séquelles, il semble donc très important de faire ce lien entre fatigue et altération des paramètres de VFC chez ces coureurs seniors.

## **II. Matériels et méthodes**

### **II.1. Sujets**

Dix coureurs seniors (âge  $51 \pm 5$  ans) s'entraînant  $4,5 \pm 1,8$  h par semaine, ont participé à l'étude. Tous les sujets prenaient part au moins à une compétition par trimestre et à 4 séances d'entraînement par semaine (Tableau 2). Tous étaient spécialistes de course de longue distance.

Lors de l'inclusion des sujets dans l'étude, nous nous sommes assurés qu'aucun sportif ne prenait de traitement pouvant moduler l'activité du SNA et que tous étaient non-fumeurs. Nous avons vérifié que chaque participant possédait un certificat médical les autorisant à pratiquer la course à pied. Tous les sujets ont reçu une information écrite ainsi que des explications verbales sur la nature et le but de l'étude avant de signer un formulaire de consentement.

### **II.2. Conception de l'étude**

Tous les coureurs ont arrêté toute pratique sportive pendant une période de 14 jours, à la fin de laquelle, ils ont effectué un enregistrement nocturne de la FC permettant de disposer d'une mesure de VFC de référence. Ils ont ensuite complété les questionnaires, **(1)** de fatigue (SFMS), **(2)** d'évaluation du profil d'états d'humeur (POMS) et **(3)** de qualité de sommeil.

Après cette période de repos, les sujets ont repris l'entraînement, en effectuant un test de terrain Vam-Eval permettant d'obtenir leur vitesse maximale aérobie (**VMA**). A partir de cette VMA, le  $VO_{2max}$  estimé est calculé grâce à la formule simplifiée de Léger et Mercier (1983) :  $VO_{2max} (mL.min^{-1}.kg^{-1}) = 3,5 \times VMA (km.h^{-1})$ .

Durant la période d'entraînement, les coureurs ont réalisé des enregistrements nocturnes de la FC pendant 12 semaines. La période expérimentale a été la même pour tous les sujets. Les enregistrements de FC nocturne sont toujours obtenus sur une nuit entière par le biais d'un cardiofréquencemètre (Polar RS 800<sup>®</sup>) et ont été faits à domicile selon la procédure suivante :

- Un enregistrement à la fin de la période de repos (**NRepos**)
- Un enregistrement lors d'un jour avec un entraînement (**NEnt**)
- Un enregistrement lors d'un jour avec une compétition (**NComp**)
- Un enregistrement après un jour de récupération (**NRec**)

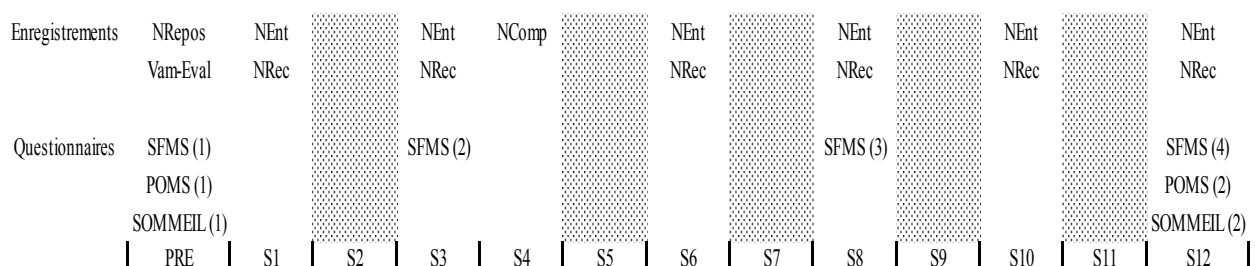
Le premier enregistrement post-entraînement (NEnt) a été réalisé 3 jours après la fin de la période de repos pour tous les participants. Les enregistrements post-entraînement et post-récupération étaient faits à 1 jour d'intervalle avec une alternance d'une semaine avec des enregistrements et une semaine sans. Au cours de cette étude, nous avons recueilli 140 enregistrements : 10 à la fin de la période de repos, 60 lors d'un jour avec un entraînement, 10 lors d'un jour avec une compétition et 60 après un jour de récupération.

Tous les enregistrements post-entraînement étaient faits après une séance d'entraînement en fractionné à VMA dont la distance totale était comprise entre 3 000 m et 4 500 m pour un temps total d'entraînement de 1 h à 1 h 30 min, en incluant l'échauffement. Tous les coureurs ont effectué les mêmes séances d'entraînement au cours de l'étude.

L'enregistrement post-compétition a été effectué lors de la quatrième semaine de l'étude, la nuit suivant une course de trail de 42,5 km comportant un dénivelé positif de 2 600 m. Aucun autre enregistrement n'a été fait sur cette semaine de compétition.

Nous avons choisi d'analyser la VFC au cours de la nuit car le SNA, en charge du seul maintien de l'homéostasie, est à ce moment précis non perturbé par des facteurs environnementaux tels que la lumière, le bruit et les stimulations émotionnelles qui pourraient alors le perturber (Uusitalo et al. 1998). De plus, la VFC mesurée pendant le sommeil fournit un indicateur de la fatigue totale accumulée par l'athlète sous l'effet de l'entraînement et de diverses autres contraintes (Garet et al. 2004).

Les athlètes devaient parallèlement compléter le questionnaire SFMS à la fin de la période de repos puis le lendemain d'un jour d'entraînement, lors des semaines 3, 8 et 12, donc à des intervalles de temps suffisant pour éviter les réponses automatiques aux questions entre chaque session. Les questionnaires POMS et de qualité du sommeil étaient complétés à la fin de la période de repos puis lors de la semaine 12. La conception de l'étude est résumée dans la Figure 10.



**Figure 10- Conception de l'étude.**

*PRE= fin de la période de repos; S= semaine; Vam-Eval= test Vam-Eval permettant d'obtenir la vitesse maximale aérobie; NRepos= nuit de repos; NEnt= nuit après un entraînement; NComp= nuit après une compétition; NRec= nuit après un jour de récupération; SFMS= Questionnaire de fatigue; POMS= Questionnaire de profil des états d'humeur; SOMMEIL= Questionnaire de qualité du sommeil. Les zones ombrées correspondent aux semaines d'entraînement sans enregistrement nocturne de la VFC, ni questionnaires.*

Chaque participant a été formé à la pose du cardiofréquencemètre pour s'assurer d'un enregistrement de qualité. Tous les enregistrements avaient lieu au domicile de l'athlète sur la

durée d'une nuit normale, permettant au sujet de reproduire des conditions d'enregistrement de bonne stabilité et sans influence environnementale. Le protocole était toujours le même : avant d'aller se coucher les athlètes s'équipaient du capteur de FC directement connecté à 2 électrodes collées sur le thorax. Une fois au lit, le cardiofréquencemètre était déclenché. Le matin suivant, avant de se lever, l'enregistrement était arrêté.

### **II.3. Analyse des intervalles R-R**

La série séquentielle des intervalles R-R successifs mesurée par le Polar RS800<sup>®</sup> (Polar electro Oy, Kempele, Finland) permet un échantillonnage du signal ECG à 1000 Hz, et à une fréquence d'enregistrement d'une seconde.

La liste des intervalles R-R est extraite après chaque nuit grâce au logiciel Polar ProTrainer<sup>®</sup> avec une précision de 0,008 s. Le traitement des données se fait sur une période de 30 min lors de la première phase de sommeil lent afin d'obtenir un ensemble de données stables, et où les artefacts sont très peu nombreux (Bricout et al. 2010).

Il a été vérifié que le tachogramme présente un rassemblement de points (représentation de Poincaré) et un faible coefficient d'autocorrélation inter-battement entre les intervalles R-R successifs, qui caractérisent le sommeil lent et indiquent l'absence de changements brusques de FC (Zemaityte et al. 1984; Otzenberger et al. 1998).

Par ailleurs, chaque intervalle R-R est validé manuellement avant analyse par le biais d'une procédure standardisée (TaskForce 1996) décrite dans le Chapitre II.

### **II.4. Analyse de la VFC**

La méthode d'analyse de la VFC a été décrite précédemment dans le Chapitre II.

## II.5. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne  $\pm$  écart type. Pour vérifier la normalité de nos données un test de Kolmogorov-Smirnov a été effectué.

Dans un premier temps, pour les données ne répondant pas à une distribution normale, un test de Friedman a été appliqué pour observer les éventuelles différences entre chaque temps de mesure post-entraînement et post-récupération. Aucune différence statistique n'ayant été trouvée au cours du temps pour les indices temporels et fréquents ni pour les enregistrements post-entraînement (NEnt), ni pour les enregistrements post-récupération (NRec), nous avons cumulé tous les NEnt entre-eux et, tous les NRec entre-eux.

Puis, dans un second temps, un test de Friedman a été effectué entre toutes les variables dépendantes (NRepos *vs* NEnt *vs* NComp *vs* NRec). Si une différence significative apparaissait, un test de Wilcoxon était alors réalisé.

Les variables quantitatives issues des questionnaires, ont été analysées par un test de Fisher. Les relations entre les variables ont été évaluées par des corrélations du rang de Spearman (Statistica Software 8.0). Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

## III. Résultats

Les caractéristiques des sujets et les données du test de VMA sont présentées dans le Tableau 2. Le  $VO_{2max}$  moyen a été estimé à  $57,3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ , confirmant que le groupe des athlètes seniors suivi dans ce protocole se caractérise par un bon niveau d'entraînement, celui-ci correspondant à  $179,6 \pm 13,4\%$  de la valeur théorique.



	Moyenne	(SD)	Min	Max
Age (années)	51	(5)	45	60
Taille (cm)	178	(11)	165	200
Poids (kg)	75	(8)	64	90
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	23,6	(1,7)	20,8	26,3
VMA (km.h <sup>-1</sup> )	16,4	(1,3)	14,5	18,5
VO <sub>2max</sub> (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	57,3	(4,4)	50,8	64,8
FC de repos (bpm)	53	(8)	33	62
FC <sub>max</sub> (bpm)	173	(4)	166	177
Entraînements/semaine (jours)	4	(1)	3	5
Entraînements/semaine (heures)	4,5	(1,8)	3	9
Performance sur 10000 m (min:sec)	44:21	(4:48)	39:02	53:19
Performance sur marathon (h:min)	3:31	(0:19)	3:12	4:10
Course (42,5 km - dénivelé positif: 2600 m) (h:min)	5:59	(0:35)	5:01	6:48

**Tableau 2- Caractéristiques des sujets de l'étude.**

*IMC= indice de masse corporelle; VMA= vitesse maximale aérobie; VO<sub>2max</sub>= consommation maximale d'oxygène; FC= fréquence cardiaque.*

La FC est majorée sous l'effet de l'entraînement et de la compétition ( $p < 0,05$  ; Tableau 3).

Les LF (u.n.) et le rapport LF/HF sont augmentés et les HF (u.n.) diminuées sur la nuit post-compétition ( $p < 0,01$  ; Tableau 3).

	FC (bpm)		RMSSD (ms <sup>2</sup> )		LF (u.n.)		HF (u.n.)		LF/HF (ms <sup>2</sup> )	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
NRepos	56	10	40,0	35,5	62,1	15,2	37,9	15,2	2,06	1,24
NEnt	56 <sup>§</sup>	8	35,5	17,0	67,3	7,8	32,7	7,8	2,46 <sup>§§</sup>	0,78
NComp	61*	9	26,5	9,5	76,0**	10,7	24,0**	10,7	3,86**	1,66
NRec	53 <sup>§§</sup>	8	34,8	13,1	66,9 <sup>§</sup>	11,6	33,1 <sup>§</sup>	11,6	2,59 <sup>§</sup>	1,12

**Tableau 3- Données brutes collectées lors des enregistrements nocturnes.**

*NRepos= enregistrement nocturne à la fin de la période de repos; NEnt= enregistrement nocturne après un entraînement; NComp= enregistrement nocturne après une compétition; NRec= enregistrement nocturne après un jour de repos; FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; LF (u.n.)= basses fréquences en unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences.*

*\* Significativement différent de NRepos  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

*§ Significativement différent de NComp  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$ .*

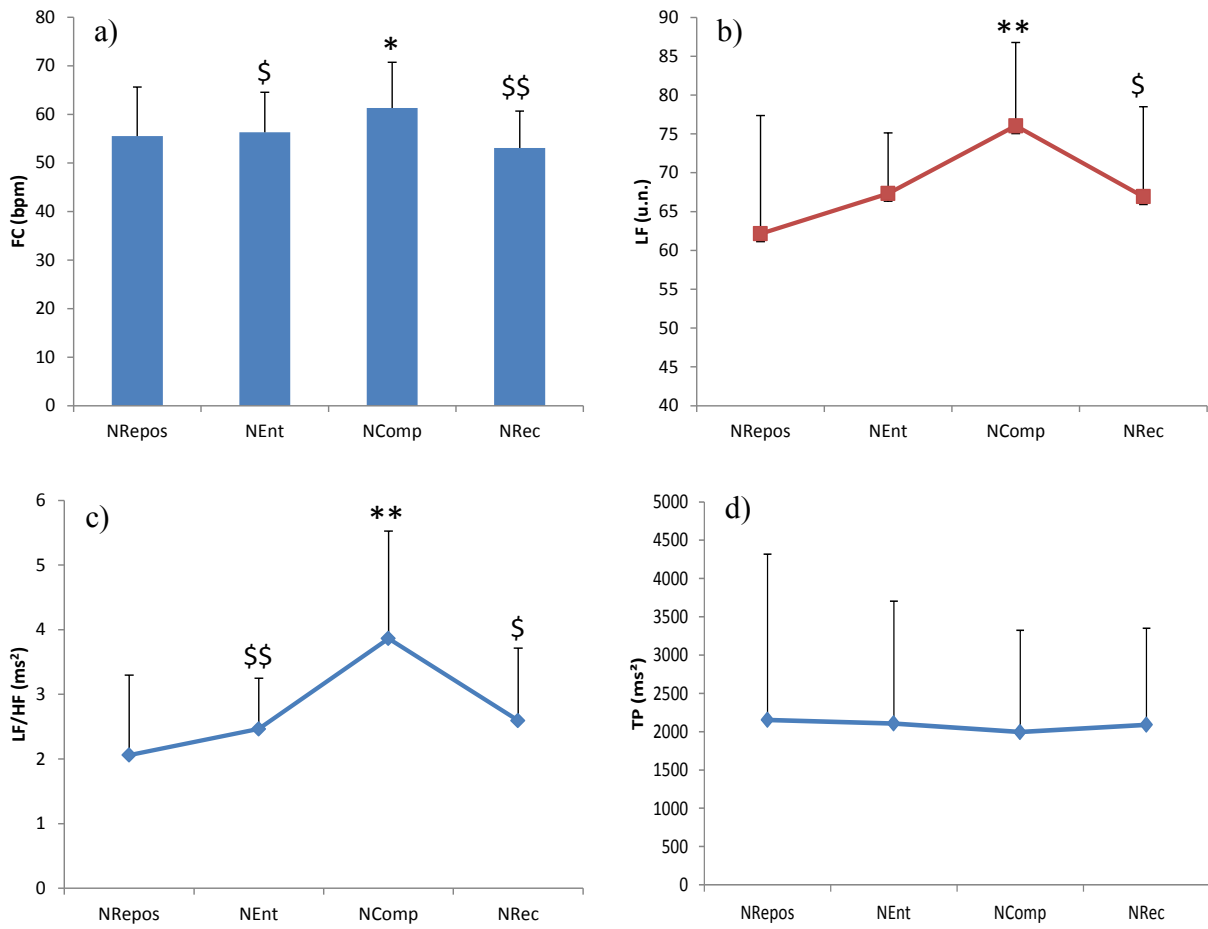
Avec l'entraînement, les scores obtenus aux trois questionnaires ne changent pas significativement au cours du temps (Tableau 4).

	POMS						SFMS	Qualité du sommeil
	Anxiété	Dépression	Colère	Vigueur	Fatigue	Confusion	Score	Score
Avant l'entraînement	8,6 ± 4,9	3,6 ± 5,6	8,0 ± 6,4	17,3 ± 6,3	5,8 ± 5,0	6,1 ± 3,5	7,1 ± 6,4	34,2 ± 14,2
Fin de l'étude	7,8 ± 3,9	2,7 ± 2,8	7,1 ± 2,7	18,3 ± 7,2	7,0 ± 2,6	6,4 ± 3,3	9,9 ± 7,5	35,5 ± 12,4

**Tableau 4- Scores obtenus aux questionnaires avant et à la fin de l'étude.**

*Anxiété, Dépression, Colère, Vigueur, Fatigue et Confusion sont les sous-échelles du POMS. SFMS : questionnaire permettant de détecter un surentraînement. Qualité du sommeil : score au questionnaire de qualité du sommeil. Tous les scores sont en unités arbitraires.*

La Figure 11.a) permet de vérifier que la FC augmente significativement avec l'impact de la compétition en comparaison à celle enregistrée après la période de repos, l'entraînement et la récupération. La Figure 11.b) montre que les LF (u.n.) augmentent et que les HF (u.n.) diminuent significativement avec l'impact de la compétition en comparaison à celles enregistrées après la période de repos et la récupération. Le rapport LF/HF augmente significativement par rapport à celui enregistré après la période de repos, l'entraînement et la récupération (Figure 11.c)).



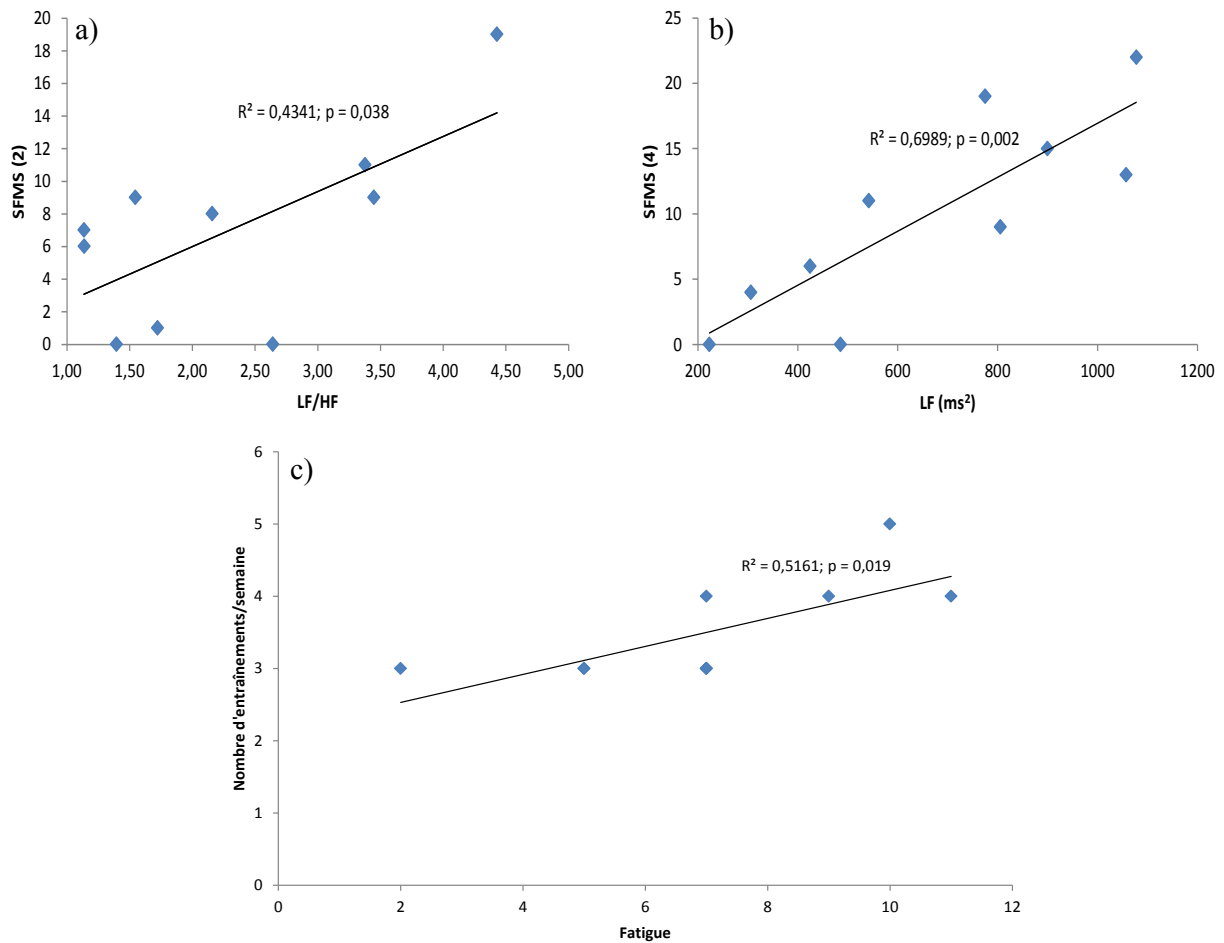
**Figure 11- Effets de la compétition sur les indices temporels et fréquentiels de VFC.**

*FC= fréquence cardiaque; LF (u.n.)= basses fréquences en unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; TP= puissance totale; NRepos= enregistrement nocturne à la fin de la période de repos; NEnt= enregistrement nocturne après un entraînement; NComp= enregistrement nocturne après une compétition; NRec= enregistrement nocturne après un jour de repos.*

*\* Significativement différent de NRepos  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

*\$ Significativement différent de NComp  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$ .*

Le score au questionnaire SFMS complété lors de la semaine 3, à la reprise de l'entraînement, est corrélé au rapport LF/HF des nuits d'entraînements (NEnt) ( $r = 0,659$  ;  $p < 0,05$  ; Figure 12.a)) et celui rempli à la fin du protocole, semaine 12, est corrélé aux LF des nuits d'entraînements (NEnt) ( $r = 0,836$  ;  $p < 0,01$  ; Figure 12.b)). La fatigue est positivement corrélée au nombre d'entraînements par semaine ( $r = 0,718$  ;  $p < 0,05$  ; Figure 12.c))



**Figure 12- Corrélations entre les scores aux questionnaires, les paramètres d'entraînement et les indices fréquentiels de VFC.**

*LF= basses fréquences; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; SFMS= questionnaire de fatigue; Fatigue= corrélation faite avec le résultat de l'item fatigue du questionnaire POMS.*

*Seuls sept points sont visibles sur la figure c) car certains se superposent.*

Les indices du domaine fréquentiel obtenus après un jour de récupération (NRec) sont corrélés au nombre d'entraînements par semaine [HF (u.n.) ( $r = 0,644$  ;  $p < 0,05$ ) ; Figure 13] ainsi qu'au nombre d'heures d'entraînement par semaine [HF (u.n.) ( $r = 0,653$  ;  $p < 0,05$ ) ; Figure 13].

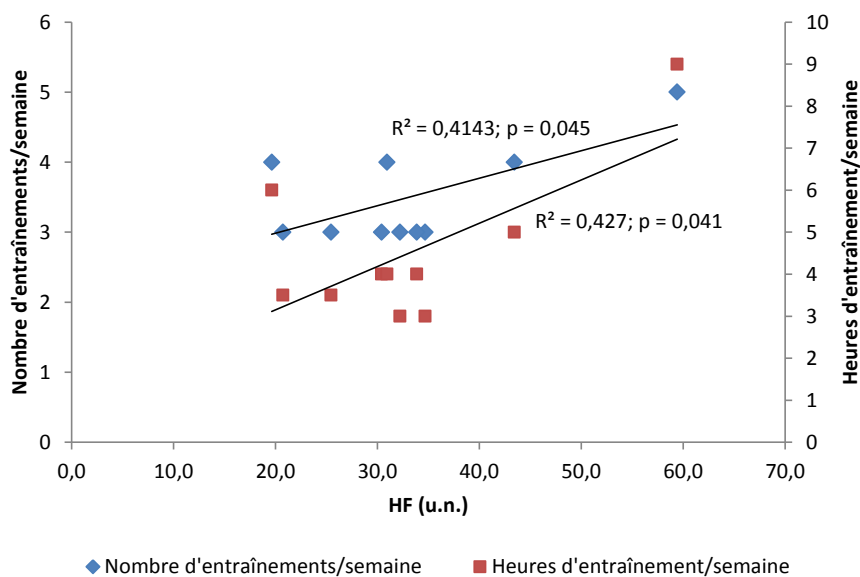


Figure 13- Corrélations entre la charge d'entraînement et les HF (u.n.) après les jours de récupération. HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées.

## IV. Discussion

Cette étude avait pour but de vérifier l'existence de variations des indices de VFC nocturne sous l'effet de l'entraînement et de la compétition dans une population d'athlètes seniors s'entraînant régulièrement en endurance et participant à une compétition. Dans un second temps, il s'agissait de faire le lien entre les indices de VFC et les questionnaires de fatigue, de profil des états d'humeur et de qualité du sommeil, car, à notre connaissance, peu d'études ont examiné ces relations dans une telle population soumise à de telles conditions de pratique.

### IV.1. Adaptations du SNA post-compétition

Le premier résultat marquant de ce travail est l'altération de la FC et des indices des domaines temporel et fréquentiel de la VFC (Figure 11) après la compétition qui représente donc vraisemblablement un stress important, puisque d'une durée moyenne de 5 h 59 ± 35 min.

Pendant les nuits qui suivent la compétition, nos résultats suggèrent que le tonus sympathique est majoré, le tonus parasympathique plus bas et donc la FC est significativement plus élevée que durant les autres nuits. Cette prédominance sympathique retrouvée aussi par d'autres auteurs (Hynynen et al. 2010) pourrait être associée à la durée même de cette course qui représente une contrainte physique significative, mais aussi l'élévation des contraintes psychologiques d'une épreuve compétitive tel qu'un trail avec dénivelé important. Le lien entre majoration de la composante sympathique et compétition avait aussi été rapporté chez de jeunes adolescents footballeurs suite à leur participation à des matchs officiels (Bricout et al. 2010) ; ou au cours de tâches compétitives et cognitives telles qu'une épreuve cycliste éprouvante et un test de stress mental chez des adultes (Earnest et al. 2004; Weber et al. 2010). Dans ces travaux, il semble que ce soit bien spécifiquement la contrainte psychologique qui conduise à une différence. En effet, dans l'étude de Bricout et al. le déséquilibre sympatho-vagal observé en faveur d'une activation sympathique majorée, n'est significatif qu'à la suite des matchs et non pas à la suite des entraînements, confirmant donc l'impact majeur de la pression psychologique des compétitions.

Ce résultat est aussi retrouvé à la suite d'une course de ski de fond de 75 km chez des adultes, par l'équipe de Hautala et al. (2001). Ces auteurs montrent qu'il existe une adaptation post-compétition avec une élévation des LF (u.n.) et une diminution des HF (u.n.), adaptation similaire à celle de nos athlètes seniors après leur course de 42 km.

Cette observation pourrait être liée à une activité sympathique qu'il serait indispensable d'élever pour assurer une récupération maximale. L'étude de Hynynen et al. (2010) retrouve également ces résultats. Ces auteurs observent une diminution du RMSSD ainsi que des LF, HF et de la puissance totale, avec toutefois une augmentation du rapport LF/HF, la nuit suivant un marathon, confirmant une levée prolongée du frein vagal plusieurs heures après l'effort. Il semble probable que l'organisme oriente l'ensemble des mécanismes vers un retour

à l'état homéostasique. La néoglucogenèse est stimulée, permettant aux muscles et au foie de reconstituer leurs substrats, et la mise en jeu de cette filière énergétique suppose inévitablement une élévation du débit cardiaque post-exercice, d'où une FC plus élevée ; néoglucogenèse et élévation de la FC étant contrôlées par une augmentation de l'activité sympathique (Gerich 1993; Kimura et al. 2012).

Terziotti et al. (2001) par l'étude de la cinétique de récupération de la FC, grâce à l'analyse de la VFC, et de la PA ont montré que la diminution de l'activité parasympathique semble dépendante de l'intensité et de la durée d'exercice, le tonus vagal étant plus important après un exercice réalisé à haute plutôt qu'à faible intensité. Cela semble être confirmé par nos résultats car sous l'effet de l'entraînement, les HF (u.n.), évaluant l'activité parasympathique, ne sont pas significativement modifiées, alors que sous l'influence de la compétition les HF (u.n.) diminuent significativement. De plus, les exercices de durée et d'intensité élevées induisent des dommages musculaires, provoquant la libération de cytokines pro-inflammatoires (Bigard 2001), ce qui pourrait aussi stimuler l'activation du système nerveux sympathique (Kimura et al. 2012).

Par ailleurs, deux jours après la course, Hautala et al. (2001) décrivent un phénomène de rebond caractérisé par un tonus vagal maintenu plus élevé qu'avant l'effort. Ce mécanisme reste encore mal compris, mais il traduirait probablement un état de récupération achevée (Garet et al. 2004). Dans notre étude nous trouvons le même type d'adaptation. En effet, les nuits sans compétition, nous n'observons plus de différence avec la période de repos, indiquant une possible diminution de l'état de fatigue et une récupération satisfaisante chez nos athlètes seniors.

## IV.2. Adaptations du SNA post-entraînement

L'adaptation du SNA suite à des séances d'entraînement intense tend à dévier des standards de référence comme ont pu le montrer plusieurs études avec une activité parasympathique diminuée et un tonus sympathique majoré (Pichot et al. 2000; Uusitalo et al. 2000). Ce « profil parasympathique » des sportifs d'endurance est d'ailleurs classiquement rapporté dans la littérature (Hautala et al. 2001; Terziotti et al. 2001; Garet et al. 2004), mais il serait cependant le résultat d'un long processus adaptatif dans lequel plusieurs facteurs biochimiques, structurels, métaboliques, hormonaux et nerveux interagissent. De fait, l'entraînement en endurance améliore significativement la balance autonome cardiaque (en élevant l'activité parasympathique et diminuant l'activité sympathique), mais doit être associé à tout un ensemble de règles d'hygiène de vie pour que les effets bénéfiques puissent s'exprimer sur la santé cardio-vasculaire des sujets vieillissants, plus encore lorsqu'ils pratiquent des sports de compétition.

Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre les questionnaires SFMS et les variables spectrales (LF et LF/HF) sur les nuits suivant les entraînements (Figures 12.a, b)). Ce résultat serait le témoin d'une majoration de la fatigue induite par l'entraînement et associé à un tonus sympathique élevé. Cette même corrélation est retrouvée à la suite d'une compétition. L'utilisation du questionnaire de fatigue de la SFMS montre donc ici tout son intérêt dans le suivi des sportifs, comme d'autres auteurs l'avaient par ailleurs rapporté (Bricout 2003; Bricout et al. 2003; Favre-Juvin et al. 2003). Il permet d'évaluer une fatigue et renforce les observations faites sur les variations spectrales.

## IV.3. Adaptations du SNA post-récupération

Les enregistrements réalisés après une journée de récupération mettent en évidence une corrélation positive entre le nombre d'entraînements ou d'heures d'entraînement par semaine



et les HF (u.n.) (Figure 13). Ces corrélations sont en faveur d'une prédominance de l'activité parasympathique quand le sportif se repose, et seraient donc le témoin d'une récupération satisfaisante. D'après l'étude de Garet et al. (2004), les nageurs qui présentent au repos un profil avec des LF basses et HF hautes, ont une probabilité de réaliser de bonnes performances compétitives. Cet état de repos se caractériserait par une augmentation globale de l'activité nerveuse parasympathique au niveau du nœud sinusal, et une activité sympathique basse (Pagani et al. 1988; Pichot et al. 2002; Mourot et al. 2005; Martinmaki et al. 2008).

En accord avec les observations de Iellamo et al. (2002), les athlètes participant à notre protocole ne présentent pas d'état de surentraînement. Cependant, même si les indices de VFC nocturne (LF (u.n.), HF (u.n.) et LF/HF ( $ms^2$ ); Tableau 3) retournent proches des niveaux de repos suite à la récupération post-entraînement, ils restent toutefois altérés après une journée de repos, sans que cela ne soit significatif. Cela pourrait fournir une indication utile concernant la réactivité et de la récupération autonome et ainsi éviter aux athlètes de tomber dans une phase de fatigue chronique.

Le second objectif de notre travail était de faire le lien entre les indices de VFC et les questionnaires SFMS, POMS et de sommeil, pour évaluer le niveau de fatigue et donc de récupération de nos athlètes seniors. En dépit du faible échantillon, nous observons une corrélation positive entre volume d'entraînement et score de fatigue. Avec l'effort physique intense, nos athlètes seniors présentaient donc une fatigue aiguë (Figure 12.c)).

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'association entre l'item dépression du POMS et les paramètres de VFC, alors que d'après Nuissier et al. (2007), la sous-échelle dépression est positivement corrélée avec le rapport LF/HF et les LF, ce qui est lié avec une diminution de l'activité du SNA chez les personnes âgées (Carney et al. 2001; Kim et al. 2005; van der

Kooy et al. 2006). Certains auteurs ont suggéré que le syndrome de surentraînement aurait des causes similaires aux états de dépression (Budgett 1998; Armstrong et VanHeest 2002). Ainsi, l'absence de corrélation entre l'item dépression et les variables de VFC dans notre étude, semble donc confirmer que nos sujets ne sont ni fatigués, ni déprimés, et semblent avoir une balance équilibrée entre l'entraînement et la récupération.

L'utilisation conjointe de la VFC et de questionnaires évaluant l'état de fatigue, constituent par voie de conséquence, des outils complémentaires qui permettent un suivi individualisé précieux pour les sportifs, afin d'éviter toute rupture dans leur calendrier d'entraînement. Cette méthodologie pourrait constituer une aide pour les entraîneurs pour la planification des entraînements dans le respect de l'intégrité physique des athlètes. Ceci est d'autant plus important chez les sujets sportifs âgés car ils sont plus susceptibles de développer des états de fatigue, et récupèrent moins vite que les plus jeunes (Butler-Browne et Bigard 2006; Louis et al. 2012).

#### **IV.4. Indices de VFC et activité sportive chez le senior**

Il a été montré que le vieillissement est associé à un déclin de la VFC et particulièrement de la composante parasympathique du SNA, comme en témoigne la diminution de la bande spectrale HF, reflétant un contrôle autonome cardiaque abaissé (De Meersman et Stein 2007). Chez les seniors, la VFC serait aussi corrélée au niveau d'aptitude aérobie et/ou à l'activité physique régulière (Buchheit et al. 2004c; Buchheit et al. 2005; Stein et al. 2008). Dans notre travail, la bande spectrale HF des athlètes seniors reste stable, et les indices de VFC reflétant l'activité parasympathique de nos athlètes sont toujours estimés dans les mêmes intervalles que ceux rapportés dans la littérature chez des sujets plus jeunes ou du même âge, sportifs ou non (Tableau 5). Ceci nous amène donc à penser, que l'activité physique chez les

seniors permet un maintien de la modulation autonome, comparable à celle de sujets plus jeunes.

<i>Auteurs</i>	<i>Journal</i>	<i>Age (années)</i>	<i>Sportif</i>	<i>Conditions d'enregistrement</i>	<i>Temps d'enregistrement</i>	<i>RMSSD (ms)</i>	<i>HF (ms<sup>2</sup>)</i>	<i>HF (n.u.)</i>	<i>LF/HF (ms<sup>2</sup>)</i>
Albinet et al. (2010)	Eur J Appl Physiol	70,4 ± 3,4	Non	Assis	5 min	23,7 ± 12,8	82,5 ± 69,8	ND	ND
Beckers et al. (2006)	Am J Physiol Heart Circ Physiol	18 - 71	ND	Enregistrement nocturne	7 heures	43,0 ± 21,4	498,4 ± 561,1	ND	3,4 ± 2,2
Bigger et al. (1995)	Circulation	57 ± 8,2	Non	Enregistrement nocturne	24 heures	27 ± 12	229 ± 282	ND	4,61 ± 2,33
Bricout et al. (2010)	Auton Neurosci	14,6 ± 0,2	Oui	Enregistrement nocturne	Nuit entière	65,0 ± 8,0	ND	66,3 ± 3,8	0,59 ± 0,10
Buchheit et al. (2004)	Med Sci Sports Exerc	76,7 ± 0,4	Oui	Couché avec contrôle de la	5 min	36,6 ± 1,5	624,9 ± 66,1	ND	ND
		74,7 ± 0,4	Non	respiration (15 cycles.min-1)	5 min	19,8 ± 0,6	165,1 ± 12,3	ND	ND
Casonatto et al. (2011)	Clinics	24,7 ± 1,27§	Non	Couché	30 min	36,4 ± 5,5§	ND	24,4 ± 3,4§	4,1 ± 1,0§
Nuissier et al. (2007)	Eur J Appl Physiol	21 ± 3	Oui	Couché	5 min	53,1 ± 27,2	ND	23,8 ± 5,2	3,4 ± 0,9
Task Force (1996)	Circulation	ND	ND	Couché	5 min	ND	975 ± 203	29 ± 3	1,5 - 2,0
Yeragani et al. (1997)	Cardiovasc Res	35,4 ± 10,4	ND	Activités quotidiennes	24 heures	ND	ND	ND	2,9 ± 1,4
Yu et al. (2010)	Res Sports Med	35 - 55	Oui	Assis	3 min	25,1 ± 12,6	ND	ND	ND
		56 - 75	Oui			23,3 ± 19,2	ND	ND	ND

**Tableau 5- Indices de VFC retrouvés dans la littérature.**

*Les données sont présentées sous la forme moyenne ± écart-type, ou §= moyenne ± erreur standard. RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; HF= hautes fréquences; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; LF/HF= balance sympatho-vagale.*

Ainsi, Yataco et al. (1997) ont rapporté des valeurs de HF comparables aux nôtres chez des athlètes seniors ou des sportifs de moins de 40 ans, alors que Pichot et al. (2005) confirment ce même résultat chez des seniors après un programme d'entraînement de 14 semaines avec une élévation de la bande spectrale HF.

Nos résultats suggèreraient donc qu'un mode de vie sportif aiderait à maintenir une activité parasympathique élevée, à modérer l'activité sympathique, et donc à ralentir les effets du vieillissement sur le SNA.

## V. Conclusion

Dans cette étude, les relations entre l'activité du SNA et la fatigue sont significatives, suggérant une possible utilisation de la VFC dans le suivi et le contrôle de l'entraînement chez l'athlète senior. Notre travail montre que suite à une compétition, l'activité du SNA

évolue vers une prédominance sympathique pour faire face aux conséquences de l'exercice et pour permettre un retour vers un état homéostatique.

Ainsi, la VFC serait une méthode sensible pour évaluer les modulations du SNA suite à des efforts physiques intenses, et l'usage de questionnaires évaluant la fatigue, constituerait un outil complémentaire permettant d'obtenir avec plus de pertinence et de précision des informations relatives à l'aptitude physique et aux résultats des sportifs.

Ce travail a été accepté à publication dans « Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical » le 18 octobre 2012. Ci-après une version pdf de l'article est donnée.

**Interest of analyses of heart rate variability in the prevention of fatigue states in senior runners.**

Thomas LETI<sup>1234</sup>, Véronique A. BRICOUT<sup>1234</sup>.

<sup>1</sup> CHU de Grenoble : UF Recherche Exercice ; Médecine du sport et des activités physiques & Laboratoire du sommeil; Grenoble, F-38100, France.

<sup>2</sup> INSERM U1042 ; Grenoble, F-38100, France.

<sup>3</sup> Université J. Fourier, Laboratoire HP2 ; Grenoble, F-38100, France.

<sup>4</sup> Université J. Fourier, UFR APS ; Grenoble, F-38100, France.

The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author and request for reprints:

Dr Véronique - A BRICOUT (PhD): Pôle Physiologie – Rééducation, Clinique Physiologie, sommeil, Exercice ; INSERM U1042 ; laboratoire HP2, UF de Médecine du sport et des activités physiques; CHU Sud, avenue de Kimberley,

F-38130, Echirolles, FRANCE.

E- Mail: [VBricout@chu-grenoble.fr](mailto:VBricout@chu-grenoble.fr)

Phone: +33 (0) 476.76.72.26

Fax: +33 (0) 476.76.89.21

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Abstract

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

*Background:* The use of heart rate variability (HRV) in the management of sport training is a practice which tends to spread, especially in order to prevent the occurrence of fatigue states.

*Objectives:* To estimate the HRV parameters obtained using a heart rate recording, according to different exercise impacts, and to make the link with the appearance of subjective fatigue.

*Methods:* Ten senior runners, aged  $51 \pm 5$  years, were each monitored over a period of 12 weeks in different conditions: (i) after a resting period, (ii) after a day with training, (iii) after a day of competition and (iv) after a rest day. They also completed three questionnaires, to assess fatigue (SFMS), profile of mood states (POMS) and quality of sleep.

*Results:* The HRV indices (heart rate, LF (n.u.), HF (n.u.) and LF/HF) were significantly altered with the competitive impact, shifting toward a sympathetic predominance. After rest and recovery nights, the LF (n.u.) increased significantly with the competitive impact ( $62.1 \pm 15.2$  and  $66.9 \pm 11.6$  vs.  $76.0 \pm 10.7$ ;  $p < 0.05$  respectively) whereas the HF (n.u.) decreased significantly ( $37.9 \pm 15.2$  and  $33.1 \pm 11.6$  vs.  $24.0 \pm 10.7$ ;  $p < 0.05$  respectively). **Positive** correlations were found between fatigue and frequency domain indices and between fatigue and training impact.

*Conclusion:* Autonomic nervous system modulation-fatigue relationships were significant, suggesting the potential use of HRV in follow-up and control of training. Furthermore, the addition of questionnaires constitutes complementary tool that allow to achieve a greater relevance and accuracy of the athletes' fitness and results.

*Key words:* autonomic nervous system; heart rate variability; senior athletes; aerobic training; questionnaires of fatigue

## 1. Introduction

Heart rate variability (HRV) is an interesting tool in various situations such as physical exercise (Pichot et al., 2000; Iellamo et al., 2002; Buchheit et al., 2007; Cottin et al., 2008), overtraining (Hedelin et al., 2000a; Hedelin et al., 2000b), orthostatic tilt test (Ducla-Soares et al., 2007) or cardiovascular diseases (La Rovere et al., 1998; Smilde et al., 2009) because it allows to obtain a reflect of the autonomic nervous system modulation. A blunted HRV is a predictor of cardiovascular risks and all-cause of mortality (Tsuji et al., 1994).

HRV is linked with aerobic fitness and physical activity (Lu, Kuo, 2003; Buchheit et al., 2004; Hansen et al., 2004; Buchheit et al., 2005). It has already been observed that after an aerobic training period subjects showed higher levels of aerobic capacity as indexed by  $VO_{2max}$ , and higher levels of vagally mediated cardiac control as indexed by HRV (Hansen et al., 2004). The effect of physical activity in the elderly is less known whereas nowadays we can observe an increase in life expectancy together with a prolonged active life. HRV is known to decline with aging and particularly the HF power (Liao et al., 1995; De Meersman, Stein, 2007), reflecting a decrease in autonomic control. However, some studies indicate that aerobic exercises can increase global variability (SDNN) of heart rate (HR) and vagal-mediated HRV parameters (RMSSD and HF power) (Buchheit et al., 2004; Buchheit et al., 2005; Albinet et al., 2010). Indeed, in elderly sportive subjects we can observe higher vagal-mediated HRV indexes than in those with an active but non-sportive way of life (Buchheit et al., 2004). In addition, Buchheit et al. (2005) show that in elderly subjects with a sportive lifestyle the more the intensity of the physical training is elevated the more the vagal-mediated HRV indexes are high.

Nevertheless, the competitive sport context puts senior athletes under special physiological and psychological constraints with the impacts of training, competition, professional obligations, and various other stress factors (family, etc.). The practice of a sport in competition requires a perfect balance between a day of rest, training and competition, and other good management of the various constraints. So, Iellamo et al. (2002) have shown in athletes training intensely for competition at world level that there was impairment of cardiovascular control mechanisms, with excessive sympathetic activation that may be deleterious.

Furthermore, the profile of mood states (POMS) questionnaire (McNair et al., 1971), which estimates the states of mood of the subjects, has been associated with injury (Lavallee, Flint, 1996) and fatigue such as overreaching or overtraining in adult athletes (Urhausen et al., 1998; Armstrong, VanHeest, 2002). Dysfunctional psychological states have been reported to be associated with low HRV (Ingjaldsson et al., 2003), but data are sparse. A correlation between the fatigue score of the POMS and the HF band of the spectral analysis (parasympathetic modulation) has also been noticed (Sakuragi et al., 2002). Likewise, Nuissier et al. (2007) found that the vigor subscale of the POMS could be a marker of the overall modulation of the autonomic nervous system (ANS), and that the depression subscale may alert to a blunted response of the sympathetic system to orthostatism and an over-response of the global ANS.

Likewise, the SFMS questionnaire (Legros, 1993), was published in adult athletes (Bricout et al., 2003; Favre-Juvin et al., 2003) to perceive the signs of overtraining, and **it could be a beneficial complement to the POMS.**

In order to better understand the disturbances that may occur in athletes with physical exercise, the questionnaire of quality of sleep (Buguet et al., 1990) **was suggested in addition to all the participants.**

The use of these three questionnaires may allow to estimate the possible physical and/or psychological perturbations of the runners with exercise and to make the link with ANS modulations.

Thus the aim of this work was to examine the effect of training and race on ANS modulation and to make the possible link between subjective fatigue and nocturnal HRV indices in a population of competitive senior runners prone to develop fatigue state. This fatigue state can lead the athletes to a high risk of injury that may cause a cessation of the exercise and induce side effects. So it seems essential to make the link between fatigue and changes in HRV parameters to prevent fatigue, overtraining and/or injuries in senior athletes.

## 2. Subjects and study design

### 2.1. Subjects

Ten competitor senior runners (age  $51 \pm 5$  years), training for  $4.5 \pm 1.8$  h per week, were each monitored over a period of 12 weeks. All these men took part in at least one competitive race per quarter and four running sessions were scheduled, most of them spaced by one recovery day (Table 1). All these runners were specialists in long distance running.

Before the study, we met participants to ensure that no one took antidepressant or cardioactive medication and none had special diet habits or took Omega 3 supplements. All the runners were non-smoker. We checked that each participant had a medical certificate allowing the practice of running. Then, every subject received written information and verbal explanation about the nature and purpose of the study and signed inform consent.

### 2.2. Study design

Each runner took a 14 days' rest without any physical activity. At the end of this period they performed a nocturnal recording of HR to obtain HRV. Then they completed 3 questionnaires:

(1) a questionnaire of fatigue (**SFMS**) (Legros, 1993), **which is made of 54 items with binary answers (Yes/No) allowing to calculate the "overtraining score" and 7 visual analog scales. A score higher than 20 "Yes" may be an indication of overtraining. According to the author recommendation (Legros, 1993), the SFMS questionnaire was not filled following each recording but after a sufficient time interval to avoid automatic answers by the subjects.**

(2) a questionnaire to assess the profile of mood states (**POMS**) (McNair et al., 1971), **through 65 items evaluating 7 emotional states. We added-up the score of each item to obtain a score**



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

for the 7 emotional states. More the score at each subscale is elevated, more the subjects possess the mood or affective states.

(3) a [questionnaire of quality of sleep](#) (Buguet et al., 1990). In this questionnaire the athletes chose a value between 0 and 10 for each question then we added up every value to obtain a score of fatigue. The higher the score, the poorer quality of sleep.

After that, the subjects can start again their training. To begin they did a Vam-Eval field test to obtain the maximal aerobic speed (MAS) and to estimate  $VO_{2max}$  thanks to the simplified formula of Léger and Mercier (1983):  $VO_{2max} (mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}) = 3.5 \times MAS (km \cdot h^{-1})$ . During the training period the runners realized nocturnal recordings of the HR for 12 weeks. The experimental period was the same for all the subjects. The nocturnal HR recordings were obtained during a whole night, using a cardio-recorder (Polar RS 800<sup>®</sup>) at home as follows: 1) a recording at the end of the resting period (**Rest**), 2) a recording after a day with training (**Tr**), 3) a recording after a day with a race (**Comp**), and 4) a recording after a rest day (**Rec**).

The first **Tr** was made three days after the **Rest** for all the participants. The **Tr** and **Rec** were made at 1-day interval with an alternation of 1 week with recordings and 1 week without recording. The **Comp** was made the fourth week of the study and no other recording was performed the same week.

This work resulted in a collection of 140 recordings with 10 at the end of the resting period, 60 after a training day, 10 after a day with a race, 60 recordings after a rest day.

Every **Tr** were made after interval training at MAS. Each session had a total distance from 3000 to 4500 m and a total time between 1 h and 1 h 30 min including warm-up. All the runners performed the same training sessions during the study. The runners performed on average 4 aerobic training sessions per week.

The **Comp** was performed the night after a trail running of 42.5 km with an elevation gain of 2600 m.

Athletes had to complete the SFMS questionnaire at the end of the resting period then at week 3, 8 and 12, the day after a training day as requested by the author (Legros, 1993). The POMS and quality of sleep questionnaires were completed at the end of the resting period then at week 12. They completed these questionnaires at rest, the day after the SFMS questionnaire. The study design is summarized in Figure 1.

Each participant was trained in order to properly put the recording device on their thorax. All recordings were made at home on the duration of a normal night, to avoid all stress. These conditions provide a good stability of the environmental factors and allow for stable recordings. The protocol was always the same: before going to bed, the athletes were equipped with a “link-sensor” directly connected to two electrodes pasted on the thorax. Once in bed, the cardio-recorder was triggered. The morning after, on waking before getting up, the recording was stopped.

### 2.3. R-R intervals analysis

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

The sequential series of the successive R-R intervals measured by the Polar RS800<sup>®</sup> (Polar electro Oy, Kempele, Finland) system allowed a sampling of the ECG signal at 1000 Hz, and a recording frequency of 1 s (Cassirame et al., 2007).

After each night, the Polar ProTrainer<sup>®</sup> software allowed us to extract the R-R interval list with a precision of 0.008 s. We calculated only on a continuous 30-minutes period of the first slow sleep phase, which is the most stable obtained during the whole night, in order to have the more suitable and stable data set. Each R-R interval was validated before analysis with a standardized procedure (Task-Force, 1996).

This treatment consists of the elimination of all possible artifact beats until a maximum of 2%. If the number of artifact is greater than to 2%, the recording is not retained. These artifacts can be ectopic beats, arrhythmic events, missing data and 'noise' effects induced by electromagnetic fields and mobile phones. They are identifiable by an abnormal signal: (1) the cardio-recorder detects a long interval instead of two smaller intervals and (2) the cardio-recorder detects several small intervals instead of a single interval. In both cases, it is advisable to retain the average of two intervals R-R before and after the artifact then average and replace the erroneous values in order not to change the signal. Finally, we obtained a series of rectified R-R intervals. These data form a tachogram and are exported to the Kubios Heart Rate Variability software (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group at the Department of Applied Physics, University of Kuopio, Kuopio, Finland) which allows the analysis of HRV.

#### 2.4. HRV analysis

We calculated the following indices of HRV:

In the time domain we obtained the mean heart rate (beats per minute: bpm), the mean R-R intervals (ms), the standard deviation of the normal-to-normal interval (SDNN; ms), the square root of the mean squared differences of the successive N-N interval (RMSSD; ms) and the proportion of interval differences of successive N-N intervals greater than 50 ms (pNN50; %).

The spectral analysis (or frequency domain) was performed using the Fast Fourier transform and indices were calculated by the Kubios Heart Rate Variability software on the 256 consecutive R-R intervals the more stable of the tachogram. The power spectrum indices were calculated as recommended by the Task Force of European Society of Cardiology (Task-Force, 1996). Three main spectral components are distinguished:

(1) Very low frequency (VLF, <0.04 Hz) but VLF assessed from short-term recordings is a dubious measure and should be avoided. Thus in our work, these will not be retained (Task-Force, 1996; Cottin et al., 2001).

(2) Low frequency (LF, 0.04 Hz-0.15 Hz) for some authors LF components represent both parasympathetic and sympathetic modulations (Pomeranz et al., 1985). For others LF components only represent the sympathetic modulation (Pagani et al., 1986).

(3) High frequency (HF, 0.15-0.40 Hz) is known to represent parasympathetic modulation (Task-Force, 1996).

1 All these components were expressed in  $\text{ms}^2$  and in normalized units (n.u.) as  $\text{LF}/(\text{Total Power-VLF}) \times 100$  and  $\text{HF}/(\text{Total Power-VLF})$  (Task-Force, 1996).

2  
3 Additional calculations included: the LF/HF ratio which constitutes an evaluation of  
4 the ANS balance (sympathetic/parasympathetic). If this ratio is less than 1, there is a  
5 parasympathetic predominance, whereas a ratio above 1 reflects a sympathetic predominance  
6 (Task-Force, 1996; Malliani, 1999).

## 7 8 9 2.5. Statistical analysis

10  
11 The results were presented as mean  $\pm$  SD. We conducted a Kolmogorov-Smirnov test  
12 to verify the normality of our data. Our data were not normally distributed, so we performed  
13 Friedman tests between every time of the **Tr** and separately of the **Rec**. No statistical  
14 difference was found over time in the time and frequency domain indices neither on the **Tr**  
15 nor on the **Rec**. Thus we cumulated every **Tr** then every **Rec** in order to compare the different  
16 experimental situations between them: **Rest, Tr, Comp and Rec**.

17  
18 Friedman tests were conducted between all the dependent variables (**Rest vs. Tr vs.**  
19 **Comp vs. Rec**) and if they were significant we performed Wilcoxon tests. Qualitative  
20 variables were analyzed with Fisher's test. Relations between variables were assessed by  
21 Spearman rank order correlations (Statistica Software 8.0). The statistical significance  
22 threshold was set at  $p < 0.05$ .

## 23 24 25 3. Results

26  
27 Subjects' characteristics and exercise data are shown in Table 1.  $\text{VO}_{2\text{max}}$  values are  
28 estimated at  $57.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  on average.

29  
30 None of the time and frequency domain indices have changed significantly over the  
31 nocturnal recordings obtained at each time of the study (Table 4).

32  
33 With the training, the score obtained to the three questionnaires did not change  
34 significantly over time (Table 2).

35  
36 The Figure 2.a) allows to verify that the HR increased significantly with the  
37 competitive impact compared to the one recorded after rest, training and recovery nights. The  
38 Figure 2.b) shows that the LF (n.u.) increased and the HF (n.u.) decreased significantly with  
39 the competitive impact compared to those recorded after rest and recovery nights. The Figure  
40 2.c) shows that the LF/HF ratio increased significantly with the competitive impact compared  
41 to those recorded after rest, training and recovery nights.

42  
43 The score to the SFMS questionnaire completed during the week 3 was correlated to  
44 the LF/HF of the **Tr** ( $r = 0.659$ ;  $p < 0.05$ ; Figure 3.a)) and the one completed at week 12 was  
45 correlated to the LF of the **Tr** ( $r = 0.836$ ;  $p < 0.01$ ; Figure 3.b)).

46  
47 Concerning the POMS questionnaire completed at week 12, the fatigue subscale was  
48 correlated with the number of trainings per week ( $r = 0.718$ ;  $p < 0.05$ ; Figure 3.c)) and  
49 frequency domain indices of the **Rec**: LF (n.u.) ( $r = -0.660$ ;  $p < 0.05$ ) and HF (n.u.) ( $r = 0.660$ ;  
50  $p < 0.05$ ; Figure 3.c)).

51  
52 The questionnaire of quality of sleep completed during the resting period was  
53 correlated with the HF of the **Tr** ( $r = 0.650$ ;  $p < 0.05$ ).

1 The frequency domain indices obtained during the nights after recovery days (**Rec**)  
2 were correlated to the number of trainings per week [LF (n.u.) ( $r = -0.644$ ;  $p < 0.05$ ) and HF  
3 (n.u.) ( $r = 0.644$ ;  $p < 0.05$ ); Figure 4]. Also the frequency domain indices obtained during the  
4 **Rec** were correlated with the number of training hours per week [LF (n.u.) ( $r = -0.653$ ;  
5  $p < 0.05$ ), HF (n.u.) ( $r = 0.653$ ;  $p < 0.05$ ); Figure 4].  
6  
7

#### 8 4. Discussion 9

10 The present investigation aimed at checking if there were changes in nocturnal HRV  
11 indices over time with training, and if there were any relationships between HRV indices and  
12 the questionnaires of fatigue, profile of mood states and sleep in senior runners training  
13 regularly and involved in competitions. To our knowledge, few studies examined these  
14 relationships in such a population and in such conditions of practice.  
15

16 We chose to analyze HRV during night time because the ANS is in charge of the  
17 biological equilibrium of the organism only, in order not to have to take care of the  
18 environmental inputs such as light, noise and emotional or professional stimulations (Uusitalo  
19 et al., 1998). Furthermore, HRV measured during sleep provides an indicator of the  
20 accumulated total strain of both training and other sources of stress to the athlete (Garet et al.,  
21 2004).  
22

#### 23 *Changes in the ANS modulation after competition* 24 25 26 27

28 The first finding of the present work is the alteration of the HR and of frequency  
29 domain indices of HRV (LF (n.u.), HF (n.u.) and LF/HF; Figures 2) after a 42.5-km  
30 competitive trail running race (5 h 59 min  $\pm$  35 min) which represents an important physical  
31 impact and psychological stress. These results suggest that the sympathetic tone was higher  
32 and the parasympathetic tone was lower during the **Comp** than during the other nights. This  
33 sympathetic predominance may be due to the high physical and psychological stresses during  
34 the competition as shown by several authors in middle aged athletes after a marathon  
35 (Hynynen et al., 2010), during a competitive cycle in young athletes (Bricout et al., 2010) or  
36 during competitive and cognitive tasks (Earnest et al., 2004; Weber et al., 2010). Bricout et al.  
37 (2010) showed in young football players that the HRV was impacted under the effect of  
38 competition. They found a shift of the sympathovagal balance toward a sympathetic  
39 predominance after competitive impacts whereas there was no alteration of HRV indices after  
40 training compared to the resting period. Hautala et al. (2001) found the same tendencies in the  
41 frequency domain analysis the day after a 75-km skiing race. As in our study, they observed  
42 an elevation of the LF (n.u.) and a diminution of the HF (n.u.) after the competition. This  
43 observation may be related to the fact that a greater sympathetic drive may be needed to  
44 compensate for the reduced cardiac performance, to maintain the effective cardiac output and  
45 to activate sufficient blood flow (Hautala et al., 2001). In their study, Hautala et al. (2001)  
46 also found, two days after the race, an accentuated rebound phenomenon with an enhanced  
47 vagal regulation, compared with the pre-exercise level. The mechanism behind this rebound  
48 effect of cardiac autonomic function remains unclear. In our study we found the same type of  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

adaptations. Indeed the nights without competition we did not observe any difference with the **Rest**, indicating a possible decrease of the fatigue state and a satisfactory recovery. The study of Hynynen et al. (2010) also supports our results. They observed a decrease in all parameters of HRV the night after a marathon showing prolonged parasympathetic withdrawal hours after the effect of the stressor itself had ceased. It also seems likely that the body tried to recover a homeostatic state. A process of gluconeogenesis presumably took place, allowing the muscles and the liver to refill their energy substrates, which requires an important cardiac output, so a high HR. The gluconeogenesis as the elevation of the HR is mediated by an increase in sympathetic modulation (Gerich, 1993; Kimura et al., 2012). Furthermore, exercises of high duration and intensity are known to cause muscle deteriorations, which generate proinflammatory cytokines (Bigard, 2001). This may raise the sympathetic nervous system modulation (Kimura et al., 2012).

Terziotti et al. (2001) by the study of the recovery kinetics of HR and blood pressure with HRV analysis, have shown that the decrease of the parasympathetic modulation seemed dependent on the intensity of the exercise, because it was more important after an exercise performed at high rather than at low intensity. This seems to be confirmed by our results since under the effect of training, the HF (n.u.) evaluating parasympathetic modulation were not significantly altered, while under the influence of the competitive race, they decreased significantly.

#### *ANS modulation and fatigue state in connection with training*

Another result is the positive correlations between the SFMS questionnaires (Table 2 and Figures 3.a) and b)) reflecting the fatigue following training, throughout the study, and the LF and the LF/HF values recorded during the **Tr**. This may show that the fatigue caused by the training was associated with a high sympathetic tone. This result is in accordance with the one found between the **Comp** and the other nights and may be linked with a recovery phase. This result was found in various works (Pichot et al., 2000; Usitalo et al., 2000) which showed that during an intense training period, the indices of HRV of sportsmen tend to deviate from reference standards, and on the other hand, that the parameters characterizing the parasympathetic modulation are lowered, while those representing the sympathetic modulation are increased.

#### *ANS modulation and fatigue state with recovery*

During the nights of recovery, the LF (n.u.) were negatively correlated and the HF (n.u.) were positively correlated to the numbers of trainings and training hours per week (Figure 4). This parasympathetic predominance may indicate that athletes had probably a satisfactory recovery. It also may indicate that at rest, with endurance training, there is an overall increase in parasympathetic nervous modulation to the sinus node as already observed by several authors (Pagani et al., 1988; Pichot et al., 2002; Mourot et al., 2005; Martinmaki et al., 2008). According to Garet et al.'s study (2004) on swimmers, a profile with lower LF was associated with a better performance.

1 Moreover we found correlations between the fatigue item of the POMS, reflecting the  
 2 fatigue on the whole study, and the number of trainings per week, the LF (n.u.) and the HF  
 3 (n.u.) of the **Rec** (Figure 3.c)). Despite the small sample in our study, we may assume that  
 4 when the runners were training a lot, the score of subjective fatigue was high. Bricout et al.  
 5 (2010) obtained the same results in young football players. After training and competition  
 6 these athletes showed increased fatigue scores evaluated by questionnaires. Our results also  
 7 indicate that a high score of fatigue evaluated at rest may be associated with low sympathetic  
 8 and high parasympathetic tones. So even if the athletes did not displayed a sympathetic  
 9 predominance, fatigue was still high probably owing to a psychological fatigue and not only a  
 10 physical one. This observation may be in accordance with the correlations found after the  
 11 nights of recovery between the training impact and the frequency domain indices *i.e.* the  
 12 sympathovagal balance shift toward a parasympathetic predominance so that the athletes  
 13 recover their full potential. Sakuragi et al. (2002) also found a positive correlation between  
 14 HF amplitude and fatigue score of POMS in a mood altering experiment.

15 In our study we did not find association between depression item of the POMS and  
 16 HRV parameters. According to Nuissier et al. (2007), depression was positively correlated  
 17 with LF/HF (%) and LF (%) and it is linked to a decrease in autonomic tone in elderly  
 18 subjects (Carney et al., 2001; Kim et al., 2005; van der Kooy et al., 2006). Some authors  
 19 (Budgett, 1998; Armstrong, VanHeest, 2002) have suggested that the overtraining syndrome  
 20 has similar causes to states of depression. So, our results may indicate that our subjects were  
 21 not tired and seemed to have an appropriate balance between training and recovery.

22 In the current study, participants were not classified as overtrained in accordance with known  
 23 criteria (Iellamo et al., 2002). **However even if nocturnal HRV indices (e.g. HF (n.u.) and  
 24 LF/HF (ms<sup>2</sup>); Table 4) returned near to rest levels after recovery, they remained depressed  
 25 after a rest day. This observation may provide a more insightful indication of cardiac  
 26 autonomic reactivity and recovery.**

### 37 *Usefulness of the HRV-questionnaires relationship*

38 According to Bricout et al. (2010), the addition of questionnaires, assessing the state of  
 39 form, to the HRV analysis constitutes complementary tools that allow to achieve a greater  
 40 relevance and accuracy of the sportsman's individual fitness and results. Likewise, results of  
 41 the present study suggest that questionnaires added to HRV recordings throughout the training  
 42 and competition periods may help identify athletes presenting fatigue or overreaching. The  
 43 setting of such a process may help coaches to regulate training respecting the athletes'  
 44 physical integrity. This is all the more important in elderly sportive subjects because they are  
 45 more prone to reach fatigue state and don't recover as fast as the younger (Butler-Browne,  
 46 Bigard, 2006; Louis et al., 2012).

### 54 *HRV indices, physical exercise and aging*

55 Many authors showed that aging is associated with decreased HRV, particularly HF  
 56 power (De Meersman, Stein, 2007), reflecting reduced cardiovascular autonomic control.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Furthermore, HRV has been recently shown to be related to aerobic fitness level and/or regular physical activity, particularly in the elderly (Buchheit et al., 2004; Buchheit et al., 2005; Stein et al., 2008). Our results are in accordance with these observations. Indeed, the HRV indices reflecting the parasympathetic modulation of our athletes are in the range or even higher, especially during the **Rest**, than those reported in the literature in younger or same age subjects, active or not (Table 3). On the contrary, the HRV indices reflecting the sympathetic modulation and the LF/HF ratio tended to be lower in our study than in subjects of various ages, active or not (Table 3). Yataco et al. (1997) showed that the HF power in senior athletes was comparable to participants under 40. According to Pichot et al. (2005), a 14-week program of training on elderly men allowed to increase the nocturnal indices for vagal modulation. Thus, our results might suggest that a sportive lifestyle may help maintain a high level of parasympathetic modulation, to decrease the sympathetic modulation and so fight against the effects of aging on the ANS.

These isolated short- and long-term modifications of the ANS modulation have been correlated with changes in physical performance in such a way that they constitute the bases of overtraining theory (Fry et al., 1991; Lehmann et al., 1998), and may contribute in the evolution of both central and peripheral aerobic work capacities (Hedelin et al., 2001). Kiviniemi et al. (2007) showed that cardiorespiratory fitness can be effectively improved during endurance training by using daily HRV for exercise prescription. A lower-intensity training stimulus, whenever attenuated vagally mediated HRV occurs, might be beneficial to gain favorable response in endurance training.

### *Conclusion*

In the present study, ANS modulation-fatigue relationships were significant, suggesting the potential use of HRV in follow-up and control of training. Our study showed that following training the ANS modulation shift toward a sympathetic predominance to cope with the exercise consequences and allow the body to recover a homeostatic state.

Thus, HRV may be a reliable method to assess changes in the ANS occurring with training, and the addition of questionnaires, assessing fatigue states, constitutes complementary tool that allow to achieve a greater relevance and accuracy of the athletes' fitness and results. However, given the small sample of athletes in our study, results must be interpreted with caution.

### *Acknowledgments*

The authors give special thanks to the association "La Ronde De Chavanod" and to runners for their participation to the study and to N. Grumel for her help.

## References

- 1  
2  
3  
4 Albinet, C.T., Boucard, G., Bouquet, C.A., Audiffren, M. 2010. Increased heart rate  
5 variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*  
6 109, 617-624.  
7  
8  
9  
10  
11 Armstrong, L.E., VanHeest, J.L. 2002. The unknown mechanism of the overtraining  
12 syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology. *Sports Med* 32, 185-209.  
13  
14  
15  
16 Bigard, A.X. 2001. Lésions musculaires induites par l'exercice et surentraînement. *Science &*  
17 *Sports* 16, 204-215.  
18  
19  
20  
21 Bricout, V.A., Dechenaud, S., Favre-Juvin, A. 2010. Analyses of heart rate variability in  
22 young soccer players: the effects of sport activity. *Auton Neurosci* 154, 112-116.  
23  
24  
25  
26 Bricout, V.A., Guinot, M., Favre-Juvin, A. 2003. Questionnaire de surentraînement de la  
27 Société française de médecine du sport : relations entre les échelles visuelles analogiques et le  
28 score de surentraînement chez les sportifs. *Science & Sports* 18, 296-298.  
29  
30  
31  
32  
33 Buchheit, M., Papelier, Y., Laursen, P.B., Ahmaidi, S. 2007. Noninvasive assessment of  
34 cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability?  
35 *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H8-10.  
36  
37  
38  
39  
40  
41 Buchheit, M., Simon, C., Charloux, A., Doutreleau, S., Piquard, F., Brandenberger, G. 2005.  
42 Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Med*  
43 *Sci Sports Exerc* 37, 1530-1534.  
44  
45  
46  
47  
48 Buchheit, M., Simon, C., Viola, A.U., Doutreleau, S., Piquard, F., Brandenberger, G. 2004.  
49 Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci*  
50 *Sports Exerc* 36, 601-605.  
51  
52  
53  
54  
55 Budgett, R. 1998. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome. *Br J*  
56 *Sports Med* 32, 107-110.  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Buguet, A., Hankourao, O., Gati, R. 1990. Self-estimates of sleep in african students in a dry tropical climate. *Journal of Environmental Psychology* 10, 363-369.

Butler-Browne, G., Bigard, A.X. 2006. Caractéristiques du vieillissement musculaire et effets préventifs de l'exercice régulier. *Science & Sports* 21, 184-193.

Carney, R.M., Blumenthal, J.A., Stein, P.K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L.F., Czajkowski, S.M., O'Connor, C., Stone, P.H., Freedland, K.E. 2001. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 104, 2024-2028.

Cassirame, J., Tordi, N., Mourot, L., Rakobowchuk, M., Regnard, J. 2007. L'utilisation d'un nouveau système d'enregistrement de fréquence cardiaque battement à battement pour l'analyse traditionnelle de variabilité de fréquence cardiaque. *Science & Sports* 22, 238-242.

Cottin, F., Medigue, C., Papelier, Y. 2008. Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295, H1150-H1155.

Cottin, F., Papelier, Y., Durbin, F., Maupu, P., Escourrou, P. 2001. Etude comparative de l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque au cours de l'exercice sur ergocycle et de l'entraînement en judo. *Science & Sports* 16, 295-305.

De Meersman, R.E., Stein, P.K. 2007. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol* 74, 165-173.

Ducla-Soares, J.L., Santos-Bento, M., Laranjo, S., Andrade, A., Ducla-Soares, E., Boto, J.P., Silva-Carvalho, L., Rocha, I. 2007. Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing. *Exp Physiol* 92, 677-686.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Earnest, C.P., Jurca, R., Church, T.S., Chicharro, J.L., Hoyos, J., Lucia, A. 2004. Relation between physical exertion and heart rate variability characteristics in professional cyclists during the Tour of Spain. *Br J Sports Med* 38, 568-575.

Favre-Juvin, A., Flore, P., Rousseaux Blanche, M.P. 2003. Approche clinique du surentraînement. *Science & Sports* 18, 287-289.

Fry, R.W., Morton, A.R., Keast, D. 1991. Overtraining in athletes. An update. *Sports Med* 12, 32-65.

Garet, M., Tournaire, N., Roche, F., Laurent, R., Lacour, J.R., Barthelemy, J.C., Pichot, V. 2004. Individual Interdependence between nocturnal ANS activity and performance in swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 36, 2112-2118.

Gerich, J.E. 1993. Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 7, 551-586.

Hansen, A.L., Johnsen, B.H., Sollers, J.J., 3rd, Stenvik, K., Thayer, J.F. 2004. Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *Eur J Appl Physiol* 93, 263-272.

Hautala, A., Tulppo, M.P., Makikallio, T.H., Laukkanen, R., Nissila, S., Huikuri, H.V. 2001. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol* 21, 238-245.

Hedelin, R., Bjerle, P., Henriksson-Larsen, K. 2001. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Med Sci Sports Exerc* 33, 1394-1398.

Hedelin, R., Kentta, G., Wiklund, U., Bjerle, P., Henriksson-Larsen, K. 2000a. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 32, 1480-1484.

Hedelin, R., Wiklund, U., Bjerle, P., Henriksson-Larsen, K. 2000b. Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Med Sci Sports Exerc* 32, 1531-1533.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Hynynen, E., Vesterinen, V., Rusko, H., Nummela, A. 2010. Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV. *Int J Sports Med* 31, 428-432.

Iellamo, F., Legramante, J.M., Pigozzi, F., Spataro, A., Norbiato, G., Lucini, D., Pagani, M. 2002. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes. *Circulation* 105, 2719-2724.

Ingjaldsson, J.T., Laberg, J.C., Thayer, J.F. 2003. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. *Biol Psychiatry* 54, 1427-1436.

Kim, C.K., McGorray, S.P., Bartholomew, B.A., Marsh, M., Dicken, T., Wassertheil-Smoller, S., Curb, J.D., Oberman, A., Hsia, J., Gardin, J., Wong, N.D., Barton, B., McMahon, R.P., Sheps, D.S. 2005. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 165, 1239-1244.

Kimura, K., Ieda, M., Fukuda, K. 2012. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circ Res* 110, 325-336.

Kiviniemi, A.M., Hautala, A.J., Kinnunen, H., Tulppo, M.P. 2007. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol* 101, 743-751.

La Rovere, M.T., Bigger, J.T., Jr., Marcus, F.I., Mortara, A., Schwartz, P.J. 1998. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351, 478-484.

Lavallee, L., Flint, F. 1996. The relationship of stress, competitive anxiety, mood state, and social support to athletic injury. *J Athl Train* 31, 296-299.

Léger, L., Mercier, D. 1983. Coût énergétique de la course sur tapis roulant et sur piste. *Motricité humaine* 2, 66-69.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- Legros, P. 1993. Le surentraînement: diagnostic des manifestations psychocomportementales précoces. *Science & Sports* 8, 71-74.
- Lehmann, M., Foster, C., Dickhuth, H.H., Gastmann, U. 1998. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 30, 1140-1145.
- Liao, D., Barnes, R.W., Chambless, L.E., Simpson, R.J., Jr., Sorlie, P., Heiss, G. 1995. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol* 76, 906-912.
- Louis, J., Nosaka, K., Brisswalter, J. 2012. L'athlète master d'endurance, un modèle de vieillissement réussi. *Science & Sports* 27, 63-76.
- Lu, W.A., Kuo, C.D. 2003. The effect of Tai Chi Chuan on the autonomic nervous modulation in older persons. *Med Sci Sports Exerc* 35, 1972-1976.
- Malliani, A. 1999. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *News Physiol Sci* 14, 111-117.
- Martinmaki, K., Hakkinen, K., Mikkola, J., Rusko, H. 2008. Effect of low-dose endurance training on heart rate variability at rest and during an incremental maximal exercise test. *Eur J Appl Physiol* 104, 541-548.
- McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F. 1971. Profile of mood states manual. San Diego: Educational and Industrial Testing Service.
- Mourot, L., Tordi, N., Perrey, S., Bouhaddi, M., Rouillon, J.D., Regnard, J. 2005. Overall increase in heart rate variability after the Square-Wave Endurance Exercise Test training. *Science & Sports* 20, 83-90.
- Nuissier, F., Chapelot, D., Vallet, C., Pichon, A. 2007. Relations between psychometric profiles and cardiovascular autonomic regulation in physical education students. *Eur J Appl Physiol* 99, 615-622.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S., Piccaluga, E., et al. 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59, 178-193.
- Pagani, M., Somers, V., Furlan, R., Dell'Orto, S., Conway, J., Baselli, G., Cerutti, S., Sleight, P., Malliani, A. 1988. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 12, 600-610.
- Pichot, V., Busso, T., Roche, F., Garet, M., Costes, F., Duverney, D., Lacour, J.R., Barthelemy, J.C. 2002. Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc* 34, 1660-1666.
- Pichot, V., Roche, F., Denis, C., Garet, M., Duverney, D., Costes, F., Barthelemy, J.C. 2005. Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res* 15, 107-115.
- Pichot, V., Roche, F., Gaspoz, J.M., Enjolras, F., Antoniadis, A., Minini, P., Costes, F., Busso, T., Lacour, J.R., Barthelemy, J.C. 2000. Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 32, 1729-1736.
- Pomeranz, B., Macaulay, R.J., Caudill, M.A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K.M., Barger, A.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J., et al. 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248, H151-153.
- Sakuragi, S., Sugiyama, Y., Takeuchi, K. 2002. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 21, 159-165.
- Smilde, T.D., van Veldhuisen, D.J., van den Berg, M.P. 2009. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol* 98, 233-239.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Stein, P.K., Barzilay, J.I., Chaves, P.H., Mistretta, S.Q., Domitrovich, P.P., Gottdiener, J.S., Rich, M.W., Kleiger, R.E. 2008. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 1169-1174.

Task-Force. 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93, 1043-1065.

Terziotti, P., Schena, F., Gulli, G., Cevese, A. 2001. Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *Eur J Appl Physiol* 84, 187-194.

Tsuji, H., Venditti, F.J., Jr., Manders, E.S., Evans, J.C., Larson, M.G., Feldman, C.L., Levy, D. 1994. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90, 878-883.

Urhausen, A., Gabriel, H.H., Weiler, B., Kindermann, W. 1998. Ergometric and psychological findings during overtraining: a long-term follow-up study in endurance athletes. *Int J Sports Med* 19, 114-120.

Uusitalo, A.L., Uusitalo, A.J., Rusko, H.K. 1998. Exhaustive endurance training for 6-9 weeks did not induce changes in intrinsic heart rate and cardiac autonomic modulation in female athletes. *Int J Sports Med* 19, 532-540.

Uusitalo, A.L., Uusitalo, A.J., Rusko, H.K. 2000. Heart rate and blood pressure variability during heavy training and overtraining in the female athlete. *Int J Sports Med* 21, 45-53.

van der Kooy, K.G., van Hout, H.P.J., van Marwijk, H.W.J., de Haan, M., Stehouwer, C.D.A., Beekman, A.T.F. 2006. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 21, 147-150.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Weber, C.S., Thayer, J.F., Rudat, M., Wirtz, P.H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A.,  
Perschel, F.H., Arck, P.C., Deter, H.C. 2010. Low vagal tone is associated with impaired post  
stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 109,  
201-211.

Yataco, A.R., Fleisher, L.A., Katzel, L.I. 1997. Heart rate variability and cardiovascular  
fitness in senior athletes. *Am J Cardiol* 80, 1389-1391.

## Tables

**Table 1**  
Characteristics of the group

	Mean	(SD)	Min	Max
Age (years)	51	(5)	45	60
Height (cm)	178	(11)	165	200
Weight (kg)	75	(8)	64	90
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	24	(2)	20.8	26.3
MAS (km.h <sup>-1</sup> )	16,4	(1,3)	14.5	18.5
VO <sub>2max</sub> (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	57.3	(4.4)	50.8	64.8
HR rest (bpm)	53	(8)	33	62
HR max (bpm)	173	(4)	166	177
Training/week (days)	4	(1)	3	5
Training/week (hours)	4.5	(1.8)	3.0	9.0
Performance on 10000 m (min:sec)	44:21	(4:48)	39:02	53:19
Performance on marathon (h:min)	3:31	(0:19)	3:12	4:10
Race (42.5 km - elevation gain: 2600 m) (h:min)	5:59	(0:35)	5:01	6:48

BMI= body mass index; MAS= maximal aerobic speed; VO<sub>2max</sub>= maximal oxygen uptake; HR= heart rate.

**Table 2**  
Scores obtained to the questionnaires before and at the end of the study

	POMS					SFMS	Sleep quality	
	Tension	Depression	Anger	Vigor	Fatigue	Confusion	Score	Score
Before training	8.6 ± 4.9	3.6 ± 5.6	8.0 ± 6.4	17.3 ± 6.3	5.8 ± 5.0	6.1 ± 3.5	7,1 ± 6.4	34.2 ± 14.2
End of study	7.8 ± 3.9	2.7 ± 2.8	7.1 ± 2.7	18.3 ± 7.2	7.0 ± 2.6	6.4 ± 3.3	9,9 ± 7,5	35.5 ± 12.4

Tension, Depression, Anger, Vigor, Fatigue and Confusion are the subscales of the POMS.  
SFMS is the questionnaire to detect overtraining syndrome.  
Sleep quality: score at the questionnaire of quality of sleep.  
All the scores are in arbitrary units.



**Table 3**  
HRV indices related to exercise obtained in various studies

Authors	Review	Age (years)	Sportive	Recording conditions	Recording time	RMSSD (ms)	HF (ms <sup>2</sup> )	HF (n.u.)	LF/HF (ms <sup>2</sup> )
Albinet et al. (2010)	Eur J Appl Physiol	70.4 ± 3.4	No	Seated	5 min	23.7 ± 12.8	82.5 ± 69.8	ND	ND
Beckers et al. (2006)	Am J Physiol Heart Circ Physiol	18 - 71	ND	Nocturnal recording	7 hours	43.0 ± 21.4	498.4 ± 561.1	ND	3.4 ± 2.2
Bigger et al. (1995)	Circulation	57 ± 8.2	No	Normal daily activities	24 hours	27 ± 12	229 ± 282	ND	4.61 ± 2.33
Ericot et al. (2010)	Auton Neurosci	14.6 ± 0.2	Yes	Nocturnal recording	All the night	65.0 ± 8.0	ND	66.3 ± 3.8	0.59 ± 0.10
Buchheit et al. (2004)	Med Sci Sports Exerc	76.7 ± 0.4	Yes	Supine with controlled breathing (15	5 min	36.6 ± 1.5	624.9 ± 66.1	ND	ND
		74.7 ± 0.4	No		5 min	19.8 ± 0.6	165.1 ± 12.3	ND	ND
Casonatto et al. (2011)	Clinics	24.7 ± 1.27 <sup>§</sup>	No	Seated	30 min	36.4 ± 5.5 <sup>§</sup>	ND	24.4 ± 3.4 <sup>§</sup>	4.1 ± 1.0 <sup>§</sup>
Niusser et al. (2007)	Eur J Appl Physiol	21 ± 3	Yes	Supine	5 min	53.1 ± 27.2	ND	23.8 ± 5.2	3.4 ± 0.9
Task Force (1996)	Circulation	ND	ND	Supine	5 min	ND	975 ± 203	29 ± 3	1.5 - 2.0
Yeragani et al. (1997)	Cardiovasc Res	35.4 ± 10.4	ND	Normal daily activities	24 hours	ND	ND	ND	2.9 ± 1.4
Yu et al. (2010)	Res Sports Med	35 - 55 56 - 75	Yes Yes	Seated	3 min	25.1 ± 12.6 23.3 ± 19.2	ND ND	ND ND	ND ND

Data are presented as Mean ± SD except §= Mean ± SE; RMSSD= standard deviation of the normal-to-normal interval; HF= high frequency; HF= high frequency in normalized units; LF/HF= sympathovagal balance.

**Table 4**  
Raw data of the night recordings.

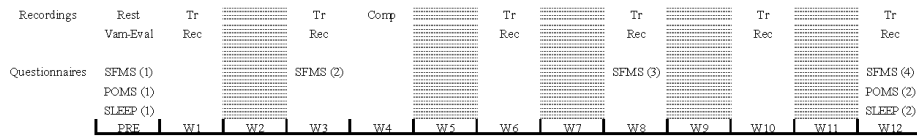
	HR (bpm)		RMSSD (ms <sup>2</sup> )		TP (ms <sup>2</sup> )		LF (ms <sup>2</sup> )		HF (ms <sup>2</sup> )		LF/HF (ms <sup>2</sup> )	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Rest	56	10	40.0	35.5	2154	2165	738	826	631	863	2.06	1.24
Tr	56	8	35.5	17.0	2107	1596	783	544	426	497	2.46	0.78
Comp	61	9	26.5	9.5	1995	1329	684	450	259	170	3.86	1.66
Rec	53	8	34.8	13.1	2090	1261	738	418	390	305	2.59	1.12

Rest= night recording at the end of the resting period; Tr= night recording after a day with training; Comp= night recording after a day with a race; Rec= night recording after a rest day; HR (bpm)= heart rate; RMSSD= standard deviation of the normal-to-normal interval; TP= total power; LF= low frequency; HF= high frequency; LF/HF= sympathovagal balance.

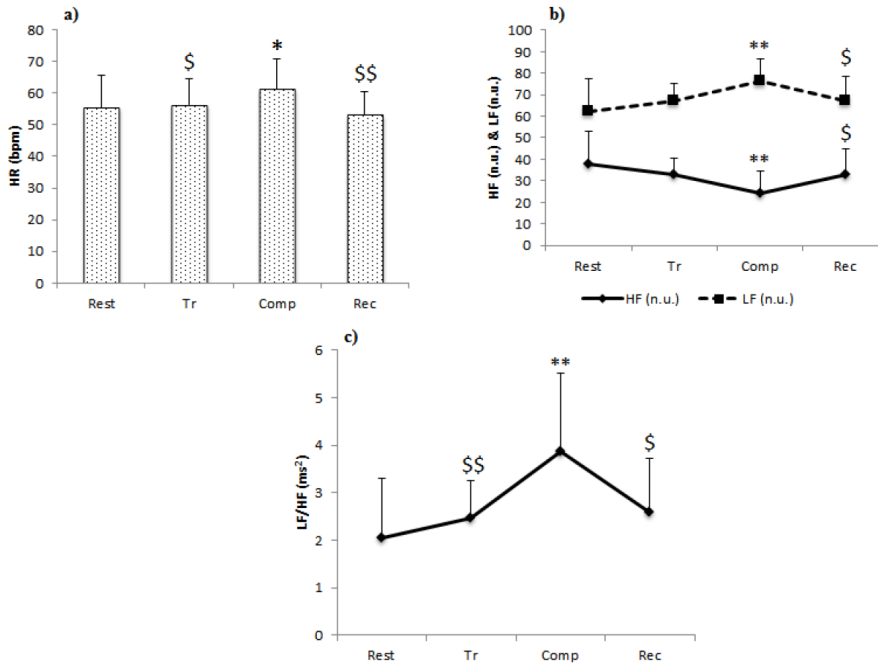
No significant difference.

Figures

**Figure 1**  
Study design

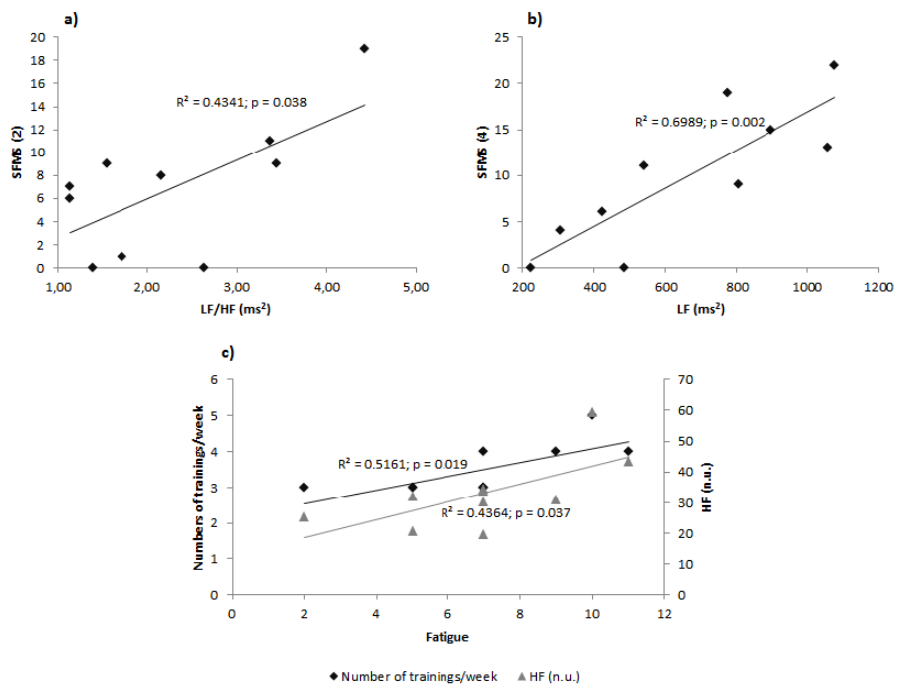


**Figures 2**  
Effects of the competitive impact on the time and spectral domain indices of HRV

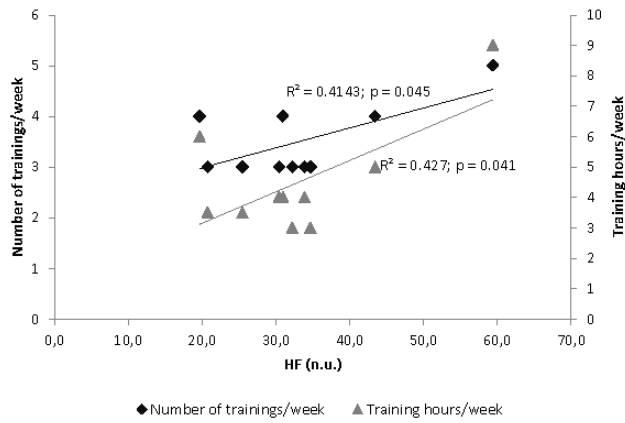


**Figures 3**  
Correlations between scores at the questionnaires, training parameters and frequency domain indices of HRV

tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013



**Figure 4**  
Correlations between training impact and HF (n.u.) after the nights of recovery



**Legends :****Figure 1**

PRE= End of the resting period; W= Week; Vam-Eval= Vam-Eval field test allowing to obtain the maximal aerobic speed; Rest= Night of rest; Tr= Night of training; Comp= Night of competition; Rec= Night of recovery; SFMS= Questionnaire of fatigue; POMS= Questionnaire of profile of mood states; SLEEP= Questionnaire of quality of sleep.

**Figures 2**

\* Significantly different from Rest,  $p < 0.05$ ; \*\* Significantly different from Rest,  $p < 0.01$   
 \$ Significantly different from Comp,  $p < 0.05$ ; \$\$ Significantly different from Comp,  $p < 0.01$   
 HR= heart rate; HF (n.u.)= high frequency in normalized units; LF (n.u.)= low frequency in normalized units; LF/HF= sympathovagal balance; Rest= recording at the end of the resting period; Tr= recording after a day with training; Comp= recording after a day with a race; Rec= recording after a rest day.

**Figures 3**

HF (n.u.)= high frequency in normalized units; LF= low frequency; LF/HF= sympathovagal balance; SFMS= questionnaire of fatigue; Fatigue= fatigue item of the questionnaire of profile of mood states (POMS).

**Figures 4**

HF (n.u.)= high frequency in normalized units.

# PROTOCOLE 2 : EFFETS DE L'ALTITUDE SUR LE SNA

---

L'accessibilité de plus en plus aisée à la haute altitude soulève le problème de la pathologie liée à cet environnement où le manque d'oxygène, conséquence directe de la diminution de la pression atmosphérique en haute altitude, nécessite de l'organisme humain des réactions adaptées (Richalet 2012). Les signes ressentis par l'alpiniste sont normalement assez limités jusqu'à une certaine altitude, mais les montées se faisant maintenant de plus en plus rapidement, souvent par moyens hélicoptérés, les principes d'adaptation à ce milieu hostile ne sont plus respectés, différents symptômes peuvent se manifester, et des signes de dysautonomie peuvent alors apparaître (Saito et al. 2005).

La population Grenobloise étant particulièrement proche du milieu montagnard, le problème de l'adaptation à l'hypoxie est une préoccupation de l'équipe HP2, qui justifie cette partie de ma thèse, qui a pour but d'étudier l'effet de l'hypoxie sur le système cardiovasculaire en réponse à un test d'orthostatisme.

L'accès de plus en plus facile à la haute altitude, par le développement des trekkings et des expéditions organisés par des tour-operators, amène une population souvent peu informée à fréquenter un environnement susceptible de représenter un risque pour la santé. Cette population diverse en âges, capacités physiques, aptitude à faire face à l'environnement hostile de la haute montagne, peut également présenter des problèmes médicaux, alors même que l'exposition à l'altitude sous-entend tout un ensemble d'adaptations organiques, plus ou moins longues à se mettre en place (Saito et al. 1995). Ce délai temporel permettant une bonne acclimatation peut être très écourté par certains pratiquants à cause de contraintes économiques, politiques ou organisationnelles.

Certains individus montrent ainsi des réponses physiologiques inadaptées à l'altitude car aucune précaution n'a été prise initialement pour dépister une incapacité d'acclimatation et

d'adaptation. Parfois, ces personnes ne sont pas suffisamment entraînées pour les activités physiques à haute altitude, d'autres fois, ce sont des circonstances particulières et inopinées liées à cet environnement qui conduisent certaines personnes à présenter des pathologies.

L'étude du SNA en condition hypoxique semble donc intéressante pour apprécier les modulations autonomiques chez des sportifs de plus en plus nombreux, souhaitant accéder à la haute altitude.

## **I. Généralités**

L'environnement montagnard doit ses particularités à l'altitude qui se définit comme l'élévation verticale d'un point au-dessus du niveau de la mer. Cet environnement peut être décrit par ses caractéristiques physiques objectives, mais aussi par ses effets plus subjectifs ressentis par l'organisme humain. L'exposition à l'altitude entraîne des réactions physiologiques de la part de l'organisme. Celles-ci sont variables dans le temps. L'hypoxie aiguë débute dès la première période d'exposition et ne dure que quelques heures. Durant cette période également appelée « phase blanche » l'organisme met en place la première phase d'adaptation : la phase d'accommodation. Cette phase consiste pour l'organisme à mettre en jeu des mécanismes immédiatement disponibles pour contrebalancer la baisse de l'apport d'oxygène en périphérie. En revanche, ces réactions immédiates entraînent une surcharge de travail pour l'appareil ventilatoire et pour le cœur. En cas d'adaptations inappropriées, les sujets à risque de développer un mal aigu des montagnes présentent une activité nerveuse parasympathique altérée et un déséquilibre de la balance sympatho-vagale (Huang et al. 2010)

Lorsque l'exposition à l'hypoxie se prolonge on parle alors d'hypoxie chronique. Au cours de cette période a lieu un phénomène d'acclimatation, débutant après plusieurs heures et perdurant quelques semaines, qui correspond à la mise en place, de la part de l'organisme, de procédés plus économiques pour améliorer la capacité de transport d'oxygène. Cependant, d'autres facteurs sont à prendre en considération en altitude : le froid, l'isolement et l'éloignement des structures médicales, la présence de dangers objectifs (avalanches, chutes de séracs, modifications rapides de la météo), le manque d'approvisionnement en nourriture, le comportement alimentaire... qui tous en se surajoutant à l'hypoxie, induisent des contraintes supplémentaires pour le système cardio-vasculaire (Richalet 2012). Toutefois, les mécanismes d'acclimatation permettent de faire face ces contraintes. L'hypoxie active le système adrénergique et induit une tachycardie qui se réduit avec la prolongation du séjour en altitude. La désensibilisation du système adrénergique entraîne une diminution de la fréquence cardiaque maximale et une protection du myocarde contre un déséquilibre énergétique potentiellement dangereux. L'hypoxie induit une vasodilatation périphérique et une vasoconstriction pulmonaire, se traduisant par peu de modifications de la pression artérielle systémique et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire pouvant tout de même engendrer un œdème pulmonaire (Richalet 2012).

## **II. Effets de l'hypoxie sur le système cardio-vasculaire**

En haute altitude, la stimulation des chémorécepteurs périphériques induite par une hypoxie sévère, implique l'activation des centres de contrôle respiratoire, et des centres de contrôle cardio-vasculaire. Deux mécanismes sont alors déclenchés : hyperventilation et tachycardie. L'activation des centres respiratoires bulbaires augmente la ventilation, et devrait normalement assurer le maintien d'une  $P_aO_2$  proche de sa valeur basale, mais malgré un



niveau de ventilation élevé, une diminution de la  $P_aO_2$  est inévitable, et la saturation chute alors, réduisant ainsi le contenu artériel en oxygène et son transport vers les tissus (Fulco et al. 1998).

L'hypoxie stimule le **système nerveux sympathique** (Saito et al. 1988) permettant l'accélération de la FC, au repos aussi bien qu'à l'exercice sous-maximal (Astrand et Astrand 1958). Une fois la personne acclimatée, la FC de repos retourne à des valeurs comparables à celles observées au niveau de la mer (Hooper et Mellor 2011). Toutefois, la  $FC_{max}$  est abaissée à partir de 3000 m environ, et par conséquent, la quantité maximale d'oxygène apportée par le sang aux tissus diminue (Richalet 1990; Lundby et al. 2001). Selon Richalet (1990) les propriétés chronotropes cardiaques maximales qui limitent la performance physique, peuvent aussi être considérées comme un mécanisme protecteur du myocarde, une hypoxie sévère pouvant être incompatible avec la fourniture d'oxygène nécessaire à une tachycardie intense.

**Le volume d'éjection systolique** varie peu en altitude. En hypoxie aiguë, au repos ou lors d'un exercice, le VES augmente sensiblement ou reste stable, mais diminue en hypoxie chronique. Cette baisse paraît liée à une diminution du retour veineux plutôt qu'à une souffrance myocardique (Alexander et Grover 1983; Reeves et al. 1987).

En altitude, **le débit cardiaque** de repos est augmenté (Favret et Richalet 2007). Ce phénomène est dû à la tachycardie survenant particulièrement en haute altitude (Gonzalez et al. 1998). Suite à l'acclimatation, les valeurs de débit cardiaque retournent vers celles observées au niveau de la mer (Richalet 2010). Cependant le débit cardiaque maximal diminue en hypoxie prolongée sous l'effet de plusieurs facteurs (Wagner 2000) :

- la réduction du volume sanguin et du remplissage cardiaque,
- l'augmentation de la viscosité du sang et des résistances vasculaires,
- l'altération du contrôle autonome.

**La contractilité myocardique** semble être maintenue quelle que soit l'altitude, en dépit de l'hypoxémie, de l'hypertension pulmonaire et de la réduction de la pré-charge (Hooper et Mellor 2011).

A des altitudes modérées (<3 500 m), **le débit coronarien** augmente peu car l'extraction d'oxygène par le myocarde augmente légèrement du fait du déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine *i.e.* la moins bonne affinité de la myoglobine pour l'oxygène. Pour une altitude plus élevée, surtout à l'exercice, le débit coronaire augmente, l'extraction d'oxygène étant maximale au niveau du myocarde (Richalet 2012).

**Les pressions artérielles** systémiques semblent être majorées avec le stress hypoxique (Veglio et al. 1999; Roche et al. 2002; Cornolo et al. 2004; Povea et al. 2005; Bernardi 2007) à cause de l'augmentation de l'activité sympathique et du tonus vasculaire (Hooper et Mellor 2011). Toutefois, certains auteurs ne retrouvent aucune variation des pressions systémiques, même après un séjour prolongé en hypoxie sévère, l'hypoxie pouvant exercer un effet vasodilatateur sur les vaisseaux périphériques (Richalet et al. 1999).

Si l'exposition à l'altitude se prolonge, d'autres mécanismes d'acclimatation, se mettent en place. La sécrétion d'érythropoïétine par le cortex rénal est ainsi majorée, en réponse à une baisse de pression en oxygène, permettant l'activation de la production d'érythrocytes. Cette sécrétion d'érythropoïétine se fait dès les 2 premières heures d'exposition à l'hypoxie et atteint un pic entre 24 et 48 heures, pour revenir à la normale au bout de 3 semaines. Chez l'homme, l'hématocrite optimal pour le transport de l'oxygène et donc une bonne oxygénation des tissus est d'environ 45% (Crowell et Smith 1967). Cependant le volume globulaire continue de croître même après que la sécrétion d'érythropoïétine soit retournée vers sa valeur basale (Hooper et Mellor 2011). Ce phénomène permet d'augmenter le contenu en oxygène du

sang artériel par une élévation de la quantité d'hémoglobine circulante (Richalet et al. 1994). Cependant, il peut exister une augmentation trop importante de la viscosité du sang, pouvant contrer les effets bénéfiques de ce processus d'adaptation. Cette viscosité trop importante oppose une résistance au flux sanguin, réduisant le débit cardiaque et ainsi diminuant la quantité d'oxygène délivrée aux tissus (Hooper et Mellor 2011). Ainsi la moindre activité physique peut s'avérer difficile à réaliser. Les sportifs sont alors contraints de diminuer l'intensité de leur effort voire de l'arrêter à cause d'une incapacité à fournir la quantité d'oxygène suffisante.

### **III. Effets de l'hypoxie sur l'activité du SNA**

Lors de l'exposition de l'organisme à l'hypoxie et en comparaison avec ce qui est observé en plaine, de nombreux auteurs ont rapporté une diminution des intervalles R-R, témoin d'une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi qu'une augmentation des LF et LF/HF et une diminution des HF, et donc d'une baisse du système nerveux parasympathique et d'une augmentation de la modulation de la branche sympathique (Farinelli et al. 1994; Perini et al. 1996; Bernardi et al. 1998; Kanai et al. 2001; Sevre et al. 2001; Roche et al. 2002; Cornolo et al. 2004).

Le pNN50 et le RMSSD seraient également altérés par la haute altitude (Buchheit et al. 2004a; Trimmel 2011; Wille et al. 2012) témoin d'une activation sympathique concomitante à une levée du frein vagal principalement dans les premiers jours d'exposition (Hughson et al. 1994; Kanai et al. 2001; Roche et al. 2002). Toutefois, l'augmentation de la ventilation en environnement hypoxique peut modifier les valeurs des bandes spectrales pouvant mener à des interprétations erronées (Yamamoto et al. 1996).

L'augmentation du tonus sympathique a également été mise en évidence parallèlement à une augmentation des catécholamines plasmatiques et urinaires (Richalet 1990; Mazzeo et al. 1991; Reeves et al. 1992) ainsi que par la mesure directe de l'activité des fibres adrénergiques (Seals et al. 1991). Cependant, il a été observé qu'avec l'hypoxie prolongée, les FC de repos et maximale tendent à diminuer alors que la concentration de catécholamines circulantes demeure élevée (Antezana et al. 1994).

De multiples auteurs ont rapporté que suite au stress hypoxique, il existait une augmentation des pressions artérielles systémiques (Veglio et al. 1999; Roche et al. 2002; Cornolo et al. 2004; Povea et al. 2005; Bernardi 2007). Pour Cornolo et al. (2004) après deux et six jours à 4 350 m, la PAS, la PAD et la PAM auraient des valeurs supérieures à celles obtenues en normoxie, alors que Bernardi et al. (1998) ont relevé des valeurs de PAS et de PAD augmentées seulement un jour après l'exposition en hypoxie hypobarique. Lors d'un enregistrement de la PA durant 24 heures à 2 950 m d'altitude, Veglio et al. (1999) ont montré que les valeurs de PAS et de PAD sont significativement plus élevées en hypoxie qu'en normoxie, que ce soit le jour ou la nuit.

Toutes ces observations traduisent l'apparition d'une dysautonomie, en faveur d'un tonus système nerveux sympathique majoré, lorsque l'organisme est soumis à la haute altitude (Farinelli et al. 1994; Perini et al. 1996; Kanai et al. 2001).

De plus, par l'analyse de la variabilité de pression artérielle, Iwasaki et al. (2007) ont mis en évidence une augmentation des bandes spectrales LF en réponse à l'hypoxie aiguë qui témoignerait d'une augmentation de l'activité sympathique au niveau artériel, provoquant une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle. Cette observation serait en accord avec celles précédemment décrites qui rapportent une augmentation des pressions artérielles systémiques lors de l'exposition à l'hypoxie.

#### IV. Stress orthostatique et altitude

Lors d'un stress orthostatique en altitude, plusieurs auteurs ont mis en avant une diminution de la sensibilité baroréflexe, des intervalles R-R, des HF et de la puissance totale ainsi qu'une majoration de la FC, des LF, du rapport LF/HF et de la variabilité de la PAM (Blaber et al. 2003; Murrell et al. 2007; Thomas et al. 2010). Pour Blaber et al. (2003) suite à un test orthostatique en hypoxie, l'influence autonome sur le nœud sinusal est déplacée vers un tonus sympathique plus marqué et un moindre frein vagal, ce qui correspond aux observations classiquement faites en plaine. Avec l'hypoxie, ces mêmes auteurs montrent que les intervalles R-R sont diminués par rapport à la plaine, que ce soit en position allongée ou debout, avec indices sympathiques de VFC plus élevés et une variabilité de TA plus faible en position debout.

Pour Blaber et al. (2003) il existerait donc une dysautonomie lors de la réalisation d'un test d'orthostatisme en altitude, alors que Thomas et al. (2010) ont rapporté, après 14 jours en altitude, une réponse initiale du baroréflexe qui se serait rétablie.

Pour expliquer ces nombreuses adaptations, diverses hypothèses ont été émises.

Pour Bernardi (2007), l'exposition à l'altitude engendrerait une augmentation de PA qui serait due à une augmentation des catécholamines circulantes. L'activité baroréflexe ne serait pas assez efficace pour contrebalancer cette augmentation de sécrétion hormonale. De plus, il existerait une diminution de la réponse chronotrope à la stimulation adrénergique, par désensibilisation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Ce mécanisme serait dû à la stimulation chronique des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, en lien avec l'activation prolongée du système sympathique, alors que l'influence du système nerveux parasympathique serait amplifiée par

une augmentation de la densité des récepteurs muscariniques, d'où une baisse de la  $FC_{max}$  (Favret et al. 2001; Favret et Richalet 2007).

L'intérêt fonctionnel de cette activation du système nerveux sympathique en hypoxie est double :

- il permet d'augmenter le débit cardiaque pour maintenir le transfert d'oxygène ;
- par ses effets vasoconstricteurs, il permet de prévenir une baisse de la PAM, puisque l'hypoxémie engendre une vasodilatation locale tissulaire, et donc une diminution des résistances périphériques, qui peuvent aussi être modulées par l'effet du shear stress local lié à la viscosité sanguine qui augmente en hypoxie.

Le tonus sympathique majoré en hypoxie induit donc une augmentation des catécholamines, de la PAM et des résistances périphériques qui majore le débit cardiaque, et tend inévitablement à impliquer la barosensibilité, même si cette interaction entre barosensibilité et chémosensibilité reste complexe. L'étude de Halliwill (2003) montre que ni l'hyperpnée ni l'hypoxie n'altèrent la sensibilité du baroréflexe artériel. Au contraire, l'hypoxie pourrait induire « le reset » du contrôle baroréflexe de l'activité sympathique, augmentant la PAM, la FC et le tonus sympathique vasoconstricteur, indépendamment de la fréquence respiratoire, du volume courant ou de l'hypocapnie. Pour Roche et al. (2002), la barosensibilité joue un rôle fondamental dans la modulation des adaptations efférentes vagale et sympathique durant une hypoxie où lors de cette dernière, le baroréflexe cardiaque spontané est atténué.

L'hyperventilation jouerait un rôle dans la diminution de la sensibilité baroréflexe artérielle sur les oscillations de PAS (Van de Borne et al. 2000) et par conséquent, la diminution de la sensibilité baroréflexe par l'hyperventilation pourrait être un mécanisme qui

faciliterait l'augmentation de FC, de PA et de l'activation sympathique, en parallèle à l'activation des chémorécepteurs (Roche et al. 2002).

Cependant, l'altération du contrôle baroréflexe n'est pas retrouvée dans toutes les études (Knudtzon et al. 1991). Deux raisons principales pourraient expliquer l'absence d'altération de la boucle baroréflexe. La première est le temps d'exposition à l'hypoxie qui varie selon les études. La seconde raison pourrait être liée au niveau d'hypoxie. Il faudrait atteindre ou dépasser 4 300 m pour atténuer le baroréflexe (Roche et al. 2002).

L'existence d'un seuil en-dessous duquel les adaptations du SNA n'ont pas lieu a été identifiée lors d'un exercice sous-maximal par Yamamoto et al. (1996) qui ont montré que les indices de l'activité du système nerveux sympathique et parasympathique sont diminués à 3500 m d'altitude alors qu'ils ne le sont pas à 2500 m. Toutefois certaines études nuances ce propos et montrent que la performance diminue progressivement en fonction de l'augmentation de l'altitude (Cerretelli 1992; Richalet et al. 2006). Pour Hainsworth et Drinkhill (2007) jusqu'à 2500 m l'hypoxie n'aurait que très peu d'effets sur le SNA et, il faudrait passer 3000 m pour les ressentir franchement, alors qu'au-delà de 4000 m, des effets négatifs peuvent être éprouvés par des personnes non-acclimatées.

## **V. Inadaptations à la haute altitude**

Les adaptations organiques pour faire face à l'environnement hypoxique requièrent un temps plus ou moins long pour se mettre en place (Saito et al. 1995). Ce délai n'est cependant pas toujours respecté, et l'acclimatation peut alors être incomplète des réponses physiologiques inadaptées.

Les risques de présenter ces pathologies liées à la haute altitude sont importants (Ward et al. 1995). Le mal aigu des montagnes (**MAM**) est une pathologie qui peut survenir 4 à 8 heures après l'exposition à une altitude supérieure à 2500m. C'est un syndrome non spécifique, caractérisé par un mal de tête, associé à la présence d'au moins un des signes suivants : troubles gastro-intestinaux, anorexie, nausées et vomissements, insomnie, vertiges, lassitude ou fatigue.

Le MAM peut, secondairement s'aggraver avec l'apparition d'un œdème cérébral ou pulmonaire (Hackett et Roach 2001). Même si les mécanismes sous-jacents à l'apparition du MAM restent flous, il a été observé une nette augmentation de l'activité nerveuse sympathique qui pourrait notamment être impliquée dans l'œdème pulmonaire (Duplain et al. 1999; West 2004). Lanfranchi et al. (2005) observent également que les sujets présentant un MAM sembleraient avoir une activation sympathique plus élevée que les sujets sans MAM.

Une récente étude publiée en 2010 par Huang et al. confirme qu'il existe bien une possible dysautonomie à la haute altitude. Les auteurs de ce travail précisent que les sujets à risque de développer un MAM présentent une activité nerveuse parasympathique altérée et un déséquilibre de la balance sympatho-vagale. Ces deux indicateurs pourraient dès les basses altitudes donner de précieux renseignements pour prédire le risque de MAM à haute altitude (Huang et al. 2010).

Chez les individus présentant une inadaptation physiologique à l'altitude, on peut observer une réponse vasomotrice majorée, *via* une activation du baroréflexe anormalement prononcée. Les régulations du SNA, indispensables à l'acclimatation de l'organisme face à un stress hypoxique semblent donc faire défaut chez ces sujets (Lanfranchi et al. 2005).



Dans ce cadre, afin de mieux comprendre les adaptations de l'activité du SNA ainsi que la possible dysautonomie en haute altitude, il s'avère intéressant d'apporter un certain nombre de mesures permettant l'exploration de la fonction autonome en hypoxie. Le test orthostatique a été proposé comme méthode de stimulation du SNA, car il permet de reproduire des changements de position orthostatique rapides qu'un alpiniste peut être amené à réaliser lors d'ascension, et parce que les réponses normales à ce test en milieu normoxique sont maintenant bien connues, et peuvent donc être aisément comparées à celles de l'hypoxie.

Nous avons donc proposé dans ce protocole de vérifier :

- que l'exposition brutale à une haute altitude de 4300 m, s'accompagnait ou non d'une adaptation du SNA, en réponse à un stress orthostatique.
- que l'adaptation du SNA pouvait évoluer au cours des premiers jours d'exposition à l'altitude.

## **VI. Matériel et méthodes**

### **VI.1. Sujets**

Onze jeunes hommes sportifs (âge :  $28 \pm 8$  ans ; taille :  $177 \pm 7$  cm ; poids :  $71,2 \pm 7,4$  kg) se sont portés volontaires pour participer à l'étude. Aucun ne présentait de problème de santé particulier.

Les critères d'inclusion étaient :

- être de sexe masculin,
- être âgé de plus de 18 ans et de moins de 55 ans,

- avoir une bonne condition physique répondant au critère :  $VO_{2max} > 120\%$  de la prédite d'un sujet sédentaire de son âge,
- pratiquer une activité physique régulière ( $> 2h$  /semaine),
- avoir dormi au moins une nuit à plus de 3000m d'altitude sans intolérance clinique.

Les critères de non-inclusion étaient la présence :

- de pathologies respiratoires,
- de pathologies cardio-vasculaire, métabolique, neuromusculaire,
- de pathologies psychiatriques ou antécédents de troubles du comportement,
- d'une intolérance à l'altitude (manifestation clinique antérieure au-delà de 3500 m, score de dépistage des signes du Mal Aigu des Montagnes, dit de 'Lake Louise'  $> 3$ ),
- d'une condition physique insuffisante ( $VO_{2max} < 120\%$  de la norme).

## VI.2. Conception de l'étude

Les sujets ont réalisé un test d'effort incrémental maximal la semaine précédant la montée en altitude pour permettre de déterminer leur aptitude physique. Ils ont également effectué au laboratoire un test actif d'orthostatisme.

La montée sur le lieu d'expérimentation, au refuge Vallot dans le massif du Mont-Blanc (4362 m), s'est faite en hélicoptère depuis une altitude de 1035 m. Les sujets y sont restés 6 jours. Des tests d'orthostatisme ont été réalisés lors de leur arrivé (J0), au cours du second jour (J2) et le quatrième jour (J4).

L'objectif de ce test est de faire le lien entre l'activation du SNA et les adaptations cardio-vasculaires et tensionnelles en hypoxie.

La méthodologie permettant d'enregistrer et d'analyser la FC et la PA est la même que celle développée au Chapitre II.

### **VI.2.1. Déroulement du test d'orthostatisme**

Les sujets, après 8 minutes en position allongée, sont relevés activement en position debout pour une période de 8 minutes debout, en position immobile, sans aucun appui dorsal. Ce test nous permet d'évaluer le tonus sympathique et parasympathique impliqué dans le contrôle baroréflexe de la pression artérielle (Lindqvist et al. 1997).

### **VI.3. Analyses statistiques**

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. La normalité des données a été vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnov. Les données ne répondant pas à une distribution normale, un test de Friedman a été effectué entre toutes les variables dépendantes. Si une différence significative apparaissait, un test de Wilcoxon était alors réalisé.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

## VII. Résultats

L'analyse de la VFC a permis de mettre en évidence, qu'en position couchée la FC est significativement inférieure en plaine par rapport aux 3 temps en hypoxie et supérieure à J2 comparée à J4 (Figure 14). En position debout, la FC est significativement inférieure en plaine comparés aux temps J2 et J4 de l'hypoxie et entre J0 et J2 (Figure 14).

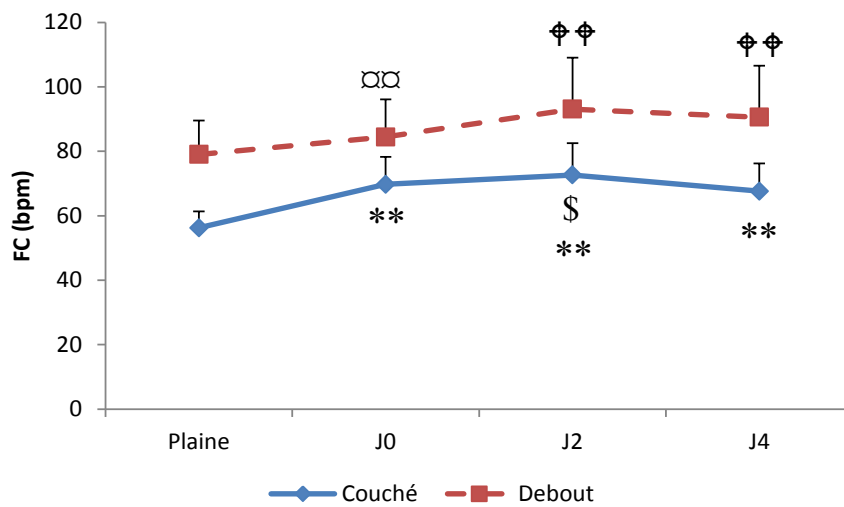


Figure 14- Fréquence cardiaque lors des tests d'orthostatisme.

FC= fréquence cardiaque.

\*\* significativement différent de la plaine en position couchée  $p < 0,01$

§ significativement différent de J4 en position couchée  $p < 0,05$

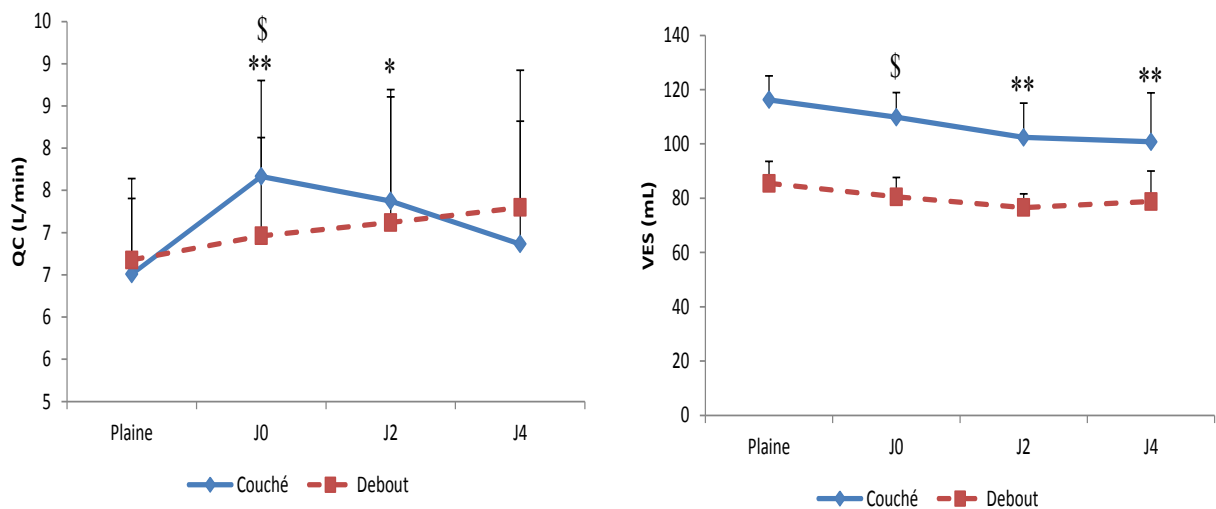
♦ significativement différent de la plaine en position debout  $p < 0,05$  ; ♦♦  $p < 0,01$

□ significativement différent de J2 en position debout  $p < 0,05$  ; □□  $p < 0,01$

§ significativement différent de J4 en position debout  $p < 0,05$ .

L'analyse de la fonction cardiaque a également permis de mettre en évidence que :

- le débit cardiaque en position couchée est significativement inférieur en plaine par rapport à J0 et J2 ainsi qu'à J4 par rapport à J0 ( $p < 0,05$  Figure 15) ;
- le VES en position couchée est significativement supérieur en plaine par rapport à J2 et J4 ainsi qu'à J0 par rapport à J4 ( $p < 0,05$  Figure 15).



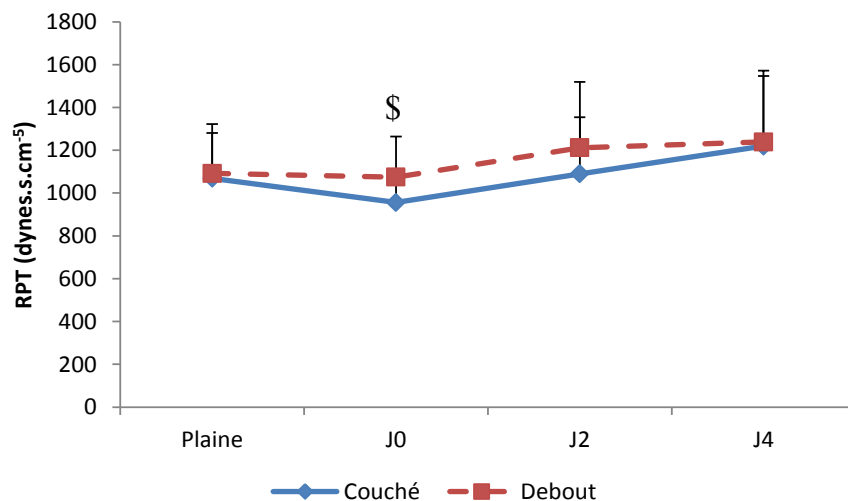
**Figure 15- Variables cardio-vasculaires lors des tests d'orthostatisme.**

*VES= volume d'éjection systolique; QC= débit cardiaque.*

*\* significativement différent de la plaine en position couchée  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$*

*\$ significativement différent de J4 en position couchée  $p < 0,05$*

Les résistances périphériques totales<sup>3</sup> ne sont abaissées que le 1<sup>er</sup> jour d'exposition à l'altitude (J0) par rapport aux autres temps ( $p < 0,05$  ; Figure 16).



**Figure 16- Résistances périphériques totales lors des tests d'orthostatisme.**

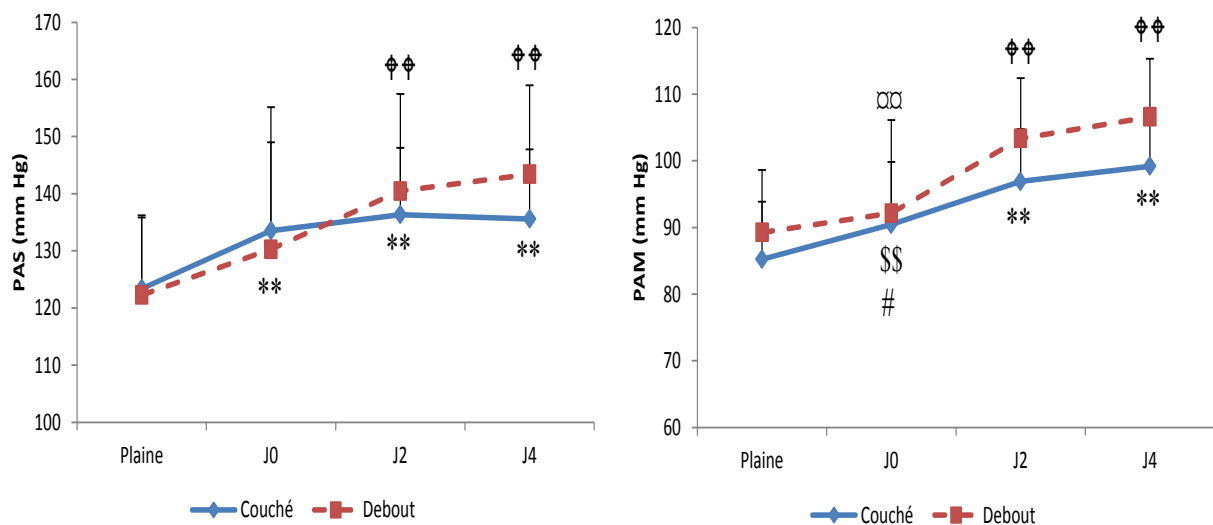
*RPT= résistances périphériques totales.*

*\$ significativement différent de J4 en position couchée  $p < 0,05$ .*

<sup>3</sup> Les résistances périphériques totales sont automatiquement calculées par le Nexfin en appliquant cette formule :  $PAM/Qc$ .

L'analyse des tensions artérielles a permis de mettre en évidence que :

- la PAS en position couchée est significativement inférieure en plaine par rapport à tous les autres temps en hypoxie ( $p < 0,05$  Figure 17). En position debout elle est significativement supérieure à J2 et J4 comparée à la plaine ainsi qu'à J4 par rapport à J0 ;
- quelle que soit la position, la PAM est significativement inférieure en plaine et à J0 comparée à J2 et J4 ( $p < 0,01$  Figure 17) ;



**Figure 17- Pressions artérielles lors des tests d'orthostatisme.**

*PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique.*

*\*\* significativement différent de la plaine en position couchée  $p < 0,01$*

*# significativement différent de J2 en position couchée  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$*

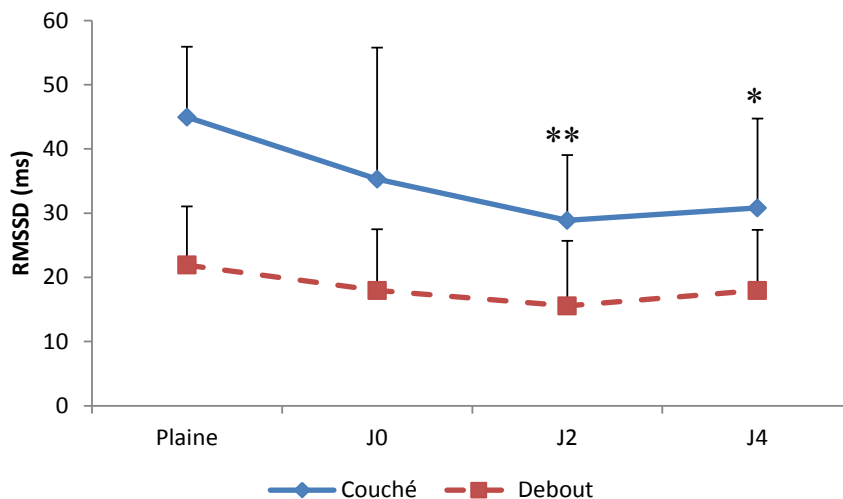
*\$\$\$ significativement différent de J4 en position couchée  $p < 0,01$*

*◆◆ significativement différent de la plaine en position debout  $p < 0,01$*

*□□ significativement différent de J2 en position debout  $p < 0,01$*

*§ significativement différent de J4 en position debout  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$*

L'analyse spectrale de la VFC nous a permis de montrer qu'en position couchée, le RMSSD est significativement supérieur en plaine comparé à J2 ( $p < 0.01$ ) et J4 ( $p < 0.05$ ), témoignant d'une diminution significative du tonus parasympathique (Figure 18).



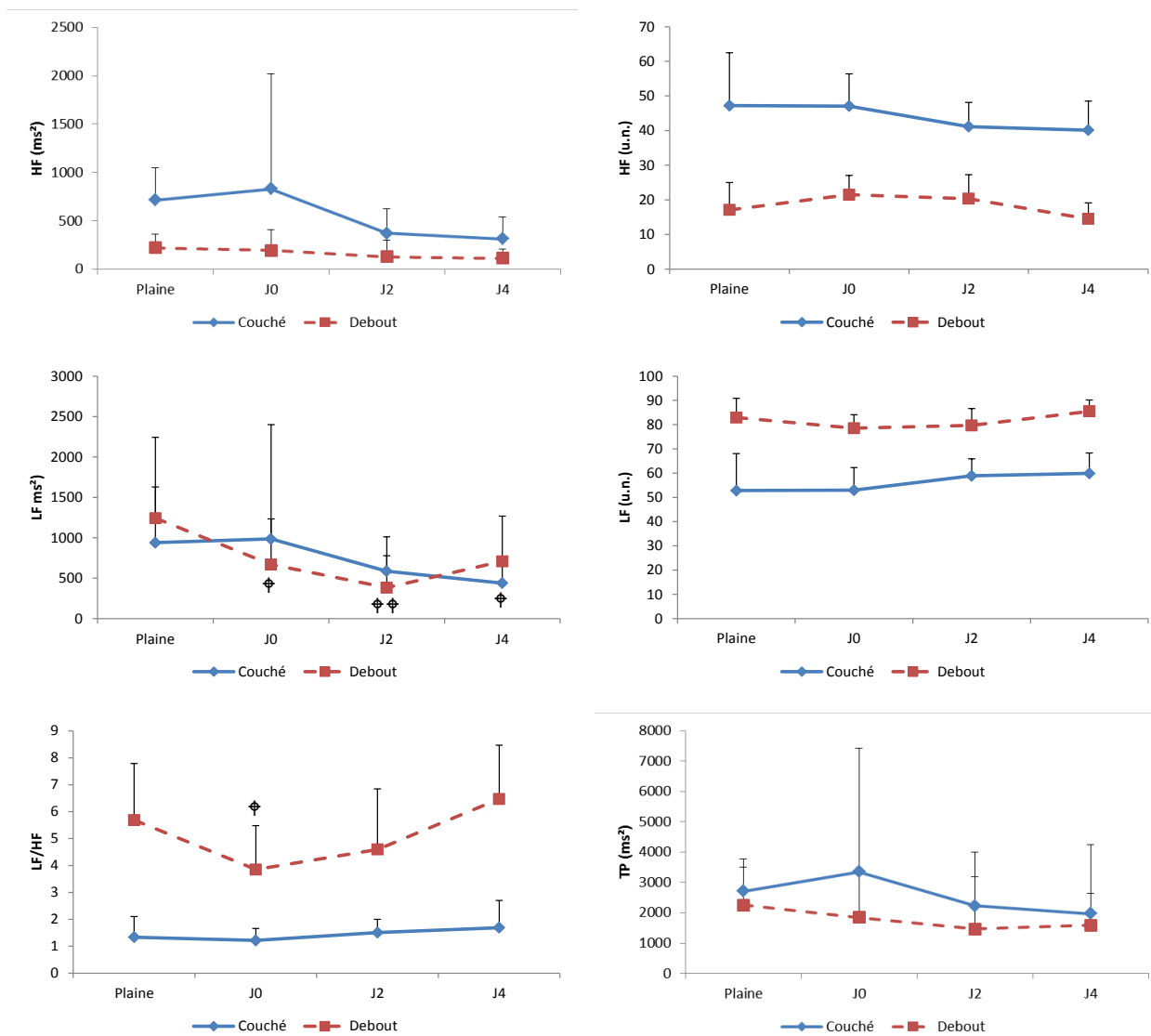
**Figure 18- RMSSD lors des tests d'orthostatisme.**

*RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs.*

*\* significativement différent de la plaine en position couchée  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$*

- lors du redressement :
  - ✓ les HF (u.n.) sont significativement inférieures en plaine comparées aux temps J0 et J2 ( $p < 0,05$  ; Figure 19) ;
  - ✓ les LF ( $\text{ms}^2$  et u.n.) sont significativement supérieures en plaine comparées aux autres temps ( $p < 0,05$  ; Figure 19) ;
  - ✓ le rapport LF/HF est significativement supérieur en plaine comparé au temps J0 ( $p < 0,05$ ). Il est également significativement supérieur au temps J4 par rapport à J0 et J2 ( $p < 0,05$  ; Figure 19).





**Figure 19- Indices du domaine fréquentiel de VFC lors des tests d'orthostatisme.**  
 LF= hautes fréquences; LF (u.n.)= basses fréquences en unités normalisées; HF= basses fréquences; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; TP= puissance totale.

♠ significativement différent de la plaine en position debout  $p < 0,05$  ; ♠♠  $p < 0,01$

§ significativement différent de J4 en position debout  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$ .

L'analyse spectrale de la VTA montre que :

- les  $LF_{VTA}$  ne sont pas significativement différentes, quel que soit le temps ou la position (Figure 20) ;
- le rapport  $LF/HF_{VTA}$  en position couchée reste significativement inférieur entre les mesures faites en plaine, à J0 et J2 comparativement à J4 ( $p < 0,05$  ; Figure 20) ;

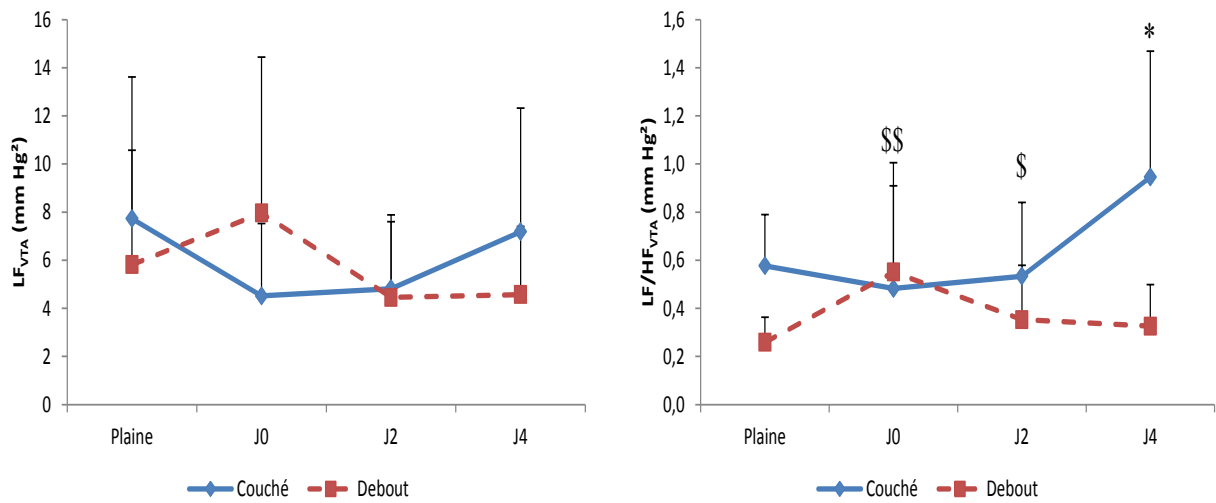


Figure 20- Indices spectraux de la variabilité tensionnelle.

$LF_{VTA}$  = basses fréquences de la variabilité tensionnelle;  $LF/HF_{VTA}$  = rapport basses/hautes fréquences de la variabilité tensionnelle.

\* significativement différent de la plaine en position couchée  $p < 0,05$

\$ significativement différent de J4 en position couchée  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$

L'analyse de la sensibilité baroréflexe ne montre aucune différence, quel que soit le temps ou la position (Figure 21).

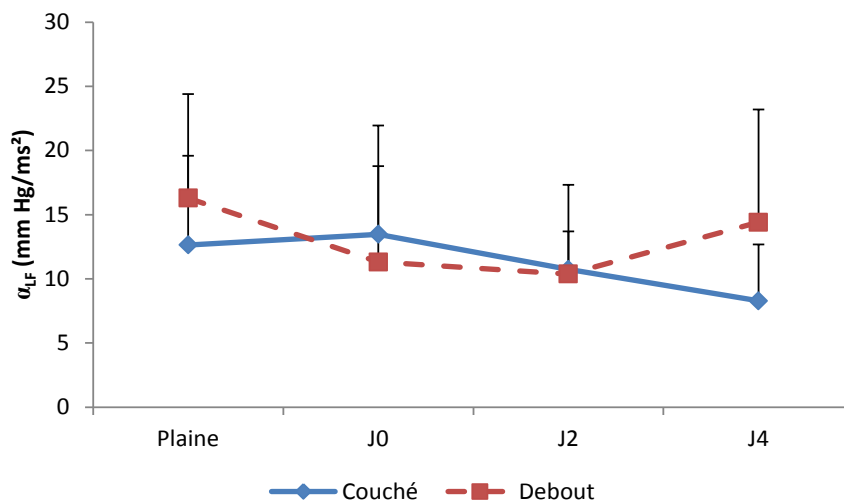


Figure 21- Indice de sensibilité baroréflexe lors des tests d'orthostatisme.  $\alpha_{LF}$  = indice de sensibilité baroréflexe.

## VIII. Discussion

Le but de cette étude était de vérifier que l'exposition brutale à une haute altitude de 4362m, s'accompagnait d'une éventuelle inadaptation du SNA, en réponse à un stress orthostatique et, de suivre par ailleurs cette adaptation du SNA au cours des premiers jours d'exposition à l'altitude.

L'originalité de ce travail repose sur l'utilisation du test orthostatique dès les premières heures d'exposition à l'altitude, premières heures qui sont une période cruciale pour la mise en place des processus adaptatifs. En effet, si les réponses au test orthostatique sont altérées, il est possible de suggérer que le sujet ne s'adapte pas correctement à l'environnement hypoxique, or cette inadaptation orthostatique peut représenter un risque pour les sujets qui auraient par exemple, à changer brusquement de position pour répondre à des exigences

motrices lors d'ascension (*e.g.* un brusque changement de position pour assurer un membre d'une cordée, se baisser pour s'équiper ou faire son sac à dos).

### ***Adaptations cardio-vasculaires et autonomiques au repos***

L'ascension s'accompagne classiquement d'adaptations physiologiques maintenant bien décrites et connues, et que nous pouvons donc résumer comme suit :

- dès que le sujet est soumis à une haute altitude, les chémorécepteurs carotidiens sont stimulés, et entraînent immédiatement une hyperventilation et une activation du système adrénergique (Powell 2007). Cette élévation de la ventilation assure une oxygénation majorée des tissus qui en ont alors le plus besoin : cerveau, cœur et muscles squelettiques.
- Si la stimulation adrénergique en altitude est conséquente, il existe néanmoins un phénomène progressif de désensibilisation des  $\beta$ -récepteurs adrénergiques, qui a pour fonction de protéger l'organisme et en particulier le cœur, d'une stimulation sympathique trop longue et trop épuisante en haute altitude (Ward et al. 1995; Kanai et al. 2001).
- Dès les premières heures d'exposition à la haute altitude, on observe une accélération de la FC, une élévation de la pression artérielle, et une augmentation du débit cardiaque, augmentation davantage médiée par la tachycardie, plus que par une éventuelle adaptation du volume d'éjection systolique qui n'est pas vraiment modifié, et ce afin de maintenir transport et convection d'oxygène similaires à ce qui est normalement observé en normoxie (Bernardi 2007).

Dans notre travail, l'exposition à une hypoxie brutale de plus de 4300 m, soumet l'organisme des sujets à un stress hypoxique important, et nous observons donc le premier jour, chez tous les participants une élévation significative de la FC au repos, comparée au niveau de la mer (~13 bpm ;  $p < 0,01$ ). Cette tachycardie de repos persiste d'ailleurs à J2 et J4 (~16 bpm et ~11 bpm, respectivement).

Parallèlement à ces adaptations du rythme cardiaque, nous retrouvons également au repos, une élévation significative du débit cardiaque à J0 ( $p < 0,01$ ) et à J2 ( $p < 0,05$ ), sans que le VES ne soit significativement réduit à J0, même s'il tend à diminuer, diminution qui devient par ailleurs significative à J2 et J4 ( $p < 0,01$ ). Cette diminution en hypoxie chronique est un phénomène classiquement décrit. Il serait dû à une réduction du volume plasmatique et par conséquent à une réduction du remplissage cardiaque secondaire à l'augmentation du rythme cardiaque (Reeves et al. 1987).

Ces adaptations sont le témoin que l'organisme est soumis à un stress hypoxique auquel il cherche à répondre pour assurer une oxygénation tissulaire suffisante. La réponse appropriée passe en particulier par l'activation du système nerveux sympathique et par une levée du frein vagal (Bernardi 2007; Amann et Kayser 2009). Cela se traduit donc immédiatement par une tachycardie déjà évoquée, mais aussi par une élévation de la tension artérielle et une distribution sanguine modifiée en faveur des organes à haute demande énergétique (Favret et Richalet 2007).

L'activation sympathique, corrélée à une élévation progressive des concentrations de noradrénaline et d'adrénaline circulantes, doit normalement provoquer une adaptation de la vasculature (vasoconstriction), permettant aux fonctions hémodynamiques de répondre aux besoins de l'organisme.

En effet, s'il existe une vasodilatation au niveau de la circulation cérébrale et périphérique, il peut alors exister une hypotension conduisant à une syncope. Afin d'éviter cette réponse inadaptée, l'organisme élève la PA, et stimule la branche sympathique du SNA pour induire une vasoconstriction et par ces mécanismes qui maintiennent un retour veineux suffisant, VES et Qc sont normalement maintenus constants, et toute hypoperfusion cérébrale évitée.

L'apport des mesures de variabilité de FC et de PA dans ces adaptations présente donc un intérêt majeur : celui de prévenir les éventuels signes de non tolérance des environnements hypoxiques.

En effet, en hypoxie, s'il existe une augmentation de la FC, il devrait exister en parallèle une activation sympathique qui s'exprimerait normalement par une majoration de la bande spectrale des LF et une diminution de la bande HF, reflet de la levée du frein vagal (Farinelli et al. 1994; Hughson et al. 1994; Perini et al. 1996; Kanai et al. 2001).

Cette observation n'est toutefois pas retrouvée systématiquement, ou en tout cas de façon homogène dans les nombreux travaux qui ont rapporté des valeurs spectrales.

En effet, selon la nature même de l'hypoxie retenue dans chaque protocole (ascension ou hypoxie simulée), selon le niveau d'hypoxie (< 3000 m ; entre 3000 et 4000 m ; > 4000m) et selon le temps d'exposition à l'hypoxie (de quelques heures à plusieurs jours), les résultats sont très variables. De plus, l'expression des résultats des analyses spectrales induit aussi de grandes discordances sur les LF (telles que celles qui peuvent être observées dans le tableau ci-contre) où selon les auteurs, les bandes LF exprimées en unités normalisées peuvent sous l'effet de l'hypoxie simulée ou non être plus élevées (Cornolo et al. 2004), stables (Buchheit et al. 2004a) ou moins élevées (Trimmel 2011) (Tableau 6).

Auteurs	Titre	Conditions d'enregistrement	FC (bpm)	LF (ms <sup>2</sup> )	LF (u.n.)	HF (ms <sup>2</sup> )	HF (u.n.)	Ratio LF/HF
Kanai et al. Wilderness and Environmental Medicine, 12, 8 12 (2001)	Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level	10 min allongé à 3700 m.	↗	↘		↘		↗
Cornolo et al. J Appl Physiol 97: 935-940, 2004.	Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil	6 jours à 4350 m. Enregistrements nocturnes.	↗	↘	↗	↘	↘	↗
Farinelli et al. Eur J Appl Physiol (1994) 69:502-507	Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m)	10 min allongé et 5 min assis après 1 mois à 5050 m.	↗	↘		↘		→
Roche et al. Clin Physiol & Func Im (2002) 22, pp301-306	Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude	20 min allongé en hypoxie simulée à 723 Torr.	↗	↘	↗	↘	↘	↗
Buchheit et al. Int J Sports Med 2004; 25: 264-269	Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise	5 min assis à une altitude simulée de 4800 m.	↗	↘	→	↘	→	
Hallwill et al. J Appl Physiol 93: 857-864, 2002	Effect of hypoxia on arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity in humans	18 min allongé en hypoxie simulée.	↗					
Perini et al. Eur J Appl Physiol (1996) 73:521-528	Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans	Enregistrements : 15 min allongé et 10 min assis tous les 7 jours pendant 35 jours à 5050 m.	↗	↘		↘		↗
Huang et al. Clin J Sport Med: Volume 20, Number 1, January 2010	Alterations of Heart Rate Variability at Lower Altitude in the Predication of Trekkers With Acute Mountain Sickness at High Altitude	12 jours à 3440 m.	↗	↘	↗	↘	↘	↗
Sevre et al. Acta Physiol Scand 2001, 173, 409-417	Reduced autonomic activity during to high altitude stepwise exposure	1 semaine à altitude simulée de 5500 m.	↗	↘	↗	↘	↘	
Saito American Journal of Emergency Medicine (2005) 23, 8-12	Relationship between arterial rate variability at high altitudes oxygen saturation and heart	Enregistrements tous les jours pendant 12 jours, en position allongée, à 3456 m.	↗	↘		↘		→
Veglio Clinical Autonomic Research 1999, 9:123-127	The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects	Enregistrement continu sur 24 h à 2950 m.	↗					
Lanfranchi et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289	Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness	10 min allongé à 4559 m.	↗		↗		↘	↗
Thomas et al. HIGH ALTITUDE MEDICINE & BIOLOGY; Volume 11, Number 2, 2010	Initial Orthostatic Hypotension at High Altitude	Tilt test à 5050 m après 14 jours en altitude.	↗					
Trimmel Physiol. Meas. 32 (2011) 275-285	Sensitivity of HRV parameters including pNNxx proven by short-term exposure to 2700 m altitude	40 min assis à 2700 m.	↗	↘	↘	↘		↘
Wille et al. Int J Sports Med 2012; 33: 1-6	Changes in Cardiac Autonomic Activity During a Passive 8 Hour Acute Exposure to 5 500 m Normobaric Hypoxia are not Related to the Development of Acute Mountain Sickness	8h d'enregistrement continu en position assise à une altitude simulée de 5500 m.	↗	↘	↗	↘	↘	↗

**Tableau 6- Résultats des analyses de VFC suite à des enregistrements en hypoxie.**

A *contrario*, toutes les études s'accordent pour retrouver une baisse des LF quand celles-ci sont exprimées en ms<sup>2</sup>, et une baisse des HF (ms<sup>2</sup> et u.n.).

Ces observations confirment donc que la bande LF n'est pas le reflet du simple tonus sympathique, mais bien le reflet d'un amalgame sympathique et parasympathique (Pomeranz

et al. 1985). Par voie de conséquence, quand une levée du frein vagal est massive (comme en hypoxie), celle-ci s'exprime par une diminution des deux bandes spectrales LF et HF. Pour faire une étude appropriée du SNA, on ne peut donc pas faire l'économie d'une étude complète des 2 branches du SNA :

- par l'analyse des variables temporelles qui renseignent par exemple sur l'activité du tonus parasympathique avec le RMSSD
- et
- par l'analyse des variables spectrales LF, HF et le rapport LF/HF, qui renseignent sur la balance autonome.

Dans notre travail, nous retrouvons donc au repos, sous l'effet de l'altitude, une diminution du RMSSD, témoignant qu'il existe bien une levée du frein vagal.

Au niveau de l'analyse spectrale, **la bande spectrale LF** ( $\text{ms}^2$ ) de nos sujets (Figure 19) suit une cinétique classique à ce qui est décrit dans la littérature avec une augmentation les premières heures, puis une diminution lors des phases adaptatives longues (Hughson et al. 1994). Cette cinétique permet finalement à l'organisme de s'adapter plus durablement sans s'épuiser trop rapidement. **La bande spectrale LF (u.n.)** (Figure 19) s'élève sensiblement de J0 à J4 sans que cette élévation ne soit cependant à un quelconque moment significative.

Ces résultats doivent être mis en parallèle avec les modifications de la **bande spectrale HF**, qui au repos diminue de J2 à J4 (Figure 19).

Simultanément, on remarque que **le rapport LF/HF** est peu sensible à l'hypoxie, même s'il tend à s'élever très faiblement à J4, sans que cela ne soit significatif en position couchée. Cette adaptation de l'équilibre sympatho-vagal a été confirmée par Huang et al. en 2010, qui rapportent le même résultat et précisent que le maintien d'une balance autonome stable est



impérative pour prévenir des incidents hémodynamiques et arythmiques, qui en altitude sont le témoin d'une inadaptation à l'hypoxie.

↳ Il semble donc possible de conclure ; au regard de ces adaptations spectrales ; que l'exposition à la haute altitude provoque chez nos sujets une stimulation sympathique avec une levée du frein vagal favorisant l'accélération de la FC pour répondre à la demande d'oxygénation tissulaire.

### *Adaptations cardio-vasculaires et autonomiques au stress orthostatique*

Un des objectifs essentiels de notre travail était centré sur l'adaptation orthostatique des sujets quand ils sont brutalement exposés à l'hypoxie. En effet, lorsque des alpinistes se retrouvent très rapidement hélicoptérés à de hautes altitudes, le non-respect des phases d'adaptations à l'hypoxie, que l'on gravit normalement lorsqu'on fait des ascensions pédestres, peut se traduire par de nombreux symptômes (nausées, maux de tête, vertiges, dyspnée, fatigue, *etc.*), qui sont le reflet d'une intolérance à l'altitude (Richalet 2007).

Un des moyens préconisés pour évaluer ces intolérances est le test orthostatique (Malhotra et Murthy 1977; Fulco et al. 2001; Thomas et al. 2009; Thomas et al. 2010). Dans le domaine diagnostique, le test orthostatique apporte de nombreuses informations car il permet de simuler un redressement dans des conditions bien contrôlées. Ainsi, les interactions entre changement de posture (couchée à debout), réponses hémodynamiques et symptômes ressentis peuvent être étroites.

Les intolérances orthostatiques révélées lors du test orthostatique montrent de fait, une exagération de la FC, une hypotension et une baisse de la sensibilité baroréflexe (Sagawa et

al. 1997). La réponse chronotrope inappropriée s'accompagne d'une réponse sympathique altérée sur les vaisseaux. Vasodilatation et baisse de la pression artérielle qui se manifestent simultanément concourent alors à une hypoperfusion cérébrale. C'est la baisse de ce flux sanguin cérébral qui conduit au risque majeur de voir le sujet faire une syncope.

Il est donc essentiel de vérifier sur un test orthostatique, si l'alpiniste s'adapte correctement à un changement orthostatique en altitude, avant même qu'il ne poursuive des ascensions délicates au sein d'une cordée, où il pourrait être amené à changer brusquement et très rapidement de position.

Ce type de manœuvre en hypoxie a été quelques rares fois utilisé et rapporté dans la littérature (Farinelli et al. 1994; Perini et al. 1996; Thomas et al. 2009; Huang et al. 2010; Thomas et al. 2010). De même que pour les adaptations cardio-vasculaires observées au repos, celles observées après un test d'orthostatisme présentent inévitablement des variations liées au protocole utilisé (hypoxie simulée ou séjour en altitude), et donc plus particulièrement au moment où le sujet est soumis au stress orthostatique. En effet, lors d'hypoxie simulée, les expositions sont aiguës et de courte durée, alors que durant des séjours en altitude, les durées d'exposition sont longues, et les tests orthostatiques proposés après plusieurs jours d'adaptation.

Néanmoins, des résultats consensuels sont rapportés sur :

- (1) une diminution des intervalles R-R moyens et donc une augmentation de la FC,
- (2) une élévation de la pression artérielle (Farinelli et al. 1994; Perini et al. 1996; Thomas et al. 2009; Huang et al. 2010; Thomas et al. 2010).

Les résultats observés dans notre travail vont dans le même sens, avec une tachycardie dès le premier jour, et qui devient significative à J2 et J4, lorsque le sujet se relève en position debout.

Simultanément, les valeurs de PAS, PAM et RPT s'élèvent aussi à chaque test orthostatique lors du redressement, quel que soit le jour de passage. Nous avons conjointement mesuré lors de ce test la sensibilité baroréflexe par le coefficient  $\alpha$ . Plus la valeur de ce coefficient  $\alpha$  augmente, plus la sensibilité baroréflexe est importante, et permet une correction efficiente et rapide de toutes variations de PA.

Les effets du test d'orthostatisme sur cet indice  $\alpha$  montre qu'en altitude, il existe une diminution de la sensibilité baroréflexe (Blaber et al. 2003).

Celle-ci existe dans notre protocole, où à J0 et J2, la valeur du coefficient  $\alpha$  est sensiblement abaissée, bien que non significative, en comparaison à ce qui est mesuré en plaine, puis revient dès J4 à une valeur équivalente à celle déterminée initialement. Roche et al. (2002) ont montré qu'en réponse à l'hypoxie, il existait effectivement une stimulation sympathique initiale, que nous retrouvons aussi, mais que celle-ci devait être suivie d'une ré-élévation du tonus parasympathique sur le nœud sinusal, pour confirmer une hyperactivité de la sensibilité baroréflexe. Ces auteurs précisent par ailleurs, que ce mécanisme vagal est impératif pour rétablir une balance autonome équilibrée, pour prévenir les incidents hémodynamiques et arythmiques, car la persistance d'un baroréflexe émoussé traduit un processus cardio-vasculaire critique.

Toutefois, même si les valeurs du coefficient  $\alpha$  de nos sujets suivent cette cinétique idéale, nous ne pouvons pas mettre en parallèle une cinétique aussi nette de la bande spectrale HF. Nous pouvons supposer que le frein vagal à J0 et J2 est donc incomplètement levé, pour éviter que le tonus sympathique ne s'élève trop en contrepartie, et que la tachycardie posturale ne devienne délétère. Ponchia et al. (1994) et Hughson et al. (1994) avaient d'ailleurs rapporté dans les premières études en altitude, qu'un frein vagal minimum s'avérait utile pour que les alpinistes s'adaptent longuement aux hautes altitudes. Ces auteurs ont alors proposé, qu'un

baroréflexe émoussé pourrait être un mécanisme qui, associé à l'hyperventilation qui est toujours significative en hypoxie, permettrait l'augmentation de la FC et de la PA, parallèlement à l'activation des chémorécepteurs.

Nos résultats complémentaires de VFC et de VTA permettent par ailleurs, de confirmer que lors des tests orthostatiques faits en altitude, les sujets semblent donc bien s'adapter au stress orthostatique et à l'altitude auxquels ils sont soumis. En effet, l'ensemble de nos données spectrales montrent qu'au quatrième jour d'exposition, les sujets semblent avoir « amorti » les premiers effets de l'altitude, puisqu'il n'y a plus de différence significative entre plaine et J4, et ce autant pour la VFC que pour la VTA en position debout.

Ainsi, en accord avec Kanai et al. (2001) et Huang et al. (2010), nous retrouvons une cinétique du rapport LF/HF qui après quatre jours en altitude remonte nettement au repos et plus sensiblement sous l'effet du redressement. Ces auteurs confirment que ce rééquilibrage de la balance sympatho-vagale, est le reflet d'une modulation du contrôle autonome cardiaque, qui se fait dans le bon sens.

Il semble donc qu'aucun des participants à notre protocole ne présente d'intolérance orthostatique à l'altitude : les réponses chronotropes sont adaptées puisque nous n'observons pas de tachycardie posturale ; les adaptations du tonus sympathique sur les vaisseaux, permettant les processus de vasoconstriction essentiels pour éviter l'hypovolémie et l'hypoperfusion cérébrale, sont appropriées.

↳ En conclusion, nos résultats semblent donc en accord avec les quelques travaux publiés à ce jour. Ils permettent de vérifier que le test orthostatique est intéressant pour surveiller les processus adaptatifs du SNA et pour évaluer la tolérance orthostatique à l'altitude, ce qui est

un élément pertinent à contrôler physiologiquement pour les ascensions en altitude. Cependant, ces résultats sont à pondérer car le seul moyen d'évaluer la tolérance individuelle à l'altitude est le test d'effort en hypoxie réalisé à 30% de la  $VO_{2max}$  à une altitude équivalente de 4800 m (Richalet 2012).

L'originalité de notre travail vient de deux points essentiels qui apportent des éclairages nouveaux :

- il n'y a pas d'étude qui ait proposé à ce jour une cinétique de suivi de la tolérance orthostatique sur quatre jours après une ascension aussi rapide à plus de 4000 m. Cette cinétique d'adaptation du SNA permettrait donc éventuellement de repérer individuellement un sujet qui progressivement présenterait des signes de mal-adaptation à l'hypoxie ;
- les résultats à un premier test dès le premier jour d'hypoxie, puis répété ensuite régulièrement, peuvent éventuellement apporter des informations pertinentes pour chaque sujet. En effet, si le premier jour, le constat d'un déséquilibre sympatho-vagal majeur est apporté avec un baroréflexe très émoussé, puis qu'ensuite au 2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour d'exposition, ces indices ne sont pas corrigés, il est possible que le sujet soit à risque pour poursuivre une ascension dans laquelle des changements de posture seraient inévitables.

# PROTOCOLE 3 : LA FIBROMYALGIE

---

Dans ce chapitre, nous abordons une population différente des deux protocoles précédents, en proposant donc l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque non plus chez des sujets sains, mais au contraire, chez des sujets présentant une pathologie, en l'occurrence, la fibromyalgie.

Au sein du service de médecine du sport, le nombre de femmes fibromyalgiques qui viennent en consultation est de plus en plus important, et l'une des plaintes les plus souvent évoquées par ces patientes, est relative à l'incapacité à faire des efforts, ou à réaliser des gestes de la vie quotidienne sans ressentir rapidement des signes de fatigue.

Giske et al. (2008) ont évoqué la possible implication du SNA dans la fibromyalgie, et dans l'apparition des états de fatigue et, de fait, l'existence de dysautonomie au sein de cette population est maintenant bien établie.

Une des propositions faites pour assurer la prise en charge de ces patientes, et des signes de dysautonomie qui accompagnent cette pathologie, repose sur un programme de réentraînement à l'effort.

Nous avons donc proposé dans ce protocole de vérifier :

1. que les femmes fibromyalgiques étaient effectivement porteuses de dysautonomie,
2. que l'adaptation du SNA à un stress orthostatique était effectivement altérée,
3. que le réentraînement à l'effort pouvait améliorer les signes de dysautonomie chez ces patientes.

## **I. Historique, définition et épidémiologie**

Les premières descriptions de fibromyalgie furent rapportées au milieu des années 1800, par des termes tels que « neurasthénie » ou « rhumatisme musculaire », puis, en 1904 Gowers utilisa le terme de « fibrosite » qui fut employé jusque dans les années 1970. Au cours de

cette décennie, on put voir l'apparition de nouvelles dénominations telles que « syndrome poly-algique idiopathique diffus » ou « poly-enthésopathie ». Il fallut attendre les années 1980, pour que des points douloureux spécifiques soient validés, mais surtout que des études pionnières, comme celle de Smythe et Moldofsky (1977), avancent le concept d'hypersensibilité centrale et périphérique. Ces mécanismes contribueraient en partie à expliquer la constellation des symptômes de la fibromyalgie, et le syndrome de sensibilisation centrale semble y être un paradigme utile et une terminologie appropriée à la fibromyalgie et aux états similaires (Yunus 2008). La distinction maladie objective/subjective, comme la dichotomie organique/non-organique, devrait être rejetée (Yunus 2008).

En 1990, des critères de classification furent publiés sous l'égide de l'*American College of Rheumatology (ACR)*. Ces critères ont été revus en 2010 (Wolfe et al. 2010) car environ 25% des patients atteints de fibromyalgie ne satisfaisaient pas aux critères de classification de l'ACR de 1990 au moment de l'étude. Les auteurs ont alors combiné l'échelle de sévérité des symptômes (**SS**) et l'indice de douleur généralisé (**IPG**) pour recommander une nouvelle définition des critères de fibromyalgie : ( $IPG \geq 7$  et  $SS \geq 5$ ) ou ( $IPG = 3-6$  et  $SS \geq 9$ ). Cette définition permet de classer correctement 88,1% des patients selon les critères de l'ACR, et ne nécessite pas d'examen physique des points de sensibilité. L'échelle SS permet d'évaluer la sévérité des symptômes chez les personnes souffrant de fibromyalgie, et chez celles ne répondant pas aux critères. Ceci est particulièrement utile dans l'évaluation longitudinale des patients atteints d'une variabilité marquée de symptômes.

La fibromyalgie est fréquente et est principalement diagnostiquée chez les femmes avec un sex-ratio de 1 homme pour 8 à 9 femmes (Wolfe et al. 1995). Sa prévalence est de 2 % dans la population adulte aux États-Unis et 1,3 % en Europe. L'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 34 et 60 ans, et le nombre de cas augmente avec l'âge, pour atteindre 7 % chez les femmes âgées de 60 à 79 ans (Wolfe et al. 1995). La fibromyalgie peut cependant s'observer



à tout âge, voire chez des enfants et des adolescents et peut concerner toutes catégories socioprofessionnelles.

## **II. Examen clinique**

Il existe une discordance nette entre, d'une part, les plaintes alléguées par le malade, notamment l'intensité de sa douleur et son incapacité physique marquée, et la normalité relative de l'examen physique d'autre part. S'il existe des points douloureux à la pression modérée de certaines zones corporelles, les examens général et neurologique sont généralement considérés comme normaux, bien que des anomalies aient été décrites (Watson et al. 2009). Si le diagnostic de la fibromyalgie repose sur les données cliniques, il ne doit être retenu qu'après avoir éliminé un certain nombre d'affections rhumatismales, neurologiques ou endocriniennes.

## **III. Etiologie et physiopathologie de la fibromyalgie**

### **III.1. Altérations fonctionnelles du SNC**

Il n'y a pas de consensus sur une hypothèse unique expliquant le rôle du système nerveux sympathique dans la fibromyalgie. Des mécanismes à la fois périphériques et centraux pourraient intervenir (Giske et al. 2008). L'origine de la fibromyalgie est plurifactorielle avec un ou plusieurs événements stressant (Buskila et al. 1997) tel un traumatisme physique, un traumatisme psychologique, une série d'infections (virales ou bactériennes), survenant chez des patients ayant une vulnérabilité au stress acquise et/ou génétiquement déterminée.

Les conséquences physiopathologiques sont celles d'un dysfonctionnement diffus du système nerveux central perturbant la régulation du sommeil, des voies de la douleur, des émotions, de la cognition mais aussi du système nerveux autonome et des voies neuro-endocriniennes (Adler et al. 1999; Furlan et al. 2005; Giske et al. 2008).

### III.2. Fibromyalgie, dysautonomie et tolérance à l'effort musculaire

**Au repos**, les patients atteints de fibromyalgie présentent une hyperactivité sympathique, mise en évidence par holter-24 h (Martinez-Lavin et al. 1997). Ce phénomène engendre une tension musculaire majorée et une vasoconstriction surtout au niveau des artérioles et des sphincters des muscles et de la peau. En conséquence, il existe une perturbation entre l'apport en oxygène et la demande qui s'accroît, ce qui conduit à une ischémie et donc une possible sensation de douleur (Jeschonnek et al. 2000).

L'étude de Kulshreshtha et al. (2012) met en avant des valeurs d'indices temporels plus faibles (SDNN, RMSSD, pNN50) chez les fibromyalgiques par rapport à des sujets contrôles, indiquant une activité émoussée du système nerveux parasympathique. Le déconditionnement musculaire qui se met en place chez les patients fibromyalgiques pourrait donc induire un tonus sympathique exagéré et une activité parasympathique diminuée. De plus, les muscles étant déconditionnés, ils seraient davantage sensibles aux microlésions, deviendraient plus douloureux, même lors d'exercices à faible intensité (Bennett 1989; Kulshreshtha et al. 2012).

**A l'exercice**, les patients fibromyalgiques présentent une FC abaissée, interprétée comme une réponse adrénergique atténuée. Dans l'étude de Giske et al. (2008), le développement de la fatigue musculaire et la récupération de force sont similaires entre fibromyalgiques et contrôles, alors que l'atténuation de la réponse adrénergique aux exercices de contractions répétitives statiques dans le groupe fibromyalgique y indiquerait une plus faible activité

sympathique pendant l'exercice. D'après Elvin et al. (2006), la comparaison entre des patients fibromyalgiques et des sujets contrôles montrent une altération de la vascularisation musculaire pendant et après un exercice dynamique chez les fibromyalgiques, alors qu'aucune différence n'est observée après un exercice statique. Ces résultats soutiennent l'idée que l'ischémie musculaire pourrait contribuer à la douleur dans la fibromyalgie, en maintenant de possibles modifications de la fonction nerveuse centrale, et en particulier des processus de sensibilisation/désinhibition centrale.

Bien que certains aspects de l'altération de la fonction corticotrope aient un lien avec les facteurs psychosociaux, McBeth et al. (2005) ont conclu que les anomalies endocriniennes chez les personnes ayant une douleur chronique généralisée ne sont pas parfaitement expliquées par le stress psychologique qui les accompagne. Les résultats d'Adler et al. (1999) suggèrent cependant qu'il pourrait y avoir, chez les patients fibromyalgiques, une altération du fonctionnement adrénérgique et de la libération d'ACTH.

La fibromyalgie, définie comme un syndrome de douleur chronique et d'hypersensibilité généralisée, s'accompagne d'autres symptômes, tels qu'une fatigue invalidante et des vertiges, souvent rapportés par les patients. Même si le sommeil non réparateur pourrait jouer un rôle important dans la fatigue chronique de la fibromyalgie, d'autres mécanismes, notamment de dysfonctionnement du SNA doivent être pris en compte.

La dysautonomie est fréquente chez les fibromyalgiques et devient souvent tout à fait évidente, après les changements de position couchée à debout. Une stimulation orthostatique avec table de verticalisation motorisée, représente donc un test de référence pour évaluer la dysfonction autonome, et s'avère très intéressante pour révéler les plaintes des fibromyalgiques, comme une fatigue, des étourdissements, des palpitations, voire des tachycardies posturales.

### III.3. Le syndrome de tachycardie posturale

Un des événements les plus couramment ressentis par les patients fibromyalgiques au cours des essais de verticalisation est le syndrome de tachycardie posturale orthostatique, défini comme une augmentation de la FC de plus de 30 battements par minute après plus de 3 minutes en position debout (Figure 22).

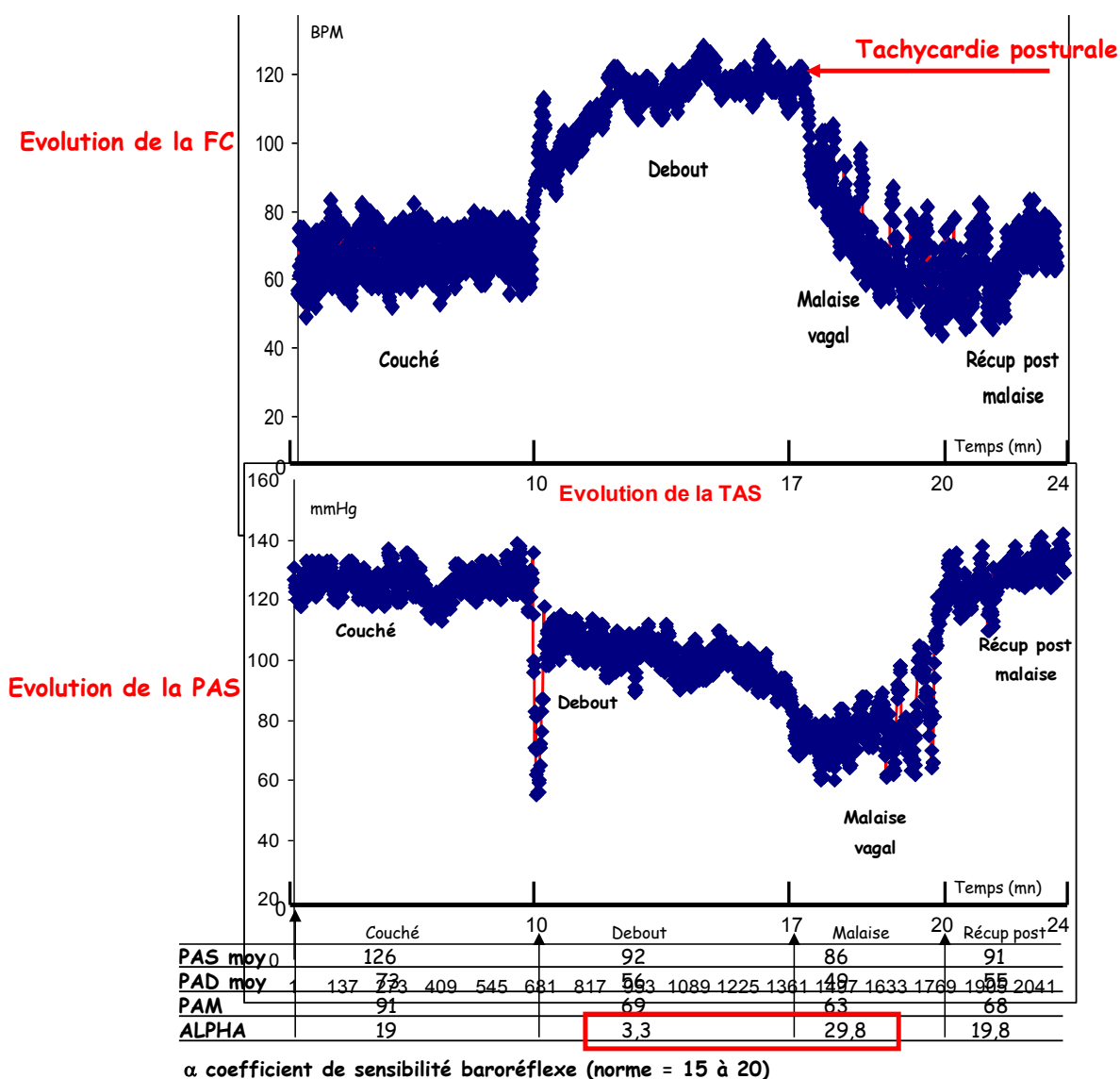


Figure 22- Evolution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique lors d'une tachycardie posturale suite à un stress orthostatique.

FC= fréquence cardiaque; PAS= pression artérielle systolique ; PAD= pression artérielle diastolique ; PAM= pression artérielle moyenne ; ALPHA= coefficient de sensibilité baroréflexe.

L'intolérance orthostatique chronique est un syndrome caractérisé par une tachycardie posturale prononcée associée à des symptômes tels que fatigue, étourdissements, vertiges, palpitations, et pouvant aller jusqu'aux syncopes (Furlan et al. 1998). Cet état représente une manifestation de la dysautonomie la plus fréquente en position debout chez des sujets jeunes, et a été décrit en de nombreux termes (Furlan et al. 1998), parmi lesquels la tachycardie posturale orthostatique (Low et al. 1995), la tachycardie orthostatique hyperadrénergique, l'hypovolémie idiopathique (Fouad et al. 1986), et l'hypotension orthostatique hyperadrénergique (Streeten 1990). De fait, cette dysautonomie a souvent été rapportée comme pouvant être associée à la fibromyalgie (Staud 2008).

La dynamique cardio-vasculaire normale lors de l'orthostatisme comprend le déplacement sanguin de la circulation centrale vers les extrémités inférieures, la réduction du retour veineux, la décroissance du VES et du débit cardiaque (Tanaka et al. 1996; Lindqvist et al. 1997; Furlan et al. 1998). La PA n'est habituellement pas altérée pendant l'orthostatisme chez des sujets sains contrôles, en raison de l'augmentation rapide de la FC sous l'influence du baroréflexe et de l'activité nerveuse sympathique vasoconstrictrice, entraînant une augmentation des résistances périphériques totales, *via* la sécrétion de noradrénaline. Ces phénomènes cardio-vasculaires bien synchronisés préviennent des changements brutaux de PA et de l'apparition de symptômes lors d'un stress orthostatique (Ramirez-Marrero et al. 2008).

Chez les patients atteints de tachycardie posturale, on peut observer une augmentation exagérée et persistante de la réponse de la FC ( $\geq 30$  bpm), sans qu'il n'y ait d'hypotension orthostatique marquée ou soutenue. Cependant ces patients présentent des symptômes de palpitations cardiaques, vertiges, céphalées en position debout, même lorsque la PA est correctement maintenue, bien qu'avec moins de stabilité que chez les témoins (Ramirez-Marrero et al. 2008). Les patients se plaignent fréquemment d'étourdissements, de faiblesse,

de vision floue, de difficultés respiratoires et de nausées. Ces symptômes disparaissent normalement lors du retour à la position allongée.

La notion de tachycardie posturale a émergé en tant que syndrome dans les années 1990. Elle est marquée par un rythme sinusal basal sans signe de cardiopathie. Fibromyalgie et tachycardie posturale sont fréquemment associées à une intolérance orthostatique. Après un événement initiateur, le déconditionnement joue un rôle majeur dans l'installation d'une tachycardie posturale. L'hypervigilance somatique est un facteur aggravant, même si physiologiquement il n'y a rien de pathologique dans celle-ci.

L'hypotension orthostatique est définie par une chute de la tension artérielle systolique d'au moins 20 mmHg et ou de la diastolique d'au moins 10 mmHg à 1 minute, 3 minutes et 5 minutes après le lever du patient. L'épreuve d'orthostatisme actif induit d'abord une accélération de la FC dans les premières secondes suivant le passage à la position debout, pour atteindre un maximum vers la 15<sup>ème</sup> seconde, qui laisse place secondairement à un ralentissement, maximal vers la 30<sup>ème</sup> seconde. Le résultat est exprimé par le rapport de la FC maximale à la FC minimale. L'hypotension orthostatique, strictement d'origine autonome, est en relation avec une atteinte sympathique, ainsi qu'en témoigne une baisse des taux plasmatiques de noradrénaline (Ziegler et al. 1977; Kaufmann et al. 2003). Au contraire, la variété hyper-adrénergique de l'hypotension orthostatique est associée à une hypovolémie ou à une anémie, et non à une neuropathie autonome cardio-vasculaire. Enfin, l'hypotension orthostatique ne peut être rattachée à la dysautonomie qu'après avoir écarté des facteurs iatrogènes, comme des diurétiques, des vasodilatateurs, des dérivés nitrés, des antidépresseurs tricycliques ou des phénothiazines, ou encore, dans quelques cas, le rôle propre de l'insuline (qui intervient par une vasodilatation périphérique et par une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une hypovolémie) (Blumenthal et Davie 1980).

De nombreux travaux suggèrent, depuis quelques années, que l'exercice physique pourrait être une option thérapeutique valable dans la prise en charge de cette tachycardie posturale, et plus largement dans la dysautonomie (Ramirez-Marrero et al. 2008).

#### **IV. Les traitements**

Les études longitudinales américaines et européennes ont confirmé l'évolution de la fibromyalgie (Kennedy et Felson 1996). Celle-ci entraîne une altération importante de la qualité de vie, des possibilités de travail et de revenus des patients, ayant des conséquences socio-économiques importantes. La fatigue, les troubles du sommeil et la fatigabilité musculaire ont parfois un retentissement majeur sur les activités de la vie quotidienne et professionnelles (Kennedy et Felson 1996).

Le traitement optimal nécessite une approche multidisciplinaire associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux, adaptés à l'intensité de la douleur, à la fonction et à d'autres présentations cliniques telles la dépression, la fatigue et les troubles du sommeil (Carville et al. 2008). La prescription de médicaments ne peut prétendre à elle seule améliorer significativement ce syndrome (Carville et al. 2008). Les antalgiques traditionnels sont très largement utilisés, la douleur étant le symptôme principal, mais sont en général peu efficaces (Carville et al. 2008). Les thérapeutiques non médicamenteuses ont été incluses dans les recommandations de la ligue européenne contre les rhumatismes en 2008, comprenant la balnéothérapie, les exercices en piscine, le renforcement musculaire et l'exercice aérobie (Carville et al. 2008).

Plusieurs auteurs considèrent que la condition physique est un facteur impliqué dans la physiopathologie de la fibromyalgie (Valim et al. 2002). Ainsi, une place importante est actuellement faite au reconditionnement physique par des programmes de conditionnement ou

de reconditionnement aérobie à l'effort, avec pour certains patients, un bénéfice sur la qualité de vie, la fatigue et les douleurs (Busch et al. 2008; Carville et al. 2008).

## V. Exercice physique et fibromyalgie

Les données de la littérature montrent une diminution de la tolérance à l'effort chez les fibromyalgiques, la difficulté à réaliser des efforts notamment répétés étant pratiquement toujours mentionnée par ces patients. Ce symptôme a un retentissement important : certaines activités sont difficiles ou impossibles à réaliser, telles que porter des courses (50-90%), monter des escaliers (40-50%), marcher (11-29%), courir (60-74%) et travailler les bras levés (68-99%) (Valim et al. 2003). Toutefois, d'un point de vue physiologique, l'existence d'une diminution de la tolérance à l'effort est controversée par certains auteurs, d'une part en raison de l'hétérogénéité de la sévérité clinique et d'autre part, parce que peu d'études ont mesuré directement les capacités fonctionnelles à l'effort (Guinot et Vaillant 2009). En effet, différents travaux mettent en évidence des puissances maximales aérobies similaires (Mengshoel et al. 1990; Nielens et al. 2000) ou, selon Bennett (1989) réduites chez des patientes fibromyalgiques comparées à celles de femmes sédentaires. Ces discordances témoignent du retentissement variable de la fibromyalgie sur la tolérance à l'effort. Ainsi, les patients qui ont une réduction de la tolérance à l'effort présentent également une limitation de la capacité aérobie dont la traduction clinique est l'impossibilité de maintenir des efforts prolongés et/ou de difficultés à récupérer. Une étude comparant des témoins à des patients ayant un syndrome de fatigue chronique avec ou sans fibromyalgie, a montré que les patients fibromyalgiques avaient une diminution de la  $VO_{2pic}$  et de la réponse ventilatoire (Cook et al. 2006). Dans notre expérience, 41% des fibromyalgiques avant réentraînement ont une intolérance à l'effort ( $VO_{2pic}$  inférieure à 80% de la valeur prédite), 55% une incompétence



chronotrope (incapacité à épuiser plus de 80% de la réserve chronotrope) et une lactatémie au pic insuffisamment élevée (Guinot et Vaillant 2009). Ensembles, ces anomalies suggèrent l'existence d'une diminution des capacités oxydatives et glycolytiques musculaires qui ne peuvent être expliquées par le seul déconditionnement (Lauer et al. 1999). Elles évoquent également des troubles de l'adaptation du système nerveux autonome (incompétence chronotrope) et de l'activité médullo-surrénalienne à l'effort chez ces patients comme l'ont suggéré Giske et al. (2008). De plus, le déconditionnement musculaire affecterait le système respiratoire et la circulation périphérique (Scheuer et Tipton 1977), constituant ainsi une difficulté supplémentaire en vue de la pratique d'une activité physique.

## **VI. Effet du réentraînement sur les symptômes de fibromyalgie**

Partant du constat que les patients fibromyalgiques sont sédentaires et déconditionnés du fait de leurs symptômes, McCain et al. (1988) ont proposé pour la première fois de soumettre leurs patients à un programme de réadaptation cardio-vasculaire. Ces auteurs ont mis en évidence que les patients bénéficiant de cet entraînement augmentaient leur capacité maximale de travail contrairement aux sujets témoins ne bénéficiant que d'étirements. Ils ont également constaté, une diminution de l'intensité des douleurs au niveau des points sensibles, et une amélioration sur le plan psychologique. Ces programmes consistaient à faire réaliser des efforts dynamiques de 20 à 45 minutes à une intensité variable, sur différents types d'ergomètres (bicyclette ergométrique, tapis de marche, cyclo-ergomètre à bras, rameur). La durée totale du programme pouvait varier de 6 à 20 semaines le plus souvent une durée moyenne de 12 semaines, avec une fréquence de 2 à 3 fois par semaine étant recommandée, sans qu'existe aujourd'hui encore, une standardisation internationale. Actuellement, ces

programmes de réentraînement sont fréquemment associés à des séances d'étirements, de relaxation, ou de prise en charge psychologique (Valim et al. 2003; Busch et al. 2008).

Un nombre important d'études a ainsi évalué l'intérêt de l'exercice physique dans la fibromyalgie. La revue de littérature menée par Busch et al. (2002) conclut à l'efficacité des programmes de réentraînement aérobic avec un effet modéré sur la douleur, les symptômes dépressifs et la qualité de vie. Toutes les études ne montrent cependant pas une amélioration des capacités aérobies. Cette différence pourrait être expliquée par la nature très différente des programmes réalisés, ou par une stimulation physique inadaptée, en termes de durée et d'intensité des séances, trop importantes ou insuffisantes, ou ne satisfaisant pas aux critères de l'American College of Sports Medicine, puisqu'ils ne sont pas publiés dans le domaine de la fibromyalgie. Ainsi, les programmes contenant des exercices à haute intensité sont souvent mal tolérés, avec majoration des phénomènes douloureux (van Santen et al. 2002). Ces programmes doivent être individualisés, en tenant compte des capacités de chaque patient. Les auteurs recommandent en général des exercices à intensité modérée (entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque de 55 à 75% du pouls maximal) avec une progression lente (Busch et al. 2008). Guinot et Dumolard (2008) ont publié l'intérêt d'effectuer un réentraînement à l'effort aérobic progressif individualisé au premier seuil lactique permettant d'améliorer non seulement les capacités cardio-respiratoires, mais également la pénibilité lors d'effort à puissance identique. Ce type d'entraînement, confirmant les recommandations précédentes (Valim et al. 2003; Busch et al. 2008), est associé à une amélioration de la qualité de vie, de la douleur, de l'humeur avec une bonne observance (80%) et un pourcentage élevé de bons répondeurs (Guinot et Vaillant 2009). Les effets également bénéfiques sur la capacité de marche des patientes expliquent partiellement l'amélioration de la qualité de vie des patientes (Guinot et Vaillant 2009).

Par ailleurs, un des autres effets recherchés de l'activité physique dans la prise en charge des patientes fibromyalgiques est celui visant à diminuer les états d'anxiété et de dépression. Les effets de l'activité physique dans le domaine de la santé mentale sont réels, et de nombreux auteurs la considèrent ainsi comme un processus psychothérapeutique à part entière (Buffone 1984; Taylor et al. 2001; Biddle 2007) dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété (Martinsen 1993). Petruzzello et al. (1991) ont démontré des effets minimes à modérés de l'activité physique sur l'anxiété. Les individus qui s'améliorent sous l'effet de l'activité et qui présentent une meilleure condition physique ont cependant les mêmes réponses initiales au stress mais récupèrent plus facilement (Kirkcaldy et Shephard 1990). En effet, les individus ayant une sensibilité élevée à l'anxiété exagèrent et interprètent les sensations physiologiques ce qui contribue à augmenter les attaques de panique. L'exercice qui produit des réponses physiologiques identiques à celles de l'anxiété (par exemple : fréquences cardiaque et respiratoire augmentées), provoque une habitude à ces stimuli et par conséquent une diminution de la peur associée. L'exercice aérobic d'intensité élevée semble plus efficace que l'exercice aérobic d'intensité légère dans la réduction de l'anxiété (Broman-Fulks et al. 2004). Par ailleurs, sur les états dépressifs, la plupart des études épidémiologiques (Fukukawa et al. 2004), expérimentales (Ahmadi et al. 2002), ainsi que les méta-analyses (Dunn et al. 2001) attestent d'un effet bénéfique de l'activité physique sur les symptômes dépressifs. La méta-analyse de Dunn et al. (2001) a trouvé des effets positifs modérés de l'exercice aérobic sur la dépression chez des participants occasionnels et réguliers, indépendamment de l'âge, du genre et de l'état de santé initial. Cet effet existerait quelle que soit l'intensité de l'exercice mais semble augmenter avec sa durée et semble indépendant du type d'exercice aérobic et de son intensité. Il existe cependant quelques études réalisées sur des populations avec un diagnostic de dépression, qui retrouvent des résultats parfois moins évidents (Lawlor et Hopker 2001). Il semble que la course à pied ait des effets

supérieurs sur la dépression chez des patients présentant un trouble dépressif, par rapport aux activités mixtes ou à la relaxation (Bosscher 1993). Ces effets sont plus prononcés dans la dépression modérée/sévère que dans la dépression légère/modérée et sont indépendants du genre, de l'âge, de la fréquence, de la durée, de l'intensité et du type d'activité (aérobie vs anaérobie) (Lawlor et Hopker 2001). Il semble donc intéressant dans le cadre de la prise en charge de la fibromyalgie de considérer l'activité physique comme moyen de diminuer ces états anxio-dépressifs.

De fait; la pratique du réentraînement dans la fibromyalgie comme thérapeutique non médicamenteuse est largement recommandée (Carville et al. 2008).

**En conclusion**, il apparaît que la fibromyalgie est une maladie comprenant un nombre important de symptômes dont les plus caractéristiques sont la dysautonomie, des douleurs généralisées, une fatigue chronique et des troubles psychologiques. Cependant, l'activité physique semble pouvoir jouer un rôle important dans l'amélioration de ces symptômes et donc de la qualité de vie des patients.

## VII. Matériels et méthodes

### VII.1. Sujets et conception générale de l'étude

Vingt-trois patientes fibromyalgiques se sont portées volontaires pour participer à l'étude (Tableau 7). Tous les sujets étaient sous traitement stable depuis au moins un mois, incluant les analgésiques de niveau 1 (n=5), 2 (n=8) et 3 (n=1), les anesthésiques analgésiques (n=1), les analgésiques tels que les anticonvulsivants et antidépresseurs contre les douleurs neuropathiques (n=10), les antidépresseurs (n=15) ou les bêta-bloquants (n=1). Parallèlement,

22 femmes en bonne santé (sans pathologie cardio-vasculaire ou neuromusculaire) et sédentaires (moins de 3 heures d'activité physique par semaine) appariées en âge ont été recrutées pour former le groupe contrôle (Tableau 7).

Toutes les participantes ont complété 3 questionnaires et ont effectué un test d'orthostatisme ainsi qu'un test d'effort maximal selon le protocole décrit ci-après. Un sous-échantillon de 10 patientes fibromyalgiques (âge :  $46,9 \pm 10$  ans ; taille :  $162 \pm 6$  cm ; poids :  $65 \pm 12$  kg) a participé à un entraînement de 12 semaines puis a été réévalué.

Toutes les évaluations et les procédures d'entraînement ont été effectuées à l'hôpital sud de Grenoble. Chaque participante a reçu une information orale et écrite et a signé un formulaire de consentement. Tous les sujets ont été soumis à un examen médical durant lequel les caractéristiques cliniques étaient collectées. La composition corporelle a été estimée par la mesure des plis sous-cutanés (Durnin et Womersley 1969).

## VII.2. Procédures

### VII.2.1. Questionnaires

Les participantes ont complété :

1. le questionnaire d'impact fibromyalgique (**FIQ**), un instrument composite spécifique à la maladie mesurant l'effet des problèmes rencontrés par les patients fibromyalgiques (Perrot et al. 2003),
2. l'échelle du retentissement émotionnel (**HAD**) incluant les sous-échelles anxiété (**HAD-A**) et dépression (**HAD-D**) qui évaluent la sévérité du symptôme et la nature du trouble anxieux et de la dépression (Bjelland et al. 2002),

3. une échelle de catastrophisme de la douleur (**PCS**) (Tremblay et al. 2008), composée de 13 items avec des notes de 0 à 4.

De plus, toutes les participantes rapportent l'intensité de leurs douleurs sur une échelle visuelle analogique (**VAS**) (de 0 « pas de douleur » à 100 « la plus grande douleur imaginable ») le jour (**VAS- 24h**) et la semaine (**VAS-sem**) précédant les tests.

### VII.2.2. Test d'orthostatisme

Les sujets, après 10 minutes en position allongée, sont relevés jusqu'à un angle de 70° à l'aide d'une table basculante motorisée, pour une période de 10 minutes.

Le sujet est positionné sur la table de telle sorte que lors du redressement il dispose d'un appui sur ses deux pieds. Il est sanglé pour prévenir d'une chute éventuelle en cas de malaise lors du redressement.

L'ECG de surveillance et le tensiomètre par pléthysmographie au doigt sont disposés en continu tout au long du test, les sujets étant sous surveillance permanente.



La méthodologie permettant d'enregistrer la FC et la PA sont les mêmes que celles développées au Chapitre II, tout comme les méthodes de traitement et d'enregistrement de FC et PA.

Lors de cette étude, les patientes fibromyalgiques restent sous traitement médical, car sinon, elles présentent une majoration des douleurs qui devient incompatibles avec la réalisation de tout test.

### VII.2.3. Test d'effort maximal

Le test d'effort maximal a été effectué sur un cyclo-ergomètre à freinage électromagnétique (GROZ EC3000, Customed, Strasbourg, France). La fréquence de pédalage était fixée à ~70 rpm et l'incrément était de 15 W/2 min pour les patientes fibromyalgiques et de 30 W/2 min pour les sujets contrôles (**CONT**). Le protocole a été mis en place selon les recommandations de la Société Française de Médecine du Sport (Vallier et al. 2000). La  $VO_{2max}$  a été considérée comme atteinte si au moins 3 des 4 critères suivants ont été observés : (i) aucune augmentation du  $VO_2$  malgré l'accroissement de l'intensité; (ii) une lactatémie à 8 mmol/L; (iii) une  $FC_{pic}$  d'au moins 90% de la valeur maximale prédite; (iv) une incapacité à suivre la cadence imposée malgré les encouragements verbaux. Les gaz expirés ont été collectés grâce à un masque renfermant le nez et la bouche (Beckmann OM11, Physiosystems, Marne-la-Vallée, France) et ont été analysés afin de déterminer la consommation d'oxygène pic ( $VO_{2pic}$ ) en faisant une moyenne lissée sur les 30 dernières secondes du test. Toutes les participantes ont été vigoureusement encouragées pour effectuer un test maximal et le test était arrêté en cas de douleur à la poitrine, de dyspnée, ou de douleur musculaire excessive. La puissance maintenue pendant au moins 1 minute au cours du dernier palier a été définie comme étant la puissance maximale aérobie (**PMA**). La lactatémie a été mesurée au bout du doigt (Rapidlab<sup>®</sup> 1260, Siemens, Frimley Camberley, UK) à chaque

palier puis après 2 min et 4 min de récupération. La valeur maximale obtenue lors de la récupération a été définie comme la lactatémie maximale. La fréquence cardiaque était enregistrée en continu (ECT WS 2000 kit, Cardioline, Vignate, Italy), permettant de déterminer la  $FC_{pic}$ . La pente de la régression linéaire entre la FC et la puissance a été définie comme la pente de FC (bpm/W).

#### **VII.2.4. Entraînement**

Un sous-échantillon de patientes fibromyalgiques (n=10) a participé à un programme d'entraînement constitué de 3 séances d'activités par semaine durant 3 mois. Chaque séance était individualisée et incluait 3 activités : 45 min d'hydrothérapie, 45 min de relaxation et 45 min d'exercice physique. De plus, 4 à 5 h d'ergothérapie ont été effectuées pendant ces 3 mois. Les 45 min d'exercice ont été réalisées sur un cyclo-ergomètre à freinage électromagnétique (Tm Physio 4210, Saint-Bris-le-Vineux, France) à une intensité déterminée par le test d'effort maximal, correspondant au premier seuil lactique (Vallier et al. 2000), et contrôlée à l'aide d'un cardiofréquencemètre. L'exercice était exécuté de façon continue ou intermittente, selon la capacité physique de chaque patient. Au cours de l'étude, le temps de récupération a été progressivement diminué et l'intensité d'entraînement progressivement augmentée. A la fin de la procédure d'entraînement, toutes les patientes étaient capables de soutenir en continu les 45 min d'exercice. Le but de ce réentraînement n'était pas directement programmé pour améliorer la capacité maximale des patientes, mais pour leur permettre de retrouver un niveau de forme physique leur permettant de ne pas être limitées dans les activités quotidiennes, et donc de viser à une meilleure qualité de vie.



### VII.3. Calcul de l'incompétence chronotrope

Dans cette étude nous avons calculé deux indices permettant de déterminer si les patientes fibromyalgiques étaient incompétentes chronotropes :

- l'indice chronotrope =  $(FC_{\max}/(220-\text{âge})) \times 100$ .

Une valeur inférieure à 85% a été définie comme une incompétence chronotrope.

- le pourcentage de réserve chronotrope =  $((FC_{\max}-FC_{\text{repos}})/((220-\text{âge})-FC_{\text{repos}})) \times 100$ .

Une valeur inférieure à 80% a été définie comme une incompétence chronotrope (Cohen-Solal et Carré 2009).

### VII.4. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. La normalité des données a été vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnov. Les données ne répondant pas à une distribution normale, un test de Mann-Whitney a été appliqué pour comparer les moyennes des 2 groupes.

Les données pré et post des 10 patientes ayant réalisé l'entraînement ont été comparées par un test du signe pour échantillon apparié.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

## VIII. Résultats

### VIII.1. Comparaison des patients fibromyalgiques et des sujets contrôles

Les patientes fibromyalgiques sont similaires en âge et en taille comparées aux sujets contrôles ; elles montrent un poids, une masse grasse et un IMC significativement plus élevés ( $p < 0,05$  ; Tableau 7).

	Contrôles	Fibromyalgiques
<b>Age (années)</b>	43,6 ± 9,0	47,8 ± 10,2
<b>Taille (cm)</b>	164 ± 7	163 ± 7
<b>Poids (kg)</b>	59,3 ± 6,0	63,5 ± 12,7 *
<b>Masse grasse (%)</b>	28,7 ± 6,8	33,5 ± 7,6 *
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,1 ± 2,6	24,3 ± 4,5 *
<b>FIQ</b>	6,3 ± 9,2	62,8 ± 18,9 *
<b>HAD-A</b>	5,7 ± 4,2	8,8 ± 4,4 *
<b>HAD-D</b>	3,4 ± 2,8	8,4 ± 3,5 *
<b>PCS</b>	5,5 ± 6,9	25,1 ± 8,4 *
<b>VAS-24h</b>	1 ± 3	55 ± 22 *
<b>VAS-sem</b>	2 ± 4	60 ± 17 *
<b>PAM (W)</b>	166 ± 32	95 ± 21*
<b>VO<sub>2pic</sub> (mL/min/kg)</b>	38,7 ± 7,5	20,4 ± 4,7*
<b>VO<sub>2pic</sub> (L/min)</b>	2,2 ± 0,4	1,3 ± 0,2*
<b>FC<sub>pic</sub> (bpm)</b>	173 ± 11	157 ± 19*
<b>%FC<sub>max</sub> théorique</b>	98 ± 6	90 ± 9**
<b>FC de réserve (bpm)</b>	107 ± 11	83 ± 20*
<b>Lactatémie maximale (mmol/L)</b>	9,4 ± 2,5	6,1 ± 2,0*
<b>Indice chronotrope (%)</b>	97,5 ± 10,4	82,3 ± 15,5*
<b>Pente de FC (bpm/W)</b>	0,65 ± 0,14	0,84 ± 0,21*

Tableau 7- Caractéristiques des sujets.

Moyenne ± SD; IMC= indice de masse corporelle ; FIQ= questionnaire d'impact fibromyalgique ; HAD-A= sous-échelle anxiété de l'échelle du retentissement émotionnel ; HAD-D= sous-échelle dépression de l'échelle du retentissement émotionnel ; PCS= échelle de catastrophisme de la douleur ; VAS-24h= score de douleur sur l'échelle visuelle analogique 24h avant les tests ; VAS-sem= score de douleur sur l'échelle visuelle analogique la semaine avant les tests ; PAM= puissance maximale aérobie ; VO<sub>2pic</sub>= consommation d'oxygène pic ; FC<sub>max</sub>= fréquence cardiaque maximale ; %FC<sub>max</sub> théorique= pourcentage de la fréquence cardiaque pic par rapport à la valeur maximale théorique; FC= fréquence cardiaque ; bpm= battements par minute.

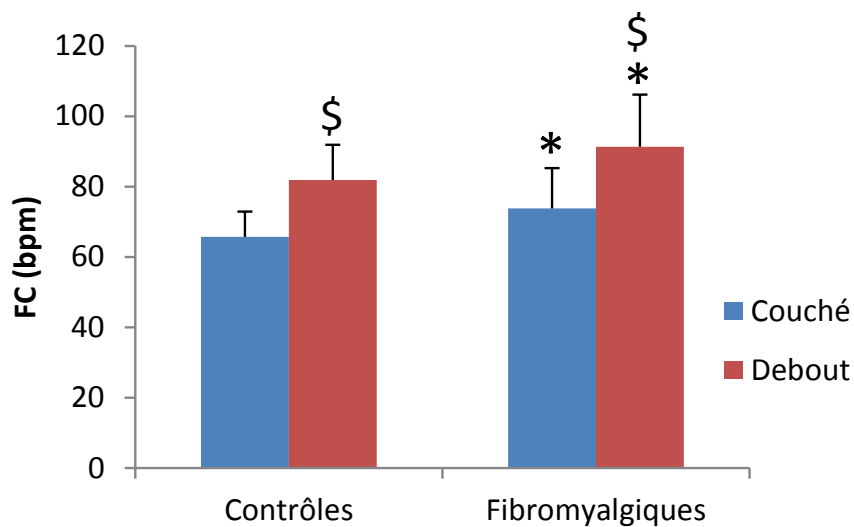
\* différence significative entre les groupes p<0,05.

\*\* différence significative entre les groupes p<0,01.

Elles présentent des résultats **aux questionnaires de qualité de vie et de douleur** journalière subjective, significativement supérieurs aux contrôles dans tous les questionnaires ( $p < 0,001$  ; Tableau 7).

**Tous les paramètres du test d'effort maximal** sont altérés ( $p < 0,05$  ; Tableau 7) chez les patientes fibromyalgiques en comparaison aux sujets contrôles.

**Lors du test d'orthostatisme**, la FC est significativement plus élevée chez les fibromyalgiques, quelle que soit la position (Figure 23).



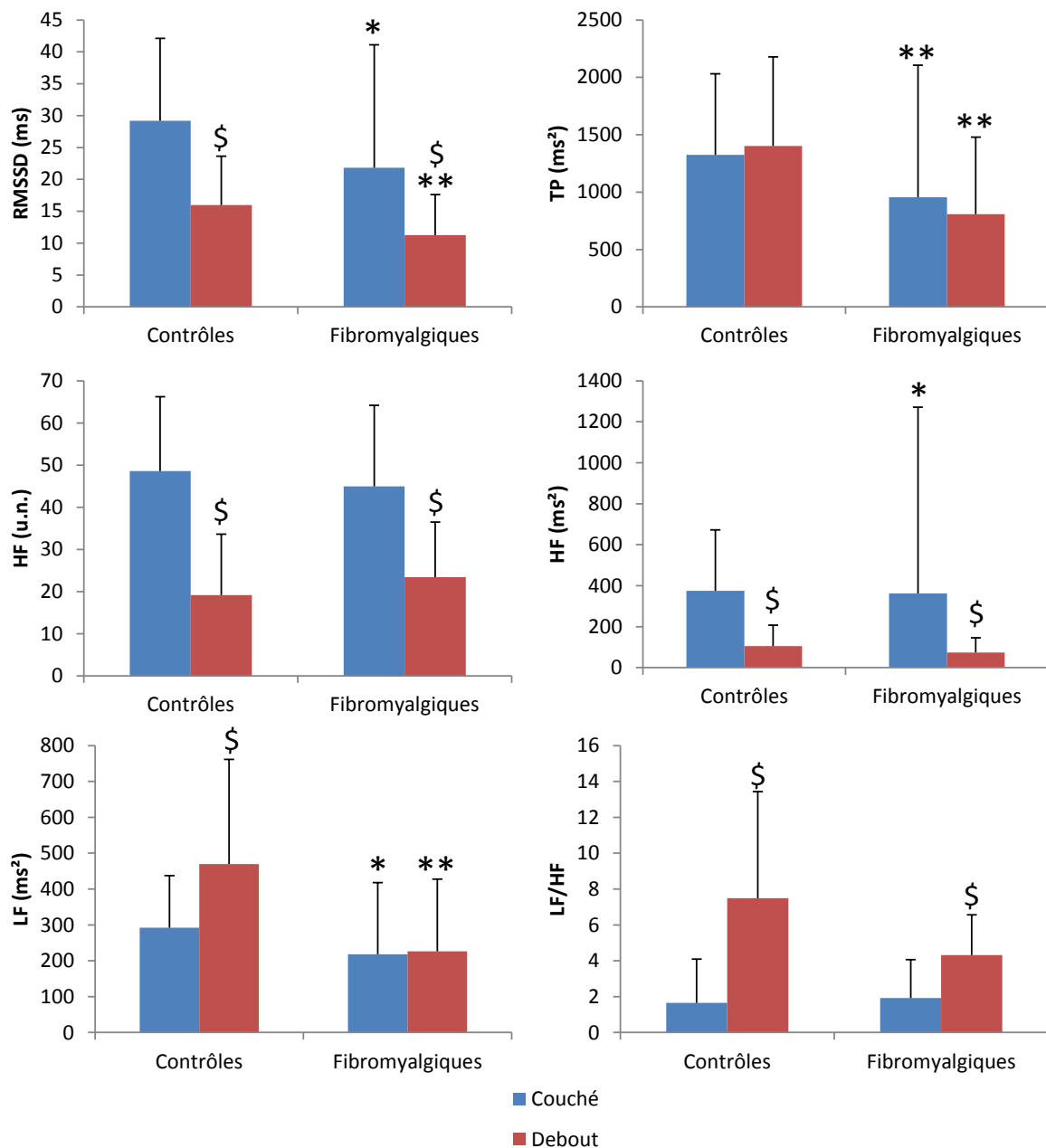
**Figure 23- Fréquence cardiaque lors du test d'orthostatisme pré-entraînement.**

*FC= fréquence cardiaque.*

*\* différence significative entre les 2 groupes  $p < 0,05$ .*

*\$ différence entre la position couchée et debout.*

Les données de VFC sont présentées dans la Figure 24. Chez les fibromyalgiques, le RMSSD, la puissance totale et les LF sont significativement inférieurs, quelle que soit la position, alors que les HF ne sont inférieures qu'en position couchée. Rien n'est observé sur les HF (u.n.).

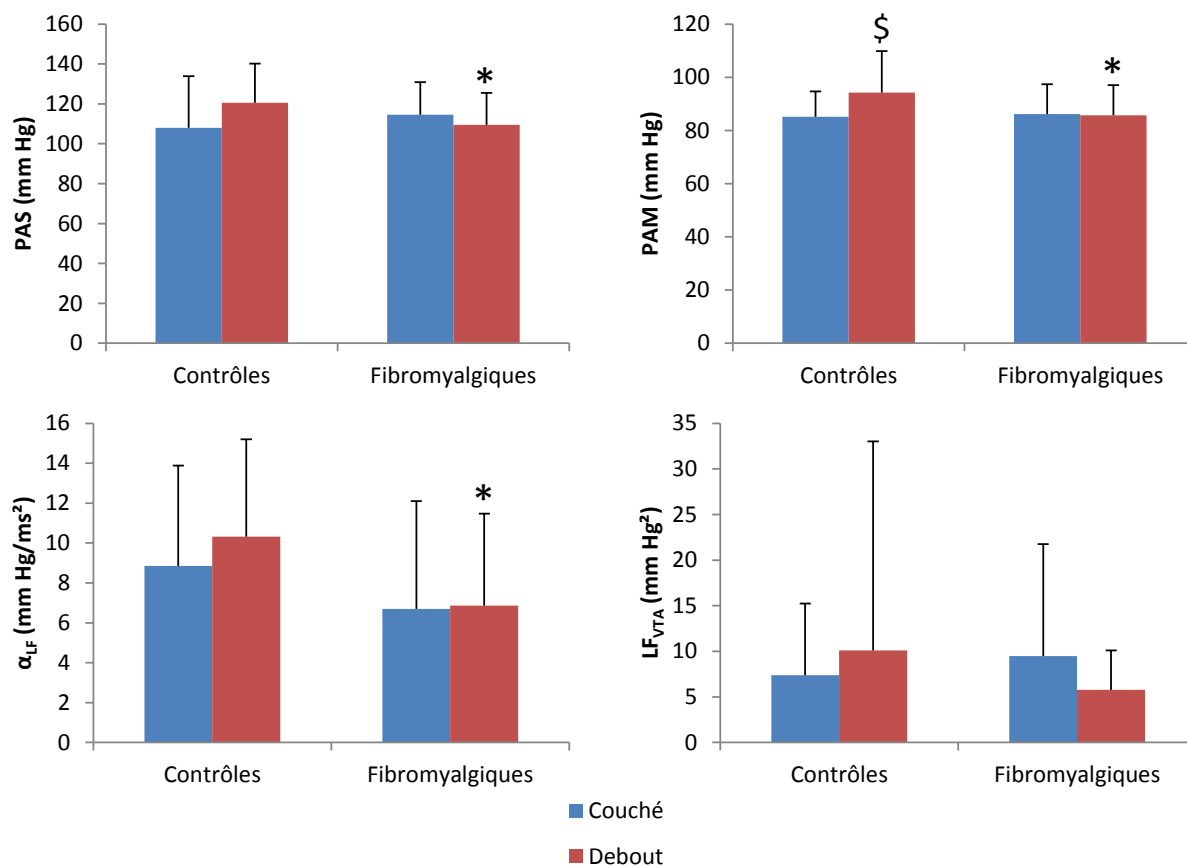


**Figure 24- Indices des domaines temporel et fréquentiel lors du test d'orthostatisme pré-entraînement.**  
*LF= basses fréquences; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; HF= hautes fréquences; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; TP= puissance totale.*

*\* différence significative entre les 2 groupes  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

*\$ différence entre la position couchée et debout.*

Les données de pressions artérielles et de VTA sont présentées dans la Figure 25. La PAS, la PAM, ainsi que l'indice  $\alpha_{LF}$  sont significativement inférieurs lors du redressement, chez les patientes fibromyalgiques comparées aux sujets contrôles.



**Figure 25- Pressions artérielles et VTA lors du test d'orthostatisme pré-entraînement.**

*PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique;  $\alpha_{LF}$ = indice de sensibilité baroréflexe; LF<sub>VTA</sub>= basses fréquences de la variabilité tensionnelle.*

*\* différence significative entre les 2 groupes  $p < 0,05$ .*

*\$ différence entre la position couchée et debout.*

## VIII.2. Effets de l'entraînement chez les patientes fibromyalgiques

Dix patientes ont participé à 33 ( $\pm 2$ ) sessions d'entraînement sur les 35 ( $\pm 1$ ) proposées, représentant une assiduité de 95% ( $\pm 4\%$ ). Cette période d'entraînement n'a pas significativement modifié la masse corporelle, le pourcentage de masse grasse, l'IMC, ni les scores aux questionnaires (*i.e.* HAD and VAS-24h ;  $p > 0,09$  ; Tableau 8). Inversement, les scores aux questionnaires FIQ et PCS ont été significativement améliorés ( $p < 0,05$ ) (Tableau 8).

La PMA des patientes fibromyalgiques a significativement augmenté après le réentraînement.

	Pré- entraînement	Post- entraînement
<b>Poids (kg)</b>	64,7 ± 12,5	65,5 ± 12,1
<b>Masse grasse (%)</b>	33,5 ± 7,6	35,6 ± 6,1
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,6 ± 4,3	25,0 ± 4,2
<b>FIQ</b>	61,9 ± 18,0	50,0 ± 18,0*
<b>HAD-A</b>	8,7 ± 4,2	9,0 ± 3,5
<b>HAD-D</b>	8,7 ± 3,4	8,8 ± 3,5
<b>PCS</b>	23,6 ± 8,9	19,4 ± 14,3*
<b>VAS-24h</b>	57 ± 22	55 (±18)
<b>VAS-sem</b>	59 ± 16	50 ± 18
<b>PMA (W)</b>	93 ± 12	117 ± 23*
<b>VO<sub>2pic</sub> (mL/min/kg)</b>	21,5 ± 4,7	24,9 ± 6,4
<b>VO<sub>2pic</sub> (L/min)</b>	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3
<b>FC<sub>pic</sub> (bpm)</b>	155 ± 15	157 ± 24
<b>%FC<sub>max</sub> théorique</b>	89 ± 6	91 ± 11
<b>FC de réserve (bpm)</b>	81 ± 13	85 ± 22
<b>Lactatémie maximale (mmol/L)</b>	6,1 ± 2,4	6,6 ± 3,3
<b>Indice chronotrope (%)</b>	81,7 ± 10,9	84,6 ± 17,7
<b>Pente de FC (bpm/Watt)</b>	0,81 ± 0,15	0,71 ± 0,16

**Tableau 8- Caractéristiques des sujets post-entraînement.**

Moyenne ± SD. IMC= indice de masse corporelle ; FIQ= questionnaire d'impact fibromyalgique ; HAD-A= sous-échelle anxiété de l'échelle du retentissement émotionnel ; HAD-D= sous-échelle dépression de l'échelle du retentissement émotionnel ; PCS= échelle de catastrophisme de la douleur ; VAS-24h= score sur l'échelle visuelle analogique 24h avant les tests ; VAS-sem= score sur l'échelle visuelle analogique la semaine avant les tests ; PAM= puissance maximale aérobie ; VO<sub>2pic</sub>= consommation d'oxygène pic ; FC<sub>max</sub>= fréquence cardiaque maximale ; %FC<sub>max</sub> théorique= pourcentage de la fréquence cardiaque pic par rapport à la valeur maximale théorique; FC= fréquence cardiaque ; bpm= battements par minute.

\* différence significative entre les périodes pré et post-entraînement p<0,05.

Après l'entraînement, le RMSSD des patientes réentraînées a significativement augmenté lors de l'enregistrement en position couchée au cours du test d'orthostatisme, confirmant une majoration de l'activité parasympathique, observée par ailleurs sur les HF (Figure 26). Le réentraînement n'induit pas de différence significative sur les valeurs de FC et de PA.

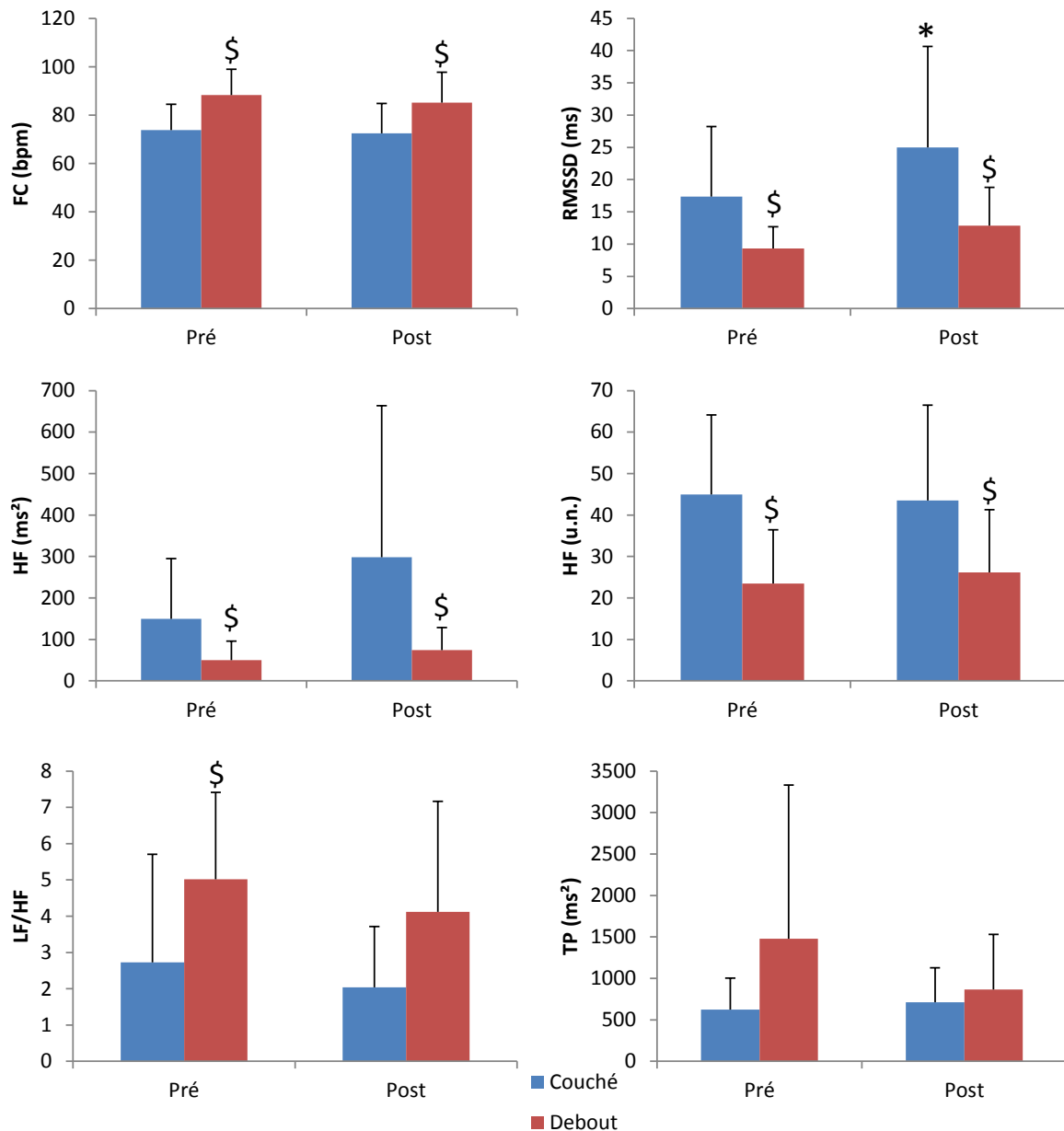


Figure 26- Indices des domaines temporel et fréquentiel pré et post-entraînement chez les patientes fibromyalgiques réentraînées.

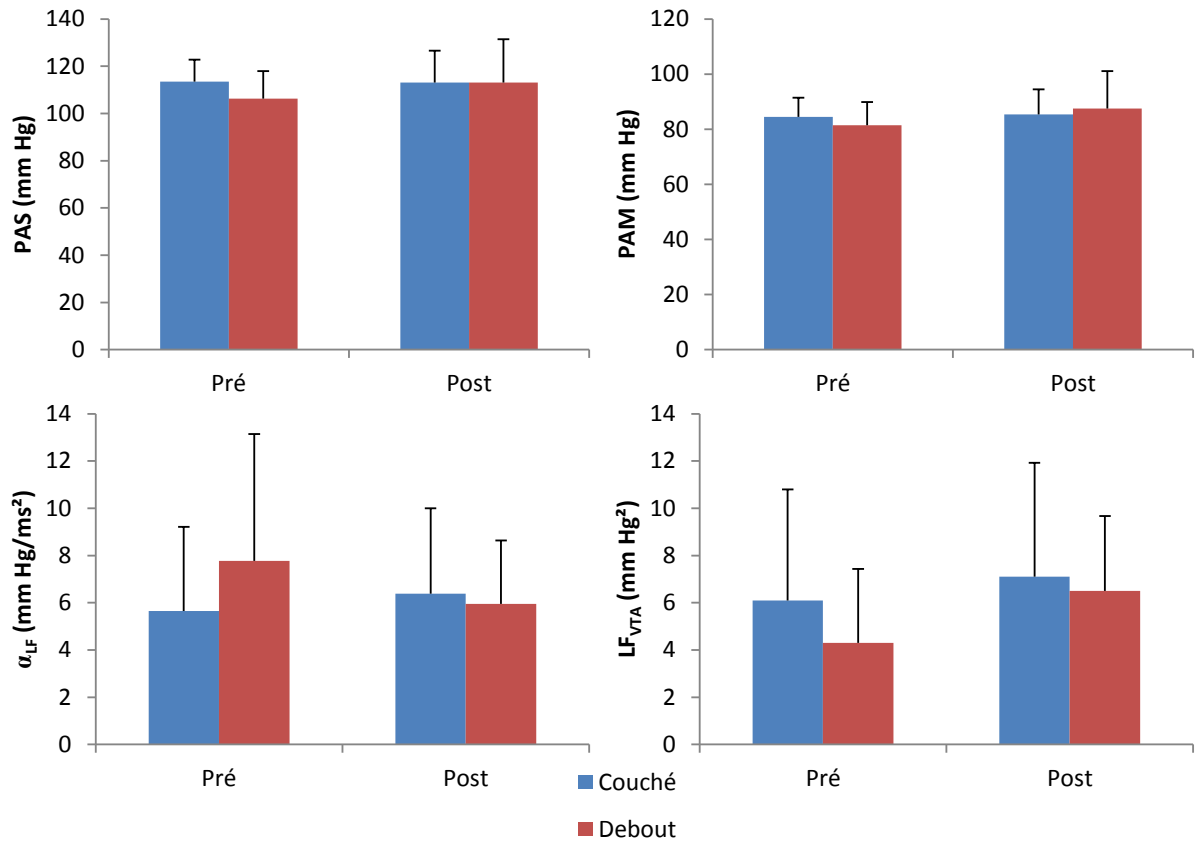
FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; HF= hautes fréquences; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; TP= puissance totale; Pré= période pré-entraînement; Post= période post-entraînement.

\* différence significative entre les périodes pré et post-entraînement  $p < 0,05$ .

\$ différence entre la position couchée et debout.



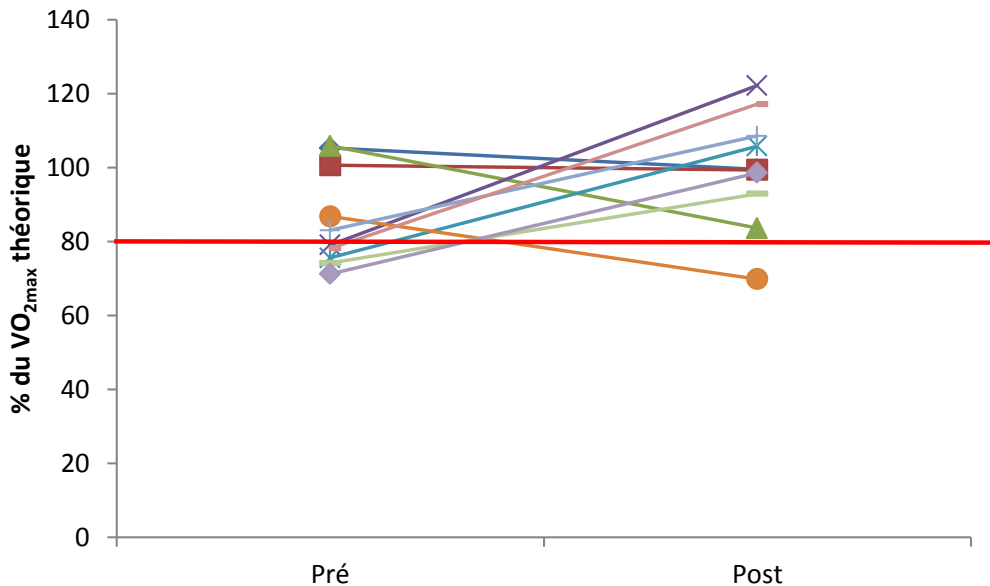
Suite au réentraînement, les pressions artérielles ainsi que les indices de VTA ne sont pas significativement modifiés (Figure 27).



**Figure 27- Pressions artérielles et VTA pré et post-entraînement chez les patientes fibromyalgiques réentraînées.**

*PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique;  $\alpha_{LF}$ = indice de sensibilité baroréflexe; LF<sub>VTA</sub>= basses fréquences de la variabilité tensionnelle; Pré= période pré-entraînement; Post= période post-entraînement.*

Parmi les 10 fibromyalgiques qui ont suivi le réentraînement, 5 avaient une  $VO_{2max} < 80\%$  de la valeur prédite avant la période de 3 mois d'activité physique régulière, alors qu'après, seule une patiente reste encore à un pourcentage de  $VO_{2max}$  inférieur à 80% de la valeur prédite (Figure 28).



**Figure 28-** Pourcentage du  $VO_{2max}$  par rapport à la valeur théorique pré et post-entraînement chez les patientes fibromyalgiques.

*Pré= période pré-entraînement; Post= période post-entraînement. La ligne rouge correspond à 80% du  $VO_{2max}$  théorique.*

## IX. Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de caractériser les altérations du fonctionnement du SNA chez des patientes fibromyalgiques en comparaison à des sujets contrôles lors d'un stress orthostatique.

Nos résultats mettent en avant une dysautonomie chez les fibromyalgiques avec des altérations des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Notre second objectif était d'évaluer les effets de 12 semaines d'entraînement à intensité modérée sur la sensibilité baroréflexe et la VFC chez ces patientes fibromyalgiques. Nos

données montrent une augmentation significative de l'activité parasympathique alors que la balance sympatho-vagale tend à diminuer. L'entraînement permet également une amélioration de la qualité de vie et des paramètres d'exercice. De plus, nous supposons que l'amélioration des indices de VFC serait corrélée avec l'augmentation de la capacité d'exercice, nos données ne semblent pas confirmer pas une telle relation.

### **IX.1. Questionnaires**

Les résultats aux questionnaires rapportent des évaluations subjectives de la douleur et de la qualité de vie qui sont altérées chez les patientes fibromyalgiques en comparaison aux sujets contrôles, alors même que l'entraînement améliore certains scores de perception évalués (Tableau 8). Cet effet entraînement avait déjà été rapporté dans de précédentes études avec une amélioration du score au FIQ après 5 mois d'entraînement aérobie (Valim et al. 2003; Gowans et al. 2004).

Au regard de nos résultats, 3 mois d'entraînement semblent suffisants pour induire des améliorations significatives de ce paramètre. Cependant, les trois mois d'entraînement programmés dans cette étude ne permettent pas d'améliorer les scores au HAD-A et HAD-D, alors que l'étude de Bircan et al. (2008) rapporte une amélioration significative du HAD-D après seulement 8 semaines d'activité. Une relation dose-réponse entre l'exercice et des changements de capacité cardio-vasculaire a déjà été démontrée, mais il est incertain qu'une telle corrélation existe pour l'exercice et la dépression (Duncan et al. 1991). Cependant, le lien entre l'exercice et les variations de l'humeur serait difficile à estimer, compte-tenu de la complexité de cette pathologie, alors que la relation entre l'exercice et les changements des paramètres physiques serait plus aisée à mettre en évidence. En effet, les modifications sous-jacentes des variables cardio-vasculaires au cours de l'exercice sont physiologiques, alors que

les mécanismes impliquées dans les changements de l'humeur sont d'abord psychologiques puis physiologiques (Paluska et Schwenk 2000).

Dans leur étude, Gowans et al. (2004) trouvent des améliorations des états dépressifs, 6 et 12 mois après une période d'entraînement aérobic de 23 semaines chez des femmes fibromyalgiques, suggérant qu'une période d'entraînement de plus de 3 mois est nécessaire pour détecter une amélioration.

Dans sa revue de littérature, Busch et al. (2008) rapportent dans 7 études ces mêmes améliorations significatives des états dépressifs, du ressenti de la douleur dans 2 études et un effet positif des mesures globales du bien-être (FIQ) grâce à l'exercice physique. Cependant, chez les fibromyalgiques, l'exercice reste un moment perçu comme douloureux et pénible, même avec de faibles charges (Giske et al. 2008). Dans ce sens, Giske et al. (2008) montrent que l'activité et la performance musculaire sont altérées chez ces patientes.

Suite aux 3 mois d'entraînement, les patientes fibromyalgiques de notre étude montrent une amélioration de la tolérance à l'exercice. Ces observations suggèrent d'importantes différences inter-individuelles aux réponses aux questionnaires après un entraînement, questionnaires qui devraient être utilisés conjointement pour évaluer l'efficacité d'un tel programme de réentraînement chez les patientes fibromyalgiques. L'amélioration du VAS-sem corrélée à l'augmentation de la PMA suite à l'entraînement, suggère donc effectivement que les questionnaires peuvent représenter un outil pertinent pour contrôler facilement l'effet positif d'un réentraînement.

## **IX.2. Adaptations cardio-respiratoires**

Les patientes fibromyalgiques présentent un sévère déconditionnement, altérant (Tableau 7) : (1) la consommation maximale d'oxygène ( $VO_{2pic}$  (mL/min/kg) : -47% par rapport aux sujets contrôles), (2) l'indice chronotrope (-16%), (3) la puissance (-43%) et (4) les réponses

de FC (FC<sub>pic</sub> : -16 bpm ; pente de FC : +30%) lors du test d'effort maximal. Cette épreuve d'effort maximale se situe juste à la limite de 90% de la FC<sub>max</sub> théorique chez les patientes fibromyalgiques, montrant que ce test a fortement sollicité ces sujets.

Si ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Valim et al. (2002) et da Cunha Ribeiro et al. (2011), ils sont néanmoins différents de ceux présentés par ailleurs, qui ne retrouvent pas d'amélioration du VO<sub>2pic</sub> (Valim et al. 2003), voire qui montrent une diminution de la puissance malgré l'entraînement (van Santen et al. 2002). Dans notre étude, l'entraînement augmente la VO<sub>2pic</sub> (+19%) ainsi que la PMA (+26%). Cependant, 4 patientes ayant suivi le réentraînement ne présentent pas d'amélioration, voire même une légère diminution, du VO<sub>2pic</sub>. Il y a des sujets qui ne sont pas répondeurs à l'entraînement, tout comme l'avaient déjà rapporté le travail de Guinot et Vaillant (2009). La fibromyalgie est un syndrome très hétérogène. Elle se manifeste par des poussées douloureuses qui sont plus ou moins durables, qui rétrocedent plus ou moins bien aux antalgiques, et qui par conséquent peuvent encore être présentes le jour où la patiente est ré-évaluée en post-entraînement.

Pour la patiente qui s'est particulièrement altérée (chute sous la barre des 80% de la VO<sub>2max</sub>) il y a eu un épisode marqué de douleurs à la fin du réentraînement, mais le protocole précisant que les patientes devaient refaire leur épreuve d'effort juste à la fin du réentraînement il est sans doute possible que ce jour précis cette patiente était encore limitée. Pour les trois autres patientes, elles peuvent être considérées comme non répondantes à l'entraînement.

A notre connaissance, cette étude est la première à mettre en évidence que l'entraînement peut augmenter la PMA au cours d'un test d'effort maximal chez des patients fibromyalgiques. Cette amélioration pourrait être en partie expliquée par la diminution de la pente de FC (-13%), indiquant une augmentation de l'efficacité de la

fonction cardio-vasculaire, *i.e.*, une capacité à produire une puissance supérieure pour une FC donnée. En effet, la FC lors du test d'effort post-entraînement à la puissance correspondant à la PMA est significativement plus faible (145 vs. 154 bpm ;  $p < 0,05$ ) alors que la FC<sub>pic</sub> n'est pas affectée (156 vs. 154 bpm ;  $p = 0,62$ ). Par conséquent, ces observations montrent que l'amélioration de la capacité d'exercice avec l'entraînement est en lien avec une augmentation de l'efficacité de la fonction cardio-vasculaire, plutôt que d'un changement de la fréquence cardiaque maximale. Cela suggère que les patientes fibromyalgiques améliorent leurs capacités d'exercice plutôt que de simplement soutenir plus longtemps un test qui n'était probablement pas maximal avant l'entraînement.

### **IX.3. VFC chez les patients fibromyalgiques**

Les indices de VFC reflétant l'activité parasympathique du SNA sont significativement plus faibles chez les patientes fibromyalgiques comparés aux sujets contrôles, indiquant la probable présence d'une dysautonomie. De fait, les fibromyalgiques présentent une FC de repos plus élevée que les contrôles. Cette observation avait déjà été faite par Cohen et al. (2000), qui rapportaient également une intolérance orthostatique et un syndrome de tachycardie orthostatique posturale chez les fibromyalgiques (Furlan et al. 1998; Furlan et al. 2005).

Dans notre échantillon, une seule patiente sur 23 a présenté une tachycardie posturale suite à la verticalisation, ce qui suggère que les fibromyalgiques n'y sont pas systématiquement sensibles. Cette observation peut s'expliquer en partie par le fait que, lors du redressement, les patientes fibromyalgiques, montrent un tonus sympathique (bandes spectrales LF) ne s'élevant quasiment pas, ainsi qu'un tonus sympatho-vagal moindre comparés aux témoins. De plus, la faible activité parasympathique observée chez les fibromyalgiques, pourrait être en partie responsable de ces valeurs de FC significativement supérieures tout au long du test.

Les indices de VFC reflétant l'activité du SNA sont significativement plus faibles chez les patientes fibromyalgiques comparées aux sujets contrôles. En effet, le RMSSD ainsi que les bandes spectrales HF sont inférieures chez ces patientes en position couchée et debout, et les bandes spectrales LF, témoignant de l'activité sympathique, sont également inférieures chez les fibromyalgiques quelle que soit la position et, fait notable, elles ne s'élèvent que très faiblement avec le redressement, indiquant la probable présence d'une dysautonomie. Cette dysrégulation autonome a déjà été observée par de nombreux auteurs (Vaeroy et al. 1989; Qiao et al. 1991; Cohen et al. 2000), qui l'expliquent en partie par une réponse adrénergique émoussée (Sarzi-Puttini et al. 2006).

Toutefois, la faible augmentation de l'activité sympathique lors du redressement, semble suffisante pour permettre une augmentation de la FC.

#### **IX.4. Effets de l'entraînement sur la VFC chez les patientes fibromyalgiques**

L'entraînement ne modifie pas significativement la FC mais permet une augmentation significative du RMSSD au repos (Tableau 8). La période d'entraînement de 3 mois semble donc avoir amélioré le fonctionnement du système nerveux parasympathique chez les fibromyalgiques. Cette amélioration qualitative du tonus parasympathique avait d'ailleurs déjà été rapportée chez les fibromyalgiques (Figuroa et al. 2008), mais aussi chez des femmes post-ménopausées (Earnest et al. 2008). A l'inverse, Cooke et Carter (2005) ont montré qu'un entraînement en résistance de 8 semaines n'affecte pas le contrôle vagal cardiaque ni la sensibilité baroréflexe chez de jeunes sujets sains. Ce résultat est donc contraire à ce que nous obtenons, puisque les patientes fibromyalgiques de notre étude montrent une augmentation significative du RMSSD, témoin de l'activité parasympathique, après l'entraînement. Cette discordance reste difficile à expliquer même si des différences

tel-00858366, version 1 - 10 Sep 2013

dans les protocoles de réentraînement et l'âge des sujets sont des facteurs explicatifs certains. Nous pourrions toutefois nous attendre à ce que la FC diminue en lien avec une amélioration de l'activité parasympathique cardiaque (Jurca et al. 2004). Shin et al. (1997) indiquent que l'entraînement en endurance résulte en une augmentation de l'activité vagale, ce qui pourrait en partie contribuer à la bradycardie de repos. Néanmoins, nous ne mettons pas en évidence de changement des intervalles R-R et de la FC malgré les adaptations au niveau du système nerveux autonome, comme dans l'étude de Davy et al. (1997) où la FC, les intervalles R-R et la déviation standard des intervalles R-R au repos étaient inchangés après 12 semaines d'entraînement aérobie.

Au regard des précédents résultats, nous pouvons donc supposer que l'intensité et la durée de l'étude sont des facteurs importants dans l'évaluation de la VFC chez les fibromyalgiques. De plus, les variations des indices de VFC observées ne sont pas corrélées avec les changements des paramètres d'exercice, ce qui suggère que les changements de modulation de l'activité du SNA et de la capacité d'exercice pourraient être médiés par des voies différentes, telles que celles mettant en jeu les régulations hormonales.

Enfin, la VFC est altérée par l'avancée en âge avec un tonus parasympathique qui s'affaiblit (Fluckiger et al. 1999), mais qui peut toutefois être améliorée par l'activité physique (Lewis et al. 1980; Earnest et al. 2008). Ainsi, une condition physique élevée est corrélée avec des indices de VFC majorés chez des sportifs en endurance (Shin et al. 1997). Chez les femmes, la littérature semble plus controversée, des études ne montrant aucun changement alors que d'autres mettent en avant des améliorations des paramètres de VFC avec l'exercice physique (Davy et al. 1996; Ito et al. 2001; Perini et al. 2002; Britton et al. 2007; Earnest et al. 2008).

Nos données montrant une amélioration de l'activité parasympathique suite à 12 semaines d'entraînement d'intensité modérée, soutiennent le concept d'une amélioration de la VFC



grâce à l'activité physique chez les femmes fibromyalgiques, et qu'il suffit que la pratique physique soit relativement faible en terme d'intensité et de volume d'exercice pour que cela soit efficace. Etant donné qu'une VFC émoussée est connue pour être un prédicteur de risques cardio-vasculaires (Tsuji et al. 1994), une telle amélioration par l'entraînement en endurance représente un bénéfice pour la santé de ces patientes.

### **IX.5. Variabilité de la pression artérielle**

Les études de Furlan et collaborateurs chez des patients atteints d'intolérance orthostatique chronique ou de fibromyalgie ne mettent pas en avant de réponse tensionnelle spécifique à la maladie lors d'un test d'orthostatisme (Furlan et al. 1998; Furlan et al. 2005).

Dans notre étude, alors que la PAS et la PAM des sujets contrôles augmentent suite au redressement, celles des patients fibromyalgiques ne sont pas modifiées, la PAS montrant même une légère diminution. Ces résultats montrent que les fibromyalgiques présentent un défaut d'adaptation vasculaire lors d'un stress orthostatique, ce qui est en accord avec les données de VFC. Ceci pourrait en partie expliquer la difficulté des patients fibromyalgiques à maintenir une position verticale ou l'existence de certains symptômes de vertige lorsqu'elles se relèvent. Nous pourrions ainsi avancer l'hypothèse selon laquelle, une rigidité artérielle retrouvée chez les patientes fibromyalgiques serait à l'origine d'une non-adaptation du diamètre des vaisseaux, sans que le processus de vasoconstriction ne puisse alors se mettre en place (Lee et Mendoza 2012).

Au niveau spectral, nos données ne montrent aucune différence significative pour les  $LF_{VTA}$  entre les deux groupes (Figure 25). Ces résultats diffèrent de ceux de précédentes études rapportant des  $LF_{VTA}$  plus élevées en position couchée chez des patients fibromyalgiques (Furlan et al. 2005), ou chez des sujets présentant une intolérance orthostatique chronique (Furlan et al. 1998) ou chez des patients hypertendus (Pagani et al.

1988) par rapport à des sujets contrôles. Par ailleurs, Furlan et al. (2005) observent une inadaptation des  $LF_{VTA}$  avec la verticalisation, ainsi qu'une intolérance orthostatique. Dans notre étude les  $LF_{VTA}$  diminuent avec le redressement, indiquant également une adaptation émoussée lors du redressement. Toutefois nous ne retrouvons pas d'intolérance orthostatique.

Cependant, l'indice de sensibilité baroréflexe  $\alpha_{LF}$  est significativement plus faible chez les fibromyalgiques non réentraînées que chez les contrôles, confirmant une sensibilité baroréflexe altérée, ce qui, par ailleurs a déjà été retrouvé chez des patientes fibromyalgiques (Figuroa et al. 2008) ou atteintes d'hypertension artérielle (Kingwell et al. 1995; Kosch et al. 1999; Kim et al. 2006). Dans cette altération baroréflexe, il a été proposé, que là encore la rigidité artérielle puisse être en partie responsable d'une moindre déformation mécanique des parois vasculaires, et donc d'une insuffisance de stimulation des barorécepteurs (Kingwell et al. 1995; Kosch et al. 1999; Lee et Mendoza 2012).

Suite au réentraînement de 3 mois, notre groupe de fibromyalgiques ne présente pas d'amélioration significative des  $LF_{VTA}$ , ni de l'indice  $\alpha_{LF}$ . Ce résultat est concordant à celui de Figuroa et al. (2008) chez des femmes fibromyalgiques réentraînées durant 16 semaines. Cependant, des améliorations avaient été trouvées par d'autres auteurs sur des programmes de réentraînement avec des diabétiques de type II, où un an d'entraînement en résistance/endurance permettait d'améliorer la sensibilité baroréflexe (Loimaala et al. 2003) ou la fonction endothéliale de femmes obèses (Olson et al. 2006). Ces résultats suggèrent qu'une période d'entraînement longue serait nécessaire pour induire des modifications de la fonction vasculaire et de la sensibilité baroréflexe. Toutefois, nos résultats montrent que l'exercice aérobie à intensité modérée ne modifie pas la pression artérielle, tendant même à normaliser ces réponses lors du redressement, ce qui suggère que celui-ci n'a aucun effet neuro-vasculaire délétère chez les patientes fibromyalgiques.

## X. Conclusion

Les patientes fibromyalgiques intégrées dans notre étude présentent visiblement une dysautonomie modérée, comme en témoignent la FC élevée et la VFC diminuée, avec une altération du tonus parasympathique et sympathique. Douze semaines de réentraînement à intensité modérée, permettent d'augmenter l'activité parasympathique alors que la balance sympatho-vagale tend à diminuer. L'entraînement permet également une amélioration de la qualité de vie, évaluée par questionnaires, et de divers paramètres relatifs à la capacité physique. A notre connaissance, cette étude est la première à mettre en évidence que l'activité physique permet d'augmenter la PMA lors d'un test d'effort maximal chez des patientes fibromyalgiques. Cette amélioration pourrait en partie être expliquée par la diminution de la pente de FC (-13%), indiquant une augmentation de l'efficacité de la fonction cardiovasculaire, *i.e.*, une capacité à produire une puissance supérieure pour une FC donnée. Une meilleure efficacité musculaire pourrait également expliquer ces résultats, toutefois cela n'a pu être vérifié, et ne peut être que supposé. Cependant, l'amélioration de la capacité d'exercice n'est pas corrélée avec les changements des indices de VFC, suggérant que les changements dans la modulation de l'activité du SNA et ceux de la capacité d'exercice sont médiés par des voies différentes, et nécessitent probablement des durées et/ou des intensités d'entraînement plus longues et/ou plus élevées.

# PROTOCOLE 4 : TREFHOR

---

**TRisomie Effort HORmones**

Le chapitre suivant présente un rappel bibliographique sur la trisomie 21, et plus précisément sur l'existence des dysautonomies fréquemment observées au sein de cette population, et ses conséquences dans leur vie quotidienne, et donc aussi, pour pratiquer des activités sportives.

## I. Généralités

La trisomie 21 (**T21**) est une déficience congénitale autosomique, provoquée par la présence d'un chromosome (**Chr**) surnuméraire sur la vingt-et-unième paire. En 1846, Édouard Séguin décrit pour la première fois le visage très caractéristique des individus trisomiques, et 20 ans après, en Angleterre, John L. Down décrit très précisément les caractéristiques de ce syndrome (Down 1866). Toutefois, ce n'est qu'en 1959 que Lejeune et ses collaborateurs déterminent que cette anomalie chromosomique est une aneuploïdie, soit une modification du nombre de chromosomes dans le caryotype de ces jeunes patients (Lejeune et al. 1959 ; Figure 29).

En 1974, Nebuhr suggère que le phénotype des individus touchés par cette altération pourrait être le résultat de remaniements chromosomiques plus complexes que la seule duplication d'un des chromosomes de la 21<sup>ème</sup> paire. Grâce au progrès de la génétique, l'analyse précise du Chr 21, permet alors d'isoler la bande q22 du bras long du Chr 21, comme étant la possible localisation de duplication, et/ou de délétion (Desai 1997).

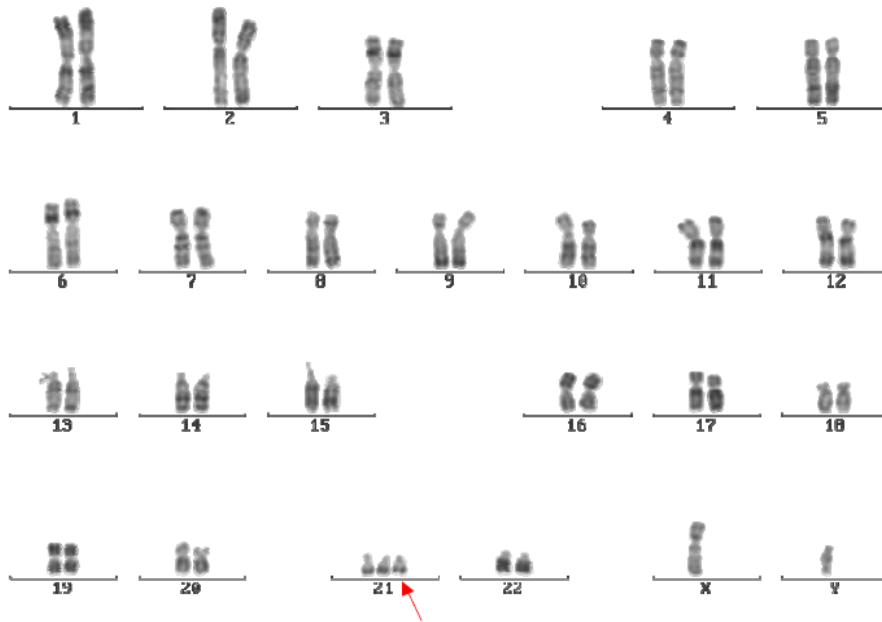


Figure 29- Caryotype d'un individu porteur de Trisomie 21.

## II. Épidémiologie

La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente avec environ un nouveau-né atteint toutes les 700 naissances (Hawli et al. 2009). En France, ce sont environ 50 à 60 000 sujets qui sont porteurs de ce syndrome, pour 500 000 en Europe, et environ 8 millions dans le monde.

A l'heure actuelle, le dépistage d'une population de femme enceinte à risque se fait grâce à l'association des résultats : **(i)** de l'interrogatoire permettant la mise en évidence d'antécédents familiaux, médicaux et obstétricaux chez la femme enceinte, **(ii)** de l'échographie et des examens biologiques. Le risque de mettre au monde un enfant porteur d'une trisomie 21 augmente avec l'âge maternel. A 20 ans une femme a un risque sur 2 000 de développer une grossesse avec trisomie alors qu'à 45 ans ce rapport passe à 1/20. L'une des raisons essentielles de l'élévation du risque avec l'âge maternel est en partie liée au vieillissement du stock d'ovules (Céleste et Lauras 1997; Hattori et al. 2000; Le Marec 2000).

Toutefois, les accidents chromosomiques au cours de la division cellulaire peuvent survenir à tout âge, avoir une origine maternelle ou paternelle (Céleste et Lauras 1997; Le Marec 2000) et être exprimés dans des mutations chromosomiques, des délétions, des gains de matériel génétique, *etc.*

### III. Les différentes formes de trisomie 21

La T21 n'est pas un syndrome uniforme, et son expression varie considérablement en fonction de l'atteinte chromosomique. On distingue trois grandes formes de T21 (Tableau 9).

**La forme libre et homogène** par non disjonction est la plus courante (95% des cas). Elle se caractérise par la présence de 47 Chr. Il se produit une mauvaise répartition des Chr au cours de la première métaphase de la méiose. Le gamète de l'un des deux parents comporte un Chr surnuméraire. On obtient après la fécondation une première cellule embryonnaire à 47 Chr. Cette cellule va se diviser en donnant 47 Chr à toutes ses cellules filles.

**La seconde forme de T21 dite par translocation** se retrouve dans 3% des cas. Elle consiste en la fixation de tout ou d'une partie d'un Chr sur un autre Chr. La plus fréquente est la fixation du Chr 21 sur le Chr 14. Le caryotype est de 46 Chr, mais effectivement le Chr 14 porte un segment anormal.

**La troisième forme de T21 est dite libre et en mosaïque.** Elle représente 2% des cas. Le sujet atteint présente deux types de cellules, les unes normales avec 46 Chr, les autres avec 47 Chr, dont trois Chr 21.




	T21 libre et homogène	T21 par translocation	T21 libre et en mosaïque
Incidence	95%	3%	2%
Altérations	 Chr 21 Chr 21 + Chr 21	 Chr 21 Chr 21 + t (14q,21q)	 Chr 21 Chr 21 / Chr 21 Chr 21 + Chr 21
Caryotype	47,XY,+21 47,XX,+21	46,XY,t(14q,21q)+21 46,XX,t(14q,21q)+21	46,XY / 47,XY,+21 46,XX / 47,XX,+21

Tableau 9- Caractéristiques des différents types de trisomie.

#### IV. Caractéristiques de la trisomie 21

Les sujets trisomiques (**Tq21**) présentent un large spectre de symptômes cliniques atteignant l'ensemble des cellules tant au niveau structural que fonctionnel. L'observation et la sévérité de ces symptômes sont très variables selon les types de T21, mais aussi en fonction des prises en charge proposées à ces jeunes sujets (importance des diagnostics précoces mais également des stimulations par l'éducation ou par exemples le sport).

Dans ce sens, les nombreux travaux publiés jusqu'à la fin des années 2000 mettaient en évidence une capacité aérobie plus faible chez les Tq21 que chez les sujets contrôles. En lien avec ces observations, les auteurs ont souvent évoqué le style de vie sédentaire, des pratiques sportives insuffisantes, une faible motivation pour toute activité, et en conséquence le développement d'une obésité (Seidl et al. 1987; Eberhard et al. 1991; Pitetti et Campbell 1991; Fernhall 1993; Fernhall et al. 1996).

Plusieurs travaux se sont alors centrés sur l'évaluation des effets bénéfiques de programmes de réentraînement chez le Tq21. Certains auteurs se sont plutôt intéressés à l'amélioration de la capacité aérobie (Ordonez et al. 2006) d'autres ont évalué les effets de programmes de réentraînement sur la fonction cardio-vasculaire (Rimmer et al. 2004; Mendonca et al. 2011b).



L'ensemble de ces résultats s'accorde sur le bénéfice de l'activité physique régulière chez le Tq21 même si la mise en évidence de certaines limites à la participation à de tels programmes y est souvent évoquée. Ce sont alors les dysfonctions systémiques et/ou organiques, directement induites par la présence du Chr surnuméraire, qui sont proposées par ces auteurs pour expliquer les difficultés rencontrées par les Tq21 à pratiquer régulièrement une activité sportive, et plus récemment l'existence d'une dysautonomie a été évoquée comme étant un possible frein à la pratique des activités physiques (Fernhall et Pitetti 2001)

#### **IV.1. Dysautonomies et trisomie 21**

Au repos, les trisomiques 21 semblent présenter une activité parasympathique majorée induisant dès lors une bradycardie, qui s'associe à des valeurs de PA significativement plus basses (Fernhall et Otterstetter 2003; Baynard et al. 2004).

Lors de tests de stimulations tel qu'un test d'orthostatisme, un cold pressor test ou un hand grip test, tout comme lors d'exercices maximaux et sous-maximaux sur tapis roulant, de nombreux auteurs ont observé chez les Tq21 des réponses de FC et de PA émoussées probablement en lien avec une moindre activation sympathique. La levée du frein vagal, qui a lieu habituellement en début d'effort serait plus faible chez les Tq21 comparativement à celle existant chez des sujets contrôles (Fernhall et Otterstetter 2003; Guerra et al. 2003; Fernhall et al. 2005a; Figueroa et al. 2005).

Suite à ces tests d'efforts maximaux et de stimulation du SNA, lors des phases de récupération, la réactivation du tonus parasympathique habituellement observée semble moindre chez les sujets porteurs d'une trisomie 21 (Figueroa et al. 2005; Mendonca et al. 2010).

Par conséquent, il semble que les trisomiques 21 présentent une dysautonomie qui se retrouve aussi bien au repos qu'à l'exercice ou lors de la récupération. Il convient donc de préciser les conséquences de ce dysfonctionnement autonome ainsi que les possibles facteurs explicatifs.

## IV.2. Conséquences de cette dysautonomie

A l'effort, des réponses cardiaques et tensionnelles de faible amplitude ont été rapportées dans de nombreuses études chez les Tq21. La trisomie 21 serait fréquemment associée à une incompetence chronotrope (**IC**) (Fernhall et Otterstetter 2003; Iellamo et al. 2005; Agiovlasis et al. 2010). Celle-ci se définit comme l'incapacité à atteindre 85% de sa fréquence cardiaque maximale estimée en fonction de l'âge (Lauer et al. 1996). L'IC semblerait intimement liée aux altérations du SNA (Fernhall et Otterstetter 2003) et serait en partie responsable de la diminution du  $VO_{2max}$  ainsi que de la capacité d'exercice et de l'aptitude cardio-respiratoire chez les Tq21 (Fernhall et al. 1996; Guerra et al. 2003; Fernhall et al. 2005a; Figueroa et al. 2005; Gouloupoulou et al. 2006; Fernhall et al. 2009; Mendonca et al. 2010). Il semblerait également que ces moindres adaptations de la FC et de la PA à l'effort, ne soit pas obligatoirement en lien avec un surpoids observé chez les sujets porteurs de T21 (Fernhall et Otterstetter 2003; Figueroa et al. 2005).

Le dysfonctionnement du système nerveux sympathique qui s'exprime entre autre dans l'IC, s'accompagne également de réponses catécholaminergique et cortisolémique abaissées en comparaison à des sujets contrôles, lors de tests de stimulation ou durant un effort (Bricout et al. 2008; Fernhall et al. 2009). Par voie de conséquence, ces adaptations hormonales qui permettent normalement la mise en jeu appropriée des filières énergétiques afin de majorer l'utilisation des substrats n'a pas lieu chez les Tq21, et pourraient être responsables de la capacité d'effort diminuée (Bricout et al. 2008).

Lors de la récupération post-effort, le retour aux valeurs basales de FC et de PAS semble freiné quelle que soit l'intensité ou la modalité d'exercice, indépendamment de l'IC. Cette réponse inappropriée serait la conséquence d'une trop faible augmentation post-exercice de l'activité parasympathique, provoquant un déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique lors de la phase de récupération chez les Tq21, ce qui engendre une fatigue persistante (Fernhall et al. 2005a; Mendonca et al. 2010).

La dysautonomie observée chez les Tq21 s'accompagne donc de nombreux symptômes qui concourent à une inadaptation plus ou moins conséquente vis-à-vis de la pratique des activités physiques. Ainsi, il semble nécessaire de comprendre pourquoi il existe un tel dysfonctionnement autonome au sein de cette population et quelles en sont ces conséquences sur la capacité d'exercice ?

### **IV.3. Possibles facteurs explicatifs**

#### **IV.3.1. Anomalies cardiaques**

Les régulations de la FC et de la PA par les systèmes sympathique et parasympathique sont assurées entre autre par le biais du baroréflexe. Le fonctionnement de ce dernier semble diminué chez les Tq21 lors de tests de stimulation du SNA mais également au cours d'épreuves aérobies sur tapis roulant (Fernhall et Otterstetter 2003; Figueroa et al. 2005). Chez les Tq21, la sensibilité baroréflexe permettant à la FC de s'élever de façon concomitante à la PA, semble ne pas s'établir suffisamment rapidement (Fernhall et Otterstetter 2003; Figueroa et al. 2005). Ces anomalies du baroréflexe pourraient en partie expliquer l'insuffisante levée du frein vagal lors du redressement au cours d'un test d'orthostatisme

(Iellamo et al. 2005), et une diminution des afférences chémoréflexes pourrait également jouer un rôle dans ce processus d'inadaptation au stress (Agiovlasitis et al. 2010).

*In fine*, les personnes atteintes de trisomie 21 auraient des adaptations cardiaques inappropriées lors de stimulations du SNA, cet argument permettant également d'expliquer l'IC observée lors de certaines situations comme lors d'activité physique (Mendonca et al. 2011a).

Cette inadaptation fonctionnelle peut de plus se cumuler à des anomalies cardiaques anatomiques et fonctionnelles. Ainsi, un canal atrioventriculaire complet, des communications interventriculaires ou interauriculaires (Stos et al. 2004), pourraient être directement responsables d'une inadaptation cardiaque au cours de l'effort.

L'activité physique peut, par voie de conséquence, s'avérer compliquée à proposer à ces jeunes, parfois elle peut même être inappropriée voire contre-indiquée.

#### IV.3.2. Dysrégulations endocriniennes

Les altérations fonctionnelles et/ou anatomiques du système cardio-vasculaire n'expliquent cependant pas tout, et il convient de chercher d'autres hypothèses, en particulier celles en lien avec les régulations hormonales.

L'**hypothyroïdie**, pathologie endocrinienne courante chez les trisomiques 21 (Roizen et Patterson 2003), pourrait avoir plusieurs conséquences : (1) mobilisation insuffisante des substrats énergétiques, (2) réponse cardio-vasculaire inappropriée face au stress, (3) lipogenèse anormalement élevée, cela ne favorisant pas la pratique d'une activité physique.

De plus, lors d'un exercice maximal les Tq21 présentent peu ou pas de variation de **sécrétion d'adrénaline** associée à une minime augmentation de **noradrénaline**, alors que

chez des sujets contrôles les concentrations de ces deux neuro-hormones augmentent fortement (Fernhall et al. 2009). Ce résultat avait déjà été rapporté par Eberhard et al. (1991) avec une faible variation de la concentration d'adrénaline en réponse à un exercice réalisé à haute intensité chez des adolescents porteurs d'une T21. Cette anomalie de sécrétion catécholaminergique marque un dysfonctionnement sympathique et pourrait expliquer l'IC observée dans cette population (Fernhall et al. 2009).

Par ailleurs, Bricout et al. (2008) rapportent une cinétique du cortisol particulièrement altérée chez les Tq21, avec une absence d'élévation significative après un exercice sous-maximal. Pour Murdoch et al. (1979) les Tq21 présenteraient une déficience de la glande corticale pouvant en partie expliquer cette observation.

Les sécrétions émoussées de catécholamines et de cortisol seraient donc probablement en lien avec une plus faible capacité d'exercice chez les Tq21 (Fernhall et Otterstetter 2003; Bricout et al. 2008) alors même que ces adaptations permettent glycolyse, néoglucogenèse et lipolyse, filières énergétiques dont la mise en jeu est essentielle à l'effort.

Cependant, ces sécrétions hormonales anormales ne seraient pas les seuls facteurs incriminés dans la faible capacité d'exercice observée chez les personnes porteuses d'une T21. En effet, ceci pourrait également en partie s'expliquer par la fréquente obésité observée chez ces individus (Mendonca et al. 2010). L'excès de masse grasse pourrait induire une inflammation de bas grade et un stress oxydatif important (Wellen et Hotamisligil 2005). Le tissu adipeux en excès produit en effet des cytokines pro-inflammatoires ayant pour effet de réduire la sensibilité à l'insuline et donc l'absorption du glucose par les tissus périphériques et les muscles, rendant la réalisation d'effort physique plus difficile (Thaler et Schwartz 2010). Cela a pour conséquence d'augmenter la glycémie, majorant les risques d'apparition d'un diabète (Thaler et Schwartz 2010). L'hyper-insulinémie s'accompagne également d'effets

délétères sur le métabolisme d'oxydation lipidique limitant de fait la poursuite d'efforts prolongés (Perez-Martin et al. 2001). Plus gravement, si cette hyper-insulinémie n'est pas corrigée, des pathologies cardio-vasculaires et rénales apparaissent faisant le lit d'une hypertension (Lohse 1996).

Une accumulation excessive de tissu adipeux s'accompagne également d'une élévation de la **leptinémie** et d'**insulinémie**. Ces deux hormones se lient aux récepteurs hypothalamiques et entraînent une augmentation de l'activité sympathique stimulant la thermogenèse. Or, sur le long terme, il se crée une désensibilisation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, qui s'accompagne d'une diminution du processus de thermogenèse, favorisant alors le stockage de masse grasse (Seals et Bell 2004).

L'obésité a donc un impact préjudiciable en vue de la pratique d'une activité physique. Les sécrétions endocriniennes anormales, favorisant la prise de masse grasse et entraînant une modification de la composition corporelle, pourraient rendre la pratique d'activités physiques difficile, essentiellement pour des raisons physiologiques, mais aussi par la baisse du plaisir et de l'envie à réaliser un quelconque exercice. De plus, l'augmentation du coût énergétique en lien avec la masse grasse pourrait également être impliquée. Ces personnes en surpoids se retrouveraient prises dans un cercle vicieux et seraient de plus en plus confortées dans leur sédentarité du fait de cet excès de poids (Figure 30).

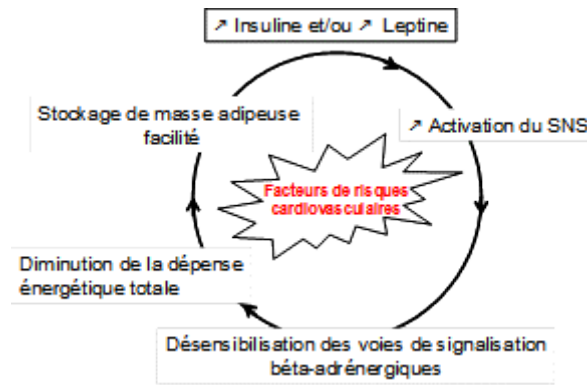


Figure 30- Représentation du cercle vicieux de la sédentarité.

Enfin, il a été montré que les sujets atteints de trisomie 21 peuvent présenter une **hypotestostéronémie** au repos comme à l'effort (Bricout et al. 2008), en raison d'une part d'une possible hypothyroïdie (Meikle 2004), d'une possible cryptorchidie ou de petits testicules (Suzuki et al. 2010). La testostérone, impliquée dans les processus de synthèse protéique ainsi que dans le processus de lipogenèse/lipolyse, pourrait alors, dans le cas d'une sécrétion émoussée, induire une lipogenèse majorée, et donc une masse adipeuse anormalement importante, en défaveur d'une masse maigre insuffisante. La conséquence de telles répartitions tissulaires pourrait s'exprimer dans une capacité d'exercice moindre chez les Tq21.

#### IV.3.3. Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil

L'observation d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (**SAOS**) est très importante chez les trisomiques 21, avec une prévalence d'environ 50% (Southall et al. 1987). Chez les personnes atteintes de T21, la présence de certains facteurs de risque comme une macroglossie, une réduction des voies aériennes supérieures associées à (1) une hypotonie généralisée, (2) un risque élevé d'hypothyroïdie et (3) une forte propension à l'obésité majorent l'apparition d'un SAOS (de Miguel-Diez et al. 2003).

Ces apnées du sommeil peuvent avoir des conséquences plus ou moins marquées sur le système cardio-vasculaire : pathologies coronariennes, troubles du rythme et de la conduction, hypertrophie myocardique, baisse du débit cardiaque, hypertension artérielle et dysautonomie (Waldhorn et al. 1990; Lattimore et al. 2003; Widlansky et al. 2003; Chouri-Pontarollo et al. 2005). Le SAOS s'accompagne certes d'une majoration de l'activité sympathique mais aussi de divers troubles comme une fragmentation du sommeil, des réveils nocturnes avec nycturie, des ronflements importants, une asthénie matinale, une hypersomnolence diurne et des troubles de l'humeur (Trois et al. 2009). La fragmentation anormale du sommeil engendre par ailleurs une diminution de la production de d'hormone de croissance, en partie responsable de la petite taille des Tq21 (Ferri et al. 1998).

L'ensemble de ces anomalies liées au SAOS induit des dysfonctionnements cardio-vasculaires, des pathologies du SNA, mais aussi lors de la réalisation d'un effort, il apparaît une fatigue précoce voire une limitation à la poursuite de l'exercice physique.

#### **IV.3.4. Anomalies musculo-squelettiques**

Les anomalies endocriniennes ainsi que celles du SNA constituent déjà une vaste liste de limitation à l'effort des Tq21. Toutefois, les troubles de la fonction musculo-squelettique peuvent encore majorer ces limitations à l'effort. La T21 s'accompagne d'une hypotonie, d'une hyperlaxité et d'une force musculaire diminuée (Hayes et Batshaw 1993; Fernhall et Pitetti 2001; Roizen et Patterson 2003). Cette faiblesse musculaire peut aller jusqu'à une diminution de 50% de la force maximale par rapport à des sujets contrôles (Horvat et al. 1997), alors qu'hypotonie et hyperlaxité ont comme conséquences un contrôle musculaire volontaire altéré et une instabilité majeure des articulations, augmentant le risque de dislocation ce qui peut parfois être dommageable au niveau fonctionnel (Dyer et al. 1990; Pitetti et al. 1992; Hayes et Batshaw 1993). Ces atteintes peuvent avoir des conséquences



contraignantes dans la vie quotidienne, et les activités courantes peuvent se révéler plus pénibles, incitant une fois encore les trisomiques 21 à la sédentarité. Il est toutefois difficile d'isoler ce qui relève ou pas de l'inactivité physique. Cependant, cette sédentarité ne fait qu'amplifier le problème du surpoids, privant ces jeunes de la possibilité à accomplir aisément une quelconque tâche quotidienne ou à pratiquer une activité physique. Pourtant une pratique régulière reste bénéfique car elle permet un développement musculaire, limite la prise de masse grasse et minore les risques cardio-vasculaires.

Enfin, dans le monde professionnel, les jeunes Tq21, compte tenu de leur déficit intellectuel, se voient très souvent employés dans des structures où les activités ont très souvent une composante physique majeure. Par conséquent, entretenir leur force musculaire est donc une préoccupation essentielle pour favoriser l'insertion professionnelle et sociale des sujets trisomiques 21 (Shields et al. 2010).

#### **IV.3.5. Particularités anatomiques**

Certaines particularités anatomiques caractéristiques de la T21 pourraient également expliquer la difficulté que rencontrent les trisomiques 21 à effectuer un effort physique. Ils présentent fréquemment un prognathisme avec des voies aériennes nasales étroites et partiellement obstruées à cause de la déviation du septum. L'augmentation des sécrétions de la muqueuse buccale, d'une glossoptose et d'une macroglossie fréquemment rapportées, engendrent un rétrécissement préjudiciable des voies aériennes (Lefaiivre et al. 1997).

Ces malformations des voies aériennes n'autorisent pas une ventilation aisée et adaptée aux besoins des activités physiques, ce qui ne favorise pas la réalisation de performances sportives (Cohen et Madnick 2002). Les sujets porteurs de T21 se trouvent donc significativement limités par ce facteur ventilatoire.

#### IV.3.6. Facteurs psychologiques et mentaux

Enfin, plusieurs auteurs ont observé que les trisomiques 21 peuvent aussi être difficiles à motiver pour réaliser des activités ayant une composante énergétique. Dès l'apparition de signes de fatigue, ils ont tendance à abandonner l'activité, ce qui influe négativement sur leurs performances. Ils ont besoin d'encouragements constants pour pouvoir soutenir leur effort et l'atteinte d'une intensité maximale s'avère souvent difficile à obtenir (Millar et al. 1993; Fernhall et Otterstetter 2003). De plus, leurs difficultés à comprendre certaines consignes au cours d'activités ainsi que l'intérêt perçu pour une pratique sportive ayant un bénéfice sur la santé sont évidentes au sein de cette population.

**En conclusion**, il apparaît que la dysautonomie observée par de nombreux auteurs ainsi que les diverses atteintes anatomiques et fonctionnelles spécifiques aux trisomiques 21 pourraient contribuer à l'apparition d'une fatigue plus précoce ou pourraient être à l'origine d'une limitation voire d'une intolérance à l'effort. Cela aurait d'importantes incidences sur la qualité de vie et la santé des sujets porteurs d'une T21 (Draheim et al. 2002; Fernhall et al. 2005b).

## *Ce que l'on peut retenir*

- La trisomie 21 est une **maladie génétique** dont l'expression varie considérablement en fonction de l'atteinte chromosomique.
- Les Tq21 présentent un **large spectre de symptômes cliniques** atteignant l'ensemble des cellules tant au niveau structural que fonctionnel.
- Les Tq21 présentent **une dysautonomie** s'observant au repos comme à l'effort.
  - ✓ Au repos : FC et PA diminuées.
  - ✓ Lors de tests de stimulations du SNA : FC et PA émoussées, probablement en lien avec une moindre activation sympathique et une levée du frein vagal insuffisante.
  - ✓ Post-effort : tonus parasympathique insuffisant.
- **Conséquences :**
  - ✓ A l'effort : réponses cardiaques et tensionnelles de faible amplitude. Présence d'une IC.
  - ✓ Diminution du  $VO_{2max}$ , de la capacité d'exercice et de l'aptitude cardio-respiratoire.
  - ✓ Réponses catécholaminergique et cortisolémique inadaptées lors de tests de stimulations ou à l'effort.
  - ✓ Lors de la récupération : FC et PAS freinées.
- **Facteurs explicatifs :**
  - ✓ Altération du fonctionnement baroréflexe et diminution des afférences chémoréflexes.
  - ✓ Malformations cardiaques.
  - ✓ Dysfonctionnement endocrinien.
  - ✓ Obésité.
  - ✓ Fréquente présence d'un SAOS.
  - ✓ Anomalies musculo-squelettiques.
  - ✓ Caractéristiques anatomiques spécifiques.
  - ✓ Problème de motivation et de compréhension des tâches à effectuer.

Le but de ce travail est donc d'étudier la modulation de l'activité du SNA dans une population de trisomiques 21 en comparaison à une population de sujets contrôles. Nous émettons l'hypothèse que les Tq21 présentent un contrôle autonome inapproprié lors de tests de stimulation spécifiques du SNA ainsi que des sécrétions endocriniennes émoussées lors de l'effort physique, pouvant être en lien avec la limitation à l'effort.

## **V. Matériels et méthodes**

### **V.1. Sujets**

Vingt-deux jeunes hommes sédentaires (11 sujets porteurs d'une trisomie 21 et 11 sujets contrôles) se sont portés volontaires pour participer à l'étude (Tableau 10). Tous sont appariés en âge et sexe. Les sujets contrôles recrutés sur la base du volontariat, ont été indemnisés financièrement pour l'ensemble du protocole.

Les patients porteurs d'une trisomie 21 ont été recrutés par le biais d'associations locales (ARIST, AFIPAEIM) et dans les établissements gérés par ces mêmes associations (Centre d'Apprentissage par le Travail, Institut médico-éducative, Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile).

### **V.2. Inclusions**

#### **V.2.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus des patients trisomiques et des sujets contrôles, de sexe masculin, majeurs de moins de 30 ans, ne présentant pas de contre-indication à la pratique des activités sportives.

Tous les sujets contrôles étaient volontaires pour l'étude, avaient compris la note d'information et signé le formulaire de consentement. Les patients trisomiques, reçoivent en compagnie de leur représentant légal, les mêmes informations que les contrôles et le formulaire de consentement est signé par les deux parties.

Pour les deux populations, le niveau d'activité physique a été renseigné afin de ne garder que les sujets sédentaires (pas plus d'une activité physique hebdomadaire en dehors des activités de la vie quotidienne).

### **V.2.2.Critères de non inclusion**

Toutes les conditions médicales susceptibles de modifier la réponse à l'exercice ont été retenues comme critères de non inclusion, telles que :

- l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie cardio-vasculaire,
- l'existence d'une maladie évolutive déclarée ou non contrôlée,
- l'existence d'un asthme ou d'une affection respiratoires (en dehors du SAOS),
- l'existence d'une pathologie ostéoarticulaire gênant l'activité physique,
- pas de participation en cours à une autre étude de recherche clinique,
- prise de traitements médicaux : pas de prise de médicaments agissant sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques (collyres, traitements  $\beta$  bloqueurs) et/ou muscariniques (médicaments anticholinergiques).

### ***Précautions méthodologiques***

Il a été demandé aux sujets de ne prendre ni alcool, ni tabac, ni substances excitantes dans les deux heures précédant chaque session expérimentale. La consommation habituelle a été appréciée.

Ces facteurs sont retenus comme des critères de non-inclusion, car ils pourraient modifier la réponse du SNA au cours des différents tests proposés dans ce protocole.

### V.3. Conception de l'étude

Lors de cette étude nous avons suivi le plan expérimental suivant :

- ✓ Une première rencontre 'R1' permettant de diffuser l'information relative à l'étude et la lecture du consentement éclairé. Simultanément est organisée la visite d'inclusion. Un bilan complet est réalisé avec notamment le recueil des données anthropométriques, des valeurs de FC et de TA, ainsi qu'un bilan sanguin.
  
- ✓ Une seconde rencontre 'R2' consistant en la réalisation d'un test d'effort maximal de marche sur tapis motorisé (Gymrol Super 2500, Andrézieux, Bouthéon, France), qui permet de vérifier le tracé cardiaque d'effort en continue (ECTWAS2000, Cardioline, Remco, Italy) et, de mesurer le  $VO_{2max}$  grâce à un métabographe (Brainware, Toulon, France). Ce test d'effort est une épreuve triangulaire standardisée, validée précédemment (Bricout et al. 2008), d'une durée de 15 minutes maximum, par paliers de 1 minute avec des incréments de pente (2%) ou de vitesse ( $1 \text{ km.h}^{-1}$ ). Au cours de ce test nous réalisons des prélèvements à cinq temps différents, permettant d'obtenir les concentrations des variables hormonales. Le premier prélèvement avait lieu au repos, puis le second se situait juste avant le début de l'épreuve. Après l'effort les prélèvements sanguins sont faits immédiatement à l'arrêt de l'exercice puis à 30 minutes et 60 minutes de récupération post-exercice.



- ✓ Une troisième rencontre 'R3' lors de laquelle est réalisée une épreuve d'effort sous-maximale. Celle-ci permet d'évaluer le seuil d'apparition de la fatigue et/ou une limitation à l'effort (Bricout et al. 2008). Il s'agit d'un exercice continu sur tapis roulant motorisé, visant à atteindre une intensité de 70% du  $VO_{2max}$ , sur une durée de 30 minutes environ, divisé en 3 paliers (Figure 31) :

- 1 palier de 8 minutes (tapis à 0% de pente ; 30%  $VO_{2max}$ ) : marche lente ;
- 1 palier de 8 minutes avec un incrément de pente faible (50%  $VO_{2max}$ ) : marche soutenue ;
- 1 palier de 15 minutes au minimum avec un incrément de pente modéré (70%  $VO_{2max}$ ) : marche active.

Durant cette épreuve, les paramètres cardiaques et respiratoires sont surveillés en continue. Par l'intermédiaire d'un cathéter veineux posé 30 minutes avant l'épreuve, des prélèvements sanguins ont lieu à cinq temps différents, permettant de doser les

concentrations plasmatiques de noradrénaline, d'adrénaline, d'ACTH, de cortisol, de testostérone et d'insuline.

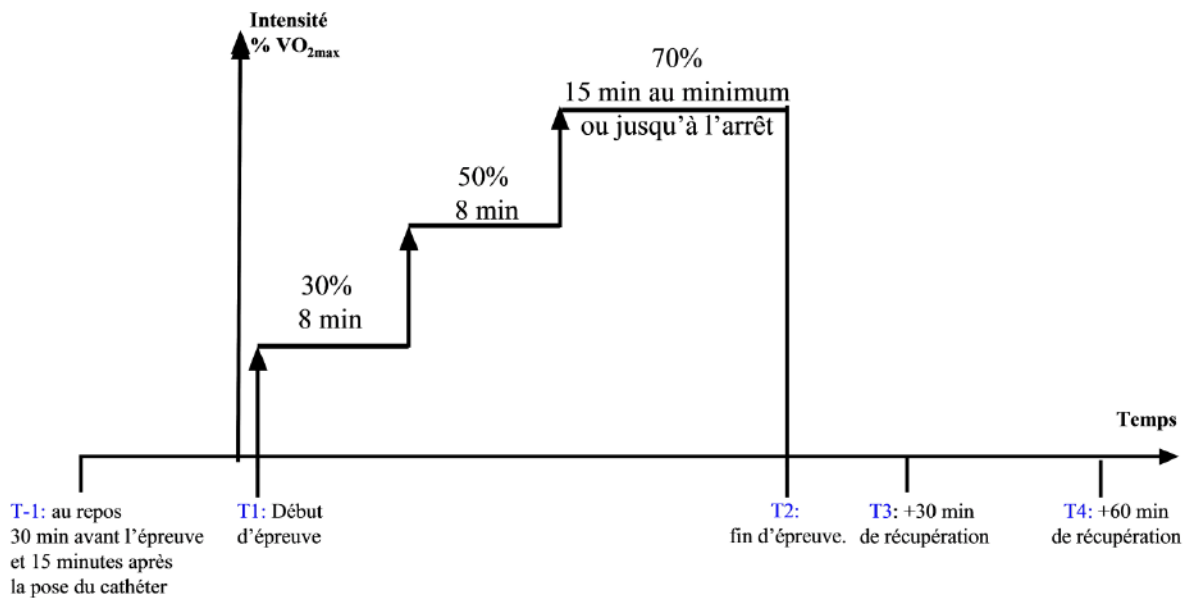


Figure 31 Organisation du test sous-maximal.

- ✓ Une quatrième rencontre 'R4' consistant en des enregistrements nocturnes de FC, en ambulatoire à domicile à l'aide de systèmes télémétriques portables (type Polar RS800®) et permettant le recueil des intervalles R-R pour l'analyse de VFC.
  
- ✓ Une cinquième rencontre 'R5' qui est celle permettant l'étude du SNA par des tests de stimulation spécifiques (Figure 32). L'utilisation de tests cliniques relativement simples et standardisés vise à évaluer la fonction sympathique et parasympathique en tant que mécanisme effecteur d'une réponse adaptative à un stress. Les tests cliniques les plus couramment utilisés pour explorer la composante sympathique du SNA sont ceux reposant sur la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors de stress physique



tels que ceux obtenus par un test de ‘métaboréflexe’, un test de ‘cold pressor’ ou un test d’orthostatisme.

L’objectif de ces trois tests est de faire le lien entre l’activation du SNA et les adaptations cardio-vasculaires et tensionnelles. A l’extrémité d’un doigt de la main non active, une sonde photopléthysmographique est posée pour suivre l’évolution de la tension en continue. Un ECG est posé pour obtenir un contrôle direct de la fréquence cardiaque. Par le biais de ces deux dispositifs, FC et TA sont surveillées durant toute la durée des tests mais aussi durant les minutes de récupération qui suivent.

### ***Test de ‘métaboréflexe’***

En référence aux travaux de Fisher et al. (2008), un test dynamique d’exploration, tel que le test de contraction isométrique manuel, est un complément pertinent à l’évaluation du SNA.

En premier lieu, la force maximale volontaire (FMV) des sujets est évaluée par une contraction manuelle sur handgrip. Entre 3 et 5 essais sont réalisés, chacun séparé de 1 minute de récupération environ (Capteur de force SMFD500TR 1300N, pour mesure de pincement manuel pour applications médicales, Sensel Measurements, Vincennes France).



Quinze minutes après l'évaluation de la FMV, le sujet commence le test proprement dit comme suit.

- 2 minutes de contraction isométrique statique sur le dynamomètre à une intensité modérée (30% de la FMV) suivie d'une période d'ischémie post-exercice (**IPE**) de 3 minutes, permettant d'isoler l'activation du métaboréflexe musculaire. Cette ischémie post-exercice est obtenue par la pose d'un brassard gonflé sur le bras tendu à une valeur suprasystolique située entre 220 et 250 mm Hg. Ce premier essai à intensité modérée permet de vérifier la tolérance du sujet au test.
- 2 minutes de contraction isométrique statique sur le dynamomètre à intensité plus élevée (40% de la FMV), suivies de 3 minutes d'IPE.

### ***Test 'cold pressor'***

C'est un test d'exploration statique de la composante sympathique du SNA.

Le sujet est placé dans une pièce calme, en position semi-assise, les bras reposant sur des accoudoirs. Il respecte un repos initial de 20 minutes.

Le test consiste ensuite à plonger la main pendant 5 minutes dans une eau refroidie à 4°C. Durant cette immersion, il est demandé au sujet de ne réaliser aucune contraction ou mouvement des doigts, ni de se mettre en apnée ou d'effectuer des manœuvres respiratoires profondes.



En situation physiologique, il y a mise en jeu du système nerveux sympathique et réponse vasopressive. L'absence d'augmentation de la tension artérielle systolique et de la FC, après une minute d'immersion est considérée comme anormale.

### ***Test d'orthostatisme***

En référence aux travaux de Lindqvist et al. (1997), ce test dynamique dit 'test d'orthostatisme' ou 'tilt test' se réalise par un passage rapide de la position couchée à la position debout, à l'aide d'une table basculante motorisée, qui permet d'évaluer les voies sympathique et parasympathique impliquées dans le contrôle baroréflexe de la pression artérielle.

Selon la chronologie donnée sur la figure 32 ci-dessous, on observe donc une récupération : de 20 minutes entre les tests 1 et 2, de 10 minutes minimum les tests 2 et 3, ce temps de repos étant augmenté par la durée d'installation sur la banquette motorisée.

Lors de ces trois tests, les concentrations plasmatiques d'ACTH, de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline sont dosées à huit temps différents (Figure 32).

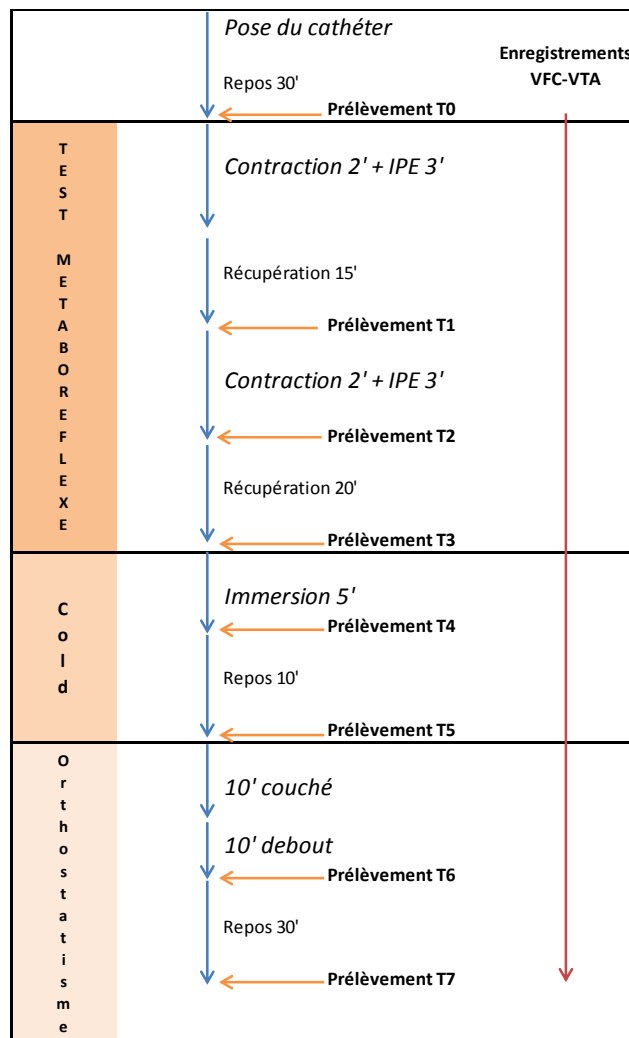


Figure 32- Organisation des tests de stimulation spécifiques du SNA.

#### V.4. Analyses des variables endocriniennes, de la VFC et de la VTA

Les méthodes de traitement ont été décrites dans le Chapitre II.

#### V.5. Calcul de l'incompétence chronotrope

Dans cette étude nous avons calculé deux indices permettant de déterminer si les trisomiques 21 étaient incompetents chronotropes :

- l'indice chronotrope =  $(FC_{\max}/(220-\text{âge})) \times 100$ .

Une valeur inférieure à 85% a été définie comme une incompétence chronotrope.

- le pourcentage de réserve chronotrope =  $((FC_{\max}-FC_{\text{repos}})/((220-\text{âge})-FC_{\text{repos}})) \times 100$ .

Une valeur inférieure à 80% a été définie comme une incompétence chronotrope.

## V.6. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme moyenne  $\pm$  écart type. La normalité des données a été vérifiée par un test de Kolmogorov-Smirnov.

Dans un premier temps, les données ne répondant pas à une distribution normale, un test de Mann-Whitney a été appliqué pour comparer les moyennes des 2 groupes.

Dans un second temps, un test de Friedman a été effectué entre toutes les variables endocriniennes des épreuves d'effort maximal et sous-maximal. Si une différence significative apparaissait, un test de Wilcoxon était alors réalisé.

Les relations entre les variables ont été évaluées par des corrélations du rang de Spearman (Statistica Software 8.0). Le seuil de significativité statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

## VI. Résultats et discussions

Le but de cette étude était de vérifier l'existence d'une dysautonomie pouvant expliquer chez des sujets porteurs d'une trisomie 21, l'apparition d'une fatigue précoce à l'effort, voire une incapacité à prolonger un effort de longue durée.

Le principal résultat observé dans ce travail met en évidence chez les trisomiques 21 des adaptations cardio-vasculaires, ventilatoires et hormonales émoussées lors des épreuves d'effort, ainsi que des indices de variabilités de FC et de TA inappropriés.

De fait, afin de mieux cerner l'ensemble de nos résultats, nous proposons d'en faire une présentation en trois temps :

- (1) celui qui permet de caractériser la population de jeunes trisomiques 21,
- (2) puis, comment ces jeunes trisomiques ont-ils répondu à la sollicitation sur un effort maximal ou un effort sous maximal et,
- (3) comment peut-on expliquer ces réponses à l'exercice par les adaptations observées par l'évolution des réponses hormonales et du système nerveux autonome ?

## VI.1. Caractéristiques des sujets au repos

Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le Tableau 10. Elles mettent en avant :

- une taille et un poids significativement supérieurs chez les sujets contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,01$ ) ;
- une PAS et une PAD significativement supérieures chez les sujets contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,01$ ) ;
- Une force maximale volontaire significativement supérieure chez les sujets contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,01$ ).

	Sujets contrôles	Sujets porteurs de T21
<b>Age (années)</b>	22 ± 2	22 ± 4
<b>Taille (cm)</b>	176,1 ± 9,1	158,7 ± 5,7**
<b>Poids (kg)</b>	67,2 ± 7,3	59,3 ± 7,8**
<b>IMC (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	21,7 ± 2,1	23,5 ± 2,7
<b>Masse grasse (%)</b>	15,7 ± 4,4	19,3 ± 3,6
<b>Activité physique (h/semaine)</b>	1,7 ± 1,7	2,6 ± 1,1
<b>FC de repos (bpm)</b>	59 ± 7	59 ± 8
<b>PAS (mm Hg)</b>	122 ± 12	111 ± 13**
<b>PAD (mm Hg)</b>	81 ± 4	75 ± 8**
<b>FMV (N)</b>	504 ± 113	242 ± 71**

**Tableau 10- Caractéristiques des participants à l'étude.**

*IMC= indice de masse corporelle; PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique; FMV= force maximale volontaire.*

*\*\* différence significative entre les sujets contrôles et les sujets porteurs de trisomie 21,  $p < 0,01$ .*

La CRP-us est significativement supérieure chez les trisomiques 21 comparés aux contrôles ( $p < 0,01$  ; Tableau 11). On observe une leptinémie significativement supérieure chez les trisomiques 21 ( $p < 0,05$ ), qui montrent par ailleurs une concentration d'insuline plus élevée (multipliée par 2 mais différence non significative) comparés aux sujets contrôles.

	Sujets contrôles	Sujets porteurs de T21
<b>IL-6 (ng/L)</b>	1,4 ± 0,9	2,2 ± 1,6
<b>TnF-alpha (ng/L)</b>	2,4 ± 1,1	2,6 ± 1,5
<b>CRP-us (mg/L)</b>	0,6 ± 0,3	8,1 ± 18,0**
<b>Leptine (ng/L)</b>	2,4 ± 1,4	5,0 ± 2,6*
<b>Insuline (µUI/mL)</b>	6,2 ± 6,4	11,1 ± 13,4
<b>Testostérone (nmol/L)</b>	22,1 ± 5,1	23,3 ± 13,9

**Tableau 11- Marqueurs de l'inflammation et profil hormonal de repos.**

\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

### **Caractéristiques du groupe de jeunes adultes porteurs de trisomie 21 inclus dans le protocole TREFHOR.**

Le groupe de jeunes adultes trisomiques 21 qui a participé à cette recherche présente des caractéristiques staturo-pondérales communes à celles rapportées dans les nombreuses publications disponibles à ce jour avec petite taille et poids élevé (Pastore et al. 2000). En effet, nos sujets trisomiques sont plus petits en moyenne de 18 cm par rapport à leurs pairs sans trisomie 21, et ils ont un poids corporel qui certes en valeur brute est plus faible mais, qui rapporté à leur taille montre effectivement que ces jeunes ont une tendance au surpoids voire à l'obésité. De fait, l'IMC et le pourcentage de masse grasse du groupe de trisomiques sont plus élevés que ceux des sujets contrôles, sans que cela ne soit significatif. Toutefois, ce profil staturo-pondéral répond à ce que l'on admet donc cliniquement comme signes caractéristiques de la trisomie 21 (Pastore et al. 2000; Guerra et al. 2003).

L'augmentation de la masse adipeuse chez le sujet trisomique est associée à plusieurs facteurs, la diminution de la dépense énergétique d'une part, et les désordres endocriniens d'autre part (Draheim et al. 2002; Fernhall et al. 2005b). Ces mêmes auteurs ont ainsi rapporté que les trisomiques se caractérisaient aussi par une hyperinsulinémie, un développement



important de masse grasse, et une obésité *quasi* constante. Nous retrouvons exactement toutes ces caractéristiques dans notre groupe de trisomiques : masse grasse élevée, insulïnémie de repos presque deux fois plus haute que chez les contrôles même si cela n'est pas significatif, et leptinémie significativement plus élevée ( $p < 0,05$ ). Il semble donc que leptine et insuline soient impliquées dans le stockage de cette masse grasse. Seals et Bell (2004) précisent à ce propos, que ces deux hormones sont des signaux pour le système nerveux central, favorisant le stockage de tissu adipeux (Monroe et al. 2000; Schwartz et al. 2000), et passant la barrière hémato-encéphalique, ils favoriseraient l'activation des récepteurs hypothalamiques qui contrôlent la prise alimentaire (Schwartz et al. 2000).

Dans la population générale, comme dans celle des trisomiques, les facteurs de risques cardio-vasculaires sont donc associés à des anomalies métaboliques, que l'on regroupe sous le générique commun de 'syndrome métabolique' (Grundy et al. 2000). Parmi ces anomalies métaboliques, on peut effectivement retenir une diminution de l'insulino-résistance, et un excès de masse grasse. La surcharge pondérale ou l'obésité peuvent majorer cette insulino-résistance, qui se caractérise par un défaut de l'insuline à stimuler la captation du glucose par les tissus périphériques et musculaires, alors même que la concentration plasmatique d'insuline est anormalement élevée.

Simultanément, l'hyper-insulïnémie a été reconnue pour jouer un rôle majeur dans les processus inflammatoires. Ainsi, Svenson et al. (1987) écrivent "le lien entre variables inflammatoires et métabolisme du glucose pourrait refléter spécifiquement l'inflammation".

Ce lien, nous pouvons nous même l'observer par nos résultats puisque dans notre étude, il existe des marqueurs de l'inflammation particulièrement modifiés. En effet, s'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur TnF- $\alpha$  et IL-6, l'IL-6 des trisomiques est tout de même deux fois plus élevée que celle des sujets contrôles, mais surtout la CRP-us est

significativement plus haute chez les trisomiques (multipliée par un facteur 12 ;  $p < 0,003$ ). Ce profil altéré signe visiblement l'existence d'une inflammation de bas grade au sein de cette population, qui contribue entre autre à l'entretien de cette masse grasse (Tracey 2007).

Chez l'adulte, l'excès de masse grasse pourrait induire une inflammation dite de 'bas grade' et un excès de stress oxydatif (Wellen et Hotamisligil 2005). Le tissu adipeux, produirait alors des cytokines pro-inflammatoires qui altèrent l'insulino-sensibilité. D'autre part, une relation inverse entre le niveau de condition physique et les marqueurs de l'inflammation, suggère un rôle protecteur de l'activité physique. Ainsi, la diminution de la CRP circulante par une activité physique régulière suggère que celle-ci peut amortir cette inflammation de bas-grade systémique (Oberbach et al. 2006). Les effets d'un exercice aigu ont d'ailleurs été clairement démontrés sur l'action du TNF- $\alpha$  (effet suppresseur). Ainsi chez le jeune trisomique souvent en surpoids et avec un pourcentage de masse grasse élevé, l'étude de l'inflammation de bas grade, son lien avec l'insulino-sensibilité, les marqueurs biologiques du risque métabolique et cardio-vasculaire, l'inactivité et la condition physique apparaissent importants à préciser.

Plusieurs auteurs ont démontré l'efficacité d'un réentraînement aux exercices d'endurance sur ces marqueurs. Cette baisse du niveau de CRP ultrasensible pouvait atteindre 40% et était indépendante de la composition corporelle et du niveau de CRP initial (Colbert et al. 2004; Plaisance et Grandjean 2006). La vérification d'un tel effet systémique favorable dans une population spécifique « à risques » est donc fortement souhaitable. Cette réduction du taux plasmatique des marqueurs inflammatoires pourrait représenter une cible thérapeutique pertinente.

Les travaux faits dans le domaine de l'endocrinologie ont par ailleurs permis de montrer que cette hyper-insulinémie stimule le système nerveux sympathique, comme cela est

retrouvé chez les sujets obèses ou âgés (Monroe et al. 2000; Seals et Bell 2004). Cette activation du système nerveux sympathique est paradoxale, car elle s'inscrit dans un cercle vicieux dans lequel, il existe une désensibilisation des voies de signalisation adrénérgique (Lohse 1996) d'où une diminution de la dépense énergétique facilitant le stockage de masse adipeuse. Simultanément, cette activation du système nerveux sympathique par les effets adrénérgiques sur le cœur, les vaisseaux et les reins favorise le développement d'une hypertension artérielle. Tous ces facteurs réunis contribuent fortement à élever les facteurs de risques cardio-vasculaires. Cependant les facteurs de **la limitation à l'effort** dans l'obésité restent encore insuffisamment explorés, en particulier pour les sujets porteurs d'un handicap mental. Il semble que la place de l'activité physique régulière dans cette population soit très pertinente, d'autant plus que de nombreuses études ont objectivé une diminution de la performance à l'exercice dans la trisomie 21 (Pitetti et Campbell 1991; Fernhall et Otterstetter 2003; Guerra et al. 2003). Les raisons des difficultés rencontrées à l'exercice ne sont pas claires et pourraient tenir à une stimulation insuffisante (problème de motivation) et/ou à l'apparition d'une fatigue induite par une limitation d'utilisation des substrats énergétiques à l'exercice prolongé (Bricout et al. 2008) ou encore à un stress oxydant majoré (Flore et al. 2008).

Parallèlement, ces facteurs sont aussi connus pour faire le lit de l'hypertension artérielle, mais paradoxalement chez les trisomiques les cas d'hypertension artérielle sont rares (Brattstrom et al. 1987). En effet, ces sujets présentant une activité parasympathique de repos élevée associée à une sensibilité sympathique moindre, FC et PA moyennes seraient donc toujours plus basses chez les trisomiques (Baynard et al. 2004). Nous même, rapportons ici des valeurs de repos de PAS et de PAD qui sont significativement abaissées chez nos trisomiques 21. Ce résultat a été retrouvé par Fernhall et collaborateurs dans de nombreuses publications de cette équipe (Fernhall et Pitetti 2001; Draheim et al. 2002; Fernhall et

Otterstetter 2003; Fernhall et al. 2005a), où ces auteurs ont toujours mesuré des valeurs de PAS et PAD significativement plus faibles dans un large échantillon d'adolescents et adultes trisomiques 21.

Toutefois, jusqu'à ce jour, il n'avait jamais encore été rapporté ce profil inflammatoire de bas grade parallèlement à ces altérations hormonales et à ce développement de masse grasse dans la population de trisomiques 21, et nos résultats apportent donc une information nouvelle intéressante.

Au final, les atteintes physiologiques liées à la trisomie 21, qui englobent aussi bien des dysfonctionnements du système endocrinien, que des troubles cardio-vasculaires, et une inflammation de bas grade, semblent donc effectivement contribuer à une surcharge corporelle, qui serait chez le trisomique, le premier frein à l'engagement dans une activité physique. De fait, comparés à leurs homologues non porteurs de déficit intellectuel, les personnes trisomiques, indépendamment de leur âge, ont des indicateurs de santé cardio-vasculaires plus bas (Horvat et al. 1997; Tsimaras et al. 2003). Ces moindres valeurs peuvent être le résultat de multiples facteurs: mauvaises habitudes alimentaires, sédentarité, activités de loisirs moindres, et manque de motivation pour les activités physiques, et aussi de facteurs physiologiques divers. Cette moins bonne santé cardio-vasculaire pourrait également contribuer à élever le risque de maladies cardiaques chez ces adultes (Sutherland et al. 2002).

Cependant, la participation de plus en plus significative des jeunes porteurs de handicap mental à des activités sportives permet aujourd'hui de faire le constat que les jeunes trisomiques présentent effectivement beaucoup moins de surpoids voire d'obésité, et sont

effectivement actifs : il est remarquable à ce propos de constater que les trisomiques 21 de notre étude ont un temps de pratique hebdomadaire plus important que celui des contrôles.

La pratique d'activités physiques chez les trisomiques 21 permettrait en effet l'amélioration de nombreux paramètres cardio-vasculaires. Dans une étude menée sur 12 semaines et comportant un entraînement combiné en endurance et résistance, les trisomiques 21 ont amélioré leur capacité d'exercice, leur économie de marche ainsi que leur force musculaire (Mendonca et al. 2011b). Rimmer et al. (2004) ont également entraîné un groupe de trisomiques 21 en endurance et en résistance pendant 12 semaines. Ils ont observé une amélioration de tous les paramètres cardio-vasculaires ( $VO_{2pic}$ ,  $FC_{pic}$ , puissance maximale et durée d'effort), de la force ainsi que de la composition corporelle (poids, IMC). Dans leur étude, Millar et al. (1993) ont montré qu'un programme d'entraînement de 10 semaines en endurance permettait une augmentation capacité d'exercice, sans toutefois noter d'amélioration de la FC ou de la  $VO_2$ .

Par conséquent, la participation à des programmes d'entraînement à visée cardio-vasculaire semble être importante, et l'aptitude cardio-vasculaire du sujet porteur d'une trisomie 21 semble effectivement pouvoir être stimulée et améliorée.

Nous proposons donc, dans le point suivant, les résultats concernant les épreuves d'effort.

## VI.2. Résultats des épreuves d'effort maximal et sous-maximal

L'ensemble des résultats aux épreuves d'effort maximal et sous-maximal montrent une altération de tous les paramètres mesurés chez les trisomiques 21 comparés aux contrôles :

FC<sub>pic</sub>, %FC<sub>max</sub> théorique, VO<sub>2pic</sub>, VE<sub>pic</sub>, vitesse, distance et durée d'effort (Tableau 12).

		FC <sub>pic</sub> (bpm)	%FC <sub>max</sub> théorique	VO <sub>2pic</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	VE <sub>pic</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	Vitesse (km.h <sup>-1</sup> )	Distance totale (m)	Durée totale (min)
<b>Epreuve d'effort maximal</b>	CONT	192 ± 9	97 ± 5	48,3 ± 6,7	124,9 ± 20,1	19,2 ± 1,5		
	Tq21	169 ± 11**	86 ± 6**	37,3 ± 5,7**	74,6 ± 16,5**	13,4 ± 2,3**		
<b>Epreuve d'effort sous- maximal</b>	CONT	181 ± 16	91 ± 8	41,2 ± 6,8	95,1 ± 26,7	13,5 ± 1,0	3213 ± 443	32,3 ± 6,4
	Tq21	157 ± 18**	80 ± 9**	29,9 ± 5,5**	54,9 ± 16,6**	9,4 ± 1,6**	1764 ± 361**	24,2 ± 2,1**

**Tableau 12- Résultats des sujets aux épreuves d'effort maximal et sous- maximal. FC= fréquence cardiaque; VO<sub>2</sub>= consommation d'oxygène; VE= ventilation; %FC<sub>max</sub> théorique= pourcentage de la fréquence cardiaque pic par rapport à la valeur maximale théorique.**

\* différence significative entre les 2 groupes à p<0,05.

\*\* différence significative entre les 2 groupes à p<0,01.

De plus, lactatémie après deux minutes de récupération est significativement supérieure chez les sujets contrôles par rapport aux trisomiques 21 (CONT: 12,8 ± 2,9 mmol.L<sup>-1</sup> vs. Tq21: 7,9 ± 2,5 mmol.L<sup>-1</sup>; p<0,01).

Le calcul de l'indice d'incompétence chronotrope est significativement supérieur pour les contrôles comparés aux Tq21 (CONT: 96,8 ± 4,5 % vs. Tq21: 85,5 ± 6,0 %, p<0,01) et il en est de même pour le pourcentage de réserve chronotrope (CONT: 95,5 ± 6,6 % vs. Tq21: 79,3 ± 8,4 % ; p<0,01).

## Evolution des concentrations hormonales au cours des épreuves d'effort

### Epreuve d'effort maximal

#### Noradrénaline

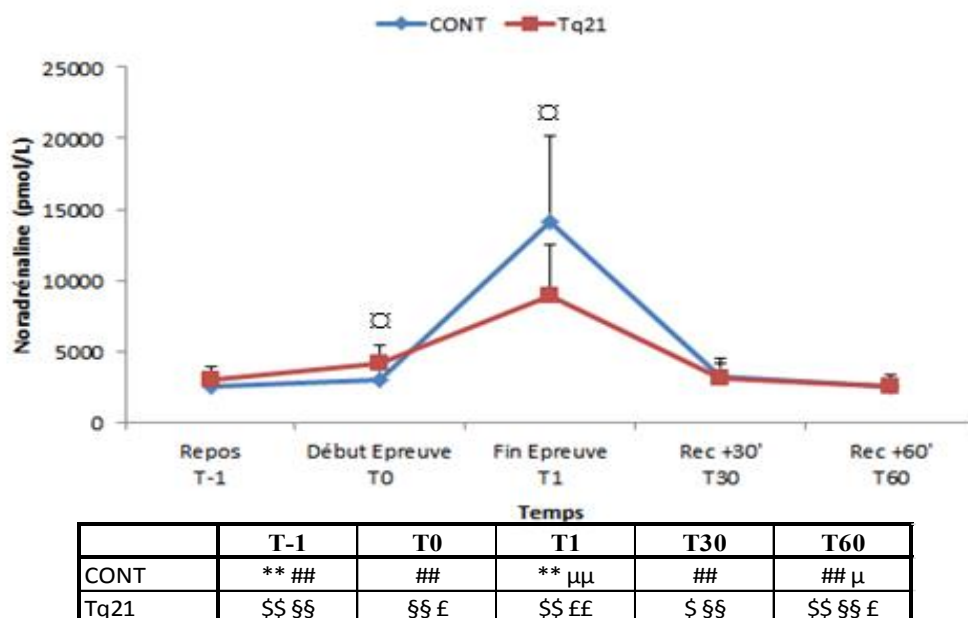


Figure 33- Cinétique de la concentration de noradrénaline au cours de l'épreuve d'effort maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

□ différence significative entre les CONT et les Tq21  $p < 0,05$ .

\*\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,01$ .

\$ significativement différent du temps T0 chez les Tq21  $p < 0,05$ ; \$\$  $p < 0,01$ .

## significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,01$ .

\$\$ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,01$ .

μ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,05$ ; μμ  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$ ; ££  $p < 0,01$ .

#### Différences significatives entre les groupes

La concentration de noradrénaline à T0 est significativement inférieure et significativement supérieure à T1 chez les sujets contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$ ; Figure 33).

#### Cinétique chez les sujets contrôles

La concentration à T1 est significativement supérieure à celles des quatre autres temps ( $p < 0,01$ ; Figure 33), et celle de T30 significativement supérieure à celle de T60 ( $p < 0,05$ ; Figure 33).

## Cinétique chez les trisomiques 21

Au début de l'épreuve (T0), la noradrénaline est significativement supérieure à T-1, T30 et T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 33). Il existe une élévation significative de la noradrénaline sous l'effet de l'effort (T0 vs. T1 ;  $p < 0,01$  ; Figure 33). La concentration de noradrénaline à T30 est significativement supérieure comparée à T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 33).

## Adrénaline

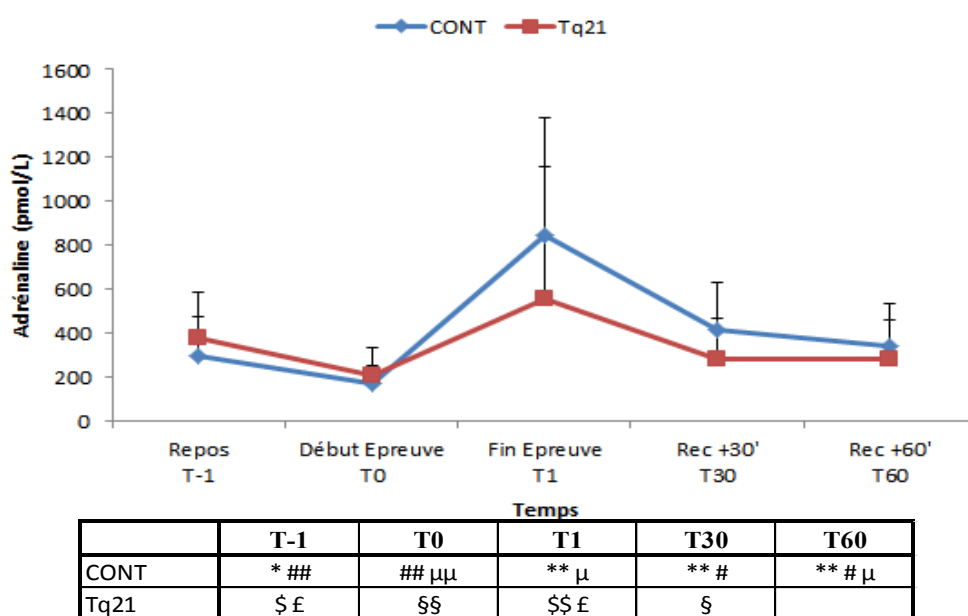


Figure 34- Cinétique de la concentration d'adrénaline au cours de l'épreuve d'effort maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

\$ significativement différent du temps T0 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$ .

# significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$ .

§ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$ .

μ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,05$  ; μμ  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$ .

## Cinétique chez les sujets contrôles

La concentration à T0 est significativement inférieure à celles des quatre autres temps ( $p < 0,01$  ; Figure 34). La concentration d'adrénaline sous l'effet de l'effort (T1) est significativement augmentée ( $p < 0,05$  ; Figure 34), et elle l'est encore davantage à T30 qu'à T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 34).



## Cinétique chez les trisomiques 21

La concentration à T1 est significativement supérieure comparée à T0 et T30 ( $p < 0,05$  ;

Figure 34).

## ACTH

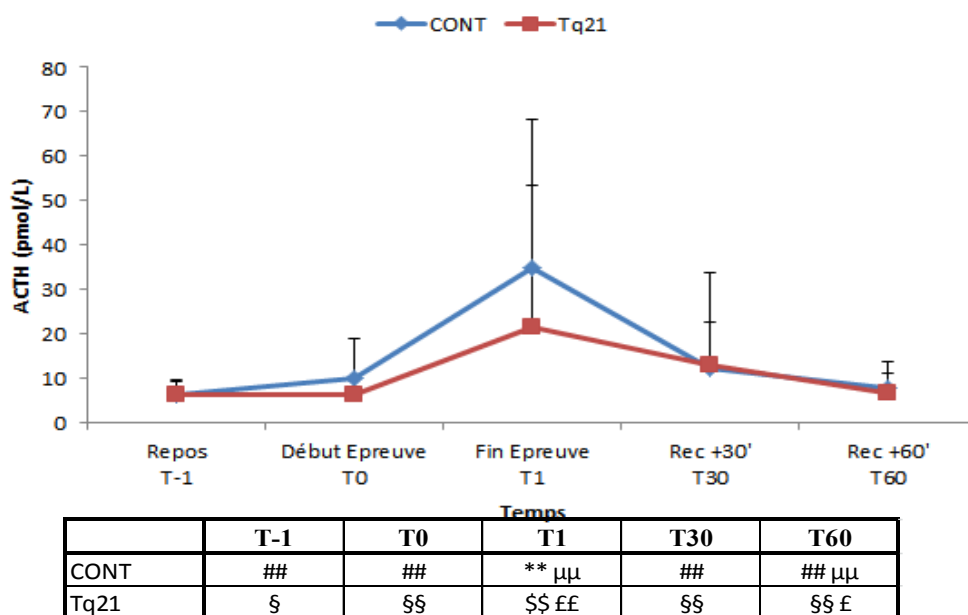


Figure 35- Cinétique de la concentration d'ACTH au cours de l'épreuve d'effort maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

\*\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,01$ .

§§ significativement différent du temps T0 chez les Tq21  $p < 0,01$ .

## significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,01$ .

§ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$ .

μμ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; ££  $p < 0,01$ .

## Cinétique chez les sujets contrôles et trisomiques 21

La concentration à T1 est significativement supérieure à celles des quatre autres temps

( $p < 0,01$ ), et elle l'est encore davantage à T30 qu'à T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 35).

## Cortisol

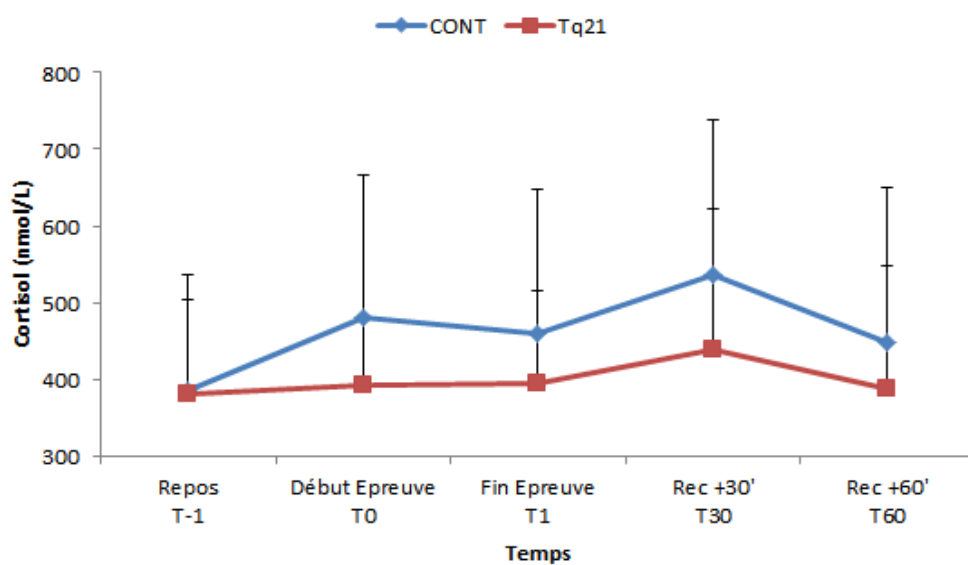
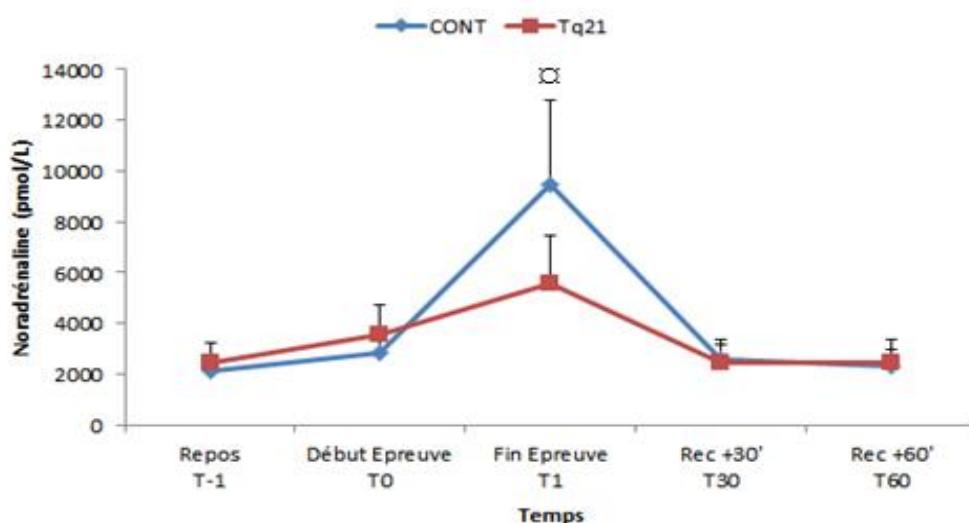


Figure 36- Cinétique du cortisol au cours de l'épreuve d'effort maximal pour les 2 groupes.

Aucune différence significative n'est observée sur la cortisolémie lors de l'épreuve d'effort maximal, bien que les trisomiques 21 présentent des valeurs toujours plus basses (Figure 36).

## Epreuve d'effort sous-maximal

### Noradrénaline



	T-1	T0	T1	T30	T60
CONT	** ## μ	##	** μμ	##	* ##
Tq21	\$\$ §§	\$\$ £	\$\$ ££	\$ §§	\$ §§

Figure 37- Cinétique de la concentration de noradrénaline au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

□ différence significative entre les CONT et les Tq21 ;  $p < 0,05$ .

\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

\$ significativement différent du temps T0 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$ .

## significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,01$ .

§§ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,01$ .

μ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,05$  ; μμ  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; ££  $p < 0,01$ .

#### Différences significatives entre les groupes

La concentration de noradrénaline à T1 est significativement supérieure chez les sujets contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Figure 37).

#### Cinétique chez les sujets contrôles

La concentration à T1 est significativement supérieure à celles des quatre autres temps ( $p < 0,01$  ; Figure 37).

#### Cinétique chez les trisomiques 21

Au début de l'épreuve (T0), la noradrénaline est significativement supérieure à T-1, T30 et T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 37). Il existe une élévation significative de la noradrénaline sous l'effet de l'effort (T0 vs. T1 ;  $p < 0,01$  ; Figure 37).

### Adrénaline

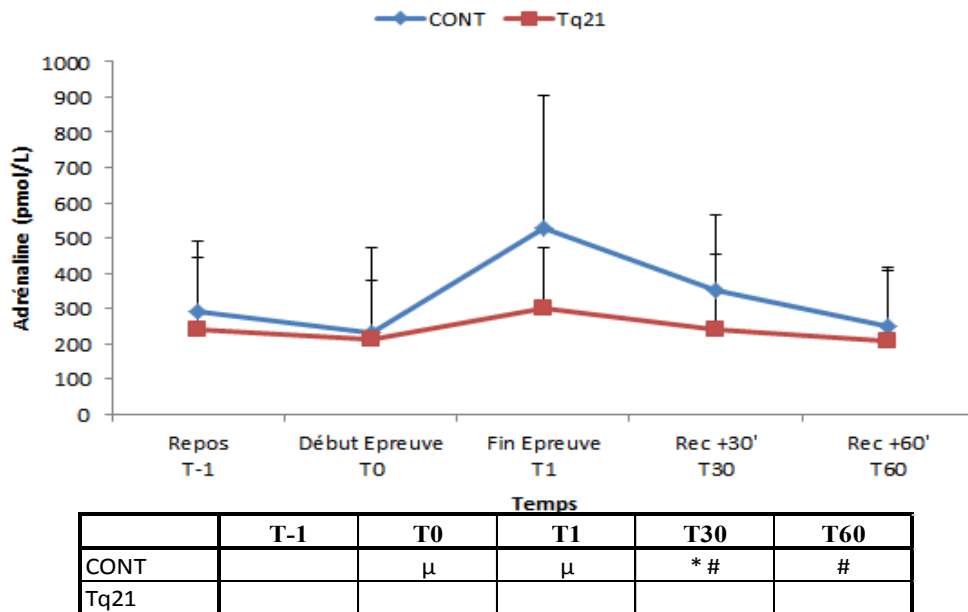


Figure 38- Cinétique de la concentration d'adrénaline au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$ .

# significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,05$ .

μ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,05$ .

#### Cinétique chez les sujets contrôles

La concentration à T1 est significativement supérieure comparée à T30 et T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 38).

## ACTH

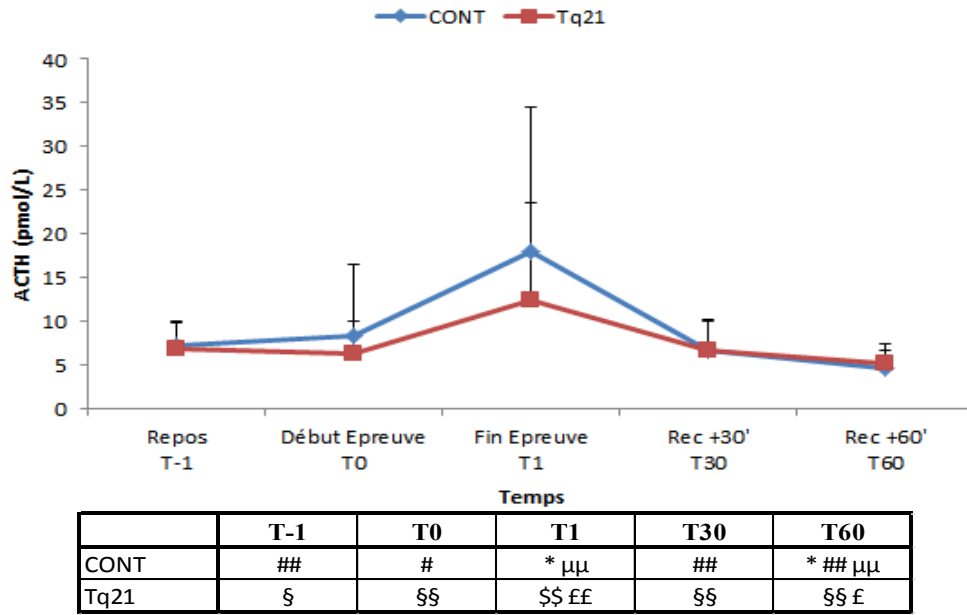


Figure 39- Cinétique de la concentration d'ACTH au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$ .

\$\$ significativement différent du temps T0 chez les Tq21  $p < 0,01$ .

# significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,05$  ; ##  $p < 0,01$ .

§ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; §§  $p < 0,01$ .

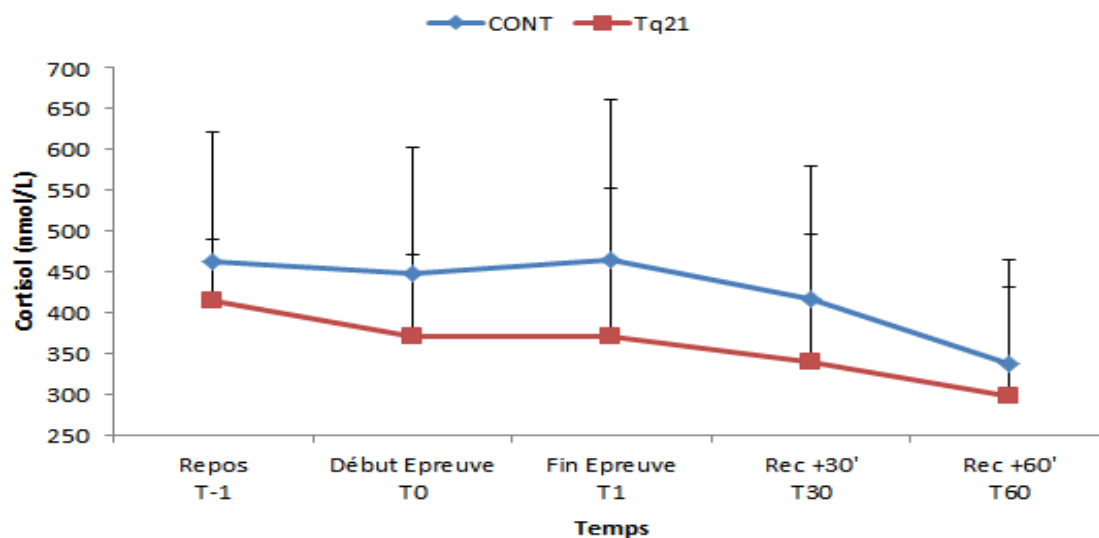
μμ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$  ; ££  $p < 0,01$ .

### Cinétique chez les sujets contrôles et trisomiques 21

La concentration à T1 est significativement supérieure à celles des quatre autres temps ( $p < 0,05$  ; Figure 39).

## Cortisol



	Temps				
	T-1	T0	T1	T30	T60
CONT			μ	#	* ## μμ
Tq21			£	§	§ £

Figure 40- Cinétique de la cortisolémie au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$ .

# significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ .

§ significativement différent du temps T1 chez les Tq21  $p < 0,05$ .

μ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,05$ ; μμ  $p < 0,01$ .

£ significativement différent du temps T30 chez les Tq21  $p < 0,05$ .

### Cinétique chez les sujets contrôles et trisomiques 21

La cortisolémie à T1 est significativement supérieure comparée à T30 et T60 ( $p < 0,05$  ;

Figure 40).

## Testostérone

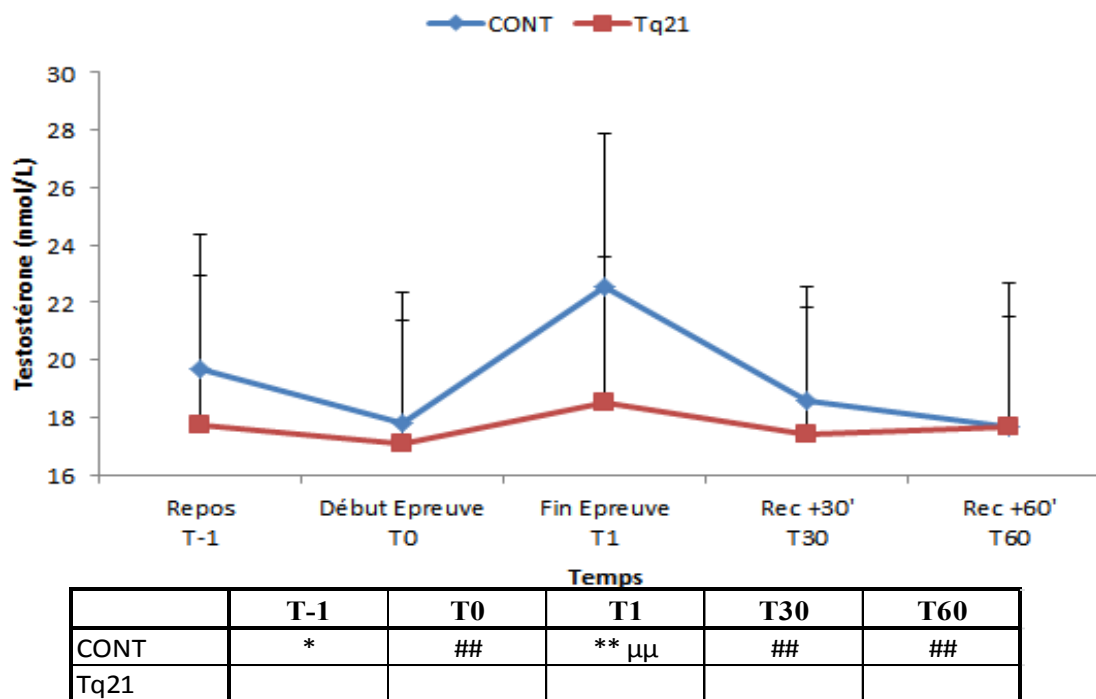


Figure 41- Cinétique de la testostéronémie au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

*CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.*

*\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

*## significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,01$ .*

*μμ significativement différent du temps T30 chez les CONT  $p < 0,01$ .*

### Cinétique chez les sujets contrôles

La testostéronémie à T1 est significativement supérieure comparée à T0, T30 et T60 ( $p < 0,01$  ; Figure 41).

## Insuline

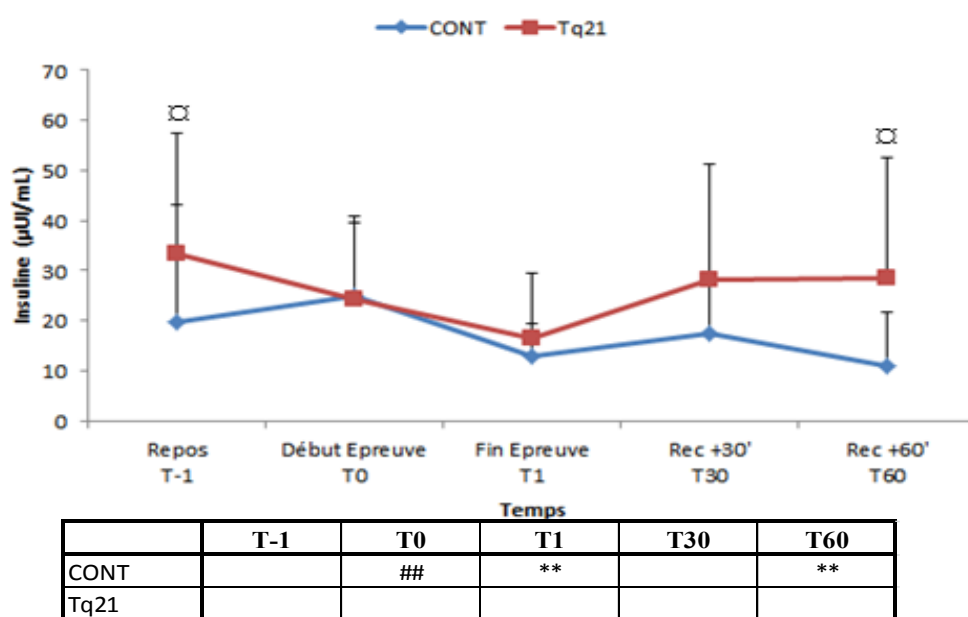


Figure 42- Cinétique de l'insulinémie au cours de l'épreuve d'effort sous-maximal pour les 2 groupes.

CONT = sujets contrôles; Tq21 = sujets porteurs d'une trisomie 21.

□ différence significative entre les CONT et les Tq21 ;  $p < 0,05$ .

\*\* significativement différent du temps T0 chez les CONT  $p < 0,01$ .

## significativement différent du temps T1 chez les CONT  $p < 0,01$ .

### Différences significatives entre les groupes

Les concentrations d'insuline à T-1 et à T60 sont significativement inférieures chez les contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Figure 42).

### Cinétique chez les sujets contrôles

L'insulinémie augmente dès le début de l'effort de façon significative à T1 et T60 ( $p < 0,05$  ; Figure 42).

## **VI.2.1. Adaptations au cours de l'épreuve maximale**

Dans cette étude, deux types d'effort sont retenus : un effort maximal et un effort sous maximal. Les deux épreuves ont été faites sur tapis roulant, car certains trisomiques ne maîtrisent pas correctement le pédalage et donc la bicyclette ergométrique ne s'avérait pas possible. De plus, la marche sur tapis reproduit des séquences motrices habituelles et bien



maîtrisées, et ce dispositif permet de positionner en permanence un expérimentateur juste derrière le jeune trisomique afin de le mettre en confiance mais aussi de le relancer et le motiver pour s'assurer que nous l'amenons au plus proche de ces capacités maximale.

Lors du test d'effort maximal, **les trisomiques 21 présentent une capacité cardio-vasculaire moindre que celle des contrôles** ( $FC_{pic}$ ,  $VO_{2pic}$ ,  $VE_{pic}$  ;  $p < 0,05$ ). De nombreux auteurs rapportent ce même résultat au cours d'exercices maximaux sur tapis chez des adultes trisomiques (Fernhall et al. 1996; Fernhall et Pitetti 2001; Guerra et al. 2003; Baynard et al. 2004; Fernhall et al. 2005b; Bricout et al. 2008; Fernhall et al. 2009; Mendonca et al. 2010).

Une des hypothèses proposée par l'ensemble de ces auteurs pour expliquer cette moindre capacité aérobie chez les trisomiques 21 est l'existence d'une incompétence chronotrope fréquemment observée au sein de cette population, et son calcul pour les trisomiques 21 de notre étude, met en évidence que plus de la moitié d'entre eux sont effectivement diagnostiqués incompétents chronotropes (54,5%).

L'étiologie de l'incompétence chronotrope chez les trisomiques 21 reste incomplètement expliquée mais reflète probablement une altération du SNA avec une activation sympathique insuffisante au cours de l'exercice chez ces trisomiques 21, tout comme lors des tests de stimulation du SNA : test orthostatique, test de contraction isométrique ou cold pressor test ; durant lesquels il a été montré que les Tq21 avec incompétence chronotrope, se caractérisaient par des adaptations cardiaques et tensionnelles plus basses que chez des sujets sans incompétence chronotrope avec une diminution de la stimulation sympathique, et un frein vagal incomplètement levé (Fernhall et Otterstetter 2003; Fernhall et al. 2005a; Figueroa et al. 2005; Iellamo et al. 2005).

Afin de mieux comprendre ce mécanisme inadapté, plusieurs études ont exploré la sécrétion des catécholamines au cours d'épreuves physiques spécifiques (effort, stress divers), parallèlement à l'évolution de la fréquence cardiaque, qui reste plus faible chez les sujets

trisomiques comparés à des sujets contrôles en réponse à ces différents tests, avec environ entre 7 à 15 BPM de moins. L'élévation de la fréquence cardiaque, normalement induite par la levée de l'inhibition vagale et par une augmentation graduelle de l'activation sympathique, est moindre dans la population des trisomiques lors d'un effort musculaire (Fernhall et Otterstetter 2003). Ces observations sont confortées par les résultats des travaux obtenus par plusieurs auteurs (Eberhard et al. 1989; Eberhard et al. 1991; Bricout et al. 2008) évaluant les cinétiques des catécholamines pendant et après un exercice physique. Dans ces travaux, les auteurs ont montré que les concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline après un exercice sur bicyclette ou sur tapis étaient plus faibles chez les sujets trisomiques que chez les sujets contrôles, et pourraient en partie expliquer la moindre élévation de FC à l'effort, nommée « incompétence chronotrope ». Ainsi, les mécanismes de l'intolérance à l'effort dans la trisomie 21 méritent d'être approfondis et notamment la relation entre système nerveux sympathique et système hormonal, dont l'importance dans les adaptations à l'effort est capitale.

L'incompétence chronotrope entraîne une intolérance à l'effort, avec dyspnée et fatigue précoce (Fernhall et Otterstetter 2003). Dans notre travail, les sujets trisomiques 21 présentent **une ventilation altérée** par rapport aux contrôles, et **les distances parcourues, les durées d'efforts toujours plus basses** laissent supposer que l'arrêt précoce de l'épreuve d'effort chez les trisomiques 21 serait bien en lien avec l'apparition d'un état de fatigue plus rapide.

De plus, **VO<sub>2pic</sub> plus faible, débit cardiaque inférieur, mais aussi sécrétion catécholaminergique modérée** ont été des facteurs explicatifs proposés pour expliquer cette difficulté à poursuivre un effort long (Eberhard et al. 1989; Fernhall et al. 1996; Guerra et al. 2003; Bricout et al. 2008; Fernhall et al. 2009).

Dans ce cadre, lors d'un test d'effort maximal, Fernhall et al. (2009) n'ont pas observé d'élévation significative de l'adrénaline et n'ont rapporté qu'une faible sécrétion

noradrénergique chez leurs sujets trisomiques 21 comparés aux sujets contrôles qui eux, suivaient les adaptations catécholaminergiques classiquement décrites dans la littérature (Galbo 1985). Nos résultats montrent les mêmes différences que Fernhall et al. (2009) entre trisomiques et contrôles en fin d'épreuve d'effort, cependant, l'élévation de l'adrénaline comme de la noradrénaline sous l'effet de l'exercice, dans notre groupe de trisomiques est significative. La divergence entre nos résultats et ceux de ceux auteurs s'explique probablement en partie par la différence d'intensité à laquelle nos sujets sont parvenus en fin d'effort, puisqu'effectivement leur  $VO_{2pic}$  est plus élevé que celui des sujets de l'étude de cet auteur ( $37,3 \pm 5,7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  vs.  $27,3 \pm 5,6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

Les liens physiopathologiques entre incompetence chronotrope et trisomie 21, même s'ils restent controversés, sont donc probablement étroits, avec une stimulation sympathique et une stimulation de l'axe médullo-surrénalien insuffisantes. Ainsi, pour expliquer l'incompétence chronotrope, une surexpression et/ou une hypersensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ont été proposées par certains auteurs (Yaron et al. 2005), alors qu'une diminution de la régulation de ces mêmes récepteurs  $\beta$ -adrénergiques serait plutôt attendue (Fernhall et Otterstetter 2003; Guerra et al. 2003). Par voie de conséquence, la plus faible réponse catécholaminergique durant l'épreuve d'effort maximal (reflet des adaptations sympathiques et de la médullo-surrénale) chez les trisomiques 21, pourrait bien expliquer la moindre tolérance à l'effort de ces jeunes, puisque l'effet  $\beta$ -agoniste qui est normalement responsable de l'élévation du débit cardiaque, mais aussi de la disponibilité en glucose et des contractions musculaires (Chu et al. 1997; James et al. 1999) est altéré au sein de cette population (Fernhall et Otterstetter 2003; Guerra et al. 2003).

Par ailleurs, de nombreuses données de la littérature confirment que les sujets atteints de trisomie présentent des pathologies d'origine endocrinienne, tel qu'un diabète, une hypothyroïdie, une insulino-résistance ... (Murdoch et al. 1977; Murdoch et al. 1978; Sharav

et al. 1991; Sasagawa et al. 1993; Konings et al. 2001). Dans un travail mené au CHU de Grenoble entre 2003 et 2005, sur 14 jeunes adultes porteurs d'une trisomie 21, ces pathologies endocriniennes au repos (hypothyroïdie et hypogonadisme) sont confirmées. A l'effort, ce sont particulièrement les réponses de l'axe surrénalien (cortisol et catécholamines) et de l'axe gonadotrope (testostérone) qui sont les plus altérées lorsque l'exercice physique se prolonge (Bricout et al. 2008). En effet, avec l'exercice physique, l'élévation des catécholamines classiquement décrite chez le sujet sain (Galbo 1985) est moindre chez les sujets T21, et il peut être suggéré que cette altération de la réponse catécholaminergique à l'effort chez les sujets trisomiques explique leur moindre aptitude à poursuivre un effort dont l'intensité et la durée s'élèvent (Nagaoka et al. 1996; Fernhall et Otterstetter 2003). Toutefois, l'évaluation des concentrations d'ACTH proposée dans notre protocole apporte une information supplémentaire. En effet, la moindre stimulation de l'axe médullo-surrénalien chez les trisomiques 21 semble déjà trouver son origine au niveau hypophysaire, puisque les sujets contrôles ont une concentration d'ACTH qui s'élève davantage avec l'effort que chez les trisomiques 21, même si cela n'est pas statistiquement significatif, mais confirmant donc que c'est l'ensemble de l'axe corticotrope qui paraît être moins mis en jeu à l'effort dans ce groupe de trisomiques.

L'impact des sécrétions hormonales au cours de l'exercice est donc majeur, puisqu'elles sont entre autre, en grande partie responsables de la mise en jeu des voies métaboliques, mais aussi de l'augmentation de la FC (Kjaer 1998), surtout quand l'effort est amené à se prolonger durablement.

L'incompétence chronotrope ne peut donc à elle seule expliquer la moindre capacité d'exercice chez les trisomiques 21, les altérations des adaptations autonomiques et hormonales chez les trisomiques 21 sont aussi significatives. De plus, dans cette population,

l'incidence de la sédentarité et de l'obésité est importante, et l'incompétence chronotrope pourrait aussi s'expliquer par ces facteurs, puisque les personnes avec faible niveau d'activité physique ou en surpoids ont des  $FC_{pic}$  et des réponses catécholaminergiques induites par l'effort, de moindre amplitude (Eliakim et al. 2006).

Il semble donc très pertinent d'étudier si durant l'effort un dysfonctionnement de la réponse du système nerveux autonome et/ou une altération des sécrétions hormonales pourraient avoir un retentissement sur la capacité d'exercice, et expliquer alors la limitation à poursuivre des efforts longs.

### **VI.2.2. Adaptations au cours de l'épreuve sous-maximale**

Lors du test d'effort sous-maximal, la même observation concernant la capacité cardiovasculaire des trisomiques 21 que durant l'épreuve d'effort maximale peut être faite avec : FC,  $VO_2$ , VE, durée et distance d'effort significativement inférieures aux sujets contrôles ( $p < 0,05$ ).

Cette limitation à l'effort sous-maximal de longue durée est connue depuis de nombreuses années (Fernhall et al. 1996). Initialement, c'est le rôle des catécholamines dans l'adaptation cardiaque à l'effort long qui a été proposé pour expliquer cette observation. Nos résultats vont également dans ce sens, et sont en accord avec ce qui a été décrit précédemment, et il semble même que ce soit tout un ensemble de sécrétions hormonales qui soient plus largement impliquées dans cette limitation à poursuivre des efforts longs chez les trisomiques 21, et responsables d'apparition de fatigue précoce. En particulier, les trisomiques montrent des sécrétions hormonales inadaptées, dès qu'ils sont confrontés à un stress :

- que celui-ci soit plutôt à composante psychologique (*e.g.* la mise en place d'un cathéter veineux) et qui altère fortement la sécrétion de cortisol et de catécholamines au repos (Bricout et al. 2008),

- ou qu'il soit plutôt physique (Nagaoka et al. 1996; Baynard et al. 2004; Fernhall et al. 2009) comme lors d'épreuves d'effort.

De plus, certaines études montrent que, chez les sujets trisomiques sans insuffisance surrénalienne avérée, la cortisolémie basale est toujours plus basse (Murdoch et al. 1977; Murdoch et al. 1978). La pathogenèse de cette observation reste difficile à expliquer, bien qu'elle puisse avoir des implications métaboliques et physiologiques. Au cours de l'épreuve d'effort, l'élévation du cortisol plasmatique, là encore, classiquement décrite chez le sujet sain n'a pas lieu chez les T21 (Eberhard et al. 1993; Eberhard et al. 1996). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour en expliquer les raisons:

- (1) un effort insuffisant en intensité et/ou en durée, car les sujets trisomiques sont très peu enclins à réaliser des efforts longs,
- (2) une possible dysfonction corticotrope, ce qui reste à la vue de certains résultats, peu probable (Konings et al. 2001). Une dysfonction plus générale de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien pourrait exister, et sur ce point, l'apport de nos résultats sur la cinétique de l'ACTH durant l'épreuve d'effort sous maximal, donne un nouvel éclairage. La dysrégulation de l'axe corticotrope à l'effort chez le sujet trisomique semble trouver son origine dès le niveau hypophysaire, puisque les concentrations d'ACTH tendent à être plus basses pour les trisomiques comparés aux contrôles. Ce résultat pourrait permettre d'expliquer en partie la difficulté de ces sujets à utiliser les acides gras libres comme substrats énergétiques, puisque l'action lipolytique du cortisol serait minorée, mais il pourrait aussi exister d'autres facteurs endocriniens directement en lien avec le tissu adipeux, comme la leptine, ou en lien avec la fonction gonadotrope par le biais de la testostérone, et de son action lipolytique (Galbo 1985).

De plus, dans l'étude de Bricout et al. (2008) les sujets porteurs d'une trisomie 21 ont montré à l'effort de longue durée, une absence d'élévation de la glycémie, contrairement à ce

qui est observé chez le sujet sain contrôle (Galbo 1985), et qui pourrait être expliquée par les défauts de sécrétion en insuline, cortisol et catécholamines chez le trisomique. Parallèlement, la concentration en acide lactique qui s'élève moins chez les trisomiques que chez les témoins suggère que l'utilisation périphérique du glucose est altérée.

Lorsque l'effort se prolonge dans le temps à une intensité sous-maximale, il existe donc chez les trisomiques 21, des adaptations hormonales toujours différentes de celles des sujets contrôles :

- (1) la cortisolémie qui reste toujours plus basse, sans que les différences ne soient significatives entre les 2 groupes, mais dont le rôle sur la mobilisation des substrats énergétiques peut être important, en partie sur la disponibilité du glucose (Chu et al. 1997; James et al. 1999), adaptation qui a déjà été rapportée par ailleurs (Bricout et al. 2008),
- (2) la stimulation sympathique insuffisante, confirmée par la moindre augmentation des catécholamines et, induisant probablement là encore une mobilisation moins efficace des substrats énergétiques (Kjaer et al. 1984; Watt et al. 2001),
- (3) l'insulinémie toujours supérieure chez les trisomiques 21, avec des différences significatives entre les 2 groupes lors du repos et après 60 minutes de récupération, alors même que l'existence d'une insulino-résistance chez les Tq21 a été démontrée et corrélée avec un IMC et une masse grasse élevée (Murdoch et al. 1977; Fenster et al. 2002),
- (4) la testostéronémie qui reste toujours plus basse, sans que les différences ne soient significatives entre les 2 groupes. Cependant, chez les sujets contrôles, la sécrétion de testostérone augmente significativement avec l'effort sous-maximal alors que chez les trisomiques 21 cette adaptation n'a pas lieu. L'hypotestostéronémie est associée chez les

trisomiques à une faible masse musculaire et une masse grasse élevée, pouvant favoriser l'apparition d'une hyper-insulinémie (Steidle 2003; Kohn 2006).

L'association entre faible masse musculaire, masse grasse élevée et hyper-insulinémie représenterait un facteur défavorable supplémentaire quant à la capacité d'exercice chez les trisomiques ; et entraînerait aussi l'apparition d'une dysrégulation de l'axe corticotrope, d'où la cortisolémie abaissée chez les trisomiques 21 (Rosmond et al. 1998; Bjorntorp et Rosmond 2000; Coyle 2000; Ryan 2000; McMurray et Hackney 2005). De plus, cette altération de l'axe corticotrope pourrait être liée à la sécrétion catécholaminergique diminuée, la régulation du système nerveux central, de l'axe catécholaminergique, et de l'axe corticotrope étant étroitement couplée (Rosmond et al. 1998),

- (5) la réduction de l'oxydation lipidique à l'exercice, engendrant une moindre disponibilité en substrats énergétiques à des intensités sous-maximales et pouvant expliquer la plus faible capacité d'exercice des trisomiques 21 (Flore et al. 2008),
- (6) l'hypotonie musculaire pourrait expliquer la réponse cardiaque réduite aux stimulations sympathiques lors d'un exercice sous-maximal (American Academy of Pediatrics 2001). Celle-ci aurait un impact sur la fonction des cardiomyocytes, réduisant leur action à un niveau donné d'activation sympathique et de levée du frein vagal, et résulterait en une plus faible augmentation de la FC avec l'effort (Mendonca et al. 2010). Cette hypotonie affecterait également l'économie d'exercice chez les trisomiques 21, en diminuant de fait la capacité d'exercice et donc expliquant **l'apparition d'une fatigue précoce et/ou limitation à l'effort** (Mendonca et Pereira 2010).

L'apparition de ces fatigues précoces a longtemps conduit à maintenir les trisomiques 21 dans un mode de vie inactif. De fait, ces jeunes étaient souvent plus sédentaires, moins



favorables à faire des efforts, leur motivation pour pratiquer difficile à stimuler, d'autant plus que leur handicap intellectuel ne leur permet pas facilement la compréhension des enjeux de la pratique sportive pour la santé. La conséquence majeure de ces conduites sociales inappropriées fut celle d'un constat d'une population de trisomiques très souvent en surpoids voire obèses. Il est vrai que longtemps, la tendance à l'obésité représentait une des caractéristiques de la personne atteinte de trisomie 21. Elle touchait entre 15 et 20% des enfants et s'installait le plus souvent très tôt puisque certaines études ont montré que près de 10% des enfants trisomiques étaient déjà situés au-delà du 95<sup>e</sup> percentile à 4 ans (Beange et al. 1995). Le développement de l'activité physique dans la prise en charge de l'obésité du jeune trisomique a cependant tenu un rôle majeur, puisque les bénéfices de l'activité physique (associée à des mesures diététiques) sur le risque cardio-vasculaire ont été clairement mis en évidence dans ces populations, que celles-ci vivent dans des centres spécialisés ou dans un milieu familial (Fernhall et al. 1988; Montgomery et al. 1988; Draheim et al. 2002).

Ainsi, depuis une vingtaine d'années, l'émergence des activités physiques adaptées pour personnes avec handicap mental, a très largement contribué à intégrer de plus en plus de jeunes trisomiques 21 dans les activités sportives. Simultanément, la meilleure connaissance par les parents eux-mêmes des effets bénéfiques d'un entraînement sportif régulier sur la santé de leurs enfants trisomiques, a permis l'émergence de nouvelles conduites : plus d'activité, une hygiène de vie plus équilibrée et de fait, les résultats ont été probants puisque l'espérance de vie des trisomiques 21 s'est largement améliorée (Pepin 1991).

Si pour de nombreux auteurs, le mode de vie sédentaire des trisomiques 21 pourrait être défavorable à leur capacité d'exercice (Pitetti et Tan 1990; Pitetti et al. 1993; Draheim et al. 2002), dans notre étude, il n'existe aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne le temps de pratique sportive hebdomadaire et donc, on ne peut pas expliquer

l'apparition de fatigue par un mode de vie sédentaire chez nos trisomiques 21, car tous, ont un niveau d'activité sportive satisfaisant.

↳ En conclusion, suite à l'analyse des résultats obtenus lors des épreuves d'effort maximal et sous-maximal, il peut être retenu que les sujets porteurs de trisomie 21 présentent une capacité d'exercice limitée due à une probable altération de la fonction autonome ainsi qu'à des sécrétions hormonales inadaptées, noradrénaline, ACTH, testostérone et insuline notamment. D'autres facteurs comme l'économie d'exercice ou la capacité d'oxydation lipidique pourraient aussi jouer un rôle important dans cette limitation à l'effort.

### **VI.3. Résultats et discussions des tests de stimulation du SNA**

#### **Modulation du contrôle autonome chez les trisomiques 21 : liens possibles avec la fatigue et/ou la limitation à l'effort ?**

Parallèlement, aux épreuves d'effort sur tapis, notre protocole a proposé une investigation du système nerveux autonome, à l'aide de tests spécifiques maintenant bien décrits et connus pour être appliquées dans le cadre de notre recherche (Nagaoka et al. 1996; Grote et al. 2004; Goulopoulou et al. 2006).

Ces différents tests mettent en avant l'existence d'une dysautonomie chez les trisomiques 21 de notre échantillon. On peut pour chacun des trois tests retenus dans notre travail retenir les résultats suivants.

### VI.3.1. Test de métaboréflexe

Aucun des indices de VFC ne diffère entre les 2 groupes, au cours du test de métaboréflexe à 40% de FMV.

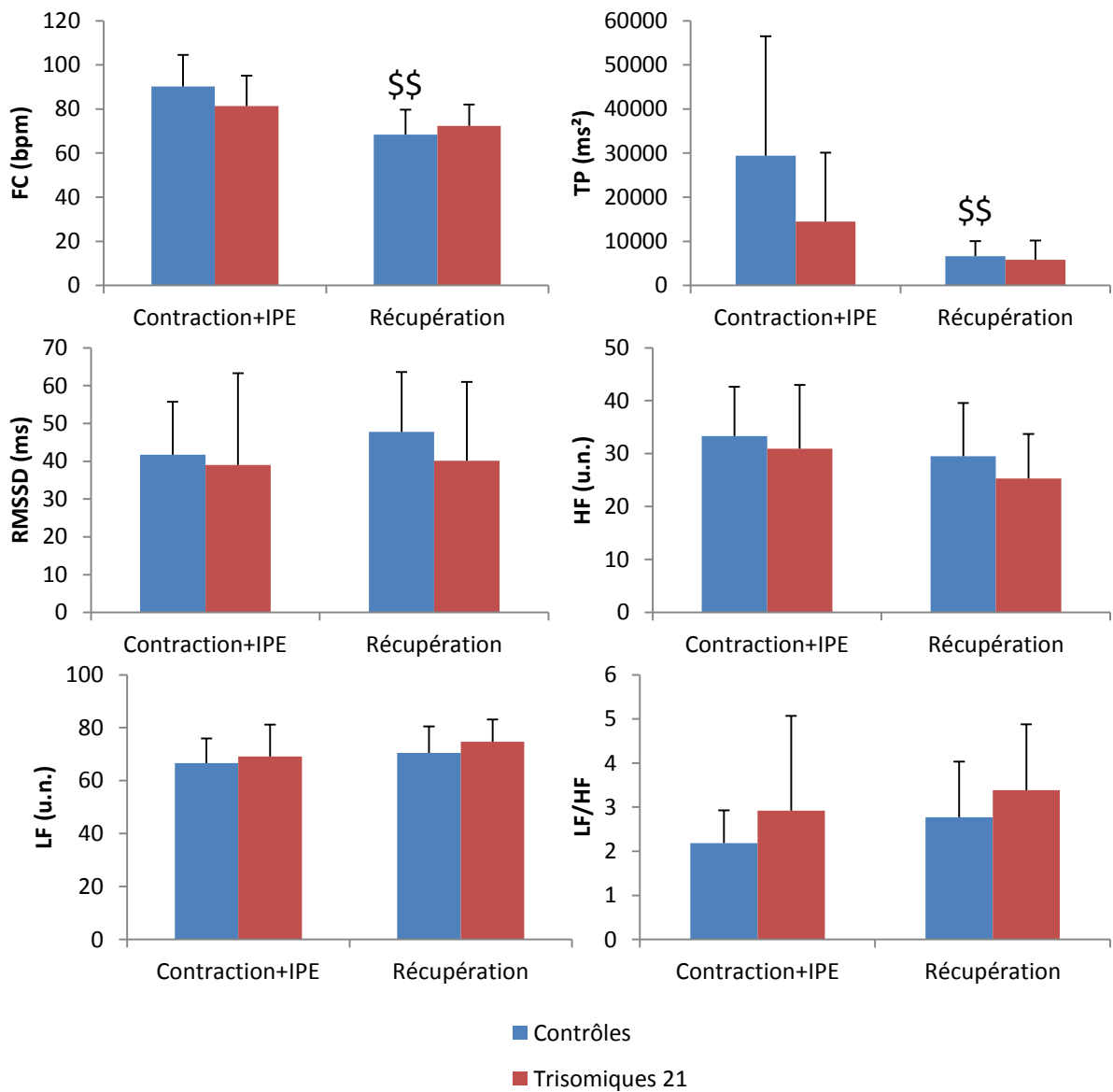


Figure 43- Indices de VFC lors du second test de métaboréflexe.

IPE= ischémie post-exercice; FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; TP= puissance totale; LF (u.n.)= basses fréquences en unités normalisées; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences.

\$\$ différence significative entre contraction+IPE et récupération p<0,01.

La PAS et la PAD des sujets contrôles sont significativement supérieures comparées aux trisomiques 21 ( $p < 0,01$  ; Tableau 13). Les  $LF_{VTA}$  sont significativement plus élevées chez les contrôles par rapport aux trisomiques 21 ( $p < 0,01$  ; Tableau 13).

Au cours de la période de récupération, les sujets contrôles présentent un indice de sensibilité baroréflexe significativement plus élevé que les trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Tableau 13).

	CONT		Tq21	
	Contraction	Récupération	Contraction	Récupération
<b>PAS (mm Hg)</b>	155 ± 18	128 ± 17 <sup>\$\$</sup>	130 ± 13**	108 ± 33 <sup>\$</sup>
<b>PAD (mm Hg)</b>	89 ± 9	71 ± 8 <sup>\$\$</sup>	79 ± 8**	70 ± 6 <sup>\$</sup>
<b><math>LF_{VTA}</math> (mm Hg<sup>2</sup>)</b>	53 ± 12	6 ± 5 <sup>\$\$</sup>	26 ± 25**	9 ± 5 <sup>\$</sup>
<b><math>LF/HF_{VTA}</math></b>	1,48 ± 1,08	0,60 ± 0,43 <sup>\$</sup>	0,85 ± 0,61	0,60 ± 0,41
<b><math>\alpha_{LF}</math> (mm Hg/ms<sup>2</sup>)</b>	5,35 ± 1,31	20,53 ± 8,37 <sup>\$\$</sup>	9,99 ± 5,74	12,43 ± 3,45*

Tableau 13- Valeurs de PA, indices de VTA et sensibilité baroréflexe lors du second test de métaboréflexe.

*FMV= force maximale volontaire; IPE= ischémie post-exercice; PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique;  $LF_{VTA}$ = basses fréquences au niveau vasculaire;  $LF/HF_{VTA}$ = rapport basses/hautes fréquences au niveau vasculaire;  $\alpha_{LF}$ = indice de sensibilité baroréflexe.*

*\$ différence significative entre contraction et récupération  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$ .*

*\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

Les concentrations hormonales ne montrent aucune différence significative entre les 2 groupes lors du test de handgrip (Tableau 14).

	CONT		Tq21	
	Contraction	Récupération	Contraction	Récupération
<b>ACTH (pmol/L)</b>	8,7 ± 6,4	5,3 ± 1,7	7,2 ± 3,4	5,9 ± 2,2
<b>Adrénaline (pmol/L)</b>	282 ± 253	218 ± 180	251 ± 196	201 ± 152
<b>Noradrénaline (pmol/L)</b>	3327 ± 1739	1971 ± 730 <sup>\$</sup>	2948 ± 1021	2255 ± 557
<b>Cortisol (nmol/L)</b>	341 ± 132	366 ± 129	347 ± 111	342 ± 130

Tableau 14- Variables hormonales lors du second test de métaboréflexe.

*FMV= force maximale volontaire; IPE= ischémie post-exercice.*

*\$ différence significative entre contraction et récupération  $p < 0,05$ .*

### Effets du test de handgrip au sein de chaque groupe :

Sous l'effet de la phase de 'contraction-ischémie', les sujets contrôles montrent des adaptations classiques avec accélération de la FC ( $p<0,05$ ), baisse des intervalles R-R ( $p<0,05$ ), augmentation de la PAS et de la PAD ( $p<0,05$ ), majoration très importante des  $LF_{VTA}$  et du rapport  $LF/HF_{VTA}$  ( $p<0,001$ ), et élévation significative de la concentration de noradrénaline ( $p<0,01$ ). Chez les trisomiques 21, seules les valeurs des pressions artérielles systolique et diastolique, ainsi que les  $LF_{VTA}$  sont significativement augmentées au cours du test ( $p<0,05$ ).

### Interprétation des résultats - discussion

Le test de 'contraction statique isométrique-ischémie périphérique' est une épreuve de stimulation du SNA permettant de suivre les adaptations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, deux variables qui doivent normalement s'élever (Fisher et al. 2008). Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie efférente sympathique de l'arc réflexe.

Sous l'effet d'une contraction statique sur handgrip suivie d'une ischémie périphérique, nous observons dans notre groupe de trisomiques 21, des pressions artérielles significativement plus faibles comparées aux sujets contrôles. Même si les sujets trisomiques montrent une PAS et PAD augmentées par la contraction musculaire et l'ischémie, en comparaison des adaptations mises en place par les sujets témoins, il est évident que la réponse tensionnelle dans le groupe des Tq21 est émoussée. Pour plusieurs auteurs, cette PA émoussée serait due à une levée du frein vagal ainsi qu'à une activation sympathique diminuées (Fernhall et Otterstetter 2003; Figueroa et al. 2005). Ces auteurs ont expliqué que cette altération du tonus végétatif serait le reflet d'une sensibilité baroréflexe altérée au sein de la population de trisomiques. Nous retrouvons des variables allant dans le sens de cette

observation, puisque nos jeunes trisomiques montrent des valeurs de  $LF_{VTA}$  (reflet de l'activité sympathique vasculaire) significativement plus faibles lors de la phase de contraction et qui semblent cohérentes avec la faible pression artérielle rapportée, (Agiovlasitis et al. 2010).

De plus, le faible delta de sensibilité baroréflexe observé au cours de ce test chez les trisomiques 21, témoignerait effectivement d'une modulation autonome inadéquate, et serait également un argument supplémentaire quant à la présence d'une dysautonomie chez les trisomiques 21. Ainsi, chez les contrôles entre le test et la récupération, nous pouvons observer un indice de sensibilité baroréflexe multiplié par un facteur 3,8 ( $p < 0,001$ ) alors que chez les trisomiques il n'existe quasiment pas de différence entre ces deux temps, confirmant cette barosensibilité altérée.

Les adaptations hormonales confirment d'ailleurs ces observations car, chez les témoins, suite au test il existe une augmentation significative des concentrations de la noradrénaline ( $p < 0,01$ ) que nous ne retrouvons pas chez les trisomiques, et qui témoignent d'une activation sympathique sous l'effet du stress de contraction musculaire et d'ischémie.

Par ailleurs, nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les groupes sur la FC, sur les composantes temporelles et spectrales de la VFC. Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de Fernhall et Otterstetter (2003) qui rapportent une FC plus basse au cours du test sur handgrip, mais par contre vont dans le même sens que ceux d'Udeschini et al. (1985) qui ne retrouvent pas de différence significative entre les sujets sur les adaptations de FC. Ces résultats conflictuels semblent cependant s'expliquer d'une part, par le nombre de sujets constituant les échantillons dans les protocoles, et d'autre part, par la méthodologie employée par chaque équipe. Sur ce dernier point, il est certain que le test de handgrip ne soit pas le plus approprié pour des populations présentant un handicap mental, car difficile à comprendre. Nous-mêmes sommes sur ce point, critiquables car, il est évident que nous avons

eu des difficultés à expliquer aux jeunes trisomiques, la mesure de force maximale volontaire, et, jamais nous n'avons pu être certains qu'ils avaient effectivement produit cette force maximale. Il était ensuite demandé aux sujets de maintenir une contraction isométrique statique sur le handgrip à l'aide d'un contrôle visuel sur écran qui ciblait soit 30 soit 40% de sa FMV. De fait, si les sujets contrôles parvenaient à maintenir cette contraction, certains trisomiques n'y parvenaient que durant de courtes périodes sur les 3 minutes requises, quand d'autres ne sachant pas lire, ne percevaient donc pas du tout l'intérêt à serrer ce dispositif, pour au final ne ressentir que des douleurs !

Au-delà de cet aspect méthodologique, on peut aussi rappeler que les jeunes trisomiques 21 ont des mesures de force maximale qui ont été rapportées comme toujours plus faibles que celles des témoins (Horvat et al. 1997), résultats que nous observons dans notre échantillon. Cette force maximale moindre serait probablement liée à l'hypotonie quasi constante dans la trisomie, et qui en partie expliquerait les difficultés à maintenir une contraction isométrique statique durant 2 minutes (Horvat et al. 1997).

Ces difficultés peuvent en partie expliquer pourquoi nos trisomiques 21 ne montrent pas de modification de la FC sur ce test, alors même que l'ischémie périphérique réalisée ensuite par le gonflement du brassard tensionnel induit elle, plus sûrement des réponses tensionnelles plus marquées.

↳ En conclusion à ce test, le handgrip est une épreuve difficile pour les trisomiques 21, mais permet néanmoins de mettre en évidence des signes de dysautonomie en particulier, une sensibilité baroréflexe altérée.



### VI.3.2. Cold pressor test

Sous l'effet de l'immersion dans une eau à 4°C, aucun des indices de VFC ne diffère entre les 2 groupes.

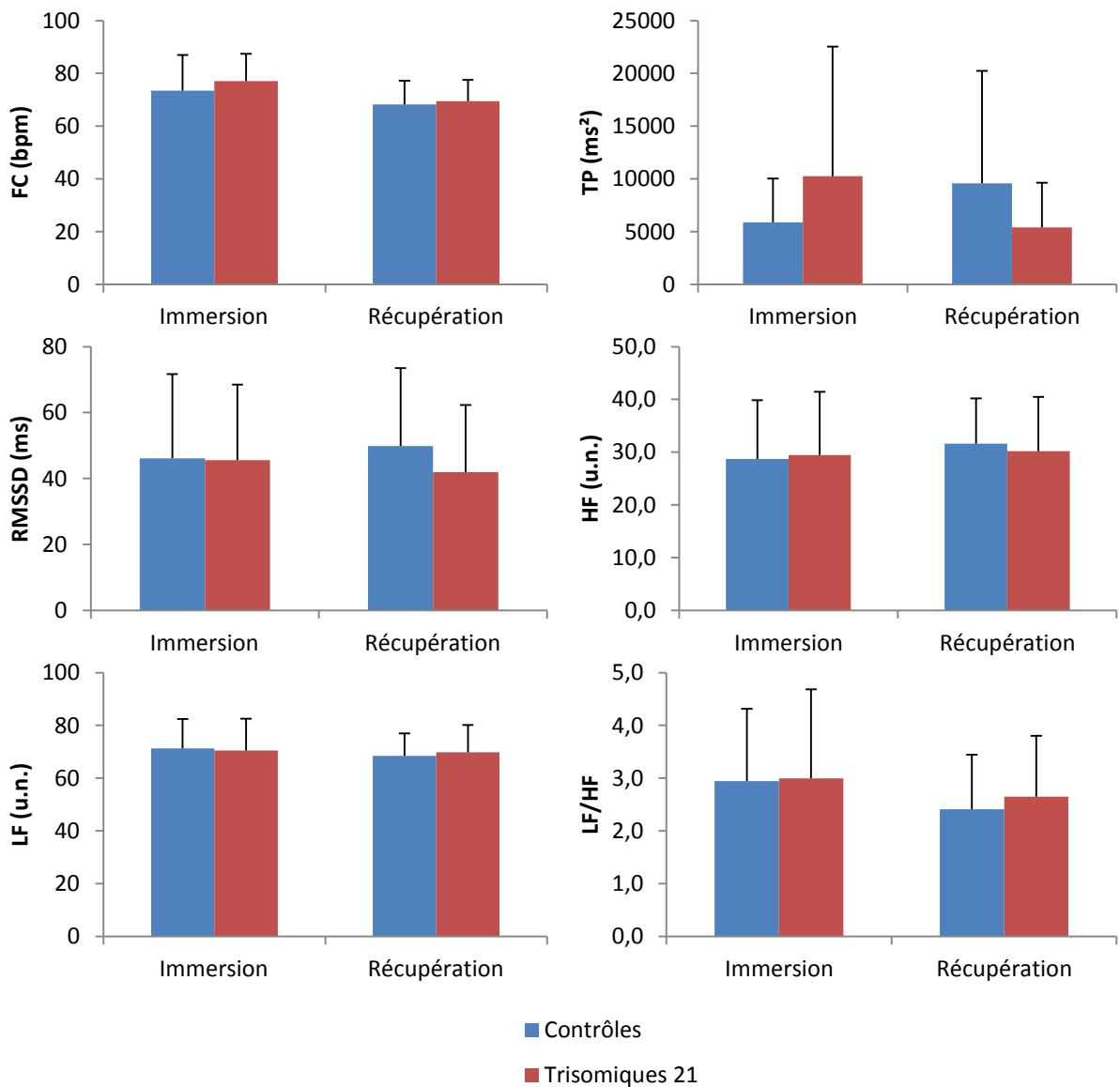


Figure 44- Indices de VFC lors du test cold pressor.

*FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; TP= puissance totale; LF (u.n.)= basses fréquences en unités normalisées; HF (u.n.)= hautes fréquences en unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences.*

Les  $LF_{VTA}$  et le rapport  $LF/HF_{VTA}$  sont significativement inférieurs chez les contrôles comparés aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Tableau 15).

Chez les sujets contrôles, l'indice de sensibilité baroréflexe est significativement plus élevé que chez les trisomiques 21 ( $p < 0,01$  ; Tableau 15).

	CONT		Tq21	
	Immersion	Récupération	Immersion	Récupération
<b>PAS (mm Hg)</b>	144 ± 18	129 ± 13 <sup>\$</sup>	132 ± 17	118 ± 10 <sup>\$\$</sup>
<b>PAD (mm Hg)</b>	84 ± 9	72 ± 7 <sup>\$\$</sup>	84 ± 10	71 ± 6 <sup>\$\$</sup>
<b>LF<sub>VTA</sub> (mm Hg<sup>2</sup>)</b>	2 ± 3	6 ± 4 <sup>\$\$</sup>	14 ± 19 <sup>**</sup>	8 ± 6
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,49 ± 0,55	0,62 ± 0,28	0,92 ± 0,57 <sup>*</sup>	0,60 ± 0,28
<b><math>\alpha_{LF}</math> (mm Hg/ms<sup>2</sup>)</b>	29,76 ± 10,29	18,93 ± 5,34 <sup>\$\$</sup>	12,10 ± 4,03 <sup>**</sup>	15,19 ± 4,93

**Tableau 15- Valeurs de PA, indices de VTA et indice de sensibilité baroréflexe lors du test cold pressor.**  
*PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique; LF<sub>VTA</sub>= basses fréquences au niveau vasculaire; LF/HF<sub>VTA</sub>= rapport basses/hautes fréquences au niveau vasculaire;  $\alpha_{LF}$ = indice de sensibilité baroréflexe.*

*\$ différence significative entre immersion et récupération  $p < 0,05$  ; \$\$  $p < 0,01$ .*

*\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .*

La concentration d'ACTH est significativement inférieure chez les sujets contrôles par rapport aux trisomiques 21, lors de l'immersion et de la récupération ( $p < 0,01$  ; Tableau 16).

	CONT		Tq21	
	Immersion	Récupération	Immersion	Récupération
<b>ACTH (pmol/L)</b>	5,6 ± 1,5	4,4 ± 1,4	12,8 ± 7,6 <sup>**</sup>	7,1 ± 2,8 <sup>**</sup>
<b>Adrénaline (pmol/L)</b>	222 ± 137	173 ± 111	301 ± 287	172 ± 131
<b>Noradrénaline (pmol/L)</b>	2930 ± 1448	1740 ± 542 <sup>\$\$</sup>	3701 ± 1096	2063 ± 576 <sup>\$\$</sup>
<b>Cortisol (nmol/L)</b>	337 ± 116	298 ± 90	340 ± 121	403 ± 136

**Tableau 16- Variables hormonales lors du test cold pressor.**

*\$\$ différence significative entre immersion et récupération  $p < 0,01$ .*

*\*\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,01$ .*

### Effets du test d'immersion en eau froide au sein de chaque groupe

L'immersion de la main en eau froide s'accompagne dans le groupe des sujets témoins d'élévations significatives des valeurs de PAS ( $p < 0,04$ ), PAD ( $p < 0,006$ ), de l'indice  $\alpha$  ( $p < 0,008$ ), et de la noradrénaline ( $p < 0,005$ ). Ces mêmes observations sont retrouvées pour le groupe des trisomiques sans qu'il n'existe pour eux de modification de l'indice  $\alpha$ .

### Interprétation des résultats - discussion

L'immersion de la main dans une eau refroidie à 4°C, est un test utilisé pour activer les fibres nerveuses afférentes thermoalgiques et les fibres efférentes sympathiques vasoconstrictives qui empruntent le faisceau spinothalamique (Hilz et Dutsch 2006). Cette activation doit, sous l'effet de l'immersion induire une élévation de la fréquence cardiaque mais surtout une élévation de la pression artérielle et en particulier de la pression artérielle systolique (Cevese et al. 2001). L'absence d'augmentation de la tension artérielle systolique sur le bras controlatéral, après une minute d'immersion de la main dans l'eau froide, est considérée comme anormale.

Dans notre étude, les valeurs de FC des sujets contrôles comme celles des sujets trisomiques 21 sont majorées par l'immersion mais les différences avec le temps de récupération ne sont pas significatives.

Sous l'effet de l'immersion, il n'est observé aucune augmentation significative de la bande spectrale LF. L'expression de la bande HF diminue très sensiblement en immersion mais non significativement dans les deux groupes, sans qu'il n'y ait de différence entre trisomiques 21 et contrôles. En conséquence, le rapport LF/HF s'élève, même si ce n'est que de manière non significative, évoquant une possible prédominance du système sympathique. Dans ce cadre, Ducla-Soares et al. (2007) observaient ces mêmes adaptations avec une augmentation significative de la bande spectrale LF et du rapport LF/HF sans toutefois observer de changement significatif de la bande HF, lors de ce même test.

En réponse au stress physiologique provoqué par le cold pressor test, le SNA stimule l'activité  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergique sympathique et inhibe le tonus parasympathique (Frey et al. 1980). Les neurotransmetteurs sécrétés agissent au niveau des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques situés respectivement dans les veines de la main immergée et dans le cœur. Leur action se

traduit par une vasoconstriction locale au niveau du segment immergé ainsi que par une augmentation de la FC. Nous observons effectivement cette adaptation dans nos deux groupes qui présentent bien une élévation significative des concentrations de noradrénaline avec l'immersion.

De plus, la stimulation induite par le cold pressor test donne lieu à la mise en route des mécanismes de thermorégulation reflexe visant à diminuer la déperdition de chaleur. En effet, une exposition au froid représente un stimulus provoquant la réduction de la circulation sanguine dans le système périphérique du membre concerné, rendue possible par une vasoconstriction réflexe périphérique au niveau de la peau (Heistad et Abboud 1974). Il y a alors une redistribution du volume sanguin vers les viscères et, de fait la pression sanguine augmente. Le cœur doit s'adapter à cette hypertension. Le baroréflexe est donc activé, donnant lieu à une augmentation de la FC. Tant que la phase d'immersion se poursuit, la stimulation des barorécepteurs tend à ramener la valeur de FC vers la valeur mesurée préalablement à la stimulation. Cette réaction survient généralement au cours de la première minute du test (Frey et al. 1980). Ces mêmes auteurs observaient alors que l'activité  $\beta$ -adrénergique sympathique était diminuée alors que l'activité  $\alpha$ -adrénergique sympathique provoquait une vasoconstriction et une augmentation de la pression sanguine.

Il semblerait selon Ducla-Soares et al. (2007) que l'adaptation majeure du cold pressor test soit observée par la mesure de la pression systolique, qui de notre côté, est significativement modifiée. En effet, dans les deux groupes, avec l'immersion il y a une élévation nette et significative de la PAS ( $p < 0,04$ ) et de la PAD ( $p < 0.006$ ), confirmant que l'ensemble des sujets répondent correctement au niveau tensionnel. De plus, nos résultats montrent une différence significative sur les indices spectraux de VTA avec des valeurs de  $LF_{VTA}$  un rapport  $LF/HF_{VTA}$  significativement majorés pour les trisomiques comparés aux contrôles. Ces observations sont similaires à celles de Fernhall et Otterstetter (2003) qui rapportent ces

mêmes adaptations, et qui les mettent en lien avec une activité sympathique vasculaire qui serait majorée chez les trisomiques 21. Cette adaptation pourrait être le témoin, d'une altération de la sensibilité baroréflexe, et donc d'une moindre sensibilité des récepteurs adrénergiques vasculaires lors de l'exposition au froid, chez les trisomiques 21. L'indice de sensibilité baroréflexe significativement plus faible chez nos trisomiques 21 semblent confirmer cette altération, d'autant plus que si l'on observe la cinétique de récupération des sujets contrôles, ces derniers présentent une diminution significative de l'indice  $\alpha$  ( $p < 0,008$ ) quand les trisomiques n'ajustent pas du tout cet indice (NS).

Par ailleurs, on remarque chez les trisomiques 21, une concentration d'ACTH significativement supérieure à celle des contrôles lors de la phase d'immersion et, qui perdure encore après 15 minutes de récupération. Cette élévation ne s'accompagne pas simultanément de modification des concentrations des catécholamines, et nous pouvons donc supposer que pour les trisomiques, il ne semble donc pas exister une stimulation franche et objectivable de l'activité des neurones adrénergiques et noradrénergiques, alors même que l'activation de l'axe corticotrope est effective. Celle-ci serait le témoin d'un stress très probablement d'origine psychologique, car effectivement les trisomiques étaient très réticents à plonger leur main dans une bassine de glace, et dans ce test il a très souvent fallu maintenir fortement les bras des participants, pour que leur main soit effectivement bien immergée. La douleur exprimée par les sujets lorsqu'ils plongent la main dans l'eau froide constitue un désagrément majeur.

↳ En conclusion, on peut donc retenir que le cold pressor test permet de constater une adaptation sympathique réelle chez les trisomiques mais que celle-ci est associée à une sensibilité baroréflexe altérée et à un stress psychologique majeur.

### VI.3.3. Test d'orthostatisme

Lors du test d'orthostatisme, aucun des indices de VFC ne diffère entre le groupe contrôle et trisomique, seules les différences sont significatives entre les deux positions.

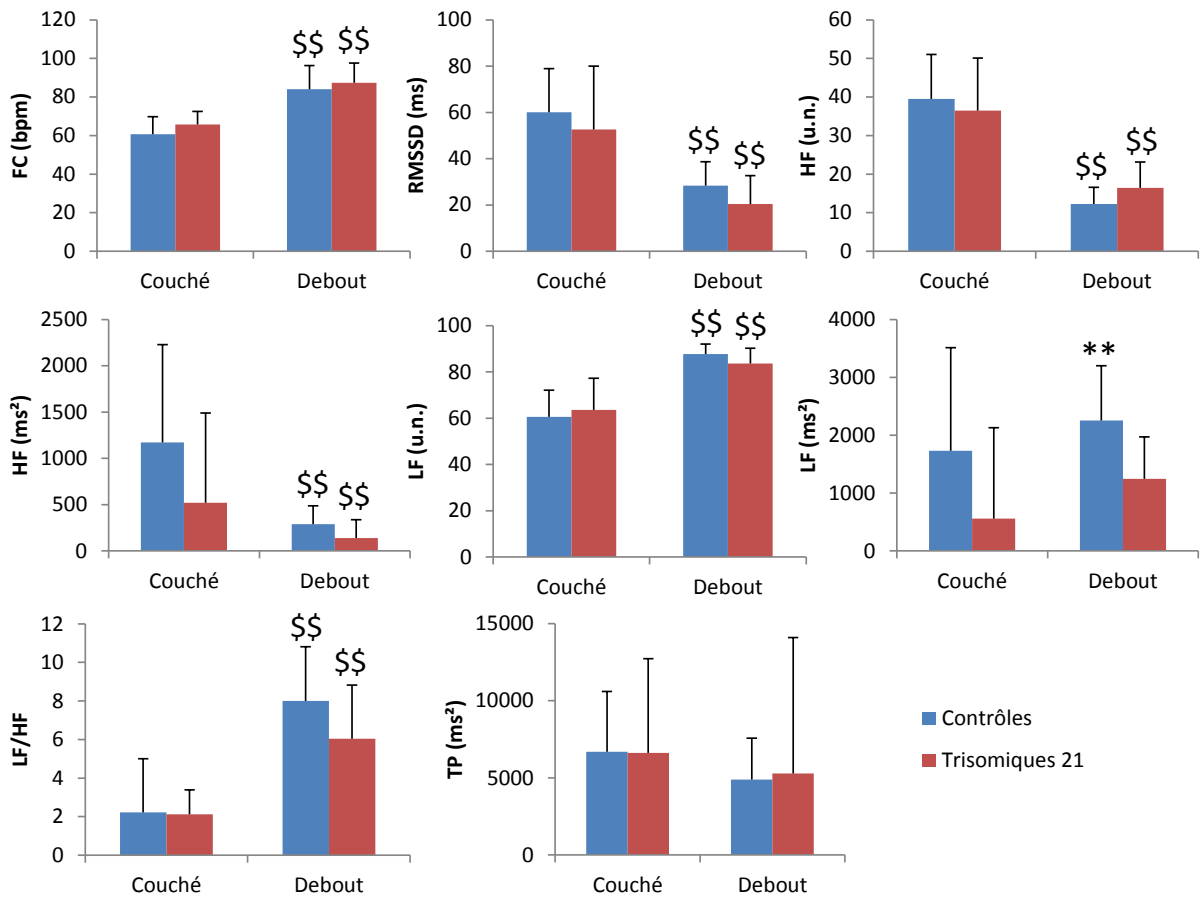


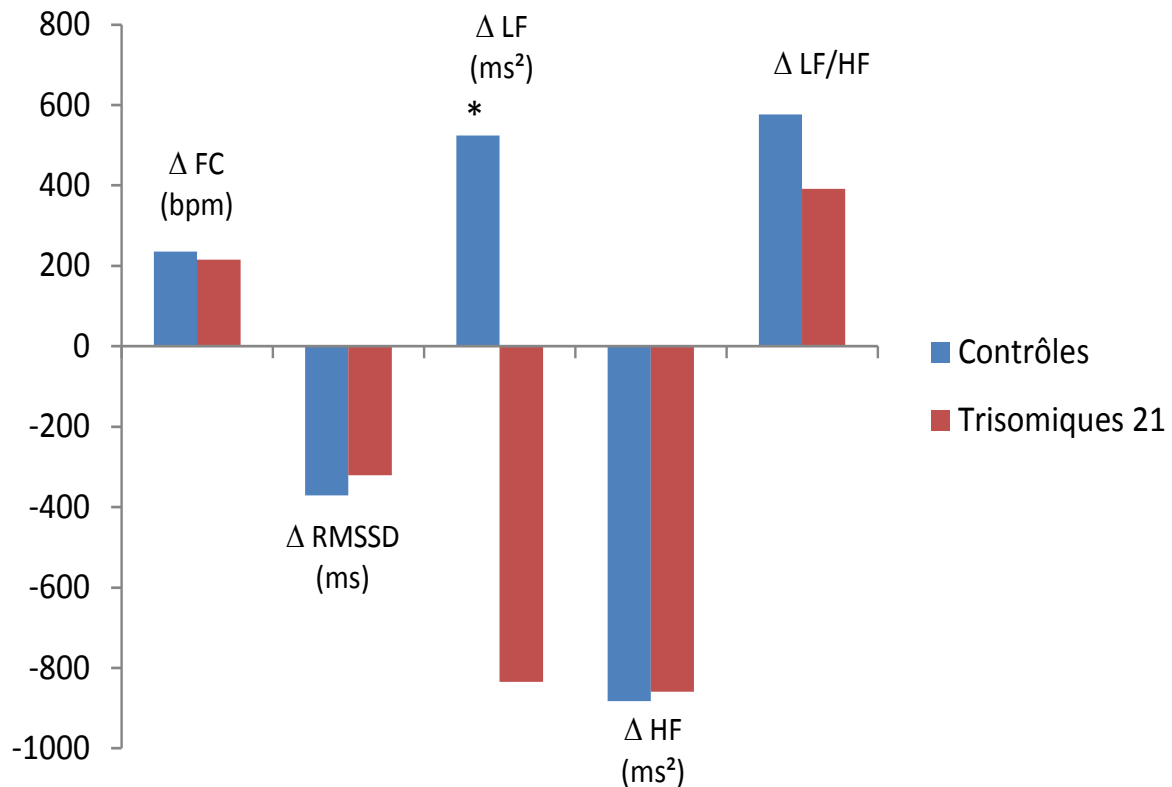
Figure 45- Indices de VFC lors du test d'orthostatisme.

FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; LF= basses fréquences; HF= hautes fréquences; u.n.= unités normalisées; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; TP= puissance totale.

\$\$ différence significative entre immersion et récupération  $p < 0,01$ .

\*\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,01$ .

Sous l'effet du redressement, les sujets contrôles présentent un delta de LF significativement supérieurs aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Figure 46).



**Figure 46- Delta des indices de VFC lors du test d'orthostatisme.**

*FC= fréquence cardiaque; RMSSD= racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs; LF= basses fréquences; HF= hautes fréquences; LF/HF= rapport basses/hautes fréquences; Δ= delta debout-couché.*

*FC et RMSSD ont été multipliés par 10 et le rapport LF/HF par 100 sur cette figure afin de les rendre lisibles sur cette figure.*

*\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles  $p < 0,05$ .*

Que ce soit en position couchée ou debout, les sujets contrôles présentent une PAS significativement supérieure aux trisomiques 21 ( $p < 0,05$  ; Tableau 17).

L'indice de sensibilité baroréflexe ne diffère pas significativement entre les 2 groupes, mais reste toujours supérieur dans le groupe contrôle (Tableau 17).

	CONT		Tq21	
	Couché	Debout	Couché	Debout
<b>PAS (mm Hg)</b>	121 ± 11	117 ± 11	104 ± 31*	97 ± 29*
<b>PAD (mm Hg)</b>	69 ± 6	72 ± 8	70 ± 4	70 ± 8
<b>LF<sub>VTA</sub> (mm Hg<sup>2</sup>)</b>	10 ± 8	10 ± 5	8 ± 5	12 ± 13
<b>LF/HF<sub>VTA</sub></b>	0,70 ± 0,44	0,41 ± 0,23	0,50 ± 0,25	0,58 ± 0,51
<b>α<sub>LF</sub> (mm Hg/ms<sup>2</sup>)</b>	19,74 ± 13,57	15,85 ± 5,85	14,97 ± 5,66	10,25 ± 6,72

Tableau 17- Valeurs de PA, indices de VTA et indice de sensibilité baroréflexe lors du test d'orthostatisme.

PAS= pression artérielle systolique; PAD= pression artérielle diastolique; LF<sub>VTA</sub>= basses fréquences au niveau vasculaire; LF/HF<sub>VTA</sub>= rapport basses/hautes fréquences au niveau vasculaire; α<sub>LF</sub>= indice de sensibilité baroréflexe.

\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles p<0,05.

La concentration d'ACTH est significativement inférieure chez les sujets contrôles comparée aux trisomiques 21 en position couchée (p<0,01 ; Tableau 18). Sous l'effet du redressement, les concentrations d'ACTH et de cortisol des contrôles sont significativement inférieures à celles des trisomiques 21 (p<0,05 ; Tableau 18).

	CONT		Tq21	
	Couché	Debout	Couché	Debout
<b>ACTH (pmol/L)</b>	4,4 ± 1,4	4,9 ± 1,7	7,1 ± 2,8**	9,0 ± 5,3*
<b>Adrénaline (pmol/L)</b>	173 ± 111	254 ± 172	172 ± 131	192 ± 138
<b>Noradrénaline (pmol/L)</b>	1740 ± 542	2361 ± 579 <sup>§</sup>	2063 ± 576	2689 ± 470 <sup>§</sup>
<b>Cortisol (nmol/L)</b>	298 ± 90	279 ± 77	403 ± 136	379 ± 131*

Tableau 18- Variables hormonales lors du test d'orthostatisme.

§ différence significative entre immersion et récupération p<0,05.

\* différence significative entre trisomiques 21 et sujets contrôles p<0,05 ; \*\* p<0,01.

Lors du redressement, les LF<sub>VTA</sub> sont positivement corrélées à la PAS chez les sujets contrôles, mais ne le sont pas chez les trisomiques 21 ; et l'indice de sensibilité baroréflexe des sujets contrôles est positivement corrélé aux intervalles R-R et négativement corrélé à la FC, corrélations non retrouvées chez les trisomiques 21 (Figures 47 et 48).



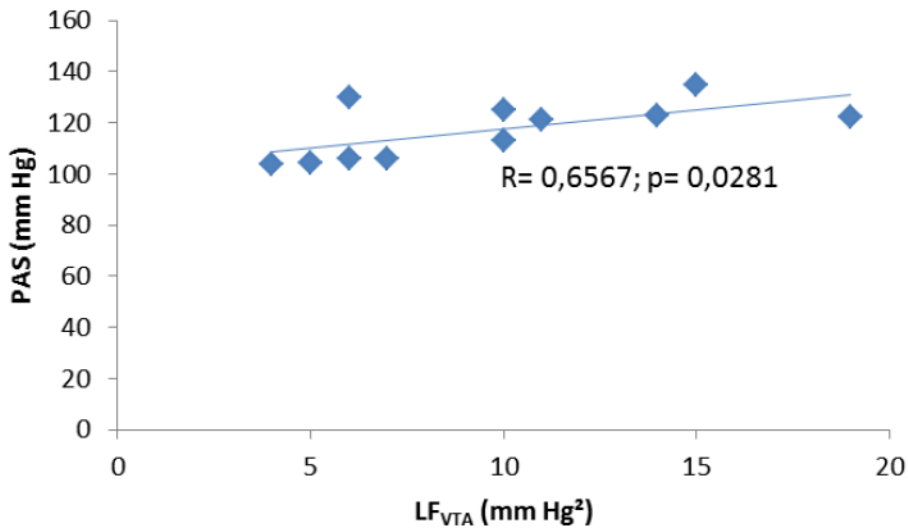


Figure 47- Corrélations entre les LF<sub>VTA</sub> et la PAS chez les sujets contrôles, lors du redressement. LF<sub>VTA</sub>= basses fréquences de la variabilité tensionnelle; PAS= pression artérielle systolique.

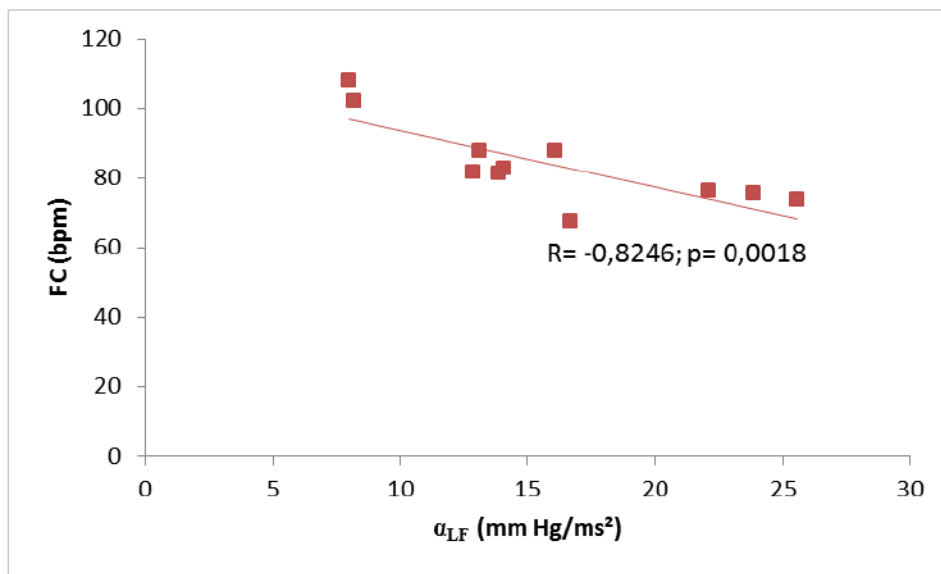


Figure 48- Corrélations entre l'indice de sensibilité baroréflexe et la FC, lors du redressement chez les sujets contrôles.

FC= fréquence cardiaque;  $\alpha_{LF}$ = indice de sensibilité baroréflexe.

### Effets du test d'orthostatisme au sein de chaque groupe

Sous l'effet du redressement, les sujets contrôles comme les sujets trisomiques montrent des différences significatives pour les FC, pour les variables de VFC et de VTA ( $p < 0,01$ ). Au

niveau hormonal, seules les concentrations de noradrénaline sont significativement augmentées en position debout (CONT :  $p < 0,04$  et T21 : 0,01).

### Interprétation des résultats - discussion

Au cours du tilt test, nous avons pu observer lors du redressement, que la PA systolique n'est pas modifiée (chute inférieure à 10 mmHg) alors que la diastolique augmente. L'activité vagale diminue mais l'activité parasympathique est accrue dans les muscles. Les résistances périphériques et le tonus veineux augmentent. Chez le sujet normal, la mise en orthostatisme détermine une tachycardie maximale vers le 15<sup>ème</sup> battement puis une bradycardie vers le 30<sup>ème</sup> battement.

Nos résultats montrent pour les deux groupes qu'il existe effectivement sous l'effet du redressement des adaptations majeures et significatives qui ont bien lieu et qui permettent à chaque sujet de s'adapter au stress orthostatique. Nous pouvons attribuer ces adaptations au fait que la mise en position debout entraîne un stress physiologique, face auquel l'organisme répond par diverses adaptations: une élévation de la FC, une redistribution du sang du haut du corps vers les membres inférieurs avec une diminution du retour veineux et donc une diminution du diamètre du ventricule gauche. Ce sont les barorécepteurs, zones sensibles vasculaires sino-carotidiennes et aortiques qui se retrouvent alors stimulées (Rowell 1984). Il s'agit de récepteurs sensibles aux variations de pression, et leur excitation stimule le centre vasomoteur, entraînant une sécrétion de catécholamines. Par conséquent, la force de contraction du myocarde augmente, et une accélération de la fréquence cardiaque est alors observée (Benditt et al. 1996). Ce système permet une adaptation rapide à une baisse de la pression sanguine (Rickards et Newman 2003). La diminution significative des HF (u.n.), tout comme la diminution significative du RMSSD sont des indices de modulation du tonus parasympathique confirmant ici une diminution de son activité. La conjugaison de l'ensemble

de ces facteurs permet d'expliquer la diminution significative de la durée de l'intervalle R-R que nous pouvons associer à une augmentation significative de la fréquence cardiaque par effet miroir. Suite à ces adaptations, les mécanorécepteurs transmettent les nouveaux ajustements au centre vasomoteur, permettant normalement une redistribution sanguine homogène et adéquate.

Si effectivement les sujets de cette étude s'adaptent donc tous correctement au test orthostatique, il est à noter que les ajustements de ces variables se font avec des amplitudes qui peuvent être bien différentes entre les deux groupes. Ainsi, chez les trisomiques 21, si la bande spectrale HF ( $ms^2$ ), reflet de l'activité parasympathique sont significativement modifiées sous l'effet du redressement dans un sens de variation approprié pour s'adapter au stress orthostatique, l'expression de la bande spectrale LF ( $ms^2$ ) reflet du tonus sympathique, montre une adaptation totalement inverse à celle des témoins et à ce qui est classiquement attendu (Figure 46).

Ce type de résultats avec des amplitudes moindres chez les trisomiques 21 avait déjà été rapportés (Fernhall et Otterstetter 2003; Baynard et al. 2004; Fernhall et al. 2005a; Iellamo et al. 2005). Dans ces travaux, la fonction autonome cardiaque des trisomiques est toujours altérée non pas franchement au repos (Baynard et al. 2004) mais **toujours** sous l'effet du redressement avec :

- une activation sympathique très émoussée,
- un frein vagal insuffisamment levé.
- La conséquence est un delta de FC toujours moindre pour les trisomiques lorsqu'on les fait passer de la position couchée à la position debout.

Ce résultat qui montre d'ores et déjà, une difficulté des trisomiques à s'adapter à l'orthostatisme est associé à des réponses tensionnelles qui sont toujours plus basses, surtout

pour la pression artérielle systolique et, l'indice de sensibilité baroréflexe qui est lui aussi toujours inférieur dans ce groupe, en position couchée comme en position debout. Lors du redressement, les  $LF_{VTA}$  sont positivement corrélées à la PAS chez les sujets contrôles, mais ne le sont pas chez les trisomiques 21 ; et l'indice de sensibilité baroréflexe des sujets contrôles est positivement corrélé aux intervalles R-R et négativement corrélé à la FC mais ne l'est pas chez les trisomiques. Il semble donc bien encore que soit révélée ici une sensibilité baroréflexe altérée chez les trisomiques 21.

Iellamo et al. (2005) ont évoqué que ce soit une possible anomalie de croissance et de maturation du SNA qui soit à l'origine de ces réponses inappropriées. Ces défauts conduiraient à des pertes neuronales, des lésions dendritiques et des troubles de la transmission synaptique, l'ensemble pouvant expliquer certains dysfonctionnements au niveau central et au niveau du tronc cérébral, et comme étant le résultat des anomalies génétiques induites par le chromosome surnuméraire.

Agiovlasitis et al. (2010) qui ont aussi rapporté des résultats similaires, ont proposé que ce soit un réajustement de la sensibilité baroréflexe vers de plus basses pressions ou une diminution de l'activité afférente des chémorécepteurs qui puissent entraîner une influence sur ces dysrégulations autonomiques. Ce dysfonctionnement de la régulation autonome à visée cardiaque au cours du test d'orthostatisme, serait par ailleurs en lien avec l'incompétence chronotrope observé chez les trisomiques 21 (Iellamo et al. 2005).

Enfin, nous pouvons remarquer que les trisomiques 21 présentent des concentrations d'ACTH toujours supérieures aux sujets contrôles et une cortisolémie majorée lors du redressement. Ces sécrétions élevées d'ACTH et de cortisol, alors même qu'adrénaline et noradrénaline ne sont pas différentes des adaptations observées chez les témoins, témoignent de l'existence d'un stress qui là encore est probablement d'origine psychologique puisque ces élévations s'expriment dès la position couchée, c'est-à-dire dès que l'on sangle le sujet sur la

table basculante motorisée. Dans la littérature, ces adaptations de l'axe corticotrope n'ont jamais été rapportées chez des trisomiques 21 après un test orthostatique. Nous ne pouvons donc qu'émettre cette hypothèse pour expliquer ces modifications de ces hormones, et c'est donc celle en lien avec la situation expérimentale qui est la plus probable pour expliquer cette différence avec les contrôles.

↳ Au final, sous l'effet de ce test de stimulation, les trisomiques cumulent donc une hypotension, une FC basse et une sensibilité baroréflexe émoussée qui supportent un diagnostic de dysautonomie.

## VII. Liens entre les résultats obtenus sur les épreuves d'effort et les tests de stimulation du SNA, dans la limitation à l'effort et/ou l'apparition de la fatigue chez les trisomiques

Selon les critères d'Ewing et al. (1980) on retient le diagnostic de dysautonomie si deux tests de stimulation du SNA au moins sont perturbés. Au regard des résultats obtenus par les jeunes trisomiques sur les 3 évaluations du SNA, le constat d'une sensibilité baroréflexe altérée associée à des réponses inappropriées aux différents stress est donc en faveur d'une dysautonomie chez les trisomiques 21. Même **au repos**, les signaux de FC et de PA qui varient normalement en permanence sous l'influence modulatrice du SNA montrent dans ce groupe des valeurs émoussées. **Lors des tests**, les variations de FC et de PA présentent normalement des variations en fonction de l'activité motrice, de la posture et des émotions, et décrivent des oscillations de périodes et de déterminismes différents. Mais une fois encore, chez les trisomiques, même si certaines adaptations suivent une cinétique classique, celle-ci est bien moins ample, et par ailleurs associée à des sécrétions hormonales d'ACTH et de cortisol élevées, supposant l'existence d'un stress psychologique caractéristique de cette population qui face à chaque situation nouvelle se retrouve en difficultés.

De fait, ces sécrétions hormonales *via* l'axe corticotrope, place l'organisme du jeune trisomique dans un état d'alarme, de résistance puis d'épuisement (Selye 1976).

Cet état de stress peut apparaître aussi bien dans des tâches à visée plutôt cognitive (Brandenberger et al. 1980) ou ayant une composante énergétique (Brandenberger 1985). Dans ces travaux, il est montré que le cortisol est un indicateur très sensible du degré d'implication nécessaire pour maîtriser une tâche cognitive : les sujets qui effectuent plus d'erreurs présentent des sécrétions de cortisol plus importantes, et les augmentations des sécrétions sont encore davantage majorées quand le sujet doit accroître et restructurer ses

ressources attentionnelles pour faire face aux perturbations de la tâche. Il est certain que durant toutes les explorations faites au laboratoire, les jeunes trisomiques qui ont participé au protocole, étaient particulièrement ‘poussés’ - ‘stimulés’ pour réussir ce qui leur était demandé, que ce soit lors des tests de SNA, ou lors des épreuves d’effort. Si pour nous, ces stimulations correspondent à des encouragements, il est possible que pour eux, ces stimulations soient plutôt vécues comme des stimulations bruyantes et fatigantes. Les études sur l’exercice physique en tant que ‘stress complexe’ comme le décrit Brandenberger, entraîne d’importantes altérations de l’homéostasie, et sollicite de nombreux ajustements endocrinien, cardio-vasculaire, respiratoire et circulatoire. Les résultats des travaux réalisés en laboratoire montrent cependant que l’élévation du cortisol est perceptible à 55% du  $VO_{2max}$ , voire à 25% du  $VO_{2max}$  si la durée d’effort est au moins de 60 minutes ou plus, mais même sur des efforts plus courts (20 min) mais plus intenses (75%  $VO_{2max}$ ) la réponse de sécrétion du cortisol est manifeste et plus rapide (Brandenberger et al. 1984).

Cependant, si le cortisol semble représenter une première limite, Draheim et al. (2002) ont aussi rapporté qu’il existait un lien entre hyper-insulinémie, tension artérielle basse et dysautonomie chez les trisomiques 21. Si paradoxalement, la dysautonomie protège les trisomiques 21 d’une tension artérielle trop élevée (Brattstrom et al. 1987), préservant ainsi l’endothélium vasculaire de lésions et d’athérosclérose, l’absence ou l’altération d’adaptation tensionnelle face à un stress de stimulation ou durant un effort présente des désavantages majeurs pour faire face aux diverses contraintes.

**Ces sécrétions hormonales pourraient donc représenter pour les trisomiques 21 une des premières sources de fatigue et de limitation à poursuivre des efforts plus longs.**

Par ailleurs, la réponse de FC plus basse à l’effort lors d’un exercice aérobic, identifiée comme la raison essentielle d’une plus faible capacité d’exercice chez les trisomiques 21, et

associée aux altérations du contrôle autonome cardiaque constituent ensembles des facteurs de limitation à l'effort (Fernhall et al. 1996; Fernhall et Pitetti 2001; Fernhall et Otterstetter 2003; Guerra et al. 2003; Baynard et al. 2004; Fernhall et al. 2005a; Iellamo et al. 2005; Mendonca et al. 2010; Mendonca et al. 2011a; Mendonca et al. 2011b).

Le lien entre réponses aux tests de stimulation du SNA et exercice physique a ainsi été proposé chez les trisomiques 21 : la FC qui n'augmente pas suffisamment sur le test orthostatique pourrait en partie expliquer la moindre  $FC_{pic}$  d'exercice et la plus faible capacité d'exercice, car l'élévation classique de la FC est due à une double régulation *(i)* sympatho-vagale d'une part et *(ii)* par le baroréflexe d'autre part, et si effectivement le frein vagal n'est qu'insuffisamment levé, c'est surtout l'activation sympathique très émoussée qui empêche alors au cœur d'être accéléré, et donc de répondre correctement à la demande métabolique, **conduisant à l'apparition de fatigue précoce** (Fernhall et al. 1996; Guerra et al. 2003).



## Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Two Subjects with down Syndrome: Continuous Positive Airway Pressure Contribution on Exercise Tolerance

Thomas Leti<sup>1,2,3,4</sup>, Michel Guinot<sup>1,2,3</sup>, Anne Favre-Juvin<sup>1</sup>, Jean-Louis Pepin<sup>1,2,3</sup>, Patrick Levy<sup>1,2,3</sup>,  
Veronique A. Bricout<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>CHU de Grenoble: UF Recherche Exercice; Médecine du Sport et des Activités Physiques & Laboratoire du Sommeil; Grenoble, France; <sup>2</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1042; Grenoble, France; <sup>3</sup>Université J. Fourier, Laboratoire HP2; Grenoble, France; <sup>4</sup>Université J. Fourier, UFR APS; Grenoble, France.  
Email: \*VBrout@chu-grenoble.fr

Received February 17<sup>th</sup>, 2012; revised March 12<sup>th</sup>, 2012; accepted April 28<sup>th</sup>, 2012

### ABSTRACT

In subjects with Down syndrome the obstructive sleep apnea is the cause of many disorders (cognitive and cardiovascular disorders, premature exhaustion, increase of daytime sleepiness). The standard treatment in the obstructive sleep apnea is continuous positive airway pressure, which eliminates the respiratory events, allows recovery of a satisfactory quality of sleep, and suppresses daytime sleepiness and cognitive dysfunction. The aim of this study was to verify the effects of continuous positive airway pressure on aerobic performance, as well as on hormonal and metabolic parameters during exercise, in two young adults with Down syndrome and with obstructive sleep apnea, treated or not, after an interval of 5 years. The main result observed is the beneficial effect on the ability to achieve a longer submaximal exercise with higher intensity in subject receiving the treatment. Obstructive sleep apnea syndrome treatment in people with Down syndrome could improve aerobic capacity and reduce daytime sleepiness.

**Keywords:** Trisomy 21; OSAS; Muscular Exercise; Metabolic Responses; Hormonal Responses

### 1. Introduction

Related to the presence of a chromosome 21 in triplicate, Down syndrome is a congenital aneuploidy whose prevalence is still high. Gene overexpression associated with chromosomal triplication affects almost every system and leads to a numerous phenotypic physical consequences [1].

Some of these abnormalities predispose Down syndrome patient to present obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The prevalence of OSAS is higher in these individuals (30% to 50%) [2] than in the general population. In individuals with Down syndrome, a macroglossia, a decrease in upper airway associated with generalized hypotonia, a high risk of hypothyroidism and obesity, are risks factors for OSAS [2] and also cause a decrease in effort tolerance and an increase in cardiovascular risks.

In general population, sleep apnea can lead to more or less pronounced consequences as those observed on the cardiovascular system (coronary heart disease, arrhyth-

mias, decreased cardiac output and hypertension) [3].

In Down syndrome with OSAS, sleep fragmentation, nocturnal awakenings with nocturia, considerable snoring, morning asthenia, and daytime sleepiness are symptoms more frequently reported than in control subjects [4].

The standard treatment for sleep apnea is continuous positive airway pressure (CPAP) [5]. On a long term basis CPAP eliminates respiratory events, and suppresses daytime sleepiness. Normalization of ventilation suppresses sympathetic discharge at the end of respiratory-related events leading to a reduced rate of catecholamines [6]. CPAP treatment also appears to provide beneficial effects on cardiorespiratory fitness. Several studies have reported similar results: increased  $VO_{2peak}$ , higher  $QR_{peak}$ , improved exercise capacity, reduced sympathetic activity during exercise, increased baroreflex response, and better recovery of the resting HR [7,8].

However, at the present time, there is no data available on any possible links between CPAP set up, aerobic performance and hormonal adaptations to exercise in subjects with Down syndrome. Thus, the aim of this study

\*Corresponding author.

was to explore the long term effects of CPAP treatment on the ability to maintain prolonged muscular exercise by comparing two young men with Down syndrome suffering from OSAS, one of which received CPAP treatment while the other was untreated.

## 2. Methods

During an interval of 5 years (2005 and 2010), two young men with trisomy 21 (age 23/28 years vs. 20/25 years and BMI 24.4/26.2 vs. 24.3/25.5 kg·m<sup>-2</sup>, respectively) were followed during clinical research on the limitations to muscular exercise. Both participants and their representatives were well informed, and then signed a consent form to take part in this study. Each protocol is based on three separate evaluations:

1) A maximal treadmill test (TT). It started at 3 km·h<sup>-1</sup> and 0%, then speed and slope were alternately increased by 1 km·h<sup>-1</sup> or 2% every minute, to reach VO<sub>2max</sub>. Subjects were familiarized before the sessions to be able to reach their maximum. This TT was based on results previously published [9].

2) A submaximal TT divided into 3 levels (30% VO<sub>2max</sub> 10 minutes - 50% VO<sub>2max</sub> 10 minutes - 70% VO<sub>2max</sub> until exhaustion) realized one week after the maximal TT.

During these two TT, measurement of gas exchange was performed using a metabograph (Brainware, Toulon, France). Heart rate was monitored continuously (ECT-WAS2000, Cardioline, Remco, Italy). In addition, a sampling catheter was placed in the fold of the elbow to carry out blood samples at rest, at the end of exercise and during recovery to allow evaluation of metabolic and hormonal variables.

3) A polysomnography was performed, 3 weeks after the submaximal TT, during a night at the hospital, according to international recommendations, to diagnose OSAS [5].

These two Down syndrome patients also took part in regular physical activity in sports clubs, where they regularly participated in adapted sports competitions (**Table 1**).

## 3. Results

The characteristics of these patients are presented in **Table 1**.

An OSAS was diagnosed in these young with Down syndrome following polysomnographic examination in 2005 (**Table 1**). Since diagnosis, the first subject (S.I) has an appropriate device every night and tolerates his treatment, while as the second subject (S.II) did not support the CPAP treatment, and remained untreated for his OSAS.

In S.I, the establishment of CPAP permitted an im-

provement of the total sleep time (335 min vs. 500 min), a reduction of total respiratory events (73.8 to 12.0/h), apnea index (23.7 to 12.0/h) and respiratory micro-awakenings events (43 to 6/h). In comparison, in S.II the absence of treatment led to a sharp rise in the number of total respiratory events (44.7 to 51.4/h), the apnea index (17.5 to 44.0/h) and micro-awakenings events (33 to 47/h).

The comparison between the two maximal TT after a 5 year interval showed (**Table 1**):

1) The maximal oxygen uptake in S.I was 36.0 in 2005 vs. 35.2 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> in 2010 (-2.2%) and for S.II it fell from 30.4 to 28.8 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (-5.3%). The maximal heart rate values (HRmax) were similar for both subjects between the two TT after a 5 year interval.

2) The lactate concentration at 2 minutes post-exercise was significantly higher in S.I in the second TT whereas it remained stable in S.II.

The comparison between the two submaximal TT after an interval of 5 years showed (**Table 2**):

1) The total distance increased between TT 1 and 2 for S.I (+37.5%) while for S.II it decreased (-5.6%).

2) The HR recorded over the two tests overlapped in S.I whereas there was a HR decrease in S.II, when the effort was prolonged and intensified.

3) The values of ventilation are greater in S.I during the second test.

As for the hormonal results, we noted (**Table 2**):

1) The evolution in epinephrine kinetic between the two TT after an interval of 5 years was similar in S.II. For S.I the elevation of plasma epinephrine which existed at the first submaximal TT is no longer found 5 years later. The norepinephrine kinetic was also similar between the two TT, but with a lower amplitude in S.II.

2) A significant increase in cortisol concentration was found for S.I in the second submaximal TT, a result not observed in S.II.

## 4. Discussion

Individuals with Down syndrome exhibit a combination of factors predisposing them to develop more frequently an OSAS [2]. However, the consequences of OSAS on exercise capacity in subjects with intellectual disability have never been published in the literature. To our knowledge, this is the first time that are reported the effects of CPAP treatment on the ability of persons with Down syndrome to perform long muscular effort and on the metabolic and hormonal adaptations during those tests.

In this work, the results obtained after a 5 year interval showed that under the influence of CPAP treatment, it may exist in S.I, who is under treatment, a significant

**Table 1. Subjects characteristics, maximal treadmill test and polysomnography results.**

	S.I			S.II		
	S.I (1)	S.I (2)	Variations	S.II (1)	S.II (2)	Variations
Age (y)	23	28	+5 ans	20	25	+5 ans
Height (cm)	159	159	/	153	153	/
Weight (kg)	62.0	66.1	+6.6%	57.0	59.7	+4.8%
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	24.4	26.2	+7.2%	24.3	25.5	+5.0%
Fat mass (%)	22.9	22.3	-0.6%	16.8	18.5	+1.7%
Lean mass (%)	77.1	77.7	+0.6%	83.2	81.5	-1.7%
Sports (h/week)	2.0	3.0	+1 hour	2.5	4.0	+1.5 hour
HR <sub>rest</sub> (bpm)	64	63	-1 bpm	69	71	+2 bpm
SAP <sub>rest</sub> (mmHg)	130	135	+3.8%	110	105	-4.5%
Maximal HR (bpm)	183	183	/	164	160	-4 bpm
VO <sub>2max</sub> (mL·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	36.0	35.2	-2.2%	30.4	28.8	-5.3%
VE (L·min <sup>-1</sup> )	64.8	93.0	+43.6%	60.8	54.6	-10.2%
VE/VO <sub>2</sub>	29.2	40.4	+38.4%	35.1	31.7	-9.7%
RF (cycles/min)	39.8	48.8	+22.6%	42.8	35.3	-17.5%
VE/RF	1.6	1.9	+18.7%	1.4	1.5	+7.1%
RER	1.07	1.32	+23.4%	1.02	0.99	-2.9%
Blood lactate Rec +2' (mmol·L <sup>-1</sup> )	4.4	10.6	+141%	7.0	7.3	+3.6%
Total sleep time (min)	335	500	+49%	289	348	+20%
Total respiratory events (event/h)	73.8	12.0	-83.7%	44.7	51.4	+15%
Apnea index (event/h)	23.7	12.0	-49.4%	17.5	44.0	+151.4%
Micro-awakenings events (event/h)	43	6	-86%	33	47	42%

S.I: subject 1, S.II: subject 2, (1): first TT in 2005, (2): second TT in 2010, BMI: body mass index, Resting HR: resting heart rate (beats/minute), Resting SAP: resting systolic arterial pressure (mmHg), VO<sub>2max</sub>: maximal oxygen uptake (mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>), VE: ventilation (L·min<sup>-1</sup>), RF: respiratory frequency, RER: respiratory exchange ratio, Blood lactate Rec + 2': blood lactate concentration (mmol·L<sup>-1</sup>), 2' after TT stop.

**Table 2. Cardio-respiratory and hormonal results during the submaximal treadmill tests (1) and (2) after an interval of 5 years.**

	S.I					S.II				
	S.I (1)		S.I (2)		Variations	S.II (1)		S.II (2)		Variations
	Start	End	Start	End		Start	End	Start	End	
Total distance (m)	1456		2002		+37.5%	1667		1573		-5.6%
Ventilation (L/min)	8.1	47.9	14.2	62.6	+30.7%	7.4	60.1	10.1	33.2	-44.7%
Heart rate (bpm)	81	177	98	177	0 bpm	84	167	72	129	-38 bpm
Plasma concentration of epinephrine (pmol/L)	181	439	185	179	-59.2%	328	434	378	545	+25.6%
Plasma concentration of norepinephrine (pmol/L)	1628	4540	2185	4849	+6.8%	3385	3140	4643	4602	+46.6%
Plasma concentration of cortisol (nmol/L)	432	456	412	550	+20.6%	347	434	432	431	-0.7%

S.I (1): subject 1 during submaximal TT 1; S.I (2): subject 1 during submaximal TT 2—S.II (1): subject 2 during submaximal TT 1; S.II (2): subject 2 during submaximal TT 2; Start: beginning of the submaximal TT; End: end of the submaximal TT.

improvement in various OSAS indexes, and in parallel, the results obtained during the maximal and submaximal exercise tests confirmed that the physical condition of the subject S.I, not only did not deteriorate with age, but it was improved for some parameters (*i.e.* aerobic capacity, ventilation).

In S.I, the distance covered during submaximal TT was more important, he was able to walk-run up to the same  $VO_{2max}$  percentages than 5 years before, while maintaining the same heart rate values. On the contrary, in S.II, there was a marked decrease in numerous variables characterizing cardiorespiratory fitness level. In particular, during the third stage of the submaximal test, S.II could not carry on his effort (70%  $VO_{2max}$ ) with the same result than 5 years before: ventilation dropped significantly (-44.7%) and the increase in HR was lesser (167 vs. 129 bpm). These observations are consistent with those reported by other authors concerning the improvement of the aerobic component following the introduction of CPAP treatment in patients with OSAS but without intellectual disability [7,8]. The lack of treatment for OSAS was accompanied by a significant decrease in exercise tolerance, as described herein for subject S.II and confirmed by the results of the study of Guillermo *et al.* [10].

Several hypotheses have been proposed to support these observations. The first suggested that patients receiving CPAP showed better cardiovascular and respiratory adaptations. However, because this one is not systematic in all patients, it does not seem possible to keep the cardiovascular function improvement as the only component of the enhancement of  $VO_{2max}$  [11].

The second hypothesis is relative to the ventilatory responses. Hypoxia, hypercapnia, awakenings, sleep fragmentation and increased inspiratory effort, all of which characterize OSAS, simultaneously contribute to the degradation of cardiovascular and pulmonary functions. Patients with OSAS show a reflex inspiratory effort increase during periods of obstruction [12] and increased ventilation during exercise, which produces an exaggerated sympathetic discharge [12]. The well-known increase in sympathetic tone and catecholamine secretion in patients with OSAS may mediate chronic changes in muscle metabolism (altered use of energy substrates and muscle mitochondrial function). Also, when patients are treated with CPAP, and treatment compliance is respected, ventilation is significantly improved [8]. Furthermore, the sympathetic nervous hyperstimulation is improved, even if it does not completely normalize [13]. It seems likely that these two parameters are actually vectors of improvement in the exercise capacity in OSAS patients with or without Down syndrome.

Moreover, the hormonal changes observed during the

submaximal TT showed two differences. In S.II, plasma catecholamine concentrations were always very high, even at rest, and quite above normal values, reflecting a probable sympathetic overactivity, as mentioned previously in patients with OSAS.

For the subject S.I, the plasma epinephrine concentration rose under the effect of exercise in year 2005, but this was not the case in the second submaximal TT in 2010. This observation, although unconventional with regards to the hormonal changes that occur in healthy subjects, is similar to that observed in subjects with Down syndrome without OSAS during a prolonged exercise [9] that actually seem to slow down their catecholaminergic response to stress. Fernhall *et al.* [14] have linked this inadequate adrenergic response with chronotropic incompetence which is well described in this population. So, a link between chronotropic incompetence and lower exercise capacity, with weakest  $VO_{2max}$  value could reflect the existence of a possible dysautonomia [15].

Moreover, the cortisol concentration during the second submaximal TT showed a clear difference between S.I and S.II. In S.I, the cortisol kinetic measured in 2010, after the implementation of CPAP therapy was the only one among the four to follow a normal trend, with an enhancement when the exercise was prolonged and became intense. Therefore we can assume that there may be a possible pertinent hormonal adaptation, which reflects an increased metabolism demand by a longer and intense effort. This result was not observed in S.II, so we can propose that the adjustments permitted by the elevation of cortisol concentrations (especially on gluconeogenesis and the mobilization of free fatty acids during exercise) did not occur and consequently limited the ability to perform an exercise in this subject [9].

However, several limitations about these results must be done. First, this is a preliminary study which included only two subjects, therefore the observations need to be validated in a larger sample. Secondly, the problems of intellectual disability associated with Down syndrome are among numerous obstacles preventing such studies from taking place. Here, these two subjects have done without difficulty the submaximal TT, including clearly the instructions. Nevertheless, it would have been interesting to evaluate quality of sleep with the Epworth scale, but, this scale has not been validated in persons with intellectual disability.

## 5. Conclusion

In subjects with Down syndrome, sleep apnea syndrome is frequent and the link with lowered exercise capacity might partly be explained by the anomalies found in one

hand in OSAS and secondly, by gene overdose linked to the supernumerary chromosome 21. Treatment of OSAS by CPAP might show a significant improvement in sub-maximal exercise capacity in individuals with Down syndrome. Nevertheless, these results must be confirmed on a larger sample.

## 6. Acknowledgements

This study was supported by Lejeune Foundation (Paris, France). The authors have no conflict of interest to declare.

## REFERENCES

- [1] C. Finesilver, "A New Age for Childhood Diseases. Down Syndrome," *Registered Nurse*, Vol. 65, No. 11, 2002, pp. 43-48.
- [2] J. de Miguel-Diez, J. R. Villa-Asensi and J. L. Alvarez-Sala, "Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Children with Down Syndrome: Polygraphic Findings in 108 Children," *Sleep*, Vol. 26, No. 8, 2003, pp. 1006-1009.
- [3] J. D. Lattimore, D. S. Celemajer and I. Wilcox, "Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease," *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 41, No. 9, 2003, pp. 1429-1437. doi:10.1016/S0735-1097(03)00184-0
- [4] M. S. Trois, G. T. Capone, J. A. Lutz, M. C. Melendres, A. R. Schwartz, N. A. Collop and C. L. Marcus, "Obstructive Sleep Apnea in Adults with Down Syndrome," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 5, No. 4, 2009, pp. 317-323.
- [5] L. J. Epstein, *et al.*, "Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-Term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 5, No. 3, 2009, pp. 263-276.
- [6] K. Narkiewicz, M. Kato, B. G. Phillips, C. A. Pesek, D. E. Davison and V. K. Somers, "Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Decreases Daytime Sympathetic Traffic in Obstructive Sleep Apnea," *Circulation*, Vol. 100, No. 23, 1999, pp. 2332-2335.
- [7] M. T. Maeder, P. Ammann, T. Munzer, O. D. Schoch, W. Korte, C. Humy, J. Myers and H. Rickli, "Continuous Positive Airway Pressure Improves Exercise Capacity and Heart Rate Recovery in Obstructive Sleep Apnea," *International Journal of Cardiology*, Vol. 132, No. 1, 2009, pp. 75-83. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.040
- [8] O. Taguchi, W. Hida, S. Okabe, S. Ebihara, H. Ogawa, Y. Kikuchi and K. Shirato, "Improvement of Exercise Performance with Short-Term Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea," *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, Vol. 183, No. 1, 1997, pp. 45-53. doi:10.1620/tjem.183.45
- [9] V. A. Bricout, M. Guinot, P. Faure, P. Flore, Y. Eberhard, P. Garnier and A. F. Juvin, "Are Hormonal Responses to Exercise in Young Men with Down's Syndrome Related to Reduced Endurance Performance?" *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 20, No. 5, 2008, pp. 558-565. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01695.x
- [10] L. Q. Guillermo, T. J. Gal and E. A. Mair, "Does Obstructive Sleep Apnea Affect Aerobic Fitness?" *The Annals of Otolaryngology and Laryngology*, Vol. 115, No. 10, 2006, pp. 715-720.
- [11] A. Aron, D. Zedalis, J. M. Gregg, F. C. Gwazdauskas and W. G. Herbert, "Potential Clinical Use of Cardiopulmonary Exercise Testing in Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome," *International Journal of Cardiology*, Vol. 132, No. 2, 2009, pp. 176-186. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.014
- [12] J. T. Carlson, J. Hedner, M. Elam, H. Ejinell, J. Sellgren and B.G. Wallin, "Augmented Resting Sympathetic Activity in Awake Patients with Obstructive Sleep Apnea," *Chest*, Vol. 103, No. 6, 1993, pp. 1763-1768. doi:10.1378/chest.103.6.1763
- [13] V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary and F. M. Abboud, "Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea," *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 96, No. 4, 1995, pp. 1897-1904. doi:10.1172/JCI118235
- [14] B. Fernhall, T. Baynard, S. R. Collier, A. Figueroa, S. Gouloupoulou, G. H. Kamimori and K. H. Pitetti, "Catecholamine Response to Maximal Exercise in Persons with Down Syndrome," *The American Journal of Cardiology*, Vol. 103, No. 5, 2009, pp. 724-726. doi:10.1016/j.amjcard.2008.10.036
- [15] A. Figueroa, S. R. Collier, T. Baynard, I. Giannopoulou, S. Gouloupoulou and B. Fernhall, "Impaired Vagal Modulation of Heart Rate in Individuals with Down Syndrome," *Clinical Autonomic Research*, Vol. 15, No. 1, 2005, pp. 45-50. doi:10.1007/s10286-005-0235-1

# CHAPITRE IV

## SYNTHESE

---

La quantification des tonus sympathique et parasympathique du SNA impliqués dans les adaptations aiguës de fréquence cardiaque et de pression artérielle durant différents types de stress a été réalisée dans ce travail de thèse. La variabilité des signaux biologiques, communément du signal de fréquence cardiaque est maintenant utilisée depuis près de 50 ans, puisque les premiers comptes-rendus datant de 1965 ont permis de démontrer que l'absence de variabilité du rythme cardiaque chez les fœtus était de pronostic clinique défavorable (Hon et Lee 1965). De fait, on sait maintenant que toute diminution de variabilité de fréquence cardiaque est en lien avec une altération du contrôle autonome ou à une neuropathie autonome. De plus, l'utilisation des dispositifs d'enregistrement portables de la FC a constitué une avancée majeure dans les protocoles de recherche, permettant de disposer rapidement d'informations cliniques.

Ce travail nous a permis d'apporter un éclairage supplémentaire, quant à l'utilisation de la VFC dans des situations ayant pour objectifs de provoquer une mise en jeu du système nerveux autonome, afin de répondre aux stress imposés. Nous avons pour finalité de vérifier, comment ont lieu les adaptations du SNA chez différents sujets et dans diverses situations. L'originalité proposée dans nos études est centrée sur la mise en évidence d'un possible lien entre adaptations du SNA et apparition d'état de fatigue ou de limitation à l'effort.

### **Au final de ce travail plusieurs questions émergent donc.**

#### **La VFC, un outil d'utilisation aisée et pertinent ?**

L'utilisation du cardiofréquencemètre comme dispositif d'enregistrement des intervalles R-R, est un moyen simple à mettre en œuvre, que ce soit dans un contexte clinique ou pratique. La facilité de mise en place du matériel, sa bonne tolérance par les sujets et son maniement aisé en font un outil idéal pour l'enregistrement de la fréquence cardiaque sur des périodes

pouvant aller jusqu'à plusieurs heures, comme lors de la nuit. Sa commodité s'est avérée dans notre travail être un véritable atout, autorisant une utilisation dans le cadre de notre service hospitalier, tout comme en autonomie, au domicile, par les sujets eux-mêmes, et même s'ils présentent un handicap mental. De plus, les signaux délivrés s'avèrent être de bonne qualité, permettant l'acquisition de résultats parfaitement exploitables (Cassirame et al. 2007), avec un objectif, celui de mieux comprendre les conséquences de l'activité physique, de pathologies, ou d'un environnement hypoxique, sur le système nerveux autonome.

L'analyse de la VFC s'effectuant par le biais de logiciels simples à prendre en main est un point non négligeable dans l'utilisation systématique de cette méthode. Seul le traitement des tachogrammes requiert un savoir ainsi qu'un savoir-faire, qui demeurent cependant essentiels car conditionnant l'obtention de résultats fiables, desquels des conclusions pertinentes pourront être tirées. Ce traitement de tachogrammes reste néanmoins excessivement long et délicat, car manuel, il doit répondre à des règles strictes (TaskForce 1996) qui nécessitent un apprentissage soigneux. Selon nous, la VFC est donc un outil d'application intéressant, de par sa mise en place et de la relative facilité pour les sujets à réaliser les enregistrements, mais beaucoup plus délicat dès qu'il s'agit de faire l'analyse et le traitement des enregistrements. Cette technique réclame une certaine expérience et ne saurait être à la portée de tous sans un minimum de connaissances et de pratique.

Les deux protocoles 'Fibromyalgie' et 'Trisomie 21' proposés dans ce travail de thèse, au sein d'une unité de recherche clinique permettent par l'utilisation de la variabilité de la fréquence cardiaque de confirmer l'existence de dysautonomies dans ces deux populations, notamment lors de la comparaison par rapport à des contrôles. Nos résultats mettent en évidence des liens certains entre SNA et limitation à l'effort chez des sujets atteints de pathologies, grâce à la mise en avant de patterns d'adaptations spécifiques du système nerveux autonome, ne permettant pas de faire face aux stress imposés. Les interactions



recherchées entre l'analyse de la variabilité de TA, les résultats aux épreuves d'effort, et/ou les variables endocriniennes apportent des informations supplémentaires, qui croisées aux indices de VFC, permettent de renforcer les observations.

De plus, l'évaluation des bénéfices consécutifs aux programmes de réentraînement physique s'effectue généralement grâce à des épreuves d'effort, comme nous l'avons fait dans notre protocole sur la fibromyalgie. Il s'est avéré que la mesure de VFC lors de test d'orthostatisme, constituait un outil complémentaire aux mesures cardio-respiratoires et métaboliques. Les régulations neurovégétatives consécutives à la maladie et les adaptations induites par le réentraînement offrent des repères physiologiques permettant la caractérisation des effets de ces derniers. Ainsi, nous avons pu confirmer le bénéfice de l'activité physique sur la capacité aérobie grâce aux épreuves d'effort, mais également sur la régulation autonome grâce à l'analyse de la VFC. Il convient néanmoins de déterminer précisément le moment de la prise en charge ainsi que le contenu des exercices à réaliser, afin que l'action thérapeutique de l'activité physique soit efficace.

Dans le domaine sportif, la complexité du suivi de l'entraînement et de la récupération nécessite le développement d'outils spécifiques. Les sportifs sont très « friands » de toutes ces nouvelles technologies qui permettent de disposer rapidement d'informations indispensables selon eux, pour optimiser leur performance. Il convient cependant d'être prudent vis-à-vis d'usages parfois abusifs de ces outils conduisant alors souvent à des interprétations erronées. En effet, si les sportifs doivent trouver un équilibre entre de multiples facteurs, qu'ils soient physiques, psychologiques, professionnels ou familiaux, souvent ce sont des règles simples qu'il suffit de suivre pour éviter les états de fatigue. Toutefois, la mise en place d'enregistrements nocturnes de la VFC, à intervalles réguliers et associée à un contrôle des charges d'entraînement, pourrait rendre compte des adaptations neurovégétatives consécutives à la charge de travail au cours du temps, sans que des perturbations extérieures ne viennent

modifier les résultats. Il s'agit néanmoins de croiser les informations acquises grâce à cet outil, avec d'autres paramètres plus classiques, tels que des questionnaires de fatigue, afin d'avoir un indice optimisé de la fatigue du sportif, et de sa récupération. Bien que les effets de l'entraînement sur l'activité nerveuse autonome restent encore débattus, l'accessibilité des mesures de VFC (couplées à des critères subjectifs comme le ressenti des athlètes *via* des questionnaires, et des critères objectifs tels que les résultats compétitifs) permet l'optimisation de la performance, tout en prenant en compte les diverses contraintes de la vie quotidienne des sportifs.

L'utilisation de la VFC et sa signification souffrent aujourd'hui malgré tout, de certains abus d'utilisation et d'interprétation. Notamment, auprès de populations présentant des indices de variabilité s'écartant de la norme, comme chez des sportifs de haut niveau, des sujets très jeunes, des personnes ayant des valeurs génétiquement différentes de la moyenne, ou des sujets porteurs de neuropathies autonomiques, il faudra impérativement individualiser les suivis, disposer de mesure de référence pour chaque sujet pour certifier de l'existence d'altérations (par exemple, pour un sportif fatigué, disposer d'un enregistrement fait en période de repos est une obligation).

De plus, l'importance des variations inter-individuelles, peut dans certains cas, compliquer encore un peu plus l'interprétation des résultats.

### **Utiliser plusieurs tests de stimulation du SNA : un intérêt méthodologique ?**

Ce travail avait pour objectif de comprendre au travers de différents tests de stimulation du SNA, comment les indicateurs de VFC étaient exprimés. Nous avons donc utilisé des méthodes d'investigation diverses en vue d'appréhender les adaptations cardio-vasculaires et leur régulation assurée par le SNA au cours de différents tests de stimulation essentiellement sympathique.

Dans toutes nos études, nous avons comparé une condition physiologique particulière à une situation de référence : entraînement par rapport au repos, compétition par rapport au repos, hypoxie par rapport à normoxie, et état de repos-récupération par rapport à un état induit par une stimulation du SNA. Toutes ces comparaisons impliquent nécessairement que la condition de référence soit une réelle référence. Par exemple, il a été montré qu'après des efforts physiques épuisants (Hautala et al. 2001) il pouvait exister une majoration de l'activité parasympathique que certains ont nommé « rebond parasympathique » (Garet et al. 2004). Cependant ce rebond pourrait ne pas être toujours observé et, selon Hautala et al. (2001) il y aurait une dépression de l'activité vagale avant course, induite par le stress et l'excitation à l'approche de l'évènement. Cet effet nous-même nous l'avons observé chez nos athlètes seniors et il semble très important de considérer qu'une compétition puisse avoir un impact certain, et qui probablement peut modifier l'expression de la branche sympathique du SNA.

De même, l'effet « blouse blanche », l'influence des tâches cognitives et ou de passation d'un examen ont été clairement identifiés (Lantelme et Milon 2002). Nous avons évoqué précédemment sur les résultats spectraux de VFC, en particulier dans l'approche des tests de SNA avec nos jeunes trisomiques, l'importance de cet effet puisqu'il peut modifier considérablement les résultats, y compris ceux qui sont dérivés de l'analyse de la variabilité de FC ou de PA (Lantelme et al. 1998), et ayant pour notre travail de possibles effets sur les variables hormonales.

La prise en compte de conditions standardisées est donc nécessaire et un certain nombre de paramètres modifiant l'activité neurovégétative doivent être pris en compte, comme par exemple la température (Franco 1996), les mouvements volontaires ou non (Fortrat et al. 1999), les stimulations externes (bruits, lumières... ; Umemura et Honda 1998; Tsunoda et al. 2001; Tzaneva et al. 2001), l'heure de la journée (Singh et al. 2001) et l'alimentation (Nishijima et al. 2002).

L'utilisation d'une épreuve de redressement orthostatique passif pour décrire les réflexes neurovégétatifs et cardio-vasculaires est largement répandue en physiologie tant pour la recherche que pour l'étude clinique, parce qu'elle est simple, reproductible et que les adaptations qui en résultent sont maintenant bien connues (el-Sayed et Hainsworth 1995; Bahjaoui-Bouhaddi et al. 1998; Cooke et al. 1999; Shoemaker et al. 2001; Rickards et Newman 2003). Le principe est que le passage en position *quasi* verticale (70°) provoque le déplacement d'environ 500–800 ml de sang de la circulation thoracique vers les vaisseaux capacitifs des viscères abdominaux et des jambes. Dans ce cas, des réponses neurovégétatives appropriées qui augmentent la fréquence cardiaque et les résistances périphériques totales sont nécessaires pour minimiser les effets du changement de posture sur le retour veineux et le débit cardiaque (Cooke et al. 1999). Nous avons utilisé cette stimulation dynamique physiologique standardisée et calibrée dans trois de nos études sur les quatre.

Nos résultats montrent que c'est une manœuvre expérimentale très pertinente, puisqu'elle permet de mettre en évidence une réponse appropriée du système sympathique chez les sujets contrôles, et une désadaptation significative chez les sujets fatigués, porteurs de pathologies ou soumis à un environnement particulier. Cela nous a aussi permis de constater que l'activité mais aussi la réactivité neurovégétative étaient améliorées par l'entraînement en endurance, mais perturbées par la fatigue.

Cependant, il n'est pas toujours possible d'effectuer une épreuve de redressement passif à l'aide d'une table motorisée comme cela est pourtant recommandé en physiopathologie (Fei et al. 1995; Chandler et Mathias 2002) mais, les effets du redressement passif sont globalement comparables à ceux du redressement actif (Tanaka et al. 1996; Bloomfield et al. 1997; Bahjaoui-Bouhaddi et al. 1998), même si des différences existent (Rickards et Newman 2003). C'est pourquoi par exemple lors du protocole altitude nous avons effectué un

redressement actif, car il n'était pas possible de monter par hélicoptère une table motorisée à plus de 4300 m d'altitude.

L'étude de la réactivité du SNA peut s'effectuer avec d'autres types de stimulation :

- nous avons par exemple étudié les effets d'un réentraînement en endurance sur la réactivité neurovégétative lors de l'orthostatisme (protocole Fibromyalgie) en rapportant l'intérêt de telles prises en charge dans cette pathologie,
- le cold pressor test, utilisé pour stimuler le système sympathique, semble provoquer des réponses moins amples, et surtout au regard des manifestations de douleur exprimées par tous les sujets qui ont passé ce test, il semble probable que celui-ci ne soit pas forcément un test très intéressant car il induit de telles réactions de défense des sujets, que les résultats peuvent en être modifiés,
- enfin, le test du handgrip est intéressant pour compléter les explorations et vérifier les altérations du baroréflexe. Par contre, il ne semble pas selon notre expérience appropriée pour des populations présentant un handicap mental même si sur ce point nos conclusions sont conflictuelles par rapport à d'autres (Fernhall et Otterstetter 2003; Baynard et al. 2004; Iellamo et al. 2005).

L'intérêt de ces tests passés successivement est double :

- (i) ils permettent par le croisement des résultats de s'assurer que le diagnostic fait sur un test est effectivement confirmé par une seconde épreuve, et respectent ainsi la recommandation faite par Ewing et al. (1980) pour confirmer l'existence d'une dysautonomie,
- (ii) ils s'apparentent aux stimulations rencontrées dans l'activité quotidienne d'un individu : la vie humaine ne se résume pas à un simple repos couché.

Cela permet aussi de préciser les facteurs qui vont limiter ou au contraire améliorer cette réactivité.

Afin de décrire les mécanismes d'adaptation aux situations physiologiques que nous avons abordées, nous avons largement utilisé l'analyse de variabilité de FC et de TA. Toutefois, ces indications n'ont de sens que si elles sont appréhendées en même temps que les grandeurs hémodynamiques ou endocrines qui les accompagnent.

### **Que retenir pour caractériser les populations étudiées dans nos protocoles ?**

Nous avons cherché à préciser la mise en jeu des systèmes cardio-vasculaire et neurovégétatif dans des situations particulières mais aussi auprès de personnes présentant des spécificités importantes. Etudier et comprendre le fonctionnement de l'appareil cardio-vasculaire et la manière dont il est régulé dans des conditions physiologiques ou physiopathologiques nécessite des outils adaptés. Dans notre travail, une attention particulière a été portée à l'apport de techniques d'investigation non vulnérantes, dans la mesure du possible, car il nous semblait essentiel de travailler dans le souci du respect des sujets qui se prêtaient à nos recherches.

En particulier, l'approche expérimentale avec des sujets trisomiques est très particulière et différente de celle de sujets sportifs ou témoins. On ne peut pas systématiquement prévoir et anticiper les réactions de ces jeunes, par exemple face à la pose d'un cathéter veineux. Ce geste qui n'est déjà en soi, pas anodin, représente pour les trisomiques une véritable épreuve. Nous nous sommes assurés par conséquent qu'entre la pose du cathéter et les débuts des tests il y avait toujours suffisamment de temps de récupération pour limiter au mieux les effets de ce geste médical technique. De plus, avec les personnes porteuses d'un handicap mental, il est certain que nous ne pouvons pas nous assurer qu'ils aient fourni une épreuve d'effort maximal, ou qu'ils soient vraiment allés au bout de leur capacité d'exercice lors du test sous-

maximal. En effet, pour eux la perception de l'effort est différente, ils ne comprennent pas les enjeux à réaliser des tâches qui n'ont pas forcément un intérêt direct pour leur vie immédiate, et dans un milieu médical qu'ils ressentent plus souvent comme hostile, la motivation est bien souvent moindre.

A l'inverse, avec des populations de sportifs, comme celles avec lesquelles nous avons réalisé nos deux protocoles 'Activité physique du senior' et 'Altitude', là l'engagement des participants était total, car eux sont excessivement investis dans leur pratique, et souvent ils justifient celui-ci pour son bénéfice direct sur la santé. Des études épidémiologiques ont montré que la pratique d'une activité physique est importante pour réduire le risque d'accident cardio-vasculaire (Kannel et al. 1985), et une pratique physique régulière est associée avec une FC de repos plus faible et une meilleure récupération de la FC après l'effort (Mensink et al. 1999). L'activité physique régulière améliore aussi le fonctionnement du SNA, la variabilité R-R et la sensibilité baroréflexe (Iellamo et al. 2000; Mourot et al. 2004a) à condition que le rapport charges de travail/récupération soit correctement gérés (Mourot et al. 2004b). Tous ces indices traduisent une prédominance d'activité parasympathique, qui semble être augmentée particulièrement par l'entraînement en endurance (Huonker et al. 1996) et qui a été associée à une diminution du risque d'arrêt cardiaque.

L'utilisation de la variabilité de fréquence cardiaque chez des sujets sportifs, trisomiques, ou fibromyalgiques est donc un outil précieux pour mieux comprendre les réponses qu'ils mettent en place lorsqu'on les soumet à des tests de stimulation variés.

Pour les patients, ils permettent de déterminer leur limite à poursuivre un effort de longue durée. Dans le suivi d'entraînement, ils apportent des indices pertinents afin de prévenir les états de fatigue. Enfin, ils peuvent être envisagés 'en préventif' afin de s'assurer qu'un alpiniste n'est pas particulièrement sensible au milieu hypoxique, et ne soit alors pas un sujet à risque pour une future ascension en très haute altitude.

Quelles limites retenir à cette étude ?

Au regard de tous ces résultats, notre travail expérimental montre cependant quelques limites :

1. les quatre protocoles de ce travail restent basés sur un effectif modéré, d'une part (n=10 à 23), et d'autre part diversifiés en genre (femmes et hommes) ; en âges (de 22 ans à 60 ans) et en activités. Si ce premier point peut représenter une limite à ce travail, de fait, la diversité des études et des réponses observées dans chacune a permis de s'approprier les mécanismes physiologiques qui assurent le fonctionnement du SNA et d'en maîtriser au fil du temps les subtilités. Ceci constitue aussi une véritable richesse ;
2. nous n'avons pas pu, dans le protocole 'activité physique des seniors', pour des raisons techniques disposer de mesures de la pression artérielle, qui mises en parallèle aux mesures de VFC, auraient probablement contribué à une meilleure compréhension des adaptations du SNA pour cette population ;



3. dans ce même cadre, l'absence de dosages biologiques limite au final l'interprétation de nos résultats, non seulement dans le protocole 'activité physique des seniors' mais aussi dans le protocole 'altitude' ;
4. enfin, même s'il existe un nombre important de publications sur l'utilisation des indicateurs de VFC, au jour d'aujourd'hui, il n'existe encore pas de valeurs de référence pour les bandes spectrales, et aucune norme n'est encore disponible dans la littérature pour s'assurer de comparaisons plus aisées.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Par la mesure des indices temporels et spectraux de la variabilité cardiaque, nous avons appréhendé l'activité du système nerveux autonome dans des contextes variés, que ce soit chez des sujets sains ou porteurs de pathologies. Nous avons démontré l'importance de cette évaluation de l'activité autonome afin :

- de prévenir l'apparition d'états de fatigue chez des athlètes seniors,
- de contrôler la capacité d'adaptation de sujets sportifs lors d'une exposition à l'hypoxie,
- de vérifier la présence d'une dysautonomie chez des patientes fibromyalgiques, ainsi que d'examiner l'effet d'un réentraînement en endurance sur les activités sympathique et parasympathique,
- d'étudier les adaptations autonomiques chez des sujets trisomiques 21 lors de tests de stimulation du système nerveux autonome, et de faire le lien avec leur capacité d'effort limitée.

Par ailleurs, l'ensemble de nos travaux permet de décrire des dysautonomies, qui lorsqu'elles sont durables (fibromyalgie et trisomie 21) s'accompagnent d'altérations très marquées du tonus sympathique et d'un tonus parasympathique émoussé au repos comme lors d'activités. De plus, sous l'effet de l'entraînement ou d'une exposition à un environnement hypoxique, le constat d'une dysautonomie plus transitoire a pu être fait et suppose non seulement que les sujets s'adaptent et récupèrent un tonus neurovégétatif équilibré.

La variabilité cardiaque s'avère donc être un bon moyen d'investigation pour évaluer les répercussions de pathologies ou de l'environnement sur le système nerveux autonome, mais il est important de maîtriser certains facteurs confondants susceptibles d'en perturber l'analyse, comme la respiration, les mouvements, le stress, la fatigue, *etc.*

Des pistes de recherches ultérieures nous permettraient de compléter ce travail :

- l'étude des effets de différents types d'entraînement spécifiques sur les modulations autonomiques chez des athlètes seniors (entraînements en anaérobie, de la puissance aérobie ou mixte),
- l'étude des conséquences d'une exposition à la haute altitude d'une durée supérieure à une semaine, sur les réponses du système nerveux autonome à l'orthostatisme,
- l'étude des effets d'entraînements en résistance, en endurance, à des intensités variées, et/ou combinés à d'autres types de prises en charge (*e.g.* sophrologie, relaxation, ergothérapie...) sur une période de plusieurs mois, chez des patientes fibromyalgiques,
- l'étude d'un protocole de réentraînement chez les trisomiques 21 (impact sur l'activité autonome, l'amélioration des capacités aérobies).

↳ Au final, la variabilité de la fréquence cardiaque semble être un élément pertinent pour expliquer les dysautonomies, et apporter des informations dans le suivi de sportifs ou de patients. Elle permet une approche simple des altérations du système nerveux autonome.

## Références

- Adler, G. K., B. T. Kinsley, et al. (1999). "Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome." Am J Med **106**(5): 534-543.
- Agiouvasitis, S., S. R. Collier, et al. (2010). "Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome." Res Dev Disabil **31**(3): 857-863.
- Ahmadi, J., F. Samavat, M. Sayyad et A. GHANIZADEH (2002). "Various types of exercise and scores on the Beck Depression Inventory." Psychological reports **90**(3): 821-822.
- Akselrod, S., D. Gordon, et al. (1985). "Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis." Am J Physiol **249**(4 Pt 2): H867-875.
- Akselrod, S., D. Gordon, et al. (1981). "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." Science **213**(4504): 220-222.
- Albinet, C. T., G. Boucard, C. A. Bouquet et M. Audiffren (2010). "Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly." Eur J Appl Physiol **109**(4): 617-624.
- Alexander, J. K. et R. F. Grover (1983). "Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude." Clin Cardiol **6**(6): 301-303.
- Amann, M. et B. Kayser (2009). "Nervous system function during exercise in hypoxia." High Alt Med Biol **10**(2): 149-164.
- Andréjack, M., R. Asmar et X. Chanudet (1997). "Variabilité à court terme de la pression artérielle: mesure, variations, interprétations, recommandations." Publications du Comité Français de Lutte contre l'HTA, Société française d'HTA, Groupe évaluation et mesure. Editions Imotep Médecine Science, Maloigne: 105-128.
- Antezana, A. M., R. Kacimi, et al. (1994). "Adrenergic status of humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m." J Appl Physiol **76**(3): 1055-1059.
- Appenzeller, O. et E. Oribe (1997). The autonomic nervous system. An introduction to basic clinical concepts. Amsterdam, Elsevier Science Ltd;
- Armstrong, L. E. et J. L. VanHeest (2002). "The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology." Sports Med **32**(3): 185-209.
- Astrand, P. O. et I. Astrand (1958). "Heart rate during muscular work in man exposed to prolonged hypoxia." J Appl Physiol **13**(1): 75-80.
- Aubert, A. E., B. Seps et F. Beckers (2003). "Heart rate variability in athletes." Sports Med **33**(12): 889-919.
- Babloyantz, A. et A. Destexhe (1988). "Is the normal heart a periodic oscillator?" Biol Cybern **58**(3): 203-211.
- Bahjaoui-Bouhaddi, M., M. T. Henriët, et al. (1998). "Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects." Physiol Res **47**(4): 227-235.
- Bannister, R. et C. J. Mathias (1992). Autonomic failure, Oxford Medical Press;
- Barbieri, R., G. Parati et J. P. Saul (2001). "Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex." IEEE Eng Med Biol Mag **20**(2): 33-42.
- Baumert, M., L. Brechtel, et al. (2006). "Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes." Clin J Sport Med **16**(5): 412-417.
- Baynard, T., K. H. Pitetti, M. Guerra et B. Fernhall (2004). "Heart rate variability at rest and during exercise in persons with Down syndrome." Arch Phys Med Rehabil **85**(8): 1285-1290.

- Beange, H., A. McElduff et W. Baker (1995). "Medical disorders of adults with mental retardation: a population study." Am J Ment Retard **99**(6): 595-604.
- Benditt, D. G., D. W. Ferguson, et al. (1996). "Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology." J Am Coll Cardiol **28**(1): 263-275.
- Bennett, R. M. (1989). "Beyond fibromyalgia: ideas on etiology and treatment." J Rheumatol Suppl **19**: 185-191.
- Bernard, C. (1865). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris, JB Baillière et fils, Libraires de l'Académie Impériale de Médecine; P400.
- Bernardi, L. (2007). "Heart rate and cardiovascular variability at high altitude." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2007**: 6679-6681.
- Bernardi, L., D. Hayoz, et al. (1997). "Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control." Am J Physiol **273**(4 Pt 2): H1867-1878.
- Bernardi, L., C. Passino, et al. (1998). "Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude." Clin Sci (Lond) **95**(5): 565-573.
- Bernardi, L., C. Porta, et al. (2001). "Modulatory effects of respiration." Auton Neurosci **90**(1-2): 47-56.
- Berntson, G. G., J. T. Bigger, Jr., et al. (1997). "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats." Psychophysiology **34**(6): 623-648.
- Biddle, S. J. (2007). Psychology of physical activity: Determinants, well-being and interventions, Routledge;
- Bigard, A. X. (2001). "Lésions musculaires induites par l'exercice et surentra nement." Science & Sports **16**(4): 204-215.
- Billman, G. E. (2011). "Heart rate variability - a historical perspective." Front Physiol **2**: 86.
- Bircan, C., S. A. Karasel, et al. (2008). "Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia." Rheumatol Int **28**(6): 527-532.
- Bjelland, I., A. A. Dahl, T. T. Haug et D. Neckelmann (2002). "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review." J Psychosom Res **52**(2): 69-77.
- Bjorntorp, P. et R. Rosmond (2000). "The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder?" Br J Nutr **83 Suppl 1**: S49-57.
- Blaber, A. P., T. Hartley et P. J. Pretorius (2003). "Effect of acute exposure to 3660 m altitude on orthostatic responses and tolerance." J Appl Physiol **95**(2): 591-601.
- Bloomfield, D. M., E. S. Kaufman, et al. (1997). "Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall changes in autonomic balance." Am Heart J **134**(2 Pt 1): 316-320.
- Bloomfield, D. M., A. Magnano, et al. (2001). "Comparison of spontaneous vs. metronome-guided breathing on assessment of vagal modulation using RR variability." Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**(3): H1145-1150.
- Blumenthal, M. et J. W. Davie (1980). "Dizziness and falling in elderly psychiatric outpatients." American Journal of Psychiatry **137**: 203-206.
- Boneva, R. S., M. J. Decker, et al. (2007). "Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study." Auton Neurosci **137**(1-2): 94-101.
- Bosscher, R. J. (1993). "Running and mixed physical exercises with depressed psychiatric patients." International Journal of Sport Psychology.
- Boudet, G. et A. Chamoux (2001). "Analyse en laboratoire des performances de certains cardiofréquencesmètres." Science & Sports **16**(1): 51-52.

- Boutcher, S. H. et P. Stein (1995). "Association between heart rate variability and training response in sedentary middle-aged men." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **70**(1): 75-80.
- Brandenberger, G. (1985). "Cortisol responses to exercise and interactions with diurnal secretory peaks." Exercise Endocrinology. Berlin, Germany: Walter de Gruyter: 47-64.
- Brandenberger, G., M. Buchheit, et al. (2005). "Is slow wave sleep an appropriate recording condition for heart rate variability analysis?" Auton Neurosci **121**(1-2): 81-86.
- Brandenberger, G., M. Follenius et A. Muzet (1984). "Interactions between spontaneous and provoked cortisol secretory episodes in man." J Clin Endocrinol Metab **59**(3): 406-411.
- Brandenberger, G., M. Follenius, G. Wittersheim et P. Salame (1980). "Plasma catecholamines and pituitary adrenal hormones related to mental task demand under quiet and noise conditions." Biol Psychol **10**(4): 239-252.
- Brandenberger, G., A. U. Viola, et al. (2003). "Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep." J Sleep Res **12**(3): 173-180.
- Brattstrom, L., E. Englund et A. Brun (1987). "Does Down syndrome support homocysteine theory of arteriosclerosis?" Lancet **1**(8529): 391-392.
- Breithardt, G., M. E. Cain, et al. (1991). "Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology." Eur Heart J **12**(4): 473-480.
- Bricout, V. A. (2003). "Intérêt du questionnaire de surentraînement de la Société française de médecine du sport lors d'un suivi de sportifs." Science & Sports **18**(6): 293-295.
- Bricout, V. A., S. Dechenaud et A. Favre-Juvin (2010). "Analyses of heart rate variability in young soccer players: the effects of sport activity." Auton Neurosci **154**(1-2): 112-116.
- Bricout, V. A., M. Guinot, et al. (2008). "Are hormonal responses to exercise in young men with Down's syndrome related to reduced endurance performance?" Journal of Neuroendocrinology **20**(5): 558-565.
- Bricout, V. A., M. Guinot et A. Favre-Juvin (2003). "Questionnaire de surentraînement de la Société française de médecine du sport : relations entre les échelles visuelles analogiques et le score de surentraînement chez les sportifs." Science & Sports **18**(6): 296-298.
- Britton, A., M. Shipley, et al. (2007). "Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study)." Am J Cardiol **100**(3): 524-527.
- Broman-Fulks, J. J., M. E. Berman, B. A. Rabian et M. J. Webster (2004). "Effects of aerobic exercise on anxiety sensitivity." Behav Res Ther **42**(2): 125-136.
- Brown, T. E., L. A. Beightol, J. Koh et D. L. Eckberg (1993). "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored." J Appl Physiol **75**(5): 2310-2317.
- Buchheit, M. (2004). Répercussions de l'activité physique sur la variabilité cardiaque au cours de la veille et du sommeil. Strasbourg, Université Louis Pasteur 308.
- Buchheit, M., R. Richard, et al. (2004a). "Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise." Int J Sports Med **25**(4): 264-269.
- Buchheit, M., C. Simon, et al. (2005). "Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons." Med Sci Sports Exerc **37**(9): 1530-1534.

- Buchheit, M., C. Simon, et al. (2004b). "Effects of increased training load on vagal-related indexes of heart rate variability: a novel sleep approach." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(6): H2813-2818.
- Buchheit, M., C. Simon, et al. (2004c). "Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity." Med Sci Sports Exerc **36**(4): 601-605.
- Budgett, R. (1998). "Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome." Br J Sports Med **32**(2): 107-110.
- Buffone, G. (1984). Exercise as a therapeutic adjunct. Silva J M, Weinberg R S. Psychological foundations of sport. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Buguet, A., O. Hankourao et R. Gati (1990). "Self-estimates of sleep in african students in a dry tropical climate." Journal of Environmental Psychology **10**(4): 363-369.
- Busch, A., C. L. Schachter, P. M. Peloso et C. Bombardier (2002). "Exercise for treating fibromyalgia syndrome." Cochrane Database Syst Rev(3): CD003786.
- Busch, A. J., C. L. Schachter, et al. (2008). "Exercise for fibromyalgia: a systematic review." J Rheumatol **35**(6): 1130-1144.
- Buskila, D., L. Neumann, et al. (1997). "Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury." Arthritis Rheum **40**(3): 446-452.
- Butler-Browne, G. et A. X. Bigard (2006). "Caractéristiques du vieillissement musculaire et effets préventifs de l'exercice régulier." Science & Sports **21**(4): 184-193.
- Cannon, W. B. (1929). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. New-York, Norton;
- Cannon, W. B. (1932). The wisdom of the body. New-York, Norton;
- Carney, R. M., J. A. Blumenthal, et al. (2001). "Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction." Circulation **104**(17): 2024-2028.
- Carville, S. F., S. Arendt-Nielsen, et al. (2008). "EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome." Ann Rheum Dis **67**(4): 536-541.
- Cassirame, J., N. Tordi, et al. (2007). "L'utilisation d'un nouveau système d'enregistrement de fréquence cardiaque battement à battement pour l'analyse traditionnelle de variabilité de fréquence cardiaque." Science & Sports **22**(5): 238-242.
- Céleste, B. et B. Lauras (1997). Le jeune enfant porteur de trisomie 21. Nathan. Paris: 9-52.
- Cerretelli, P. (1992). "Energy sources for muscular exercise." Int J Sports Med **13 Suppl 1**: S106-110.
- Cevese, A., G. Gulli, et al. (2001). "Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans." J Physiol **531**(Pt 1): 235-244.
- Chandler, M. P. et C. J. Mathias (2002). "Haemodynamic responses during head-up tilt and tilt reversal in two groups with chronic autonomic failure: pure autonomic failure and multiple system atrophy." J Neurol **249**(5): 542-548.
- Chemla, D., J. Young, et al. (2005). "Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients." Int J Cardiol **104**(3): 307-313.
- Chouri-Pontarollo, N., R. Tamisier, P. Levy et J. L. Pepin (2005). "[Obstructive sleep apnea syndrome]." Presse Med **34**(20 Pt 1): 1533-1540.
- Chrousos, G. P. (2009). "Stress and disorders of the stress system." Nat Rev Endocrinol **5**(7): 374-381.
- Chu, C. A., D. K. Sindelar, et al. (1997). "Comparison of the direct and indirect effects of epinephrine on hepatic glucose production." J Clin Invest **99**(5): 1044-1056.
- Clayton, R., S. Lord, J. McComb et A. Murray (1997). Comparison of autoregressive and Fourier transform based techniques for estimating RR interval spectra. Computers in Cardiology 1997, IEEE.



- Cohen-Solal, A. et F. Carré (2009). Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires, Elsevier Masson;
- Cohen, H., L. Neumann, et al. (2000). "Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability." Semin Arthritis Rheum **29**(4): 217-227.
- Cohen, M. A. et J. A. Taylor (2002). "Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies." J Physiol **542**(Pt 3): 669-683.
- Cohen, W. I. et M. E. Madnick (2002). Down syndrome, Wiley Online Library;
- Colbert, L. H., M. Visser, et al. (2004). "Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study." J Am Geriatr Soc **52**(7): 1098-1104.
- Cook, D. B., P. R. Nagelkirk, et al. (2006). "The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome." Arthritis Rheum **54**(10): 3351-3362.
- Cooke, W. H. et J. R. Carter (2005). "Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects." Eur J Appl Physiol **93**(5-6): 719-725.
- Cooke, W. H., J. B. Hoag, et al. (1999). "Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration." J Physiol **517** ( Pt 2): 617-628.
- Cornolo, J., P. Mollard, et al. (2004). "Autonomic control of the cardiovascular system during acclimatization to high altitude: effects of sildenafil." J Appl Physiol **97**(3): 935-940.
- Cottin, F., C. Medigue, et al. (2007). "Ventilatory thresholds assessment from heart rate variability during an incremental exhaustive running test." Int J Sports Med **28**(4): 287-294.
- Cowan, M. J. (1995). "Measurement of heart rate variability." West J Nurs Res **17**(1): 32-48; discussion 101-111.
- Cowan, M. J., R. L. Burr, et al. (1992). "Comparison of autoregression and fast Fourier transform techniques for power spectral analysis of heart period variability of persons with sudden cardiac arrest before and after therapy to increase heart period variability." J Electrocardiol **25** Suppl: 234-239.
- Coyle, E. F. (2000). "Physical activity as a metabolic stressor." Am J Clin Nutr **72**(2 Suppl): 512S-520S.
- Crowell, J. W. et E. E. Smith (1967). "Determinant of the optimal hematocrit." J Appl Physiol **22**(3): 501-504.
- da Cunha Ribeiro, R. P., H. Roschel, et al. (2011). "Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia." Arthritis Res Ther **13**(6): R190.
- Daly, M. B. (1986). Interactions between respiration and circulation. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing: 529-594.
- Davidson, N. S., S. Goldner et D. I. McCloskey (1976). "Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity." J Physiol **259**(2): 523-530.
- Davis, J. N. et D. Stagg (1975). "Interrelationships of the volume and time components of individual breaths in resting man." J Physiol **245**(2): 481-498.
- Davy, K. P., N. L. Miniclier, et al. (1996). "Elevated heart rate variability in physically active postmenopausal women: a cardioprotective effect?" Am J Physiol **271**(2 Pt 2): H455-460.
- Davy, K. P., W. L. Willis et D. R. Seals (1997). "Influence of exercise training on heart rate variability in post-menopausal women with elevated arterial blood pressure." Clin Physiol **17**(1): 31-40.

- De Meersman, R. E. et P. K. Stein (2007). "Vagal modulation and aging." Biol Psychol **74**(2): 165-173.
- de Miguel-Diez, J., J. R. Villa-Asensi et J. L. Alvarez-Sala (2003). "Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children." Sleep **26**(8): 1006-1009.
- Desai, S. S. (1997). "Down syndrome: a review of the literature." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **84**(3): 279-285.
- Dixon, E. M., M. V. Kamath, N. McCartney et E. L. Fallen (1992). "Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls." Cardiovasc Res **26**(7): 713-719.
- Down, J. L. (1866). "Account of a second Case in which the Corpus Callosum was defective." Med Chir Trans **49**: 195-197.
- Draheim, C. C., D. P. Williams et J. A. McCubbin (2002). "Physical activity, dietary intake, and the insulin resistance syndrome in nondiabetic adults with mental retardation." Am J Ment Retard **107**(5): 361-375.
- Drouin, E., V. Gournay, et al. (1997). "Feasibility of using finger arterial pressure in neonates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **77**(2): F139-140.
- Du, W. M., C. Y. Miao, et al. (2003). "Effects of long-term treatment with ketanserin on blood pressure variability and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats." J Cardiovasc Pharmacol **41**(2): 233-239.
- Ducla-Soares, J. L., M. Santos-Bento, et al. (2007). "Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, Valsalva manoeuvre and deep breathing." Exp Physiol **92**(4): 677-686.
- Duncan, J. J., N. F. Gordon et C. B. Scott (1991). "Women walking for health and fitness. How much is enough?" JAMA **266**(23): 3295-3299.
- Dunn, A. L., M. H. Trivedi et H. A. O'Neal (2001). "Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety." Med Sci Sports Exerc **33**(6 Suppl): S587-597; discussion 609-510.
- Duplain, H., L. Vollenweider, et al. (1999). "Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema." Circulation **99**(13): 1713-1718.
- Durnin, J. V. et J. Womersley (1969). "The relationship between skinfold thickness and body fat in adults of middle age." J Physiol **200**(2): 105P-106P.
- Dyer, S., P. Gunn, H. Rauh et P. Berry (1990). "Motor development in Down syndrome children: an analysis of the motor scale of the Bayley Scales of Infant Development." Medicine and Sport Science **30**: 7-20.
- Earnest, C. P., R. Jurca, et al. (2004). "Relation between physical exertion and heart rate variability characteristics in professional cyclists during the Tour of Spain." Br J Sports Med **38**(5): 568-575.
- Earnest, C. P., C. J. Lavie, S. N. Blair et T. S. Church (2008). "Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study." PLoS One **3**(6): e2288.
- Eberhard, Y., J. Eterradosi, T. Foulon et P. Gros Lambert (1993). "[Changes in plasma lipoproteins in adolescents with trisomy 21 in response to a physical endurance test]." Pathol Biol (Paris) **41**(5): 482-486.
- Eberhard, Y., J. Eterradosi et B. Rapacchi (1989). "Physical aptitudes to exertion in children with Down's syndrome." J Ment Defic Res **33** ( Pt 2): 167-174.
- Eberhard, Y., J. Eterradosi et A. Therminarias (1991). "Biochemical changes and catecholamine responses in Down's syndrome adolescents in relation to incremental maximal exercise." J Ment Defic Res **35** ( Pt 2): 140-146.

- Eberhard, Y., P. Flore, et al. (1996). "Influence conjuguée de conseils alimentaires et de l'activité physique d'endurance sur les lipoprotéines plasmatiques de jeunes sujets trisomiques 21." Science & Sports **11**(3): 145-151.
- Eckberg, D. L. (1976). "Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli." J Physiol **258**(3): 769-782.
- el-Sayed, H. et R. Hainsworth (1995). "Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance." Clin Sci (Lond) **88**(4): 463-470.
- Eliakim, A., D. Nemet, et al. (2006). "Reduced exercise-associated response of the GH-IGF-I axis and catecholamines in obese children and adolescents." J Appl Physiol **100**(5): 1630-1637.
- Elvin, A., A. K. Siosteen, A. Nilsson et E. Kosek (2006). "Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study." Eur J Pain **10**(2): 137-144.
- Ewing, D. J., I. W. Campbell et B. F. Clarke (1980). "Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications." Ann Intern Med **92**(2 Pt 2): 308-311.
- Farinelli, C. C., B. Kayser, et al. (1994). "Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m)." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **69**(6): 502-507.
- Favre-Juvin, A., P. Flore et M. P. Rousseaux Blanchi (2003). "Approche clinique du surentraînement." Science & Sports **18**(6): 287-289.
- Favret, F. et J. P. Richalet (2007). "Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system." Respir Physiol Neurobiol **158**(2-3): 280-286.
- Favret, F., J. P. Richalet, et al. (2001). "Myocardial adrenergic and cholinergic receptor function in hypoxia: correlation with O<sub>2</sub> transport in exercise." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **280**(3): R730-738.
- Fei, L., M. H. Anderson, et al. (1995). "Effects of passive tilt and submaximal exercise on spectral heart rate variability in ventricular fibrillation patients without significant structural heart disease." Am Heart J **129**(2): 285-290.
- Fenster, C. P., R. L. Weinsier, V. M. Darley-USmar et R. P. Patel (2002). "Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress." Obes Res **10**(9): 964-968.
- Fernhall, B. (1993). "Physical fitness and exercise training of individuals with mental retardation." Med Sci Sports Exerc **25**(4): 442-450.
- Fernhall, B., T. Baynard, et al. (2009). "Catecholamine response to maximal exercise in persons with Down syndrome." The American Journal of Cardiology **103**(5): 724-726.
- Fernhall, B., A. Figueroa, et al. (2005a). "Blunted heart rate response to upright tilt in people with Down syndrome." Arch Phys Med Rehabil **86**(4): 813-818.
- Fernhall, B., A. Figueroa, et al. (2005b). "Resting metabolic rate is not reduced in obese adults with Down syndrome." Ment Retard **43**(6): 391-400.
- Fernhall, B. et M. Otterstetter (2003). "Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome." J Appl Physiol **94**(6): 2158-2165.
- Fernhall, B. et K. Pitetti (2001). "Limitations to physical work capacity in individuals with mental retardation." Clinical Exercise Physiology **3**: 176-185.
- Fernhall, B., K. H. Pitetti, et al. (1996). "Cardiorespiratory capacity of individuals with mental retardation including Down syndrome." Med Sci Sports Exerc **28**(3): 366-371.
- Fernhall, B., G. T. Tymeson et G. E. Webster (1988). "Cardiovascular fitness of mentally retarded individuals." Adapted Physical Activity Quarterly.
- Ferri, R., L. Curzi-Dascalova, et al. (1998). "Sleep Neurophysiopathology in Down syndrome." Down Syndrome Research and Practice **5**(3): 105-110.
- Figueroa, A., S. R. Collier, et al. (2005). "Impaired vagal modulation of heart rate in individuals with Down syndrome." Clinical Autonomic Research **15**(1): 45-50.

- Figuroa, A., J. D. Kingsley, V. McMillan et L. B. Panton (2008). "Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia." Clin Physiol Funct Imaging **28**(1): 49-54.
- Fisher, J. P., C. N. Young et P. J. Fadel (2008). "Effect of muscle metaboreflex activation on carotid-cardiac baroreflex function in humans." Am J Physiol Heart Circ Physiol **294**(5): H2296-2304.
- Flore, P., V. A. Bricout, et al. (2008). "Oxidative stress and metabolism at rest and during exercise in persons with Down syndrome." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **15**(1): 35-42.
- Fluckiger, L., J. M. Boivin, et al. (1999). "Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **54**(5): B219-224.
- Fortrat, J. O., C. Formet, J. Frutoso et C. Gharib (1999). "Even slight movements disturb analysis of cardiovascular dynamics." Am J Physiol **277**(1 Pt 2): H261-267.
- Fouad, F. M., L. Tadana-Thome, E. L. Bravo et R. C. Tarazi (1986). "Idiopathic hypovolemia." Ann Intern Med **104**(3): 298-303.
- Franco, P. (1996). "Enregistrements continus du rythme cardiaque: Que nous apprennent-ils sur le système nerveux autonome?" Revue internationale de pédiatrie(271-72): 12-14.
- Frey, M. A., E. A. Selm et J. W. Walther, Jr. (1980). "Reflex cardiovascular responses to cold exposure of the face or foot." Jpn Heart J **21**(5): 665-679.
- Fry, R. W., A. R. Morton et D. Keast (1991). "Overtraining in athletes. An update." Sports Med **12**(1): 32-65.
- Fukukawa, Y., C. Nakashima, et al. (2004). "Age differences in the effect of physical activity on depressive symptoms." Psychol Aging **19**(2): 346-351.
- Fulco, C. S., P. B. Rock et A. Cymerman (1998). "Maximal and submaximal exercise performance at altitude." Aviat Space Environ Med **69**(8): 793-801.
- Fulco, C. S., P. B. Rock, et al. (2001). "Circulatory responses to orthostasis during alpha1-adrenergic receptor blockade at high altitude." Aviat Space Environ Med **72**(12): 1075-1080.
- Furlan, R., S. Colombo, et al. (2005). "Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia." J Rheumatol **32**(9): 1787-1793.
- Furlan, R., G. Jacob, et al. (1998). "Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control." Circulation **98**(20): 2154-2159.
- Galbo, H. (1985). "The hormonal response to exercise." Proc Nutr Soc **44**(2): 257-266.
- Gamelin, F. X., S. Berthoin et L. Bosquet (2006). "Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest." Med Sci Sports Exerc **38**(5): 887-893.
- Garet, M., N. Tournaire, et al. (2004). "Individual Interdependence between nocturnal ANS activity and performance in swimmers." Med Sci Sports Exerc **36**(12): 2112-2118.
- Gerich, J. E. (1993). "Control of glycaemia." Baillieres Clin Endocrinol Metab **7**(3): 551-586.
- Gilbey, M. P., D. Jordan, D. W. Richter et K. M. Spyer (1984). "Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat." J Physiol **356**: 65-78.
- Giske, L., N. K. Vollestad, et al. (2008). "Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study." Eur J Pain **12**(3): 351-360.
- Goldstein, D. S., D. Robertson, et al. (2002). "Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system." Ann Intern Med **137**(9): 753-763.
- Gonzalez, N. C., R. L. Clancy, Y. Moue et J. P. Richalet (1998). "Increasing maximal heart rate increases maximal O2 uptake in rats acclimatized to simulated altitude." J Appl Physiol **84**(1): 164-168.

- Goulopoulou, S., T. Baynard, et al. (2006). "Cardiac autonomic control in individuals with Down syndrome." Am J Ment Retard **111**(1): 27-34.
- Gowans, S. E., A. Dehueck, et al. (2004). "Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia." Arthritis Rheum **51**(6): 890-898.
- Gowers, W. R. (1904). "A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralyzed and Epileptic." Br Med J **1**(2246): 117-121.
- Grosch, S., A. Saint-Remy et J. M. Krzesinski (2005). "Variabilité de la pression artérielle: Curiosité Naturelle ou Phénomène à Maîtriser?" Revue Médicale de Liège **60**(3).
- Grote, L., J. Hedner et J. H. Peter (2004). "The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder." Cardiology **102**(2): 93-99.
- Grundty, S. M., T. Bazzarre, et al. (2000). "Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I." Circulation **101**(1): E3-E11.
- Guerra, M., N. Llorens et B. Fernhall (2003). "Chronotropic incompetence in persons with down syndrome." Arch Phys Med Rehabil **84**(11): 1604-1608.
- Guinot, M. et A. Dumolard (2008). "Short term effect of aerobic training on exercise cardiovascular response and hardness." Fundamental & Clinical Pharmacology **22** (Suppl 1)(41).
- Guinot, M. et J. Vaillant (2009). "Relations entre les adaptations cardiorespiratoires et musculaires à l'effort après un réentraînement à dominante aérobie sur l'évolutivité de la fibromyalgie." Revue du rhumatisme **73**(11): 1055.
- Hackett, P. H. et R. C. Roach (2001). "High-altitude illness." N Engl J Med **345**(2): 107-114.
- Hainsworth, R. et M. J. Drinkhill (2007). "Cardiovascular adjustments for life at high altitude." Respir Physiol Neurobiol **158**(2-3): 204-211.
- Halliwill, J. R. (2003). "Hypoxic regulation of blood flow in humans. Skeletal muscle circulation and the role of epinephrine." Adv Exp Med Biol **543**: 223-236.
- Hansen, A. L., B. H. Johnsen, et al. (2004). "Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining." Eur J Appl Physiol **93**(3): 263-272.
- Hattori, M., A. Fujiyama, et al. (2000). "The DNA sequence of human chromosome 21." Nature **405**(6784): 311-319.
- Hautala, A., M. P. Tulppo, et al. (2001). "Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise." Clin Physiol **21**(2): 238-245.
- Hawli, Y., M. Nasrallah et G. El-Hajj Fuleihan (2009). "Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome." Nat Rev Endocrinol **5**(6): 327-334.
- Hayano, J. et F. Yasuma (2003). "Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system." Cardiovasc Res **58**(1): 1-9.
- Hayes, A. et M. L. Batshaw (1993). "Down syndrome." Pediatr Clin North Am **40**(3): 523-535.
- Hedelin, R., P. Bjerle et K. Henriksson-Larsen (2001). "Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance." Med Sci Sports Exerc **33**(8): 1394-1398.
- Hedelin, R., U. Wiklund, P. Bjerle et K. Henriksson-Larsen (2000). "Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete." Med Sci Sports Exerc **32**(9): 1531-1533.
- Heistad, D. D. et F. M. Abboud (1974). "Factors that influence blood flow in skeletal muscle and skin." Anesthesiology **41**(2): 139-156.
- Hilz, M. J. et M. Dutsch (2006). "Quantitative studies of autonomic function." Muscle Nerve **33**(1): 6-20.
- Hon, E. H. et S. T. Lee (1965). "The Fetal Electrocardiogram. 3. Display Techniques." Am J Obstet Gynecol **91**: 56-60.

- Hooper, T. et A. Mellor (2011). "Cardiovascular physiology at high altitude." Journal of the Royal Army Medical Corps **157**(1): 23-28.
- Horner, R. L., D. Brooks, et al. (1995). "Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications." J Appl Physiol **78**(6): 2003-2013.
- Horvat, M., K. H. Pitetti et R. Croce (1997). "Isokinetic torque, average power, and flexion/extension ratios in nondisabled adults and adults with mental retardation." J Orthop Sports Phys Ther **25**(6): 395-399.
- Houle, M. S. et G. E. Billman (1999). "Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity." Am J Physiol **276**(1 Pt 2): H215-223.
- Hrushesky, W. J., D. Fader, O. Schmitt et V. Gilbertsen (1984). "The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age." Science **224**(4652): 1001-1004.
- Huang, H. H., C. Y. Tseng, et al. (2010). "Alternations of heart rate variability at lower altitude in the predication of trekkers with acute mountain sickness at high altitude." Clin J Sport Med **20**(1): 58-63.
- Hughson, R. L., Y. Yamamoto, et al. (1994). "Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis." J Appl Physiol **77**(6): 2537-2542.
- Huikuri, H. V., T. H. Makikallio, et al. (1998). "Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly." Circulation **97**(20): 2031-2036.
- Huikuri, H. V., M. J. Niemela, et al. (1994). "Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture." Circulation **90**(1): 121-126.
- Huonker, M., M. Halle et J. Keul (1996). "Structural and functional adaptations of the cardiovascular system by training." Int J Sports Med **17 Suppl 3**: S164-172.
- Hynynen, E., A. Uusitalo, N. Kontinen et H. Rusko (2006). "Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes." Med Sci Sports Exerc **38**(2): 313-317.
- Hynynen, E., A. Uusitalo, N. Kontinen et H. Rusko (2008). "Cardiac autonomic responses to standing up and cognitive task in overtrained athletes." Int J Sports Med **29**(7): 552-558.
- Hynynen, E., V. Vesterinen, H. Rusko et A. Nummela (2010). "Effects of moderate and heavy endurance exercise on nocturnal HRV." Int J Sports Med **31**(6): 428-432.
- Iellamo, F., A. Galante, et al. (2005). "Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome." Am J Physiol Heart Circ Physiol **289**(6): H2387-2391.
- Iellamo, F., J. M. Legramante, et al. (2000). "Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study." Circulation **102**(21): 2588-2592.
- Iellamo, F., J. M. Legramante, et al. (2002). "Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high-performance world class athletes." Circulation **105**(23): 2719-2724.
- Iellamo, F., F. Pigozzi, et al. (2004). "T-wave and heart rate variability changes to assess training in world-class athletes." Med Sci Sports Exerc **36**(8): 1342-1346.
- Ingjaldsson, J. T., J. C. Laberg et J. F. Thayer (2003). "Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking." Biol Psychiatry **54**(12): 1427-1436.
- Ito, H., A. Ohshima, et al. (2001). "Effects of increased physical activity and mild calorie restriction on heart rate variability in obese women." Jpn Heart J **42**(4): 459-469.

- Iwasaki, K., Y. Ogawa, S. Shibata et K. Aoki (2007). "Acute exposure to normobaric mild hypoxia alters dynamic relationships between blood pressure and cerebral blood flow at very low frequency." J Cereb Blood Flow Metab **27**(4): 776-784.
- James, J. H., K. R. Wagner, et al. (1999). "Stimulation of both aerobic glycolysis and Na(+)-K(+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin." Am J Physiol **277**(1 Pt 1): E176-186.
- Jeschonnek, M., G. Grohmann, G. Hein et H. Sprott (2000). "Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia." Rheumatology (Oxford) **39**(8): 917-921.
- Jewett, D. L. (1964). "Activity of Single Efferent Fibres in the Cervical Vagus Nerve of the Dog, with Special Reference to Possible Cardio-Inhibitory Fibres." J Physiol **175**: 321-357.
- Jurca, R., T. S. Church, et al. (2004). "Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women." Am Heart J **147**(5): e21.
- Kanai, M., F. Nishihara, et al. (2001). "Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level." Wilderness Environ Med **12**(1): 8-12.
- Kannel, W. B., P. Wilson et S. N. Blair (1985). "Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease." Am Heart J **109**(4): 876-885.
- Katona, P. G., J. W. Poitras, G. O. Barnett et B. S. Terry (1970). "Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex." Am J Physiol **218**(4): 1030-1037.
- Kaufmann, H., D. Saadia, et al. (2003). "Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension." Circulation **108**(6): 724-728.
- Kay, S. M. et S. L. J. Marple (1981). "Spectrum analysis - A modern perspective." Proceedings of the IEEE **69**(11): 1380-1419.
- Kennedy, M. et D. T. Felson (1996). "A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome." Arthritis Rheum **39**(4): 682-685.
- Kim, C. K., S. P. McGorray, et al. (2005). "Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women." Arch Intern Med **165**(11): 1239-1244.
- Kim, E. J., C. G. Park, et al. (2006). "Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study." J Hum Hypertens **21**(2): 141-148.
- Kimura, K., M. Ieda et K. Fukuda (2012). "Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves." Circ Res **110**(2): 325-336.
- Kingwell, B. A., J. D. Cameron, et al. (1995). "Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives." Am J Physiol **268**(1 Pt 2): H411-418.
- Kinnunen, S., R. Laukkanen, et al. (2006). "Heart rate variability in trotters during different training periods." Equine Vet J Suppl(36): 214-217.
- Kirkcaldy, B. D. et R. J. Shephard (1990). "Therapeutic implications of exercise." International Journal of Sport Psychology.
- Kiviniemi, A. M., A. J. Hautala, H. Kinnunen et M. P. Tulppo (2007). "Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements." Eur J Appl Physiol **101**(6): 743-751.
- Kiviniemi, A. M., A. J. Hautala, et al. (2004). "Saturation of high-frequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(5): H1921-1927.
- Kjaer, M. (1998). "Adrenal medulla and exercise training." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **77**(3): 195-199.

- Kjaer, M., K. J. Mikines, et al. (1984). "Glucose turnover and hormonal changes during insulin-induced hypoglycemia in trained humans." J Appl Physiol **57**(1): 21-27.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. et A. J. Moss (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.
- Knudtzon, J., J. O. Owe et H. Aars (1991). "Baroreflex responsiveness during hypobaric hypoxia." Aviat Space Environ Med **62**(5): 397-402.
- Kohn, F. M. (2006). "Testosterone and body functions." Aging Male **9**(4): 183-188.
- Konings, C. H., A. S. van Trotsenburg, et al. (2001). "Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism." Eur J Endocrinol **144**(1): 1-4.
- Kop, W. J., P. K. Stein, et al. (2010). "Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression." Psychosom Med **72**(7): 626-635.
- Kosch, M., M. Hausberg, et al. (1999). "Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension." J Hum Hypertens **13**(5): 315-319.
- Kulshreshtha, P., R. Gupta, et al. (2012). "A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients." Clin Auton Res **22**(3): 117-122.
- Kunze, D. L. (1972). "Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibres." J Physiol **222**(1): 1-15.
- Lanfranchi, P. A., R. Colombo, et al. (2005). "Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness." Am J Physiol Heart Circ Physiol **289**(6): H2364-2372.
- Langley, J. N. (1921). The Autonomic Nervous System. Cambridge, Heffer & Sons;
- Lantelme, P., C. Cerutti, et al. (1998). "Mechanisms of spontaneous baroreflex impairment in Lyon hypertensive rats." Am J Physiol **275**(3 Pt 2): R920-925.
- Lantelme, P., M. A. Custaud, M. Vincent et H. Milon (2002a). "[Clinical implications of blood pressure variability]." Arch Mal Coeur Vaiss **95**(9): 787-792.
- Lantelme, P., C. Mestre, et al. (2002b). "Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment." Hypertension **39**(6): 1083-1087.
- Lantelme, P. et H. Milon (2002). "[Medical stress and blood pressure]." Ann Cardiol Angeiol (Paris) **51**(2): 81-85.
- Lattimore, J. D., D. S. Celermajer et I. Wilcox (2003). "Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease." Journal of the American College of Cardiology **41**(9): 1429-1437.
- Lauer, M. S., G. S. Francis, et al. (1999). "Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality." JAMA **281**(6): 524-529.
- Lauer, M. S., P. M. Okin, et al. (1996). "Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study." Circulation **93**(8): 1520-1526.
- Laughlin, M. H. (1999). "Cardiovascular response to exercise." Am J Physiol **277**(6 Pt 2): S244-259.
- Lavallee, L. et F. Flint (1996). "The relationship of stress, competitive anxiety, mood state, and social support to athletic injury." J Athl Train **31**(4): 296-299.
- Lawlor, D. A. et S. W. Hopker (2001). "The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials." BMJ **322**(7289): 763-767.
- Le Marec, B. (2000). "Les aberrations chromosomiques."



- Lee, C. M. et A. Mendoza (2012). "Dissociation of heart rate variability and heart rate recovery in well-trained athletes." *Eur J Appl Physiol* **112**(7): 2757-2766.
- Lefaiivre, J. F., S. R. Cohen, et al. (1997). "Down syndrome: identification and surgical management of obstructive sleep apnea." *Plast Reconstr Surg* **99**(3): 629-637.
- Léger, L. et D. Mercier (1983). "Coût énergétique de la course sur tapis roulant et sur piste." *Motricité humaine* **2**: 66-69.
- Legros, P. (1993). "Le surentraînement: diagnostic des manifestations psychocomportementales précoces." *Science & Sports* **8**(2): 71-74.
- Lehmann, M., C. Foster, H. H. Dickhuth et U. Gastmann (1998). "Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome." *Med Sci Sports Exerc* **30**(7): 1140-1145.
- Lejeune, J., M. Gauthier et R. Turpin (1959). "[Human chromosomes in tissue cultures]." *C R Hebd Seances Acad Sci* **248**(4): 602-603.
- Lewis, S. F., E. Nylander, P. Gad et N. H. Areskog (1980). "Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise." *Acta Physiol Scand* **109**(3): 297-305.
- Liao, D., R. W. Barnes, et al. (1995). "Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities." *Am J Cardiol* **76**(12): 906-912.
- Lindqvist, A., O. Torffvit, et al. (1997). "Artery blood pressure oscillation after active standing up: an indicator of sympathetic function in diabetic patients." *Clin Physiol* **17**(2): 159-169.
- Lohse, M. J. (1996). "[Mechanisms of the regulation of adrenergic beta-receptors]." *Z Kardiol* **85 Suppl 7**: 1-3.
- Loimaala, A., H. V. Huikuri, et al. (2003). "Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes." *Diabetes* **52**(7): 1837-1842.
- Lossius, K., M. Eriksen et L. Walloe (1993). "Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability." *J Physiol* **460**: 641-655.
- Louis, J., K. Nosaka et J. Brisswalter (2012). "L'athlète master d'endurance, un modèle de vieillissement réussi." *Science & Sports* **27**(2): 63-76.
- Low, P. A. (1997). *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia, Lippincott-Raven;
- Low, P. A., T. L. Opfer-Gehrking, et al. (1995). "Postural tachycardia syndrome (POTS)." *Neurology* **45**(4 Suppl 5): S19-25.
- Lu, W. A. et C. D. Kuo (2003). "The effect of Tai Chi Chuan on the autonomic nervous modulation in older persons." *Med Sci Sports Exerc* **35**(12): 1972-1976.
- Lundby, C., M. Araoz et G. van Hall (2001). "Peak heart rate decreases with increasing severity of acute hypoxia." *High Alt Med Biol* **2**(3): 369-376.
- Malhotra, M. S. et W. S. Murthy (1977). "Changes in orthostatic tolerance in man at an altitude of 3500 meters." *Aviat Space Environ Med* **48**(2): 125-128.
- Malik, M. et A. J. Camm (1993). "Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure." *Am J Cardiol* **72**(11): 821-822.
- Malliani, A. (1999). "The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain." *News Physiol Sci* **14**: 111-117.
- Malliani, A. et N. Montano (2002). "Heart rate variability as a clinical tool." *Ital Heart J* **3**(8): 439-445.
- Malliani, A., M. Pagani, F. Lombardi et S. Cerutti (1991). "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain." *Circulation* **84**(2): 482-492.
- Malliani, A., M. Pagani, N. Montano et G. S. Mela (1998). "Sympathovagal balance: a reappraisal." *Circulation* **98**(23): 2640-2643.

- Martinez-Lavin, M., A. G. Hermosillo, et al. (1997). "Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia." *J Rheumatol* **24**(4): 714-718.
- Martinmaki, K., K. Hakkinen, J. Mikkola et H. Rusko (2008). "Effect of low-dose endurance training on heart rate variability at rest and during an incremental maximal exercise test." *Eur J Appl Physiol* **104**(3): 541-548.
- Martinsen, E. (1993). "Therapeutic implications of exercise for clinically anxious and depressed patients." *International Journal of Sport Psychology* **24**(2): 185-199.
- Mathias, C. J. (2000). *Neurology in clinical practice*. Boston, Butterworth-Heinemann: 231-265.
- Mazzeo, R. S., P. R. Bender, et al. (1991). "Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure." *Am J Physiol* **261**(4 Pt 1): E419-424.
- McBeth, J., Y. H. Chiu, et al. (2005). "Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents." *Arthritis Res Ther* **7**(5): R992-R1000.
- McCain, G. A., D. A. Bell, F. M. Mai et P. D. Halliday (1988). "A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia." *Arthritis Rheum* **31**(9): 1135-1141.
- McMurray, R. G. et A. C. Hackney (2005). "Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise." *Sports Med* **35**(5): 393-412.
- McNair, D. M., M. Lorr et L. F. Droppleman (1971). "Profile of mood states manual." *San Diego: Educational and Industrial Testing Service*.
- Meikle, A. W. (2004). "The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys." *Thyroid* **14**(3, Supplement 1): 17-25.
- Mendelowitz, D. (1999). "Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate and Cardiac Function." *News Physiol Sci* **14**: 155-161.
- Mendonca, G. V. et F. D. Pereira (2010). "Heart rate recovery after exercise in adults with the Down syndrome." *Am J Cardiol* **105**(10): 1470-1473.
- Mendonca, G. V., F. D. Pereira et B. Fernhall (2010). "Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: cause, effect, and management." *Ther Clin Risk Manag* **6**: 601-610.
- Mendonca, G. V., F. D. Pereira et B. Fernhall (2011a). "Cardiac autonomic function during submaximal treadmill exercise in adults with Down syndrome." *Res Dev Disabil* **32**(2): 532-539.
- Mendonca, G. V., F. D. Pereira et B. Fernhall (2011b). "Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome." *Arch Phys Med Rehabil* **92**(1): 37-45.
- Mengshoel, A. M., O. Forre et H. B. Komnaes (1990). "Muscle strength and aerobic capacity in primary fibromyalgia." *Clin Exp Rheumatol* **8**(5): 475-479.
- Mensink, G. B., T. Ziese et F. J. Kok (1999). "Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age." *Int J Epidemiol* **28**(4): 659-666.
- Millar, A. L., B. Fernhall et L. N. Burkett (1993). "Effects of aerobic training in adolescents with Down syndrome." *Med Sci Sports Exerc* **25**(2): 270-274.
- Monroe, M. B., R. E. Van Pelt, et al. (2000). "Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans." *Int J Obes Relat Metab Disord* **24**(9): 1183-1187.
- Montgomery, D. L., G. Reid et C. Seidl (1988). "The effects of two physical fitness programs designed for mentally retarded adults." *Can J Sport Sci* **13**(1): 73-78.
- Mourot, L., M. Bouhaddi, et al. (2004a). "Quantitative Poincare plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training." *Eur J Appl Physiol* **91**(1): 79-87.

- Mourot, L., M. Bouhaddi, et al. (2004b). "Short- and long-term effects of a single bout of exercise on heart rate variability: comparison between constant and interval training exercises." *Eur J Appl Physiol* **92**(4-5): 508-517.
- Mourot, L., N. Tordi, et al. (2005). "Overall increase in heart rate variability after the Square-Wave Endurance Exercise Test training." *Science & Sports* **20**(2): 83-90.
- Murdoch, J. C., C. A. Giles, J. K. Grant et J. G. Ratcliffe (1979). "Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in adults with Down's syndrome." *J Ment Defic Res* **23**(3): 157-162.
- Murdoch, J. C., C. A. Gray, D. G. McLarty et J. G. Ratcliffe (1978). "Pituitary function in Down's syndrome." *J Ment Defic Res* **22**(4): 273-275.
- Murdoch, J. C., W. A. Ratcliffe, et al. (1977). "Thyroid function in adults with Down's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* **44**(3): 453-458.
- Murrell, C., L. Wilson, et al. (2007). "Alterations in autonomic function and cerebral hemodynamics to orthostatic challenge following a mountain marathon." *J Appl Physiol* **103**(1): 88-96.
- Nabel, E. G., W. S. Colucci, et al. (1987). "Relationship of cardiac chamber volume to baroreflex activity in normal humans." *J Clin Endocrinol Metab* **65**(3): 475-481.
- Nagaoka, H., S. Kubota, et al. (1996). "Relation between depressed cardiac response to exercise and autonomic nervous activity in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy." *Chest* **109**(4): 925-932.
- Nielens, H., V. Boisset et E. Masquelier (2000). "Fitness and perceived exertion in patients with fibromyalgia syndrome." *Clin J Pain* **16**(3): 209-213.
- Nishijima, Y., T. Ikeda, et al. (2002). "Influence of caffeine ingestion on autonomic nervous activity during endurance exercise in humans." *Eur J Appl Physiol* **87**(6): 475-480.
- Novak, P. et V. Novak (1993). "Time/frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals." *Med Biol Eng Comput* **31**(2): 103-110.
- Nuissier, F., D. Chapelot, C. Vallet et A. Pichon (2007). "Relations between psychometric profiles and cardiovascular autonomic regulation in physical education students." *Eur J Appl Physiol* **99**(6): 615-622.
- Oberbach, A., A. Tonjes, et al. (2006). "Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance." *Eur J Endocrinol* **154**(4): 577-585.
- Olson, T. P., D. R. Dengel, A. S. Leon et K. H. Schmitz (2006). "Moderate resistance training and vascular health in overweight women." *Med Sci Sports Exerc* **38**(9): 1558-1564.
- Omboni, S., G. Parati et G. Mancia (1999). "[Monitoring of blood pressure for 24 hours: historical, technical, and methodological features]." *Cardiologia* **44 Suppl 1**(Pt 2): 997-1000.
- Ordóñez, F. J., M. Rosety et M. Rosety-Rodríguez (2006). "Influence of 12-week exercise training on fat mass percentage in adolescents with Down syndrome." *Med Sci Monit* **12**(10): CR416-419.
- Otzenberger, H., C. Gronfier, et al. (1998). "Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men." *Am J Physiol* **275**(3 Pt 2): H946-950.
- Pagani, M., F. Lombardi, et al. (1986). "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." *Circ Res* **59**(2): 178-193.
- Pagani, M. et A. Malliani (2000). "Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability." *J Hypertens* **18**(12): 1709-1719.
- Pagani, M., V. Somers, et al. (1988). "Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension." *Hypertension* **12**(6): 600-610.

- Paluska, S. A. et T. L. Schwenk (2000). "Physical activity and mental health: current concepts." Sports Med **29**(3): 167-180.
- Parati, G., M. Di Rienzo, et al. (1998). "Clinical relevance blood pressure variability." J Hypertens Suppl **16**(3): S25-33.
- Parati, G., G. Mancia, M. Di Rienzo et P. Castiglioni (2006). "Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation." J Appl Physiol **101**(2): 676-678; discussion 681-672.
- Parati, G., G. Ongaro, et al. (2003). "Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments." Blood Press Monit **8**(1): 31-36.
- Parati, G., J. P. Saul, M. Di Rienzo et G. Mancia (1995). "Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal." Hypertension **25**(6): 1276-1286.
- Pastore, E., B. Marino, et al. (2000). "Clinical and cardiorespiratory assessment in children with Down syndrome without congenital heart disease." Arch Pediatr Adolesc Med **154**(4): 408-410.
- Patwardhan, A., J. Evans, E. Bruce et C. Knapp (2001). "Heart rate variability during sympatho-excitatory challenges: comparison between spontaneous and metronomic breathing." Integr Physiol Behav Sci **36**(2): 109-120.
- Patwardhan, A. R., S. Vallurupalli, et al. (1995). "Override of spontaneous respiratory pattern generator reduces cardiovascular parasympathetic influence." J Appl Physiol **79**(3): 1048-1054.
- Penaz, J. (1973). Photoelectric measurement of blood pressure volume and flow in the finger. Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering. Dresden: 104.
- Pepin, C. (1991). Penser autrement le sujet en activités physiques adaptées. Clermont-Ferrand, dans Handicap mental, troubles psychiques et sport, Brunet F. et Bui-Xuan G (eds), FFSA/AFRAPS;
- Perez-Martin, A., M. Dumortier, et al. (2001). "Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people." Diabetes Metab **27**(4 Pt 1): 466-474.
- Perini, R., N. Fisher, A. Veicsteinas et D. R. Pendergast (2002). "Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women." Med Sci Sports Exerc **34**(4): 700-708.
- Perini, R., S. Milesi, L. Biancardi et A. Veicsteinas (1996). "Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in resting humans." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **73**(6): 521-528.
- Perrot, S., D. Dumont, et al. (2003). "Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire." J Rheumatol **30**(5): 1054-1059.
- Persson, P. B., H. Stauss, et al. (1992). "Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats." Am J Physiol **263**(5 Pt 2): H1348-1355.
- Petruzzello, S. J., D. M. Landers, et al. (1991). "A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms." Sports Med **11**(3): 143-182.
- Pichon, A. P., C. de Bisschop, et al. (2004). "Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects." Med Sci Sports Exerc **36**(10): 1702-1708.
- Pichot, V., T. Busso, et al. (2002). "Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study." Med Sci Sports Exerc **34**(10): 1660-1666.
- Pichot, V., F. Roche, et al. (2005). "Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity." Clin Auton Res **15**(2): 107-115.

- Pichot, V., F. Roche, et al. (2000). "Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners." *Med Sci Sports Exerc* **32**(10): 1729-1736.
- Pitetti, K. H. et K. D. Campbell (1991). "Mentally retarded individuals--a population at risk?" *Med Sci Sports Exerc* **23**(5): 586-593.
- Pitetti, K. H., M. Climstein, M. J. Mays et P. J. Barrett (1992). "Isokinetic arm and leg strength of adults with Down syndrome: a comparative study." *Arch Phys Med Rehabil* **73**(9): 847-850.
- Pitetti, K. H., J. H. Rimmer et B. Fernhall (1993). "Physical fitness and adults with mental retardation. An overview of current research and future directions." *Sports Med* **16**(1): 23-56.
- Pitetti, K. H. et D. M. Tan (1990). "Cardiorespiratory responses of mentally retarded adults to air-brake ergometry and treadmill exercise." *Arch Phys Med Rehabil* **71**(5): 318-321.
- Plaisance, E. P. et P. W. Grandjean (2006). "Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein." *Sports Med* **36**(5): 443-458.
- Pomeranz, B., R. J. Macaulay, et al. (1985). "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis." *Am J Physiol* **248**(1 Pt 2): H151-153.
- Ponchia, A., D. Noventa, et al. (1994). "Cardiovascular neural regulation during and after prolonged high altitude exposure." *Eur Heart J* **15**(11): 1463-1469.
- Povea, C., L. Schmitt, et al. (2005). "Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise." *High Alt Med Biol* **6**(3): 215-225.
- Powell, F. L. (2007). "The influence of chronic hypoxia upon chemoreception." *Respir Physiol Neurobiol* **157**(1): 154-161.
- Qiao, Z. G., H. Vaeroy et L. Morkrid (1991). "Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests." *J Rheumatol* **18**(9): 1383-1389.
- Radespiel-Troger, M., R. Rauh, et al. (2003). "Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability." *Clin Auton Res* **13**(2): 99-102.
- Ramirez-Marrero, F. A., N. Charkoudian, et al. (2008). "Cardiovascular dynamics in healthy subjects with differing heart rate responses to tilt." *J Appl Physiol* **105**(5): 1448-1453.
- Rang, H. P., M. Dale, J. M. Ritter et R. Flower (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*, Churchill Livingstone Elsevier; P844.
- Reeves, J. T., B. M. Groves, et al. (1987). "Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude." *J Appl Physiol* **63**(2): 531-539.
- Reeves, J. T., E. E. Wolfel, et al. (1992). "Oxygen transport during exercise at altitude and the lactate paradox: lessons from Operation Everest II and Pikes Peak." *Exerc Sport Sci Rev* **20**: 275-296.
- Reichgott, M. J. (1990). "Clinical Evidence of Dysautonomia."
- Richalet, J.-P. (2007). "A proposed classification of environmental adaptation: the example of high altitude." *Reviews in Environmental Science and Biotechnology* **6**(1): 223-229.
- Richalet, J. P. (1990). "The heart and adrenergic system in hypoxia." *Hypoxia: The Adaptations*: 231-240.
- Richalet, J. P. (2010). "Operation Everest III: COMEX '97." *High Alt Med Biol* **11**(2): 121-132.
- Richalet, J. P. (2012). "[Altitude and the cardiovascular system]." *Presse Med* **41**(6 Pt 1): 638-643.
- Richalet, J. P., J. P. Herry et J. Blein (2006). *Médecine de l'alpinisme et des sports de montagne*, Masson;
- Richalet, J. P., P. Robach, et al. (1999). "Operation Everest III (COMEX '97). Effects of prolonged and progressive hypoxia on humans during a simulated ascent to 8,848 M in a hypobaric chamber." *Adv Exp Med Biol* **474**: 297-317.

- Richalet, J. P., J. C. Souberbielle, et al. (1994). "Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m." Am J Physiol **266**(3 Pt 2): R756-764.
- Rickards, C. A. et D. G. Newman (2003). "A comparative assessment of two techniques for investigating initial cardiovascular reflexes under acute orthostatic stress." Eur J Appl Physiol **90**(5-6): 449-457.
- Rimmer, J. H., T. Heller, E. Wang et I. Valerio (2004). "Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome." Am J Ment Retard **109**(2): 165-174.
- Robbe, H. W., L. J. Mulder, et al. (1987). "Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis." Hypertension **10**(5): 538-543.
- Roche, F., C. Reynaud, et al. (2002). "Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude." Clin Physiol Funct Imaging **22**(5): 301-306.
- Roizen, N. J. et D. Patterson (2003). "Down's syndrome." Lancet **361**(9365): 1281-1289.
- Rosmond, R., M. F. Dallman et P. Bjorntorp (1998). "Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities." J Clin Endocrinol Metab **83**(6): 1853-1859.
- Rowell, L. B. (1984). "Reflex control of regional circulations in humans." J Auton Nerv Syst **11**(2): 101-114.
- Ryan, A. S. (2000). "Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise." Sports Med **30**(5): 327-346.
- Sagawa, S., R. Torii, et al. (1997). "Carotid baroreflex control of heart rate during acute exposure to simulated altitudes of 3,800 m and 4,300 m." Am J Physiol **273**(4 Pt 2): R1219-1223.
- Saito, M., T. Mano, et al. (1988). "Responses in muscle sympathetic activity to acute hypoxia in humans." Journal of Applied Physiology **65**(4): 1548-1552.
- Saito, S., H. Shimada, et al. (1995). "Estimation of the degree of acclimatization to high altitude by a rapid and simple physiological examination." International Archives of Occupational and Environmental Health **67**(5): 347-351.
- Saito, S., K. Tanobe, M. Yamada et F. Nishihara (2005). "Relationship between arterial oxygen saturation and heart rate variability at high altitudes." Am J Emerg Med **23**(1): 8-12.
- Sakuragi, S., Y. Sugiyama et K. Takeuchi (2002). "Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability." J Physiol Anthropol Appl Human Sci **21**(3): 159-165.
- Sanderson, J. E., L. Y. Yeung, et al. (1996). "Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure." Clin Sci (Lond) **91**(1): 35-43.
- Sarzi-Puttini, P., F. Atzeni, et al. (2006). "Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome." Ann N Y Acad Sci **1069**: 109-117.
- Sasagawa, I., T. Nakada, et al. (1993). "Hormone profiles and contralateral testicular histology in Down's syndrome with unilateral testicular tumor." Arch Androl **30**(2): 93-98.
- Scher, A. M., D. S. O'Leary et D. D. Sheriff (1991). Arterial baroreflex regulation of peripheral resistance and cardiac performance. Baroreceptor reflexes, integrative functions and clinical aspects
- P. B. Persson et H. R. Kirchheim. Heidelberg, Springer-Verlag 75-125.
- Scheuer, J. et C. M. Tipton (1977). "Cardiovascular adaptations to physical training." Annu Rev Physiol **39**: 221-251.
- Schwartz, M. W., S. C. Woods, et al. (2000). "Central nervous system control of food intake." Nature **404**(6778): 661-671.

- Seals, D. R. et C. Bell (2004). "Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity?" Diabetes **53**(2): 276-284.
- Seals, D. R., D. G. Johnson et R. F. Fregosi (1991). "Hypoxia potentiates exercise-induced sympathetic neural activation in humans." J Appl Physiol **71**(3): 1032-1040.
- Seidl, C., G. Reid et D. L. Montgomery (1987). "A critique of cardiovascular fitness testing with mentally retarded persons." Adapted Physical Activity Quarterly **4**(1): 106-116.
- Selye, H. (1976). Stress in health and disease, Butterworths Boston;
- Serratrice, G. et A. Verschueren (2005). "Système nerveux autonome." EMC-Neurologie **2**(1): 55-80.
- Sevre, K., B. Bendz, et al. (2001). "Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude." Acta Physiol Scand **173**(4): 409-417.
- Sharav, T., H. Landau, Z. Zadik et T. R. Einarson (1991). "Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome." Am J Dis Child **145**(2): 172-175.
- Shields, N., N. F. Taylor et B. Fernhall (2010). "A study protocol of a randomised controlled trial to investigate if a community based strength training programme improves work task performance in young adults with Down syndrome." BMC Pediatr **10**: 17.
- Shin, K., H. Minamitani, et al. (1997). "Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach." Med Sci Sports Exerc **29**(11): 1482-1490.
- Shoemaker, J. K., D. D. O'Leary et R. L. Hughson (2001). "PET(CO<sub>2</sub>) inversely affects MSNA response to orthostatic stress." Am J Physiol Heart Circ Physiol **281**(3): H1040-1046.
- Shykoff, B. E., S. S. Naqvi, A. S. Menon et A. S. Slutsky (1991). "Respiratory sinus arrhythmia in dogs. Effects of phasic afferents and chemostimulation." J Clin Invest **87**(5): 1621-1627.
- Silverman, M. N., C. M. Heim, et al. (2010). "Neuroendocrine and immune contributors to fatigue." PM R **2**(5): 338-346.
- Singh, R. B., A. Weydahl, et al. (2001). "Can nutrition influence circadian rhythm and heart rate variability?" Biomed Pharmacother **55 Suppl 1**: 115s-124s.
- Sipkens, L. M., K. Treskes, et al. (2011). "Application of Nexfin noninvasive beat-to-beat arterial blood pressure monitoring in autonomic function testing." Blood Press Monit **16**(5): 246-251.
- Sleight, P., M. T. La Rovere, et al. (1995). "Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain?" Clin Sci (Lond) **88**(1): 103-109.
- Smythe, H. A. et H. Moldofsky (1977). "Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome." Bull Rheum Dis **28**(1): 928-931.
- Southall, D. P., V. A. Stebbens, et al. (1987). "Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep disruption in Down syndrome." Dev Med Child Neurol **29**(6): 734-742.
- Souza Neto, E. P., J. Neidecker et J. J. Lehot (2003). "Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque." Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **22**(5): 425-452.
- Staud, R. (2008). "Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome." Fut Rheumatol **3**(5): 475-483.
- Steidle, C. P. (2003). "New advances in the treatment of hypogonadism in the aging male." Rev Urol **5 Suppl 1**: S34-40.
- Stein, P. K., J. I. Barzilay, et al. (2008). "Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS)." J Cardiovasc Electrophysiol **19**(11): 1169-1174.

- Stewart, J. M. (2000). "Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion." *Pediatr Res* **48**(2): 218-226.
- Stewart, J. M., I. Taneja et M. S. Medow (2007). "Reduced central blood volume and cardiac output and increased vascular resistance during static handgrip exercise in postural tachycardia syndrome." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **293**(3): H1908-1917.
- Stos, B., G. Dembour, et al. (2004). "[Risks and benefits of cardiac surgery in Down's syndrome with congenital heart disease]." *Arch Pediatr* **11**(10): 1197-1201.
- Strano, S., S. Lino, et al. (1998). "Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes." *Med Sci Sports Exerc* **30**(2): 215-219.
- Streeten, D. H. (1990). "Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs." *J Clin Invest* **86**(5): 1582-1588.
- Sutherland, G., M. A. Couch et T. Iacono (2002). "Health issues for adults with developmental disability." *Res Dev Disabil* **23**(6): 422-445.
- Suzuki, K., K. Nakajima, et al. (2010). "Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome." *Int J Urol* **17**(12): 1008-1010.
- Svenson, K. L., G. Lundqvist, L. Wide et R. Hallgren (1987). "Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones." *Metabolism* **36**(10): 940-943.
- Tanaka, H., B. J. Sjöberg et O. Thulesius (1996). "Cardiac output and blood pressure during active and passive standing." *Clin Physiol* **16**(2): 157-170.
- TaskForce (1996). "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." *Circulation* **93**(5): 1043-1065.
- Taylor, A. H., S. Biddle, K. Fox et S. Boutcher (2001). Physical activity, anxiety, and stress. *Physical activity and psychological well-being*: 10-45.
- Terziotti, P., F. Schena, G. Gulli et A. Cevese (2001). "Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans." *Eur J Appl Physiol* **84**(3): 187-194.
- Thaler, J. P. et M. W. Schwartz (2010). "Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up." *Endocrinology* **151**(9): 4109-4115.
- Thomas, K. N., K. R. Burgess, et al. (2010). "Initial orthostatic hypotension at high altitude." *High Alt Med Biol* **11**(2): 163-167.
- Thomas, K. N., J. D. Cotter, et al. (2009). "Initial orthostatic hypotension is unrelated to orthostatic tolerance in healthy young subjects." *J Appl Physiol* **107**(2): 506-517.
- Tobin, M. J., M. J. Mador, et al. (1988). "Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects." *J Appl Physiol* **65**(1): 309-317.
- Tracey, K. J. (2007). "Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway." *J Clin Invest* **117**(2): 289-296.
- Tremblay, I., Y. Beaulieu, et al. (2008). "Pain Catastrophizing Scale for Francophone Adolescents: a preliminary validation." *Pain Res Manag* **13**(1): 19-24.
- Trimmel, K. (2011). "Sensitivity of HRV parameters including pNNxx proven by short-term exposure to 2700 m altitude." *Physiol Meas* **32**(3): 275-285.
- Trois, M. S., G. T. Capone, et al. (2009). "Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome." *Journal of Clinical Sleep Medicine* **5**(4): 317-323.
- Tsimaras, V., P. Giagazoglou, et al. (2003). "Jog-walk training in cardiorespiratory fitness of adults with Down syndrome." *Percept Mot Skills* **96**(3 Pt 2): 1239-1251.



- Tsuji, H., F. J. Venditti, Jr., et al. (1994). "Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study." Circulation **90**(2): 878-883.
- Tsunoda, M., T. Endo, et al. (2001). "Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans." Psychiatry Clin Neurosci **55**(3): 285-286.
- Tzaneva, L., S. Danev et R. Nikolova (2001). "Investigation of noise exposure effect on heart rate variability parameters." Cent Eur J Public Health **9**(3): 130-132.
- Udeschini, G., G. Casati, et al. (1985). "Plasma catecholamines in Down's syndrome, at rest and during sympathetic stimulation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **48**(10): 1060-1061.
- Umemura, M. et K. Honda (1998). "Influence of music on heart rate variability and comfort-- a consideration through comparison of music and noise." J Hum Ergol (Tokyo) **27**(1-2): 30-38.
- Urhausen, A., H. H. Gabriel, B. Weiler et W. Kindermann (1998). "Ergometric and psychological findings during overtraining: a long-term follow-up study in endurance athletes." Int J Sports Med **19**(2): 114-120.
- Uusitalo, A. L., A. J. Uusitalo et H. K. Rusko (1998). "Exhaustive endurance training for 6-9 weeks did not induce changes in intrinsic heart rate and cardiac autonomic modulation in female athletes." Int J Sports Med **19**(8): 532-540.
- Uusitalo, A. L., A. J. Uusitalo et H. K. Rusko (2000). "Heart rate and blood pressure variability during heavy training and overtraining in the female athlete." Int J Sports Med **21**(1): 45-53.
- Vaeroy, H., Z. G. Qiao, L. Morkrid et O. Forre (1989). "Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome)." J Rheumatol **16**(11): 1460-1465.
- Valim, V., L. Oliveira, et al. (2003). "Aerobic fitness effects in fibromyalgia." J Rheumatol **30**(5): 1060-1069.
- Valim, V., L. M. Oliveira, et al. (2002). "Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia." J Rheumatol **29**(2): 353-357.
- Vallier, J. M., A. X. Bigard, et al. (2000). "Détermination des seuils lactiques et ventilatoires. Position de la Société française de médecine du sport." Science & Sports **15**(3): 133-140.
- Van de Borne, P., S. Mezzetti, et al. (2000). "Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **279**(2): H536-H541.
- Van De Borne, P., N. Montano, et al. (2001). "Importance of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability." Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**(2): H722-729.
- van der Kooy, K. G., H. P. J. van Hout, et al. (2006). "Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly." International Journal of Geriatric Psychiatry **21**(2): 147-150.
- van Santen, M., P. Bolwijn, et al. (2002). "High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter?" J Rheumatol **29**(3): 582-587.
- Vanoli, E., P. B. Adamson, et al. (1995). "Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction." Circulation **91**(7): 1918-1922.
- Veglio, M., S. Maule, et al. (1999). "The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects." Clin Auton Res **9**(3): 123-127.
- Wagner, P. D. (2000). "Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance." Respir Physiol **120**(1): 1-11.

- Waldhorn, R. E., T. W. Herrick, et al. (1990). "Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea." Chest **97**(1): 33-38.
- Ward, M., J. S. Milledge et J. B. West (1995). High altitude medicine and physiology. 2nd ed. London, Chapman & Hall; P219-240.
- Watson, N. F., D. Buchwald, et al. (2009). "Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia." Arthritis Rheum **60**(9): 2839-2844.
- Watt, M. J., K. F. Howlett, et al. (2001). "Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans." J Physiol **534**(Pt 1): 269-278.
- Weber, C. S., J. F. Thayer, et al. (2010). "Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers." Eur J Appl Physiol **109**(2): 201-211.
- Wellen, K. E. et G. S. Hotamisligil (2005). "Inflammation, stress, and diabetes." J Clin Invest **115**(5): 1111-1119.
- Wesseling, K. H., J. J. Settels, et al. (1985). "Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger." Cardiovasc Res **19**(3): 139-145.
- West, J. B. (2004). "The physiologic basis of high-altitude diseases." Ann Intern Med **141**(10): 789-800.
- Widlansky, M. E., N. Gokce, J. F. Keaney, Jr. et J. A. Vita (2003). "The clinical implications of endothelial dysfunction." J Am Coll Cardiol **42**(7): 1149-1160.
- Wille, M., K. Mairer, et al. (2012). "Changes in cardiac autonomic activity during a passive 8 hour acute exposure to 5 500 m normobaric hypoxia are not related to the development of acute mountain sickness." Int J Sports Med **33**(3): 186-191.
- Wolfe, F., D. J. Clauw, et al. (2010). "The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity." Arthritis Care Res (Hoboken) **62**(5): 600-610.
- Wolfe, F., K. Ross, et al. (1995). "The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population." Arthritis Rheum **38**(1): 19-28.
- Wyller, V. B., J. P. Saul, J. P. Amlie et E. Thaulow (2007). "Sympathetic predominance of cardiovascular regulation during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue." Clin Physiol Funct Imaging **27**(4): 231-238.
- Wyller, V. B., J. P. Saul, L. Walloe et E. Thaulow (2008). "Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome." Eur J Appl Physiol **102**(6): 623-632.
- Yamamoto, Y., Y. Hoshikawa et M. Miyashita (1996). "Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise." J Appl Physiol **81**(3): 1223-1229.
- Yaron, A., P. H. Huang, H. J. Cheng et M. Tessier-Lavigne (2005). "Differential requirement for Plexin-A3 and -A4 in mediating responses of sensory and sympathetic neurons to distinct class 3 Semaphorins." Neuron **45**(4): 513-523.
- Yataco, A. R., L. A. Fleisher et L. I. Katzel (1997). "Heart rate variability and cardiovascular fitness in senior athletes." Am J Cardiol **80**(10): 1389-1391.
- Yunus, M. B. (2008). "Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness." Semin Arthritis Rheum **37**(6): 339-352.
- Zemaityte, D., G. Varoneckas et E. Sokolov (1984). "Heart rhythm control during sleep." Psychophysiology **21**(3): 279-289.
- Ziegler, M. G., C. R. Lake et I. J. Kopin (1977). "The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotension." N Engl J Med **296**(6): 293-297.

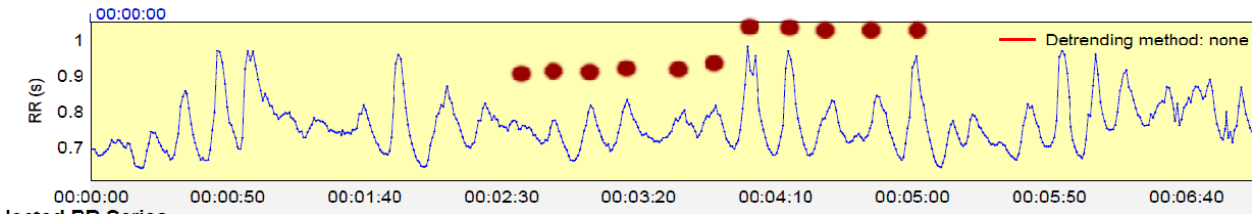


# ANNEXES

---

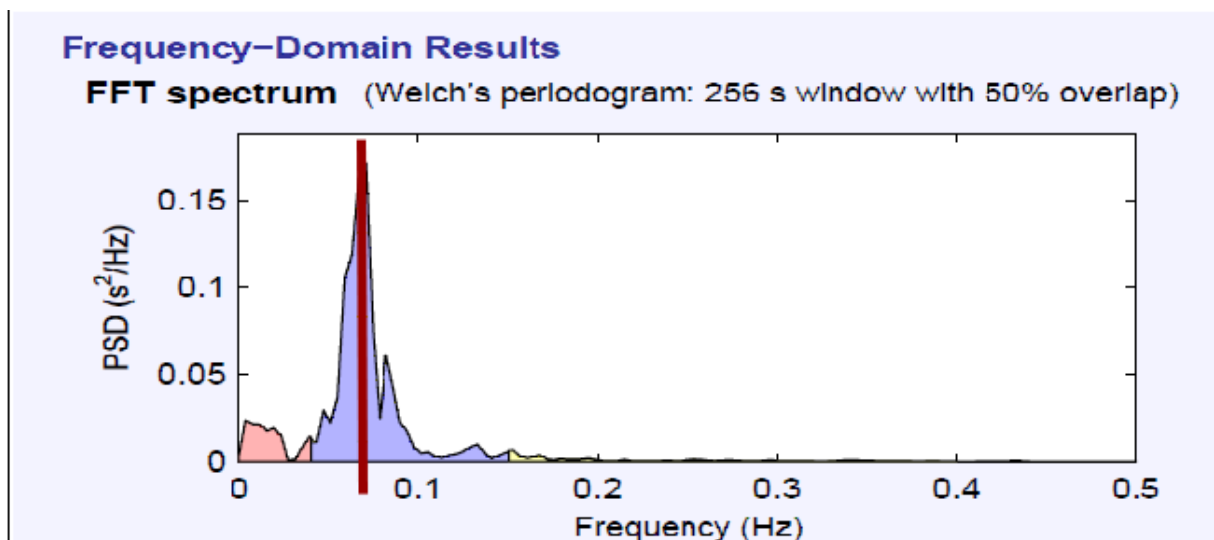
## Méthode de correction d'un tachogramme avec respiration lente et profonde

Prenons l'exemple d'une personne dont la ventilation est lente et profonde. Nous pouvons clairement voir sur ce schéma la fin de la phase expiratoire (points rouges).



Nous comptons 11 points pour 2,5 minutes, soit 10 cycles respiratoires, ce qui correspond à 0,07 Hz.

Ceci est bien concordant avec le graphique des spectres qui montre une bande très marquée à environ 0,07 Hz.



Dans un cas comme celui-ci, nous pouvons modifier la limite des bandes LF/HF en fonction de la fréquence à laquelle est situé le pic, pour éviter un déplacement de l'arythmie sinusale respiratoire dans la bande de basse fréquence.

**Analyzes of heart rate variability and blood pressure variability in fibromyalgia: effects of exercise.**

*Abstract.*

**Objective.** This study aimed to characterize the autonomic nervous system (ANS) function in fibromyalgic patients (FM) and to evaluate the training effects on ANS function in these patients. **Methods.** 23 FM patients and 22 control participants performed a head-up tilt test, an incremental fitness test on cycle ergometer and complete questionnaires on quality of life. Heart rate variability (HRV) and baroreflex sensitivity (BRS) parameters were analyzed. 10 of the FM patients completed a second time the same tests after 12 weeks of moderate intensity exercise training. **Results.** FM patients displayed a moderate dysautonomia (elevated HR and impaired HRV) with an alteration in parasympathetic (e.g., RMSSD, HF) and predominantly sympathetic (e.g., PSD-RR, LF ms<sup>2</sup>) indices. 12 weeks of moderate intensity exercise training increased some parasympathetic (RMSSD, LnHF ms<sup>2</sup>, LnpNN50), sympathetic (LF-SBP) and mixed (PSD-RR, LF) indices whereas the sympathovagal balance (LF/HF ratio) tended to decrease. Training improved also quality of life (i.e., questionnaires) and various indices of fitness. The improvement in exercise capacity did not correlate with any changes in ANS indices but correlated to the decrease in subjective weekly pain. **Conclusion.** Training improves ANS and exercise capacity in FM patients but these changes were not correlated suggesting that the changes in ANS and exercise capacity following training in FM patients could be mediated by different pathways.

*Keywords: FIBROMYALGIA, SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM, TILT TEST, HEART RATE VARIABILITY, BAROREFLEX SENSITIVITY*

## Tissue deoxygenation kinetics induced by acute hypoxic exposure in healthy humans at rest.

**Introduction:** Trying to better understand altitude mal-adaptations, current investigations focus on relationships between hypoxia-induced changes in cardiorespiratory, muscle and cerebrovascular functions. It has been suggested that oxygen delivery to tissues is tightly matched by immediate cardiac output changes to peripheral demand in normal subjects at rest. However tissue (de)oxygenation kinetics have never been explored over the first few hours of an hypoxic exposure (HE) to determine how the body really face the subsequent physiological stress. Therefore, this study aimed to investigate the effects of 4-hours HE at rest on cerebral and muscle oxygenation and cardiorespiratory function.

**Methods:** Twelve healthy male subjects seated quietly in a comfortable clinical chair, while breathing appropriate gas mixture via a mask connected to a mixing gas chamber. After a 10-min normoxic period ( $FiO_2 = 0.21$ ), subjects were exposed 4 h to normobaric hypoxia ( $FiO_2 = 0.12$ ) then again to normoxia for 15 min. Heart rate variability (HRV), pulse oxygen saturation ( $SpO_2$ ), muscle and cerebral oxygenation (NIRS) were measured continuously and averaged over 3-min periods at the end of the initial normoxic period (baseline), at 20-60-120-180-240 min of HE and 15 min after return to normoxia. Relative concentration changes ( $\Delta\mu\text{mol}$ ) were measured from baseline level of oxy- $(\Delta[\text{HbO}_2])$ , deoxy- $(\Delta[\text{HHb}])$  and total-hemoglobin ( $\Delta[\text{HbTot}] = [\text{HbO}_2] + [\text{HHb}]$ ).

**Preliminary results:**  $SpO_2$  fell from  $96.3 \pm 0.6\%$  in normoxic baseline to  $83.4 \pm 2.6\%$  after 20 min of HE and remained stable until return to normoxia ( $96.7 \pm 0.8\%$ ). In the same time, HE resulted in general sympathoexcitation (e.g., elevated HR). After a transient rise at 20 min of HE, muscle  $\Delta[\text{HHb}]$  restored to baseline values whereas  $\Delta[\text{HbO}_2]$  and  $\Delta[\text{HbTot}]$  were only reduced from 120 to 240 min of HE. Cerebral  $\Delta[\text{HHb}]$  rose markedly at 20 min of HE and remained constant until the end of HE.  $\Delta[\text{HbO}_2]$  was decreased at 20-60-120-180 min of HE but re-increased towards baseline values from 120 to 240 min of HE in parallel of a significant increase in  $\Delta[\text{HbTot}]$ . Muscle and brain both showed hyper-oxygenation status 15 min post HE.

**Conclusion:** This study provided new insights on *i*) differential (de)oxygenation kinetics in brain and muscle in response to sustained hypoxia, *ii*) a biphasic cerebral tissue adaptation in the first hours probably to counter balance initial impairments and *iii*) a tissue hyper-oxygenation after return to normoxia.

**Keywords:** Cerebral autoregulation, physiological adaptation, oxygen supply

**Résumé** - Les fonctions cardiovasculaires doivent répondre à des stimulations physiologiques importantes et différentes lors de l'exercice physique, de l'exposition à la haute altitude ou de tests de stimulation spécifiques du système nerveux autonome. Nous avons dans ce travail de thèse, étudié les modulations autonomiques consécutives à l'exercice (entraînements / compétition ou réentraînement), à l'hypoxie ou à des tests de stimulation adrénérgiques afin de faire le lien avec la fatigue et/ou la limitation à l'effort.

Le suivi de coureurs à pieds séniors nous a permis d'observer une majoration de l'activité sympathique ainsi qu'une diminution du tonus parasympathique sous l'effet de l'entraînement, et plus encore de la compétition.

Dans un second temps, nous avons analysé les réponses adaptatives de sujets exposés à une hypoxie brutale par le biais de tests d'orthostatisme, et mis en évidence une dysautonomie transitoire les deux premiers jours d'exposition à l'altitude, suivie d'un retour vers des valeurs basales le quatrième jour.

Notre troisième protocole a montré que les fibromyalgiques présentent une qualité de vie et une capacité d'exercice altérées ainsi que des réponses autonomiques à l'orthostatisme émoussées comparées à des sujets témoins. Cependant, un entraînement en endurance de 12 semaines à intensité modérée, semble bénéfique sur la qualité de vie des patientes, et améliore les paramètres d'exercice et de modulation de l'activité du système nerveux.

Enfin, nous avons confirmé que les sujets trisomiques présentaient une capacité d'exercice ainsi qu'une fonction cardio-respiratoire altérées par rapport à des sujets contrôles appariés en âge. Les tests de stimulations du système nerveux autonome montrent aussi une dysautonomie marquée, avec des réponses autonomiques émoussées qui peuvent être mises en lien avec une capacité d'effort limitée et/ou l'apparition d'une fatigue précoce à l'effort chez les trisomiques 21.

Notre travail, par l'analyse de la variabilité cardiaque, a donc permis de mettre en évidence des altérations de l'activité autonome qui peuvent être durables ou transitoires, selon l'environnement, selon le niveau d'activité ou l'existence de pathologies.

Mots clés : variabilité de la fréquence cardiaque, dysautonomie, exercice, hypoxie, fibromyalgie, trisomie 21.

---

**Abstract** - Cardiovascular functions have to answer to important physiological stimulations during physical activity, high altitude exposure, or specific stimulation tests of the autonomic nervous system. In this thesis work, we studied autonomic modulations after exercise (training/competition or retraining), hypoxia or adrenergic stimulation tests in order to link them with fatigue and/or effort limitation.

Senior runners' follow-up allowed us to observe an increase in sympathetic activity and also a decrease in parasympathetic tone with training and particularly competition.

In a second time, we analyzed the adaptive responses of subjects exposed to rough hypoxia through orthostatic tests and we highlighted a transitional dysautonomia during the first two days of altitude exposure followed by a return to basal values on the fourth day.

Our third protocol has demonstrated that fibromyalgic patients show altered life quality and exercise capacity and also blunted autonomic responses to orthostatism compared to control subjects. However, twelve weeks of endurance training in moderate intensity seems to be beneficial on patients' life quality and improves exercise parameters and modulation of the activity of the nervous system.

Finally, we have confirmed that subjects with Down syndrome showed altered exercise capacity and cardio-respiratory function in comparison to aged matched control subjects. Stimulation tests of the autonomic nervous system also show a marked dysautonomia with blunted autonomic responses, which can be linked to a limited effort capacity and/or to the appearance of an early fatigue to exercise in subjects with Down syndrome.

Our work, thanks to cardiac variability analysis highlighted alterations in autonomic activity, which could be lasting or transient, depending on the environment, the activity level or the existence of pathologies.

Keywords: heart rate variability, dysautonomia, exercise, hypoxia, fibromyalgia, Down syndrome.