

Université de Montréal

**Étude des réponses physiologiques aiguës à l'exercice intermittent de
haute intensité chez le patient insuffisant cardiaque.**

par

Eve L. Normandin

Département de Kinésiologie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de M.Sc

en Science de l'Activité Physique

Décembre 2010

© Eve L. Normandin, 2010

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Étude des réponses physiologiques aiguës de haute intensité
chez le patient insuffisant cardiaque

Présentée par :

Eve L. Normandin

À été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-Marc Lavoie

.....
Président-rapporteur

Mathieu Gayda

.....
Directeur de recherche

Anil Nigam

.....
Co-Directeur de recherche

Laurent Bosquet

.....
Co-Directeur de recherche

Daniel Curnier

.....
Membre du jury

Résumé

L'optimisation de l'exercice par intervalles de haute intensité (EIHI) chez les patients insuffisants cardiaques (IC) n'a jamais été étudiée auparavant. Nous avons comparé les réponses cardio-pulmonaires aiguës lors de 4 différents EIHI dans le but de trouver le protocole optimisé chez les patients IC. Les patients IC étaient aléatoirement alloués à 4 sessions d'EIHI. Chaque phase d'exercice était à une intensité de 100% de la puissance aérobie maximale (PAM), mais de différentes durées (30s ou 90s) et de type de récupération (passive ou active). Chaque protocole d'EIHI durait un maximum de 30 minutes ou jusqu'à épuisement. Considérant le temps total d'exercice, l'adhérence, une perception d'effort moins élevée, le confort du patient ainsi que des temps similaires passés à un haut pourcentage du VO_2 pic, le mode avec intervalles courts (30s) et récupération passive s'est avéré être le protocole d'EIHI optimisé chez ces patients. Suite à cette étude, nous avons voulu comparer les réponses cardio-pulmonaires aiguës d'un exercice continu d'intensité modéré (ECIM) par rapport à celles de l'EIHI optimisé de dépense énergétique équivalente chez les patients IC. L'objectif de cette étude était de comparer les réponses cardio-pulmonaires, l'adhérence, la perception de l'effort, l'inflammation et les biomarqueurs cardiaques. Comparativement à l'ECIM, l'adhérence, l'efficacité et la tolérance étaient plus élevées lors de l'EIHI optimisé chez les patients IC tout en produisant un stimulus physiologique important. L'EIHI n'a causé aucune arythmie significative ou d'effets délétères sur l'inflammation (CRP), le BNP et la nécrose myocardique (C-TnT) chez les patients IC. L'EIHI semble être un mode d'exercice prometteur et devrait être considéré lors de la réadaptation cardiaque chez les patients IC.

Mots-clés : Exercice par Intervalles, Insuffisance Cardiaque, Réponses Physiologiques, Sécurité.

Abstract

Optimization of high intensity interval exercise (HIIE) in patients with chronic heart failure (CHF) has never been studied. We have compared the acute cardiopulmonary responses to four different HIIE in order to optimized HIIE protocol in CHF patients. Patients with CHF were randomized to 4 HIIE sessions, all with exercise phases at 100% of maximal aerobic power (MAP), but which varied in interval duration (30s or 90s) and type of recovery (passive or active). Each HIIE protocol lasted until exhaustion or up to 30 minutes. When considering total exercise time, exercise adherence, lower perceived exertion ratings, patient's comfort and similar time spent at a high percentage of VO_{2peak} , the mode with short intervals (30s) and passive recovery appeared to be the optimal HIIE mode for these patients. We therefore sought to compare the acute cardiopulmonary responses of a moderate intensity continuous exercise (MICE) compared to an optimized HIIE of equal total energy expenditure in patients with CHF. The purpose of this study was to compare cardiopulmonary responses, exercise adherence, perceived exertion, inflammation and cardiac biomarkers measured on optimized HIIE compared to MICE in patients with CHF. Compared to MICE, HIIE showed a higher exercise adherence, was more efficient and well tolerated by CHF patients while still providing a high physiological stimulus. HIIE did not induced significant arrhythmias or deleterious effects on inflammation (CRP), BNP and myocardial necrosis (C-TnT) in patients with CHF. We conclude that HIIE is a promising training mode that should be considered for cardiac rehabilitation interventions in patient with CHF.

Keywords: Intermittent Exercise, Prescription, Heart Failure, Physiological Responses, Safety.

Table des matières

1	RECENSION DES ÉCRITS	1
1.1	L'insuffisance cardiaque	1
1.1.1	Définition	1
1.1.2	Données épidémiologiques	2
1.1.3	Aspects biologiques	4
1.1.4	Facteurs de risques pour développer l'insuffisance cardiaque.....	15
1.1.5	Traitement des patients avec insuffisance cardiaque	21
1.2	Le réentraînement à l'effort dans l'insuffisance cardiaque.....	23
1.2.1	Définition de la réadaptation cardiaque en prévention secondaire	24
1.2.2	Réentraînement à l'effort et pronostic chez le patient IC	25
1.2.3	Recommandation sur le réentraînement à l'effort chez l'IC.....	29
1.2.4	Effets physiologiques du réentraînement à l'effort chez l'IC	34
1.2.5	Réponse et limitations physiologiques à l'exercice aigu chez l'IC.....	44
1.3	Exercice intermittent et entraînement par intervalles.....	50
1.3.1	Réponses physiologiques à l'exercice intermittent chez l'IC	50
1.3.2	Entraînement par intervalles chez l'IC.....	60
2	EXPÉRIMENTATION	70
2.1	Premier article	70
2.1.1	Contribution personnelle.....	70
2.1.2	Objectif.....	71
2.1.3	Hypothèse.....	71
2.2	Deuxième article	94
2.2.1	Contribution personnelle.....	94
2.2.2	Objectif.....	95
2.2.3	Hypothèse.....	95
2.3	Discussion générale.....	120
2.4	Conclusion	123

Référence bibliographique 124

Liste des tableaux

Tableau I : Symptômes fonctionnels et cliniques de l'IC.	12
Tableau II : Adapté de Balady et coll. 2007 et Carvalho et coll. 2010	30
Tableau III : Tirée de la thèse de Thibaut Guiraud, 2009	32
Tableau IV : Recommandations pour l'entraînement en musculation chez les patients IC.	34
Tableau V : Réponses cardiaques centrales après l'entraînement aérobie.....	39

Liste des figures

Figure 1. Prévalence d'IC aux Etats-Unis selon l'âge et le sexe	3
Figure 2. Le cœur normal et avec IC.....	6
Figure 3. Classe fonctionnelle NYHA	9
Figure 4. Algorithme décisionnel pour le diagnostic de l'IC.....	15
Figure 5. Le risque d'ic attribuable à la population	16
Figure 6. Contribution de la maladie coronarienne.....	17
Figure 7. Courbes kaplan-meier de la survie sans réadmission à l'hôpital	26
Figure 8. Les effets de l'entraînement chez les patients IC.	35
Figure 9. Courbe du taux de survie pour tous les patients	36
Figure 10. Modèle de rogers et coll. 2001 sur les déterminants	38
Figure 11. Relation entre le temps d'exercice et le VO ₂ pendant un test maximal.....	45
Figure 12. Relation entre le VO ₂ , VCO ₂ et le travail	46
Figure 13. Différents mécanismes de l'augmentation du débit cardiaque.....	47
Figure 14. Débit sanguin au repos et à l'exercice chez les patients IC.....	50
Figure 15. Exemple des cinétiques de VO ₂	52
Figure 16. Effets sur le VO ₂ et le VCO ₂ des différents modes d'exercice par intervalles...	54
Figure 17. Effets sur la fréquence cardiaque des modes d'exercice par intervalles.	56
Figure 18. Fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant l'exercice.....	58
Figure 19. Vo ₂ pic avant et après un entraînement aérobic.....	61
Figure 20. Prélèvement maximal d'oxygène pour chacun des groupes.....	62
Figure 21. Effet de l'entraînement continu ou par intervalles sur la consommation d'oxygène.....	64
Figure 22. Effet sur la fonction endothéliale.....	66
Figure 23. Biopsie musculaire du vaste latéral.	68

Liste des sigles et abréviations

ACE : angiotensin-converting enzyme	HIIT : High intensity interval training
AIT : Aerobic interval training	IC : Insuffisant/ce cardiaque
ARA : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	ICD : Internal cardioverter-defibrillator
ARB's : Angiotensine II receptor blockers	IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
AT : anaerobic treshold	IMC : Indice de masse corporelle
ATP : Adénosine triphosphate	Km : Kilomètres
AVQ : Activités de la vie quotidienne	LDL : Low density lipoprotein
BMI : Body mass index	LVEF : Left ventricular ejection fraction
BNP : Brain natriuretic peptide / Peptides natriurétiques de type B	MAP : Maximal aerobic power
BP : Blood pressure	MSEC : Maximal short-term exercise capacity
BPM : beats per minute/ battements par minute	MICE : Moderate intensity continuous exercise
CABG : Coronary artery bypass grafting	MCT : Moderate continuous training
CHF : Chronic heart failure	min : Minute
CHD : Coronary heart disease	ml : millilitres
CO : Cardiac output	MR : Mitral regurgitation
CPr : Créatine phosphate	NHANES I : National health and nutrition examination survey 1
CRP : C- Reactive Protein	NO : Monoxyde d'azote/ nitric oxide
CRT : Cardiac Resynchronization therapy	NP : Natriuretic peptide
cTnT : Cardiac troponin T release	NT-proBNP : N Terminal pro brain natriuretic Peptide
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine	NYHA : New York Heart Association
ECIM : Exercice continu d'intensité modéré	O₂pulse max : Maximal O ₂ pulse
ECG : Électrocardiographie	PAM : Puissance aérobie maximale
ECHO : Échocardiographie	PCI : Percutaneous coronary intervention
EDV : End diastolic volume	PPO : Peak power output
EF : Ejection Fraction	s : Seconde
EIHI : Exercice par intervalles de haute intensité	RER : Respiratory exchange ratio
eNOS : NO-synthase endothéliale	RPM : Revoluion per minute
ESV : End systolic volume	SaO₂ % : Pourcentage de saturation en O ₂
FCmax : Fréquence cardiaque maximale	SV : Stroke volume
FCréserve : Fréquence cardiaque de réserve	VE : Ventilation
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche	VES : Volume d'éjection systolique
h : Heures	VCO₂ : Carbone dioxide output
HDL : High density lipoprotein	VO₂max : Prélèvement maximal d'oxygène
HIIE : High intensity interval exercise	VO₂ peak : Peak oxygen uptake
	VO₂pic : Pic de prélèvement d'oxygène

Remerciements

À Mathieu Gayda pour ta confiance et ta disponibilité hors pair. À toutes ces heures passées aux corrections et discussions. Je suis heureuse et reconnaissante de t'avoir eu comme directeur de maîtrise.

À Anil Nigam pour tes conseils, ton enseignement, l'aide au recrutement des patients ainsi que ton temps pour les nombreuses corrections. Je te remercie aussi pour la confiance accordé tout au long de cette maîtrise.

À Philippe Meyer pour toutes ces heures de recueil de données et de plaisir à tester et encourager les patients. Ta patience, ta rigueur et ton éthique de travail m'ont transmis le goût de la recherche.

À l'équipe du Centre ÉPIC : Julie Lalongé, Marie Cournoyer, Heidi Claveau, Julie Veilleux pour votre aide et pour avoir rendue mon expérience au centre ÉPIC mémorable.

À Thibaut Guiraud pour m'avoir guidé et conseillé.

À Laurent Bosquet

Aux membres du jury :

Aux insuffisants cardiaques du Centre ÉPIC et de l'Institut de Cardiologie de Montréal

À Jean-François, mes parents et mon frère, avec qui j'ai partagé ma vie au quotidien, mes frustrations, mes questionnements et qui ont toujours su me guider, sans eux je ne serais pas qui je suis.

Merci!

1 RECENSION DES ÉCRITS

1.1 L'insuffisance cardiaque

1.1.1 Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe qui se manifeste lorsque le cœur est incapable de propulser suffisamment de sang pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme. C'est le résultat d'un désordre structurel ou fonctionnel qui détériore l'habileté du ventricule à se remplir ou à éjecter le sang [3]. Plus précisément, l'IC est un syndrome causé par une variété de désordres du système cardiovasculaire qui affecte le myocarde, les valves cardiaques, la circulation des artères coronaires ainsi que le péricarde. Les principales manifestations de cette condition sont une dyspnée et une fatigue qui limitent la tolérance à l'exercice (insuffisance antérograde ou « forward heart failure »), ainsi qu'une rétention hydrique qui peut amener à une congestion pulmonaire ainsi que des œdèmes périphériques (insuffisance cardiaque rétrograde ou « backward heart failure ») [4]. L'insuffisance cardiaque est souvent la dernière étape dans l'évolution d'une maladie ou condition affectant le muscle cardiaque. Dans l'ère contemporaine, la cause principale d'IC demeure la maladie coronarienne athérosclérotique[5]. Néanmoins, plusieurs autres pathologies cardiaques (e.g. atteintes valvulaires, cardiopathie idiopathique non-ischémique) et d'autres conditions médicales (e.g. hypertension, cancer et diabète) peuvent à long terme affecter le muscle cardiaque et engendrer une IC [6]. Malgré les avancées récentes dans notre compréhension de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et le développement de nouveaux médicaments, le pronostic demeure mauvais. Le taux de

mortalité dans l'IC est de 50% à 5 ans; cette condition est responsable de la moitié des hospitalisations pour cause cardiovasculaire et engendre des coûts socio-économiques énormes pour notre société [7].

1.1.2 Données épidémiologiques

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde et cette tendance se maintiendra puisque selon les projections, d'ici 2030, près de 24 millions de personnes en mourront (rapport OMS 2004). Ce chiffre représente 29% de la mortalité mondiale totale qui serait causée par les maladies cardiovasculaires.

Aux États-Unis, plus de quatre millions de personnes souffrent d'IC et ce nombre ne cesse d'augmenter. Il est estimé qu'environ 500 000 nouveaux cas sont identifiés chaque année. La situation est souvent décrite comme « épidémie »[8]. En 2008, les coûts reliés à cette pathologie étaient de 34.8 milliards de dollars [9]. Au Canada, l'IC touche quelque 313 000 Canadiens, dont 20 000 en meurent chaque année [10]. La prévalence de cette condition a augmenté de 60% au cours des 30 dernières années alors que le taux de mortalité relié aux autres affectations cardiovasculaires comme les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde est à la baisse. Cette augmentation semble être due principalement au succès révolutionnaire dans le traitement de la maladie coronarienne (particulièrement le traitement des infarctus aigus) en combinaison avec le vieillissement de la population [11]. L'incidence et la prévalence de l'IC augmentent brusquement avec l'âge. C'est dans le groupe des 65 ans et plus où la prévalence d'IC est la plus importante : 9.3% des hommes et 4.8% des femmes âgées de 60 à 79 ans sont atteints d'IC (Figure 1). Plus

particulièrement, environ une personne sur 35 âgée de 65 à 74 ans souffre d'IC, et ce chiffre augmente à 1 sur 15 pour ceux âgés de 75 à 84 ans [12]. Le risque d'IC est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, par contre, il y a plus de femmes que d'hommes atteints d'IC dû à la démographie de la population [13].

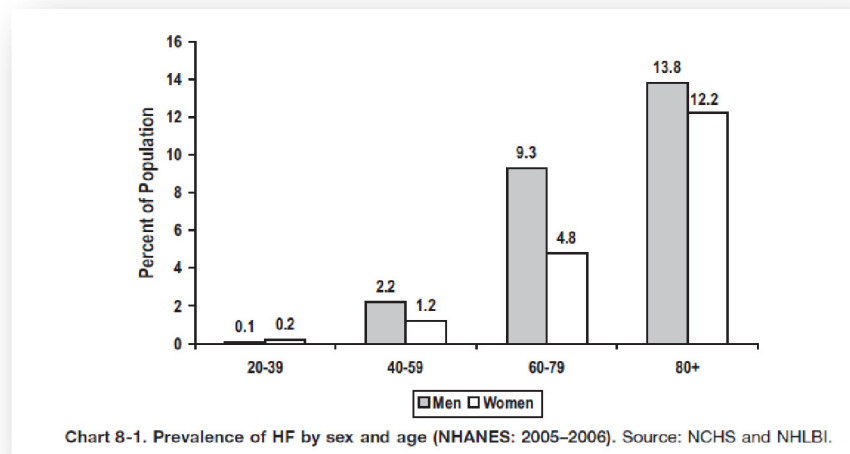


Figure 1. Prévalence d'IC aux États-Unis selon l'âge et le sexe [6]

Le devenir du patient IC dépend de l'étiologie, de la condition ainsi que du degré d'atteinte du muscle cardiaque (degré de dysfonction myocardique). Néanmoins, le pronostic demeure généralement sombre. Environ 20% des sujets IC meurent après la première année du diagnostic et ce chiffre s'élève à 50% à 5 ans[12]. Après 8 ans, 80% des hommes et 70% des femmes insuffisantes cardiaques de plus de 65 ans mourront [6, 9].

1.1.3 Aspects biologiques

1.1.3.1 Physiopathologie de la maladie

L'IC peut s'expliquer par plusieurs syndromes cliniques complexes qui proviennent d'une combinaison de pathologies structurelles, d'une activation neuro-hormonale et d'une dynamique cardio-rénale altérée. Généralement, le processus menant éventuellement au développement de l'IC débute avec une altération des propriétés de remplissage ventriculaire (dysfonction « diastolique » où le ventricule gauche est plus rigide et incapable de se détendre normalement) qui peut être la conséquence d'un événement aigu (infarctus du myocarde) ou chronique (maladie coronarienne, hypertension, maladie valvulaire). À court terme, les mécanismes s'adaptent pour maintenir la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit cardiaque pour ainsi maintenir la perfusion aux organes. Après un certain temps, ces adaptations deviennent nuisibles et mènent à un remodelage et une dysfonction des ventricules (dysfonction « systolique » où le ventricule gauche se contracte plus faiblement) [14]. Les conséquences de ces changements structurels sont une réduction du volume d'éjection par battement, une augmentation des résistances vasculaires périphériques et le développement des signes et symptômes de congestion et d'hypoperfusion [15].

Le syndrome clinique de l'IC peut être le résultat d'un désordre du péricarde, du myocarde, de l'endocarde ou des grands vaisseaux, mais la majorité des patients IC ont des symptômes dus à une altération de la fonction ventriculaire gauche. Cette anomalie peut s'expliquer autant par un ventricule gauche et une fraction d'éjection normale ou bien par

une dilatation et une réduction majeure de la fraction d'éjection. Chez la majorité des patients, il existe une anomalie des fonctions systoliques et diastoliques sans tenir compte de la fraction d'éjection [4]. Ainsi, il existe deux mécanismes physiopathologiques qui causent une réduction du débit cardiaque dans l'IC : une dysfonction systolique et une dysfonction diastolique. Les dysfonctions systoliques et diastoliques peuvent être dues à une variété d'étiologies et celles-ci influencent dramatiquement le pronostic et le traitement de l'IC [16, 17].

Le terme dysfonction systolique réfère à une diminution de la contractilité du myocarde. Cette dysfonction débute avec une lésion ou un stress au myocarde et est généralement un processus progressif. La principale manifestation de cette progression est un changement dans la géométrie et la structure du ventricule gauche, un processus appelé « remodelage excentrique » (Figure 2) [4]. En conséquence, il se produit une réduction du volume d'éjection et conséquemment du débit cardiaque. Cette baisse du débit cardiaque mène à une augmentation de l'activité du système sympathique, un mécanisme réflexe compensateur dont le but est de maintenir un débit cardiaque normal en augmentant la contractilité et la fréquence cardiaque. L'hypertrophie excentrique du ventricule gauche est aussi une réponse adaptative d'une dysfonction systolique. Elle est caractérisée par une augmentation de la longueur des myocytes qui elle-même est causée par le prolongement en série des sarcomères. En conséquence, il y a une augmentation proportionnelle de l'épaisseur du muscle cardiaque et du volume de la cavité ventriculaire [15]. Les causes les plus fréquentes de la dysfonction systolique sont la maladie coronarienne, la cardiopathie

idiopathique dilatée, l'hypertension artérielle et les maladies valvulaires. En fait, la plupart des maladies cardiaques peuvent conduire à l'IC [4].

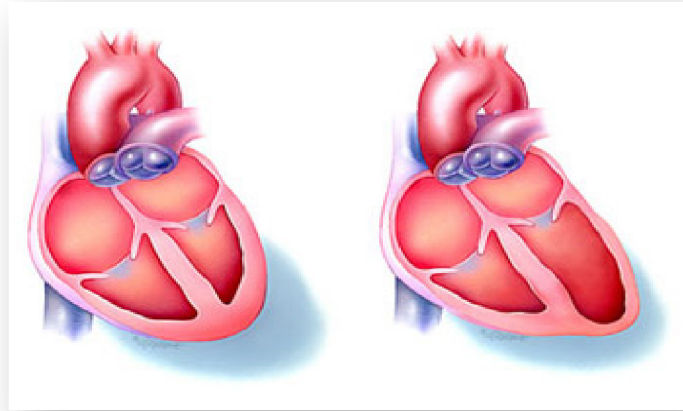


Figure 2. Le cœur normal (gauche). Avec IC, le cœur peut être élargi (droit). La paroi du ventricule s'étire en raison d'une surcharge de volume pour que le ventricule puisse contenir plus de sang (remodelage ou hypertrophie excentrique).

La dysfonction diastolique est caractérisée par une augmentation anormale de la pression ventriculaire gauche diastolique et est causée par une difficulté du cœur à se détendre et à se remplir. Ceci a pour effet d'augmenter la pression diastolique pour pouvoir maintenir le même volume diastolique. Ce phénomène engendre une hypertrophie « concentrique » du ventricule gauche où le muscle cardiaque s'épaissit par une augmentation en parallèle du nombre de sarcomères à l'intérieur des myocytes, tout en diminuant la taille de la cavité ventriculaire. En général, la dysfonction diastolique peut être causée par la plupart des conditions qui peuvent causer une dysfonction systolique [15]. L'hypertension artérielle, la cardiopathie hypertensive de l'aîné, certaines pathologies valvulaires (e.g. sténose

valvulaire aortique) et la maladie coronarienne sont les conditions les plus souvent reliées à la dysfonction diastolique.

Il est également possible de classer l'insuffisance cardiaque selon le ventricule affecté. Effectivement, l'IC gauche et droite sont deux conditions distinctes. L'insuffisance ventriculaire gauche est l'incapacité du ventricule gauche à assurer un débit circulatoire aux besoins périphériques. Les signes cliniques de la dysfonction ventriculaire gauche sont la tachycardie, la dyspnée à l'effort et en décubitus, l'œdème aigu du poumon et l'asthme cardiaque. Une insuffisance ventriculaire droite correspond à l'incapacité du ventricule droit à assurer un débit sanguin suffisant soit par défaut de la pompe soit par obstacle sur l'artère pulmonaire. Cela se traduit par une augmentation des pressions de remplissage télédiastolique du ventricule droit. Les signes cliniques associés à l'IC droite sont l'œdème des membres inférieurs, l'ascite, l'hépatalgie d'effort et la dyspnée [18].

Tel que mentionné, l'activation neuro-hormonale est un processus pathophysiologique dans le développement de l'IC. En particulier, il y a activation du système rénine-angiotensine pour maintenir la pression artérielle. Le principal mécanisme responsable de l'activation du système rénine-angiotensine dans l'IC est la stimulation des adréno-récepteurs de l'appareil juxtaglomérulaire. L'angiotensine 2, qui joue un rôle important dans le système rénine-angiotensine, est un vasoconstricteur important et qui contribue, accompagné d'une augmentation de l'activité adrénergique, à une élévation de la résistance vasculaire systémique chez les patients IC [15]. À long terme, cette réponse anormale du système neuro-hormonal mène à un remodelage et une dysfonction du myocarde. Les peptides

natriurétiques de type B (BNP) ainsi que les peptides natriurétiques N-terminal (NT-proBNP) sont des neuro-hormones cardiaques qui sont secrétées en réponse à une augmentation du volume et de la pression [19]. Ces peptides ont été démontrés comme étant des marqueurs de la sévérité de l'IC [20]. On utilise maintenant ces biomarqueurs pour différencier les patients avec dyspnée due à l'IC de ceux avec dyspnée étant de cause autre que l'IC.

1.1.3.2 Classification clinique de l'insuffisance cardiaque

En plus des classifications physiopathologiques de l'IC, un autre système a été développé pour indiquer la sévérité clinique. Le New York Heart Association (NYHA) a développé une échelle de I à IV pour évaluer la sévérité des symptômes (Figure 3) [2]. Un patient de classe I a un historique d'IC mais est asymptomatique et n'est pas limité par les symptômes à l'effort. La classe II de la classification NYHA dénote une limitation légère (fatigue et dyspnée) lors des activités de la vie quotidienne (AVQ) alors que la classe III dénote une limitation majeure lors des AVQ. Finalement, la classe IV indique la présence de symptômes d'IC au repos. Cette échelle pratique est utilisée pour déterminer le pronostic du patient avec IC ainsi que pour décider des traitements.

Class I	Patients with cardiac disease but without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class II	Patients with cardiac disease resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class III	Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class IV	Patients with cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Figure 3. Classe fonctionnelle NYHA[2]

1.1.3.3 Étiologie

L'insuffisance cardiaque compte plusieurs causes et facteurs de risques sous-jacents. La cardiopathie ischémique est la cause la plus fréquente d'IC dans les pays occidentaux [5]. Ce terme s'applique lorsque le patient présente une fonction ventriculaire gauche significativement réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 35 à 40 %) résultant d'une cardiopathie coronarienne. La cardiopathie ischémique est diagnostiquée chez les patients avec IC qui ont eu un infarctus du myocarde ou une évidence de maladie coronarienne. Lors d'un infarctus du myocarde, le muscle cardiaque est endommagé. Cela

survient lorsqu'une des artères coronaires (les artères principales du cœur qui alimentent le muscle cardiaque en sang et en oxygène) devient obstruée. En pareil cas, une partie du cœur est privée d'oxygène et peut subir des dommages permanents si le flot coronarien n'est pas rétabli rapidement.

La cardiomyopathie dilatée idiopathique est également une des principales causes de l'IC. En générale, elle est causée par un virus respiratoire qui, de façon inhabituelle, attaque le muscle cardiaque. Si la dysfonction myocardique est sévère et permanente, elle peut conduire à l'IC.

Tel que mentionné précédemment, l'IC peut aussi survenir dans le contexte d'une pathologie cardiaque valvulaire. L'insuffisance mitrale et l'insuffisance aortique sont les deux conditions qui peuvent à long terme, dépendamment de leur sévérité, causer une dysfonction systolique sur le biais d'une surcharge volémique du ventricule gauche. En contraste, la sténose aortique, une condition où il existe une obstruction à l'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte, cause une surcharge de pression sur le ventricule. Dans un premier temps, une hypertrophie concentrique du ventricule gauche s'installe avec une dysfonction diastolique associée. Si la condition demeure non traitée pendant plusieurs années, le ventricule peut éventuellement se dilater et développer une dysfonction systolique non réversible (phase terminale de la sténose aortique). De la même façon, les pathologies valvulaires du côté droit du cœur peuvent causer une défaillance cardiaque droite. La majorité des pathologies valvulaires sont des conditions acquises (e.g.

endocardite infectieuse, rupture de cordages, prolapsus valvulaire, dégénérescence sénile, etc.), quoiqu'elles peuvent également être congénitales (e.g. sténose aortique sur valve aortique bicuspidée).

L'atteinte du muscle cardiaque ainsi que l'atteinte valvulaire représentent les causes principales d'IC. Cependant, il existe d'autres pathologies moins fréquentes pouvant contribuer au développement à l'IC. Une classification étiologique simple est décrite ci-dessous.

Classification étiologique de l'insuffisance cardiaque

- Cardiopathie ischémique chronique
- Infarctus aigu du myocarde avec dysfonction systolique subséquente
- Atteinte du muscle cardiaque
- Pathologie valvulaire cardiaque
- Arythmies cardiaques
- Autres causes rares et potentiellement réversibles (e.g. anémie, thyrotoxicose, Beri-beri)

1.1.3.4 Diagnostic

La pierre angulaire du diagnostic de l'IC demeure l'historique médical et l'examen physique. L'historique médical permet d'identifier les facteurs de risque et les causes potentielles d'IC en plus de déchiffrer les symptômes cliniques (Tableau I) permettant de

documenter les signes d'IC gauche et droite. Parallèlement, c'est à l'aide de l'examen physique démontrant des signes et symptômes de congestion et/ou d'hypo-perfusion des organes périphériques que l'on peut diagnostiquer l'IC (Tableau I) [4]. De plus, l'étude des images documentant les dysfonctions systoliques ou diastoliques ainsi que les biomarqueurs aide au diagnostic [15].

Tableau I : Symptômes fonctionnels et cliniques de l'IC.

Signes fonctionnels	Causes	Signes cliniques	Causes
Dyspnée		Extrémités froides Cyanose	Hyperactivité sympathique (tachycardie sinusale, vasoconstriction périphérique)
Fatigue et faiblesse	Bas débit périphérique	Râles crépitants	Œdème alvéolaire
Confusion, désorientation	Bas débit cérébral	Distension des veines jugulaires	Hypertension veineuse systémique
Signes urinaires	Diminution du débit rénal	Fièvre modérée (<38°)	Vasoconstriction cutanée
Cyanose	Œdème aigu pulmonaire		

D'autres outils essentiels dans le diagnostic de l'IC incluent l'électrocardiogramme (ECG), la radiographie pulmonaire, l'échographie cardiaque en plus de certaines analyses sanguines. L'ECG permet de documenter la présence ou l'absence d'un ancien infarctus et/ou des troubles du rythme cardiaque. La radiographie pulmonaire permet d'évaluer la taille du cœur (normal ou augmenté) ainsi que la présence ou l'absence d'une congestion pulmonaire. L'échographie cardiaque utilise des techniques d'ultrasons pour représenter en

images les parties du cœur en une, deux et même trois dimensions. Cet outil permet d'évaluer les dimensions cardiaques ainsi que la fonction (systolique et diastolique) des ventricules du cœur et des valves [21]. Par exemple, dans le cas d'une cardiopathie dilatée, l'échographie cardiaque nous permettra de voir que les cavités des ventricules sont plus larges, qu'il y a une diminution relative de l'épaisseur du muscle cardiaque (remodelage excentrique) et qu'il y a présence d'une dysfonction systolique.

Parmi les analyses sanguines, le « Brain Natriuretic Peptide » ou BNP est de plus en plus utilisé dans le diagnostic de l'IC [4]. En réponse à une surcharge en volume ou en pression, le ventricule gauche relâche le BNP dans la circulation sanguine [22]. Cette hormone, qui peut être mesurée facilement dans le plasma, a été démontrée comme étant sensible et spécifique au diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec dyspnée aiguë [19]. De plus, les valeurs du BNP sont directement liées à la classe fonctionnelle NYHA ; une corrélation linéaire a été observée chez les patients NYHA de classe I (197 pg/mL) comparativement aux patients de classe NYHA IV (978 pg/mL) [19]. Par contre, un niveau élevé de BNP devrait être interprété dans un contexte incluant d'autres informations cliniques (voir Figure 4) : il peut aider au diagnostic de l'IC mais ne devrait pas être utilisé de façon isolée pour confirmer la présence de celle-ci [3]. Finalement, le BNP est aussi étroitement liée au pronostic pour une grande majorité de sujets souffrant d'IC [19].

En plus des tests diagnostiques déjà mentionnés, l'épreuve d'effort ou l'épreuve cardio-respiratoire avec mesure des échanges gazeux peut aussi aider dans le diagnostic du patient

IC. Certains problèmes cardiaques sont plus faciles à diagnostiquer lorsque le cœur travaille fort et bat rapidement. L'épreuve d'effort permet de dépister une maladie coronarienne sous-jacente, d'évaluer la réponse chronotrope à l'exercice (augmentation ou non de la fréquence cardiaque) qui peut influencer la tolérance à l'effort, et bien objectiver la capacité fonctionnelle. Il est important de noter que la capacité à l'exercice est étroitement liée au pronostic du patient et aide alors à la stratification du risque. Par exemple, chez le sujet IC optimalement traité, une faible tolérance à l'effort définie comme étant un prélèvement maximal d'oxygène (VO_2 max) inférieure à 14 ml/min/kg est généralement considérée comme une indication pour une transplantation cardiaque [23]. Un algorithme décisionnel pour le diagnostic de l'IC est présenté dans la Figure 4.

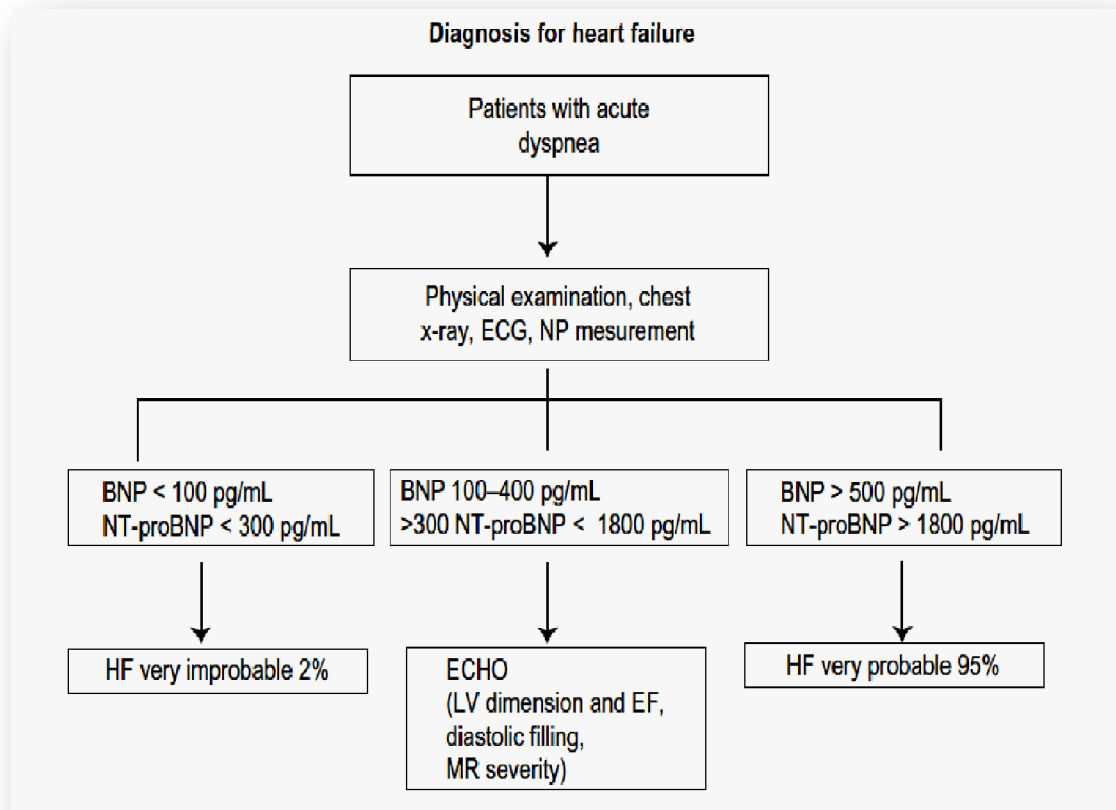


Figure 4. Algorithme décisionnel pour le diagnostic de l'IC.

Abréviations : ECG, electrocardiogram; EF, ejection fraction; NP, natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal probrain natriuretic peptide; HF, heart failure; LV, left ventricule; MR, mitral regurgitation; ECHO, echocardiogram.[24]

1.1.4 Facteurs de risques pour développer l'insuffisance cardiaque

Puisque la cause principale de l'IC dans le monde occidental est la maladie coronarienne athérosclérotique, les facteurs de risque relié à l'IC sont généralement les mêmes qui sont liés à la maladie coronarienne. Dans un premier temps, les facteurs sont soit modifiables ou non- modifiables. L'hérédité, l'âge et le sexe sont des facteurs de risque non-modifiables. Le tabagisme, l'hypertension, les dyslipidémies, le diabète, l'obésité, les facteurs

nutritionnels et la sédentarité sont tous des facteurs de risque modifiables. C'est-à-dire que l'on peut les modifier en changeant les habitudes de vie. Les principaux facteurs de risque de l'IC et leur prévalence sont énumérés dans la Figure 5. Les maladies cardiaques valvulaires sont responsables de seulement 2% des cas d'IC selon cette étude (He et al. 2001).

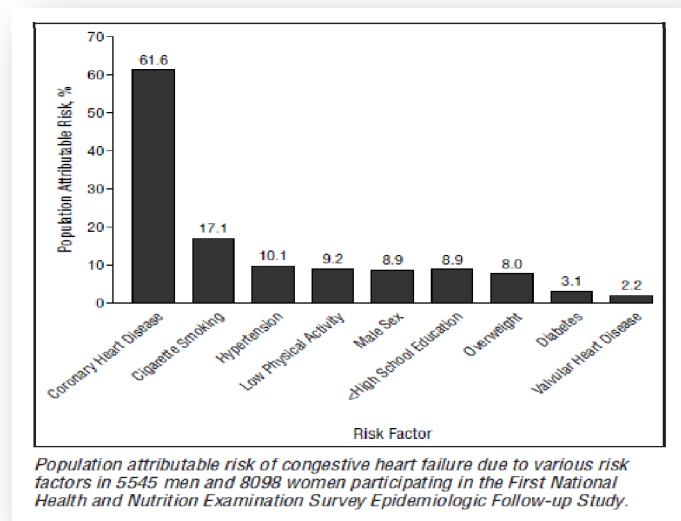


Figure 5. Le risque d'IC attribuable à la population selon plusieurs facteurs de risque chez 5545 hommes et 8098 femmes qui ont participé au First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study.[5]

La maladie coronarienne

En raison d'une amélioration importante dans le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle, la maladie coronarienne est devenue la cause la plus répandue d'IC [5, 25]. De plus, la prévalence de l'IC ne cesse d'augmenter en raison du vieillissement de la population, du plus grand nombre de survivants aux crises cardiaques et

autres problèmes cardiaques aigus. Alors que les personnes au cœur endommagé vivent plus longtemps, elles sont davantage exposées à l'insuffisance cardiaque.

La maladie coronarienne contribue à la progression de la dysfonction ventriculaire gauche. En fait, l'infarctus du myocarde est souvent l'étape initiale qui engendre ce processus. Suite à l'infarctus, il y a une diminution de la contractilité du cœur. Par la suite, le phénomène de remodelage ventriculaire s'installe pour amener à une hypertrophie excentrique du ventricule et une diminution progressive de la fonction cardiaque (Figure 6) [1]. Tel que mentionné, la maladie coronarienne est de loin le facteur de risque le plus important étant responsable pour 62% des nouveaux cas d'IC [5]. Environ 40% des patients qui ont subi un infarctus du myocarde vont également souffrir d'IC à long terme. Ainsi, les stratégies pour prévenir la maladie coronarienne et l'infarctus du myocarde sont importantes si l'on veut réduire l'incidence de l'IC

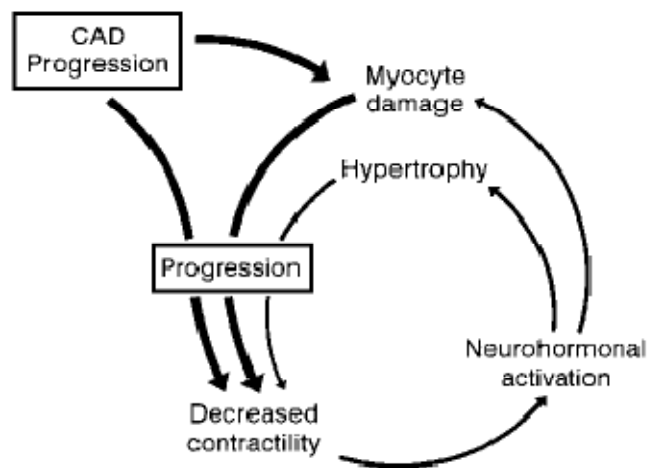


Figure 6. Contribution de la maladie coronarienne à la progression de la dysfonction ventriculaire gauche[1].

L'hypertension artérielle est un facteur de risque de l'IC puisque celle-ci peut contribuer au développement de l'hypertrophie du ventricule gauche et aussi parce que l'hypertension artérielle est un facteur de risque du développement de la maladie coronarienne [26]. Ainsi, c'est la deuxième cause la plus fréquente de l'IC. Plus précisément, 75% des sujets souffrant d'IC vont avoir un antécédent d'hypertension [6]. Si elle n'est ni diagnostiquée, ni traitée pendant une longue période, l'hypertension artérielle peut entraîner l'IC. Il est d'autant plus important de traiter l'hypertension chez les personnes qui ont eu un infarctus du myocarde puisque les bénéfices de contrôler l'hypertension sont associés à une réduction de 81% de l'incidence de l'IC [4]. Ainsi, le risque de développer une IC est doublée pour ceux qui ont une pression artérielle de 160/90 mm Hg comparativement à ceux qui ont une pression de 140/90 mm Hg [6, 9]. Puisqu'un Américain sur 4 est hypertendu et que le risque de développer une hypertension aux États-Unis excède 75%, les stratégies pour contrôler l'hypertension sont une partie essentielle pour prévenir l'IC [27]. Dans l'étude de Framingham, l'hypertension était responsable de 39% des cas d'IC chez les hommes et 59% chez les femmes [26]. Enfin, un grand nombre d'études ont uniformément démontré qu'un contrôle optimal de la pression artérielle diminuait le risque d'IC d'environ 50% [28]. Le traitement de l'hypertension réduit clairement le risque de développer une IC.

Le diabète

Le diabète est déjà établi comme étant un facteur de risque pour la maladie coronarienne. Par contre, il est reconnu que le diabète peut mener à l'IC indépendamment de la maladie

coronarienne. Des données du National Health and Nutrition Examination Survey 1 (NHANES) ont utilisé des informations à partir de l'hospitalisation, ainsi que des certificats de décès pour suivre l'incidence de l'IC chez un échantillon de 13 643 adultes âgés de 25 à 74 ans [5]. Cette étude, ainsi que l'étude de Framingham, ont démontré que l'incidence de l'IC des patients diabétiques était de 2 à 4 fois plus élevée, respectivement, que celle des patients non-diabétiques [29]. Selon une étude récente, les personnes le plus à risque de développer une IC et ce, avec une incidence de 7%, sont les femmes diabétiques avec un index de masse corporelle (IMC) élevé, comparé aux femmes non-diabétiques sans aucun facteur de risque qui eux ont une incidence d'IC de 0.4% [6]. De plus, le diabète est un facteur de risque de décès chez les patients IC. Ainsi, le taux de survie après 5 ans était de 46% chez les sujets IC non-diabétiques, mais de seulement 37% chez les sujets IC diabétiques [30].

Les dyslipidémies

Des taux de cholestérol total, cholestérol LDL et rapport cholestérol total/HDL élevés, ainsi qu'un faible taux de cholestérol-HDL sont associés à un risque augmenté de développer une maladie coronarienne et peuvent alors contribuer au développement de l'IC. De plus, un taux élevé de triglycérides et un ratio élevé du cholestérol total/ HDL ont été associé à une augmentation de l'incidence de l'IC [31]. En raison de ces faits, les statines (inhibiteurs du HMG CoA reductase) sont recommandées pour les sujets avec IC sur la base du traitement de la maladie coronarienne [32].

Le tabagisme

Le tabagisme était présent chez 42% des hommes et 24% des femmes qui ont développé une IC dans l'étude de Framingham [33]. Dans l'étude NHANES, les chercheurs ont estimé que le tabagisme était responsable d'environ 17 % des cas d'IC [5]. La cessation tabagique est associée à une diminution de 30 % de la morbidité et de la mortalité après 2 ans chez les patients IC [34].

L'obésité

En 2004, Statistique Canada rapportait que 36% des Canadiens de 18 ans et plus avait un IMC de 25 kg/m² (surcharge pondérale) ou plus, et 23% avait un IMC de 30 kg/m² (obésité) ou plus. L'obésité a été identifiée comme étant un facteur de risque indépendant pour l'IC [5, 35]. Les changements dans la structure et la fonction du ventricule gauche ont été documentés chez les patients obèses sans évidence de maladie cardiaque. De plus, l'apnée de sommeil obstructive, souvent présente chez les sujets obèses, est associée à une augmentation de la morbidité et la mortalité chez les sujets obèses avec IC [35].

La sédentarité

L'inactivité physique est un facteur de risque important quant au développement de l'IC. Plusieurs études ont démontré qu'être physiquement actif était associé à une diminution des risques de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, d'obésité et de diabète [36-38]. Il est estimé que l'inactivité physique est responsable d'environ 9.2% des cas d'IC aux États-Unis[5]. Plusieurs études sur l'entraînement ont démontré les bienfaits de l'exercice chez

les patients avec IC [39]. L'aspect de l'entraînement chez le patient IC sera abordé plus précisément dans la prochaine partie du mémoire.

1.1.5 Traitement pharmacologique des patients avec insuffisance cardiaque

Bien qu'une description du traitement de l'IC soit au-delà de l'étendue de ce mémoire, certains principes seront définis. Le traitement de l'IC commence avec la prévention. Néanmoins, une fois que le patient a développé l'IC, le but premier du traitement est de contrôler les symptômes cliniques et ensuite d'améliorer le pronostic. Ce deuxième objectif, est habituellement atteint en ciblant les mécanismes physiopathologiques qui sont impliqués dans la pathogénie de cette affection.

Le traitement symptomatique débute avec les diurétiques. Ceux-ci agissent au niveau du rein et interfèrent avec la réabsorption de sel et d'eau [40]. Ils sont utilisés pour contrôler l'œdème pulmonaire ainsi que la rétention du fluide abdominal (ascite) et les œdèmes périphériques. Bien que les diurétiques améliorent les symptômes chez les patients IC, ils ne sont pas associés à une amélioration du pronostic.

Tel que mentionné précédemment, chez les patients IC, il y a activation de la voie rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle important dans le remodelage du ventricule gauche. Plusieurs classes de médicaments sont utilisées pour bloquer cette voie à différents points. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) empêchent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) bloquent les récepteurs de l'angiotensine II dans le tissu myocardique. Les antagonistes de l'aldostérone bloquent les récepteurs de l'aldostérone. Les IEC ont été

étudiés dans plus de 30 études impliquant plus de 7000 patients [41]. Ces études ont démontré que cette classe de médicaments est associée à une amélioration des symptômes, une réduction des hospitalisations et de la mortalité. Les ARA peuvent être utilisés chez les sujets qui ne tolèrent pas les IEC [42, 43]. Selon deux études, les antagonistes de l'aldostérone ont démontré une réduction de la mortalité chez les sujets IC de classe NYHA III-IV [44, 45]. Très récemment, il a été démontré que les antagonistes de l'aldostérone peuvent améliorer la survie chez les patients avec IC modéré [46].

Les bêtabloquants inhibent les effets néfastes de l'activation du système nerveux sympathique chez les IC. Ils ont été évalués chez plus de 20 000 patients dans plus de 20 essais cliniques [47, 48]. Ils améliorent significativement la fonction ventriculaire gauche ce qui mène à une amélioration des symptômes, une réduction des hospitalisations et de la mortalité. Les bêtabloquants, accompagné des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sont une pierre angulaire du traitement de patients chroniques IC.

Les glucosides digitaliques agissent principalement en inhibant la Na^+/K^+ ATPase dans les cellules cardiaques menant à une séquestration intracellulaire du Ca^{++} et une augmentation de la contractilité[49]. La digoxine a démontré des effets bénéfiques sur les symptômes et la réduction de l'hospitalisation chez les patients IC mais sans aucun effet sur la mortalité [50, 51].

1.1.5.1 Traitement médical, non pharmacologique, des patients IC

Chez les patients IC, les ventricules droit et gauche peuvent parfois devenir désynchronisés. Chez certains patients, cette désynchronisation peut contribuer à la progression de l'IC. La

thérapie de resynchronisation cardiaque, qui consiste à l'implantation d'un stimulateur bi-ventriculaire, améliore la synchronisation des ventricules, les symptômes et la survie chez les patients IC [52].

1.1.5.2 Traitement non médical des patients IC

Les modifications du régime alimentaire sont importantes pour le contrôle des symptômes et de la progression de l'IC. Plus particulièrement, il faut tenir compte de la rétention de sodium et d'eau qui accompagne l'IC, les patients doivent donc limiter leur consommation de sel et d'eau. En général, on recommande aux patients d'éviter de consommer des aliments transformés ou préparés à l'avance qui sont souvent élevés en sodium. De plus, on conseille aux patients d'utiliser le sel en très petites quantités seulement durant la cuisson. Pour ce qui est de la consommation d'eau, on recommande aux patients de limiter la dose journalière totale de fluide à 1,2 - 1,5 litre par jour.

Un aspect qui est souvent négligé mais essentiel au traitement non-médical des patients IC est l'entraînement physique. Ce sujet fera l'objet de la prochaine partie de ce mémoire.

1.2 **Le réentraînement à l'effort dans l'insuffisance cardiaque**

Récemment, il y a eu des progrès importants dans l'amélioration des traitements pharmacologiques ainsi que dans le domaine des technologies de diagnostic des maladies cardiovasculaires. En conséquence, un plus grand nombre de patients survivent aux événements cardiaques, mais ces personnes souffrent maintenant d'un fardeau plus important de maladies chroniques qui augmentent les besoins et les coûts des services de

santé [53]. Effectivement, la prise en charge des maladies cardiovasculaires uniquement fondée sur la cardiologie interventionnelle et les traitements pharmacologiques n'est plus suffisamment efficace [53] : « Le fardeau global des maladies cardiovasculaires peut être et doit être réduit par un diagnostic précoce, une prise en charge appropriée à l'aide de programmes de prévention et de réadaptation incluant l'éducation thérapeutique et l'adoption de saines habitudes de vie ». Après leurs événements cardiaques, les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ont besoin de structures de support pour améliorer leur qualité de vie, maintenir et/ou améliorer leur capacité fonctionnelle et prévenir les récurrences d'événements cardiaques [53].

1.2.1 Définition de la réadaptation cardiaque en prévention secondaire

La réadaptation cardiaque en prévention secondaire peut être vue comme l'application clinique des soins préventifs au moyen d'une approche multidisciplinaire de professionnels de la santé (médecins, infirmières, diététiciennes, kinésithérapeutes, psychologues). Cette approche intégrant et combinant l'optimisation des traitements pharmacologiques, la gestion du stress, la nutrition, l'exercice physique et l'éducation thérapeutique du patient a pour but de réduire le risque de récurrences des maladies cardiovasculaires et la prise en charge à long terme des patients cardiaques [53]. Cette approche est maintenant recommandée par la Société Européenne de Cardiologie, l'American College of Cardiology ou encore l'American Heart Association pour le traitement des patients coronariens et insuffisants cardiaques. La réadaptation cardiaque en prévention secondaire est une intervention efficace et rentable chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques

puisqu'elle améliore le pronostic en réduisant les taux d'hospitalisation, les coûts de santé tout en prolongeant la vie des patients [53]. Malgré ces bénéfices bien documentés, la réadaptation cardiaque en prévention secondaire est sous-utilisée mondialement, avec 1/3 des patients coronariens en Europe, 20% au Canada et 15% à l'Institut de Cardiologie de Montréal qui sont orientés vers ce type de programme [54].

1.2.2 Réentraînement à l'effort et pronostic chez le patient IC

1.2.2.1 Effet du réentraînement à l'effort sur la morbi-mortalité

Le réentraînement à l'effort est une pierre angulaire des programmes de réadaptation cardiaque notamment en raison de ses effets positifs sur la morbi-mortalité chez les patients IC. L'étude de Belardinelli et coll. en 1999 a été la première étude randomisée ayant montré les bénéfices de l'entraînement sur le pronostic chez les IC. Quatre-vingt-dix-neufs patients IC stables ont été répartis aléatoirement dans un groupe entraînement ou un groupe contrôle sur une période de 40 mois. Vingt décès (40.8%) sont survenus pour le groupe contrôle versus 9 (18%) pour le groupe entraînement (RR : 0.37; p=0.01). De plus, 14 (29%) réadmissions pour IC sont survenues dans le groupe contrôle et 5 dans le groupe exercice (10%) (RR : 0.29, p=0.02) (Figure 7) [55].

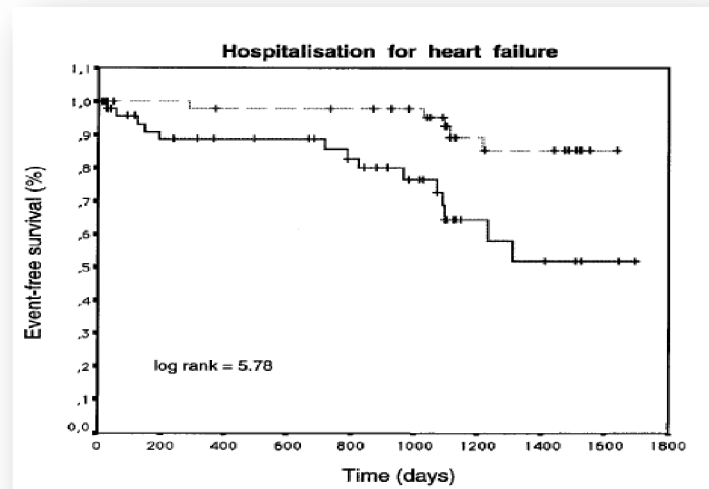


Figure 7. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans réadmission à l'hôpital pour IC pour le groupe entraînement (ligne pointillée) et le groupe contrôle (ligne pleine). [55]

De plus, la méta-analyse ExtTraMATCH [39] a regroupé 801 patients incluant 9 études entre 1995 et 2002, pour déterminer l'effet de l'entraînement sur le pronostic chez les IC. Cette méta-analyse a démontré un effet positif de l'entraînement sur la mortalité totale, avec une réduction de 35% (HR: 0.65 $p=0.015$) et sur les critères combinés mortalité ou admission à l'hôpital avec une réduction de 28% (HR=0.72, $p=0.011$). Plus récemment, l'étude multicentrique HF-ACTION a étudié l'effet de l'exercice aérobie chez 2331 patients insuffisants cardiaques stables aléatoirement répartis dans un groupe entraînement ou dans un groupe traitement standard. L'étude s'est avérée négative avec pas d'effet de l'entraînement sur la mortalité totale (HR=0.93, $p=0.13$) et cardiaque (HR=0.92, $p=0.14$). En revanche, une amélioration du risque relatif pour le groupe entraînement sur le critère

combiné suivant : mortalité de toute cause + hospitalisation a été montrée (HR=0.89, p=0.03) [56]. Ces résultats décevants sur la mortalité (totale et cardiaque) pourraient être expliqués par un manque d'adhérence à l'exercice du groupe entraînement : seulement 30% des patients ont fait les 120 minutes requises d'exercice par semaine.

1.2.2.2 Effet du réentraînement à l'effort sur la qualité de vie

Une réduction de la capacité fonctionnelle a été démontrée comme étant reliée à une détérioration de la qualité de vie chez les patients IC [55, 57]. Plusieurs études ont effectivement trouvé une amélioration de la qualité de vie après le réentraînement des patients IC [55, 58, 59]. L'étude de Belardinelli et coll. 1999 a démontré que l'amélioration du pic de prélèvement d'oxygène (VO_{2pic}) s'accompagnait d'une amélioration de la qualité de vie, et que les améliorations de ces 2 variables étaient corrélées ($r=0.80$, $p<0.001$). Par contre, certaines études n'ont pas trouvé d'amélioration de la qualité de vie suivant l'entraînement malgré une amélioration de la capacité à l'exercice [60, 61]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que ces études ont utilisé un questionnaire différent par leur nature (questionnaire général vs. plus spécifiques) pour évaluer la qualité de vie des patients. La méta analyse de Van Tool en 2006 a justement regardé l'effet de l'entraînement sur la qualité de vie des IC [62]. Un total de 463 patients a répondu au questionnaire « Minnesota Living With Heart Failure ». L'entraînement a eu comme résultat une amélioration significative de la qualité de vie. Toutefois, la qualité de vie ne semble pas déterminée seulement par le niveau d'aptitude physique, mais aussi par d'autres facteurs qui peuvent avoir un effet sur la perception du patient. Enfin, l'étude HF-ACTION a démontré une

amélioration de la qualité de vie dans le groupe entraînement après 3 mois uniquement par rapport au groupe traitement standard ($p=0.02$) [63].

1.2.2.3 Réentraînement à l'effort et aspect sécuritaire chez L'IC

Jusqu'à la fin des années 1980, le réentraînement à l'effort était contre-indiqué pour les patients IC. On pensait que les patients avec dysfonction ventriculaire gauche avaient un risque élevé de mortalité et morbidité suite à l'exercice. Dans la troisième édition du livre sur les maladies cardiovasculaires de Braunwald, on pouvait y lire : « Reduced physical activity is critical in the care of patients with heart failure throughout their entire course ». Mais suite aux études initiales de Lee 1979[64], Sullivan 1988[65], Coats 1992[58], nous savons maintenant, grâce à plusieurs études randomisées que l'exercice régulier est sécuritaire et apporte des bénéfices lors du traitement des patients IC. Par contre, malgré les avantages associés à l'entraînement, les risques potentiels doivent être considérés pour mieux comprendre l'aspect sécuritaire lié à l'entraînement des patients IC.

Dans la population générale, 3 facteurs primordiaux influencent la sécurité de l'entraînement: l'âge, la présence de maladies cardiaques et l'intensité de l'exercice [66]. Pour les patients insuffisants cardiaques, les 2 premiers facteurs sont primordiaux, car ces patients sont de plus en plus âgés et ont une maladie cardiaque. Une supervision adéquate de l'entraînement a également une incidence en réduisant le risque d'événements majeurs pendant l'entraînement [67]. Les patients cardiaques sont évidemment plus à risque que les personnes sans pathologie cardiaque d'avoir un arrêt cardiaque pendant des exercices vigoureux comme la course [68]. De façon globale, la fréquence de mortalité cardiaque est

moindre lors d'activités contrôlées comme la marche ou le vélo [66]. Également, le risque d'infarctus est plus important lorsque la personne est sédentaire et ne participe pas régulièrement à une activité physique. Malgré ces constatations, les événements cardiaques majeurs (« serious adverse events ») surviennent rarement que ce soit dans la population générale ou cardiaque. La revue de littérature systématique de Smart et collaborateurs en 2004 [69] a regroupé 81 études avec un total de 2387 sujets dans le but de déterminer la sécurité des programmes de réentraînement notamment chez les patients IC. Cette revue de littérature a démontré que l'entraînement chez les IC était sécuritaire avec aucun décès reporté pour 60 000 heures-patients d'exercice, ce qui place ce risque à un niveau comparable à celui de la population générale et cardiaque. Enfin, l'étude HF-ACTION a démontré la sécurité du réentraînement à l'effort chez l'insuffisant cardiaque avec en majorité des admissions à l'hôpital en 3 ans de suivi : 37 patients sur 1159 (groupe entraînement) et 22 sur 1172 (groupe contrôle) [56].

1.2.3 Recommandation sur le réentraînement à l'effort chez l'IC

1.2.3.1 Réentraînement aérobie continu

La prescription de l'entraînement aérobie continu consiste à fournir à chaque patient un programme d'entraînement physique individualisé afin qu'il en obtienne les plus grands bénéfices physiologiques en terme de santé [66, 70]. La prescription du réentraînement aérobie continu est maintenant bien codifiée, elle définit la durée, l'intensité, la fréquence et le mode de l'exercice [70] (Tableau II).

Tableau II : Adapté de Balady et coll. 2007 et Carvalho et coll. 2010[70, 71]

Paramètres	Exemples
Modes d'exercice	Marche, vélo, rameur, tapis roulant, ergomètre à bras, « steppers »
Intensité	% de VO ₂ pic (ml/min/kg): 50 à 80% % de FCmax (b.min ⁻¹) : 50-90% % de FC réserve (%) : 40 à 70% % de PAM (en Watt) : 50-80% % de VMA (en km/h) : 50-80% Échelle de Borg 10-16 (échelle de 6 à 20)
Fréquence	3-5 fois/semaine
Durée ou volume	Distance (km) Temps (min ou min/sem) Temps limite jusqu'à épuisement (min)
Progression	Augmentation de l'intensité Augmentation de la fréquence Augmentation du volume

Le réentraînement aérobic comporte 3 phases : une période d'échauffement, la période de travail et la période de retour au calme. Les phases d'échauffement et de retour au calme sont d'une durée de 10 à 15 minutes, et constituées d'exercices de faible intensité et d'étirements [70]. On retrouve dans ces phases des exercices gymniques et des exercices sous maximaux sur ergomètres, le but de ces deux phases étant d'éviter les blessures musculaires, les complications cardiovasculaires, d'augmenter la température, de stimuler les fuseaux neuromusculaires ainsi que les appareils tendineux de Golgi pour améliorer la performance neuromusculaire. Les activités physiques couramment utilisées pour l'entraînement continu sont la marche, le vélo, les différents ergomètres (elliptique, « steppers », rameurs, ergomètre à bras) et les activités aquatiques. Pour ce qui est de l'exercice en continu chez les patients IC, les sociétés de cardiologie Américaine (AHA) et

Européenne (ESC) recommandent une progression avec une phase initiale de 2 semaines où l'intensité de l'exercice devrait se situer entre 40 et 50% du VO_2 pic. La durée de l'exercice devrait augmenter graduellement de 15 à 30 minutes, et ce, de 2 à 3 fois par semaine. La deuxième phase vise une augmentation graduelle de l'intensité soit de 50 à 80% du VO_2 pic si c'est bien toléré. On augmente également la durée et la fréquence de l'exercice jusqu'à un maximum de 60 minutes, 3-5 fois par semaine. Ceci devrait inclure un échauffement d'environ 10 à 15 minutes et un temps d'exercice de 20-30 minutes suivi d'une récupération. On recommande aussi de commencer la réadaptation cardiaque le plus tôt possible suite à l'hospitalisation [29, 53, 70].

1.2.3.2 Réentraînement aérobie en intervalle

On définit l'exercice intermittent comme étant la répétition de périodes d'exercices intenses entrecoupées de périodes de repos ou de périodes d'exercices à intensité modérée. Il existe plusieurs types d'exercice par intervalles en fonction du volume et de l'intensité de l'exercice. On classe aussi les intervalles selon la durée d'exercice, soit courts, moyens et long correspondant aux valeurs suivantes : 15 à 60s pour les intervalles courts, 1-8 minutes pour les intervalles moyens, 8-15 minutes pour les intervalles longs [72]. L'élément qui caractérise l'exercice par intervalles est la notion du type de récupération qui a un effet majeur sur les réponses physiologiques. Elle peut être faite de façon active (intensité modérée) ou passive (repos complet). L'exercice intermittent se classifie selon 3 paramètres : le ratio, qui représente le rapport entre la durée d'effort et celle de la récupération; l'intensité moyenne, qui représente la moyenne de l'intensité d'effort et celle

de récupération; l'amplitude, qui correspond à la différence entre l'intensité de l'exercice et l'intensité de la récupération exprimée en pourcentage de l'intensité moyenne (voir exemple dans le Tableau III). Une des caractéristiques de l'exercice intermittent est qu'il nécessite une durée totale de travail largement inférieure à celle de l'exercice continu pour obtenir des adaptations supérieures [73]. Étant donné le nombre de paramètres possibles (intensité, durée de l'exercice/récupération, nombre de répétitions), les combinaisons sont multiples et cela aura une influence sur les réponses physiologiques.

Tableau III: tirée de la thèse de Thibaut Guiraud, 2009

Paramètres	Mode A	Mode B
Durée phase d'exercice	15s	1 min
Intensité d'exercice	120% de la PAM	100% de la PAM
Durée de la phase de récupération	15s	30s
Type et intensité de récupération	Passive (0%)	Active (50% de la PAM)
Ratio	1/1	2/1
Intensité moyenne	50%	83%
Amplitude	200%	60%

Peu de recommandations existent pour ce qui est de l'entraînement par intervalles chez les patients IC. En fait, l'American Heart Association recommande que l'entraînement aérobie soit fait à l'aide de l'exercice continu et/ou de l'exercice intermittent. La prescription reste la même qu'en continu soit 4-5 jours par semaines à une intensité de 50-80% de la capacité à l'exercice pour une durée de 20-60 minutes [67, 70]. Aucune spécification n'est faite quant à la durée des intervalles et à la nature des récupérations (active/passive).

1.2.3.3 Réentraînement en musculation

L'entraînement en musculation fait partie de la prescription globale d'exercice pour les patients IC. Ce type d'entraînement était contre-indiqué dans le passé, mais fait maintenant partie des recommandations pour le rétablissement de la force musculaire. L'entraînement en résistance, en complément de l'exercice aérobie, a démontré des effets positifs sur l'endurance cardiovasculaire, l'hypertension, l'hyperlipidémie et la capacité à faire les activités quotidiennes de la vie [74]. De plus, une réduction de la masse musculaire, de la force et de la capacité oxydative est accélérée chez les patients IC. La diminution de la capacité à l'exercice pourrait être expliquée par le fait qu'il y a une transformation des types de fibres 1, soit oxydative et résistante à la fatigue, vers les fibres de type 2, qui elles sont fatigables. L'entraînement en résistance pourrait renverser cette transformation chez Les patients atteints de maladies cardiovasculaires qui souffrent de myopathie des muscles squelettiques [75].

Les recommandations pour l'entraînement en musculation chez les patients IC sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau IV). L'intensité initiale doit être personnalisée selon la classe NYHA du patient et consiste en 1-2 séries de 6-15 répétitions avec une résistance d'environ 40% de la répétition maximale. Les exercices peuvent être exécutés avec les poids libres, des bandes élastiques ou des machines. On vise 2-3 fois par semaine à un niveau de difficulté qui devrait se situer entre 11 et 14 sur l'échelle de Borg. De plus, l'échauffement et la récupération devraient durer un minimum de 10 minutes [70, 76]. La progression de l'entraînement est en fonction du patient, on peut augmenter

graduellement l'intensité dans le but de stimuler les muscles périphériques sans surcharger le système cardiovasculaire.

Tableau IV : Recommandations pour l'entraînement en musculation chez les patients IC[77].

Characteristic	Recommendations from the literature	
	NYHA class I	NYHA class II-III
Frequency	2-3 days/week	1-2 days/week
Duration	15-30 min	12-15 min
Intensity	50-60% 1RM	40-50% 1RM
Contraction speed	6 s (3 concentric + 3 eccentric)	6 s (3 concentric + 3 eccentric)
Work:rest ratio (duration)	60 s or longer (work:rest \geq 1:2)	60 s or longer (work:rest \geq 1:2)
Number of exercise stations	4-9	3-4
Number of sets per station	2-3	1-2
Number or repetitions per set	6-15	4-10
Involved muscle mass	Unilateral and/or bilateral	Unilateral and/or bilateral
Mode of training	Segmental training during the introductory phase (first months) whole body training rarely when tolerated	Segmental training mainly, then Whole body training when/if tolerated
Flexibility/balance training	Daily as tolerated	Daily as tolerated

1RM: 1 repetition maximum; MVC: maximum voluntary contraction

1.2.4 Effets physiologiques du réentraînement à l'effort chez l'IC

Plusieurs mécanismes sont responsables de l'intolérance à l'exercice et de la diminution de la capacité à l'effort chez le patient IC. Parmi ceux-ci, nous avons la dysfonction cardiaque, les anomalies du débit sanguin périphérique, des muscles squelettiques, du système nerveux autonome et de la fonction endothéliale. L'entraînement aura un effet positif sur ces fonctions physiologiques (Figure 8) [67, 78].

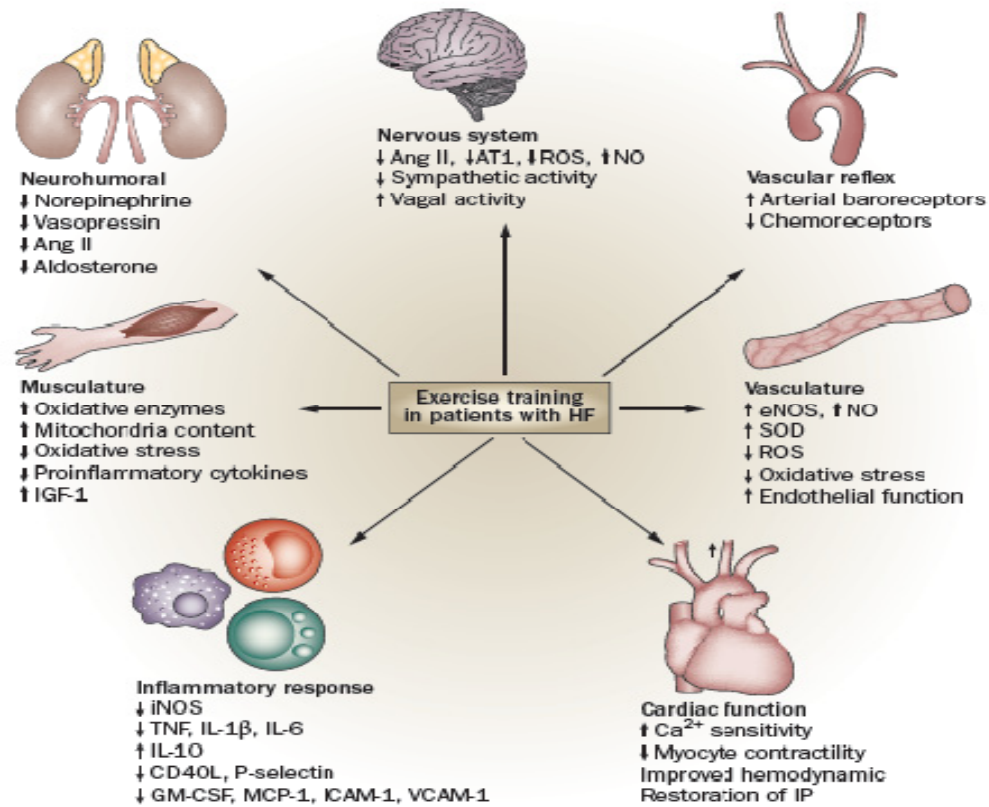


Figure 8. Les effets de l'entraînement chez les patients IC.

Abbreviations : Ang II, angiotensin II; AT1, angiotensine II type 1; CD40L, CD40 ligant; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HF, heart failure; ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IL, interleukine; iNOS, inducible nitric oxide synthase; IP, ischemic preconditioning; MCP-1, macrophage chemoattractant protein 1; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; SOD, superoxide dismutase; TNF, tumor necrosis factor; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1.

[79]

1.2.4.1 Effet du réentraînement sur le VO₂ pic

Il est important de s'attarder sur le VO₂pic puisque celui-ci est un marqueur puissant et indépendant du pronostic chez les patients IC (Figure 9) [23] et est maintenant considéré comme un paramètre clé pour évaluer la sévérité de l'IC ainsi que pour décider si une transplantation cardiaque est nécessaire [80]. Dans l'étude de Mancini et coll., les auteurs

ont démontré que 12 mois suite à la mesure du VO_2 pic, la mortalité est plus importante chez les IC ayant un pic de $\text{VO}_2 < 10 \text{ ml/kg/min}$ (70% de décès contre 30% pour les IC ayant un $\text{VO}_{2\text{pic}}$ compris entre 10 ml/kg/min et 14 ml/kg/min). Ainsi, à une valeur de 14 ml/kg/min de VO_2 pic, la transplantation est à envisager sans autre ressource thérapeutique possible.

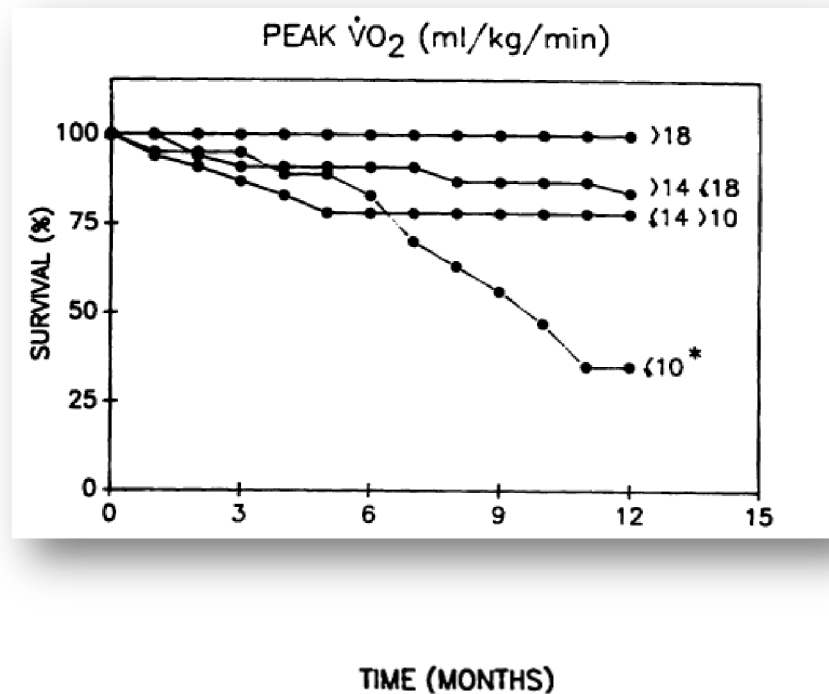


Figure 9. Courbe du taux de survie pour tous les patients sous divisés par le VO_2 pic, la fraction d'éjection, la pression pulmonaire des capillaires bloquées (* $P < 0.05$; $\text{VO}_2 \leq 10$ vs $> 14 \text{ ml/kg/min}$)[23]

Ainsi, le VO_2 pic est ce qui est le plus communément utilisé pour mesurer la capacité fonctionnelle chez les IC [69]. Jusqu'à ce jour, plusieurs méta analyses ont confirmé l'effet positif de l'entraînement sur l'augmentation du $\text{VO}_{2\text{pic}}$ [69, 81, 82]. Sur 57 études, on a observé une augmentation moyenne de 16.8% du VO_2 pic. En effet, l'augmentation

moyenne la plus marquée a été identifiée dans les études impliquant soit l'entraînement aérobie en continu ou intermittent [69]. Certains mécanismes sont responsables de l'augmentation du VO_2 pic : l'amélioration du débit cardiaque et l'amélioration de la différence artério-veineuse étant les plus importants. Ceci peut s'expliquer grâce à l'équation de Fick puisque le VO_2 pic est le résultat du produit du débit cardiaque maximal et de la différence artério-veineuse maximale en O_2 (VO_2 pic = débit cardiaque maximal (l/min) \times C (a-v O_2) max (ml O_2 /100ml de sang). Le débit cardiaque est calculé de la façon suivante : Q card (l.min⁻¹) = FC (b.min⁻¹) \times Volume d'éjection systolique (ml.bat⁻¹). Nous devons aussi prendre en compte les paramètres ventilatoires tels que la ventilation perfusion (VE/Q), la respiration pulmonaire (diffusion de l' O_2 alvéolaire), les facteurs hématologiques (Sa O_2 %, hémoglobine, volume plasmatique) et sanguins (débit sanguin musculaire) comme des paramètres influençant le VO_2 pic tel qu'illustré par le modèle de Robergs et coll. 2001 dans la Figure 10 [83]. Selon la littérature, les facteurs améliorant la consommation d'oxygène dû à l'exercice sont l'augmentation du débit sanguin dans les muscles squelettiques [84, 85], un plus grand nombre de mitochondries [86, 87] ainsi que l'amélioration de l'activité des enzymes oxydatives du muscle squelettique [86, 88].

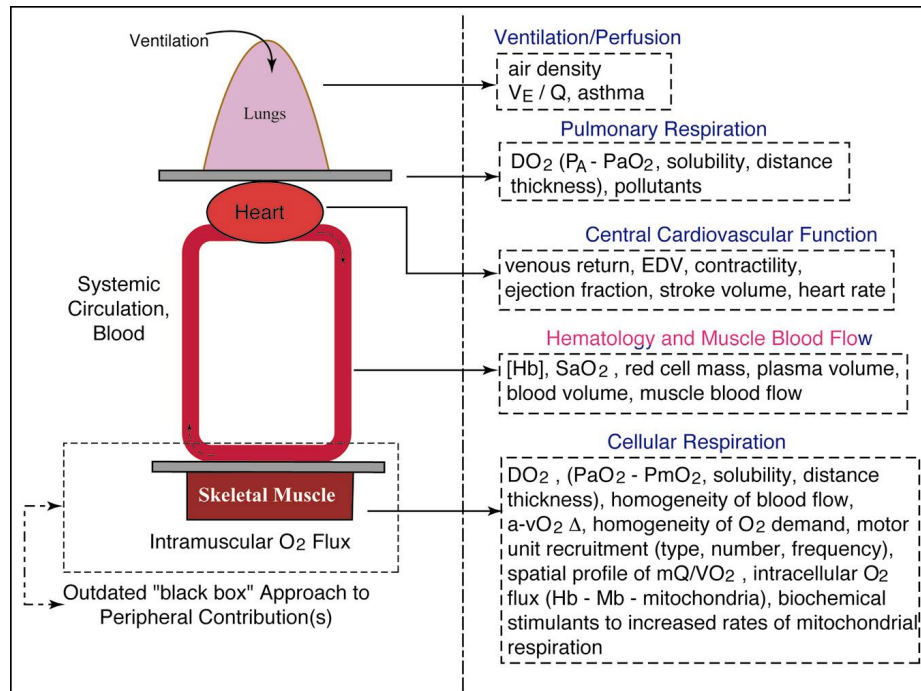


Figure 10. Modèle de Rogers et coll. 2001 sur les déterminants du $\dot{V}O_{2\text{ pic}}$ [83].

1.2.4.2 Effets du réentraînement sur la fonction cardiaque centrale

Certains auteurs suggèrent une amélioration de la fonction cardiaque suite à l'entraînement chez les patients IC. L'entraînement pourrait contribuer à augmenter le débit cardiaque post-exercice [89] et serait associé à une réduction des résistances périphériques, améliorant ainsi le volume d'éjection systolique (VES) (Tableau V) [90]. Effectivement, une amélioration du débit cardiaque maximal suite à l'entraînement a été démontrée dans plusieurs études. Cette amélioration est associée à une augmentation de 4-8% de la fréquence cardiaque maximale (FC_{max}) [87, 91, 92], du volume d'éjection systolique et d'une amélioration du taux de remplissage diastolique [89]. Plusieurs études ont démontré une augmentation significative du volume d'éjection systolique suite à un entraînement

régulier [58, 90]. Le volume diastolique de la fonction ventriculaire au repos quant à lui, ne change pas [60, 65, 92] ou bien est réduit suite à l'entraînement aérobie chez les patients IC [59, 91].

Tableau V : Réponses cardiaques centrales après l'entraînement aérobie chez les sujets sains et les patients IC[93].

	Normals	CHF
Cardiac output		
Resting	=	=
Submaximal	= ↓	= ↑
Peak	↑	↑
Heart rate		
Resting	= ↓	= ↓
Submaximal	↓	↓
Peak	=	↑
LVEDV		
Resting	= ↑	↓
Peak	= ↑	=
Ejection fraction		
Resting	=	= ↑
Peak	↑	?
Mitral regurgitant fraction		
Resting		= ?
Peak		= ?

CHF = chronic heart failure; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; =: no variation; ↑: increase; ↓: decrease; ?: not enough data available

Les effets de l'entraînement sur la fréquence cardiaque sont bien documentés. Une diminution de la fréquence cardiaque de repos survient suite à l'entraînement ainsi qu'une diminution de la fréquence cardiaque de réserve [94, 95]. Ceci peut être expliqué grâce à l'effet bénéfique de l'exercice sur le système nerveux sympathique, même chez les patients

sous bêtabloquant [95]. Quant à la FCmax, les résultats sont mitigés sur l'effet de l'entraînement sur celle-ci. Certaines études ont démontré une augmentation minimale [65, 89, 92], tandis que d'autres ont démontré une augmentation significative suite à l'entraînement aérobique régulier [57, 58, 87]. Dans une méta-analyse récente de 18 études et 683 patients IC, la FCmax a augmenté (moyenne de 4 battements/min; 2.5% de la valeur pré entraînement) suite à l'entraînement de type aérobique [62]. Les bénéfices de l'entraînement sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche au repos et à l'effort de l'IC sont plus controversés. Certaines études ne démontrent aucun effet [55, 90] ou seulement un effet minimal sur le remodelage ventriculaire gauche, avec une petite augmentation, mais tout de même significative de la FEVG (en %) maximale à l'effort [59]. Pour la FEVG de repos, la méta-analyse de Van Tol regroupant 683 patients, démontre l'absence d'augmentation suite à l'entraînement [62].

1.2.4.3 Effets du réentraînement sur le système nerveux autonome

Les patients IC ont souvent une activation élevée du système nerveux sympathique, et plus cette activation est élevée plus le taux de survie sera bas [96]. L'excitation sympathique active le système rénine-angiotensine, augmente la vasoconstriction périphérique et augmente le risque de fibrillation ventriculaire. Conséquemment, une hypo perfusion des organes se produit et le risque de mort subite augmente [97]. Les effets de l'entraînement sur le système nerveux autonome sont associés à une diminution de l'activité sympathique. Effectivement, Coats et coll. ont démontré une réduction de l'activation sympathique suite à 8 semaines d'entraînement sur vélo [58]. Ils ont conclu que le déconditionnement

physique pouvait être partiellement responsable des anomalies et des limitations à l'exercice chez les patients IC, incluant les anomalies de l'équilibre du système nerveux autonome. La diminution de l'activation sympathique suite à l'entraînement a également été démontrée dans une étude similaire [98]. Cette diminution est démontrée par une réduction du niveau plasmatique de norépinephrine et de l'activité des nerfs sympathiques musculaires [58, 87]. L'entraînement chez les patients IC induit également une augmentation de l'activité parasympathique, démontrée par une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque [58].

1.2.4.4 Effets du réentraînement sur la fonction endothéliale

Récemment, il a été démontré que la dysfonction endothéliale chez les patients IC était associée à une augmentation de la mortalité [99]. On pense qu'une diminution de la production endothéliale de monoxyde d'azote (NO) cause la dysfonction endothéliale chez les patients IC [100]. Cette réduction de la production de NO serait causée par la diminution de l'activité de la NO-synthase endothéliale (eNOS). L'entraînement régulier améliore la production de NO et sa biodisponibilité et conséquemment améliore la vasodilatation qui elle, est NO dépendante. Il est suggéré que l'amélioration de la fonction endothéliale pourrait être un des bénéfices de l'entraînement chez les patients IC.

Le test de l'hyperémie brachiale ou l'utilisation de l'acétylcholine sont utilisés pour évaluer la fonction endothéliale. Les résultats du groupe de Hambrecht et coll. ont démontré qu'un entraînement aérobie de haute intensité améliorerait le débit sanguin fémoral en réponse à l'acétylcholine [91]. Une autre étude a confirmé les résultats de Hambrecht. Les

réponses vasodilatatrices radiales à l'acétylcholine ont augmenté chez les patients IC suite à un entraînement de 4 semaines sur ergocycle [101]. L'entraînement semble donc préserver et améliorer la fonction endothéliale chez les patients IC.

1.2.4.5 Effets du réentraînement sur la fonction neuroendocrinienne

L'entraînement pourrait renverser partiellement l'activation du système neuroendocrinien, qui contribue à la progression du syndrome de l'IC. L'activation neuro-hormonale, qui comprend l'activation du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine, est très présent chez les patients IC [102]. De plus, le degré d'activation est en relation avec le pronostic. Les cytokines pro-inflammatoires et les peptides natriurétiques ont été identifiés comme étant des marqueurs cardiaques chez les patients IC. Plusieurs études ont démontré une réduction significative des concentrations de BNP et sa fraction NT-proBNP suite à l'entraînement [103, 104]. Ce biomarqueur pourrait contrebalancer l'effet néfaste de l'activation neuro-hormonale, résultant en une amélioration de la fonction cardiaque, une réduction de la vasoconstriction (meilleur apport sanguin périphérique et squelettique) et ainsi améliorer la tolérance à l'exercice [79, 105].

1.2.4.6 Effets du réentraînement sur la fonction musculaire périphérique

Même si la plupart du temps notre attention est portée sur les anomalies du myocarde chez le patient IC, il est connu que plusieurs anomalies périphériques au niveau du débit sanguin musculaire et au niveau du métabolisme oxydatif du muscle squelettique surviennent et contribuent aux troubles fonctionnels chez ces patients [79]. Les ergo-récepteurs du muscle

squelettique, qui sont des fibres nerveuses afférentes, sont sensibles aux changements du métabolisme [106]. La surproduction et l'accumulation des métabolites durant l'exercice activent les ergo-récepteurs musculaires, ce qui mène à une augmentation exagérée de la ventilation, des réponses hémodynamiques et l'activation du système nerveux sympathique [107]. Chez les patients IC, on a trouvé une augmentation de l'activation des ergo-récepteurs comparativement aux sujets sains, avec évidence d'hyperventilation prononcée à l'exercice [106]. De plus, on pense que la dysfonction ventriculaire gauche réduit le débit sanguin en périphérie et active l'état catabolique causant une myopathie du muscle squelettique, qui lui, contribue à la fatigue et la dyspnée. L'entraînement a un effet direct sur l'activité enzymatique oxydative musculaire chez les patients IC. Ce changement de la structure de la mitochondrie est lié à une amélioration du VO_2 pic ainsi que du seuil ventilatoire [86, 87]. Néanmoins, les résultats concernant le type de fibre musculaire suite à l'entraînement sont plus ambigus. Dans la revue de Duscha et coll., sur 17 études, seulement 7 ont démontré un changement du type de fibre et deux études ont démontré une augmentation du type de fibre 1. En général, les résultats indiquent qu'il n'y a pas de changement vers les fibres oxydatives suite à l'entraînement [108]. En conséquence, la diminution des fibres oxydatives qui se produit chez les patients IC n'est pas complètement réversible suite à l'entraînement. L'amélioration de la capacité oxydative est probablement due aux changements des propriétés des muscles squelettiques.

1.2.4.7 Effets du réentraînement sur l'inflammation

Il est de plus en plus reconnu que le syndrome de l'IC peut être expliqué en partie grâce aux effets des médiateurs biologiques inflammatoires. Ces médiateurs inflammatoires peuvent produire certains effets couramment observés chez les patients IC comme la progression de la dysfonction ventriculaire gauche, l'œdème pulmonaire et le remodelage ventriculaire gauche [109]. Par conséquent, les cytokines pourraient être responsables, en partie, de la progression de la maladie chez les patients avec IC [109, 110]. L'entraînement régulier a un effet anti-inflammatoire chez les patients IC. Effectivement, chez le modèle expérimental d'IC, l'entraînement a augmenté le niveau plasmatique des cytokines IL-10 anti-inflammatoires. De plus, une diminution des niveaux plasmatique des cytokines inflammatoires (TNF, soluble TNF, Il-6, Il-6 receptor, Il-1 β) et des marqueurs de dysfonction endothéliale, a été observée suite à un entraînement intense chez les patients IC [104, 111]. Par contre, l'entraînement de moins de 12 semaines ne semble pas avoir eu les mêmes effets bénéfiques que l'entraînement de plus longue durée [112]. On pense qu'un entraînement de 8 semaines ne serait pas assez long pour induire des changements des niveaux de cytokines pro-inflammatoires [113].

1.2.5 Réponses et limitations physiologiques à l'exercice aigu chez l'IC

1.2.5.1 Exercice aigu et VO₂

La capacité de faire un exercice aérobic dépend de l'habileté du cœur à augmenter le débit aux muscles qui travaillent et l'habileté de ces muscles à utiliser l'oxygène délivré par le sang. Ainsi, le VO₂ est déterminé par la consommation cellulaire d'O₂ et le transport de

l'O₂. Pendant l'exercice, la relation entre le travail, le VO₂, la FC et le débit cardiaque est presque linéaire (Figure 11). Le VO₂ peut être calculé selon l'équation de Fick :

$$VO_2 = FC \times VES \times (C(a-v) O_2)$$

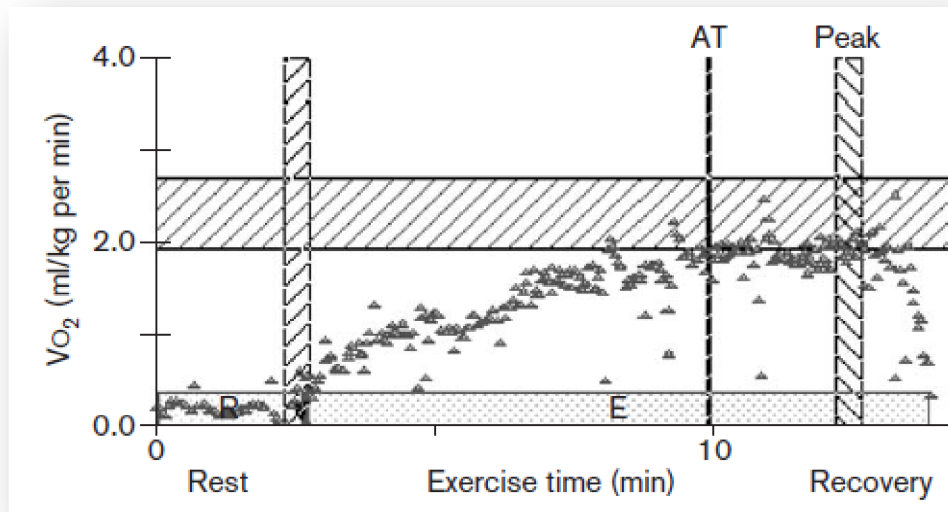


Figure 11. Relation entre le temps d'exercice et le VO₂ pendant un test maximal chez un patient IC. AT; anaerobic threshold; E; exercice[114]

Normalement, le VO₂ augmente linéairement avec le travail externe qui augmente (puissance externe). La courbe VO₂/ travail externe reflète la conversion métabolique de l'énergie chimique en travail mécanique et l'efficacité mécanique (travail externe) du système musculo-squelettique. Normalement, cette courbe est d'environ 10-11 ml/min/Watt [115]. Chez les patients IC, cette courbe du VO₂/travail peut diminuer jusqu'à 7-8 ml/min/Watt (Figure 12). La réduction entre la relation du VO₂ et du travail indique une

altération du métabolisme des muscles squelettiques et/ou un problème dans le transport de l'O₂, ce qui est souvent le cas pour les patients cardiaques.

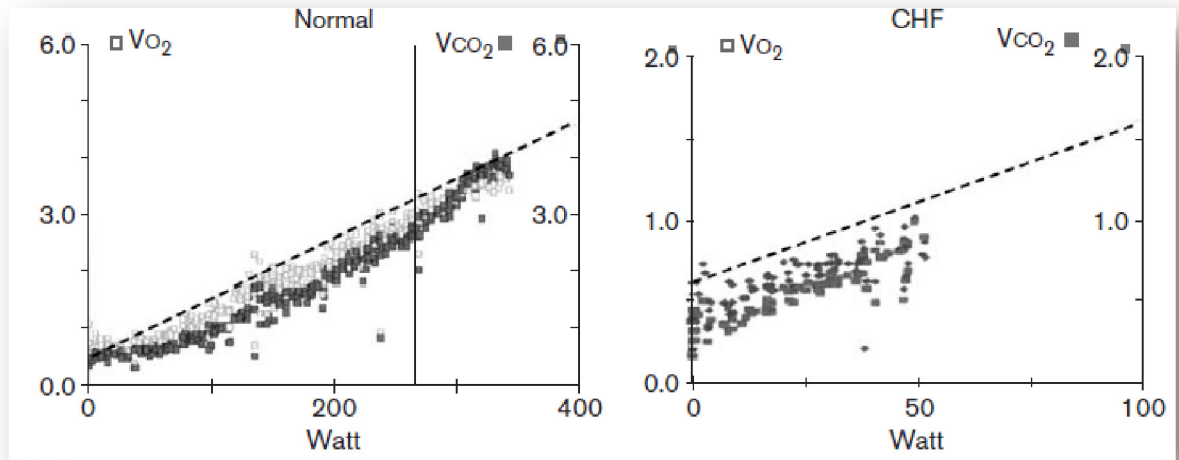


Figure 12. Relation entre le VO₂, VCO₂ et le travail chez un sujet sain et un patient IC [114]

Le VO₂ augmente jusqu'à l'approche des valeurs maximales et la courbe commence à atteindre un plateau. L'atteinte du plateau est traditionnellement utilisée comme évidence du VO₂max chez le sujet sain. Par contre, ce plateau n'est pas toujours atteint puisque certains symptômes peuvent limiter la tolérance à l'exercice chez le patient IC et on atteint alors un VO₂ pic. Le VO₂ max et le VO₂ pic sont interchangeables même s'ils représentent des mesures physiologiques différentes. Chez le sujet sain, le VO₂ peut augmenter de 3.5 ml/min/kg (valeur de repos) à un VO₂ max qui est de 15 fois les valeurs de repos (30-50 ml/min/kg). Le patient IC atteindra plutôt des valeurs de VO₂pic d'environ 10-20 ml/min/kg [116].

1.2.5.2 Exercice aigu et fonction cardiaque centrale

Une des caractéristiques du syndrome de l'IC est l'intolérance à l'exercice. Cette réduction de la capacité aérobie semble être la conséquence du débit sanguin inadéquat aux muscles squelettiques résultant d'une diminution du débit cardiaque [117]. Les patients IC peuvent atteindre moins de 50% du débit cardiaque maximal d'une personne saine pendant un effort maximal. Le VES, qui est déjà diminué au repos, augmente jusqu'à un maximum de 50 à 65 ml comparativement à environ 100 ml chez le sujet sain (Figure 13).

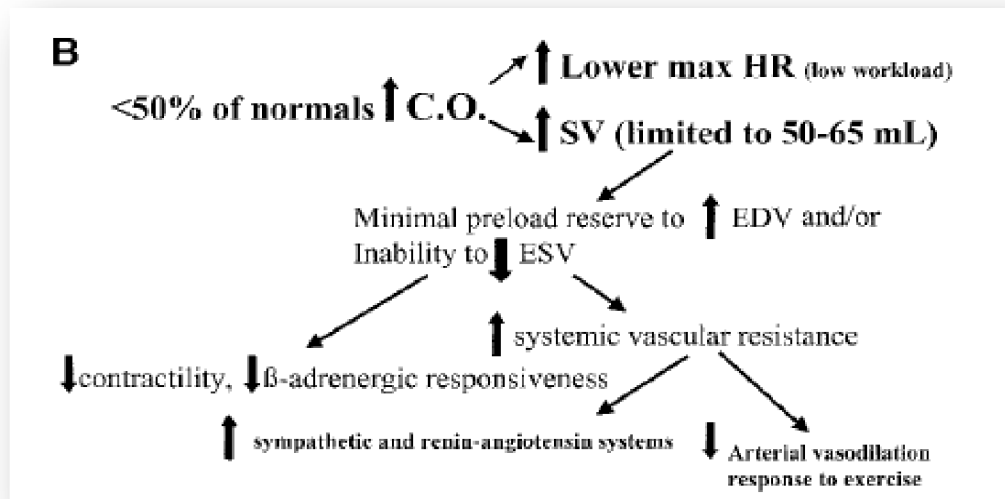


Figure 13. Différents mécanismes de l'augmentation du débit cardiaque chez les patients IC. C.O. : cardiac output, HR : heart rate, SV : stroke volume, EDV : end-diastolic volume et ESV : end-systolic volume [67].

L'incapacité d'augmenter le débit cardiaque à l'effort est due au fait qu'il y a seulement une augmentation minimale du volume d'éjection combinée à une fréquence cardiaque maximale légèrement augmentée. Le VES augmente peu durant l'exercice puisque l'habileté de

remplissage de ventricule gauche ainsi que la fraction d'éjection sont altérés [117]. La raison pour laquelle le volume d'éjection systolique du ventricule gauche augmente peu est expliquée par le fait que le ventricule gauche est déjà dilaté presque au maximum et n'a donc plus de réserve. Certaines études ont cependant démontré une augmentation du remplissage du ventricule gauche causée par l'exercice [118].

La fréquence cardiaque de réserve ($FC \text{ de réserve} = FC_{\text{max}} - FC \text{ de repos}$) est substantiellement diminuée puisque la fréquence cardiaque au repos est élevée [117]. De plus, la baisse de la fréquence cardiaque immédiatement suite à l'exercice ($FC \text{ de récupération}$), qui est considéré comme un indicateur de réactivation parasympathique, est réduite chez les patients IC [119].

1.2.5.3 Exercice aigu et activation neuro-hormonale

L'activation sympathique contribue à la vasoconstriction au repos et pendant l'exercice chez les patients IC. C'est-à-dire que l'activation exagérée du système sympathique pendant l'exercice réduit le débit sanguin, la dilatation artérielle et le recrutement capillaire créant ainsi une perfusion réduite des muscles qui travaillent, une ischémie musculaire locale, une production des composés réactifs de l'oxygène (« Reactive Oxygen Species ») ainsi que l'inflammation. Chez les personnes en santé, les artérioles se dilatent pendant l'exercice, créant une augmentation des lits capillaires et diminuant la distance de diffusion pour que l'oxygène et les substrats puissent satisfaire à l'augmentation de la demande en énergie des muscles qui travaillent. L'augmentation de l'activité sympathique chez les patients IC mène

à une augmentation de la vasoconstriction musculaire et une diminution du débit sanguin capillaire [120, 121].

1.2.5.4 Exercice aigu et réponses vasculaires et musculaires périphériques

Pendant l'exercice, la demande en sang et en oxygène des muscles squelettiques augmente comparativement au repos. Chez les sujets sains, 85% du débit sanguin est dirigé vers les muscles actifs [122] et plus particulièrement dans les muscles des jambes. Les artérioles se dilatent et une augmentation du débit cardiaque se produit pour élever le débit sanguin périphérique. Habituellement, la vasodilatation des artérioles ainsi que le volume des capillaires sont suffisants pour soutenir le volume élevé de sang nécessaire aux muscles qui travaillent [123]. Chez les patients IC, la difficulté d'augmentation du débit sanguin aux muscles durant l'exercice est due non seulement à une réduction du débit cardiaque, mais également à une anomalie de la vasodilatation périphérique. Globalement, la diminution du débit sanguin aux muscles est l'effet combiné d'un débit cardiaque faible, d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une constriction anormale des artérioles [65, 124]. La démonstration que la capacité vasodilatatrice périphérique est altérée suite à un exercice a été démontrée il y a plus de 30 ans [124]. Les études de Zelis et coll. ont démontré une réduction du débit sanguin de l'avant-bras durant le repos et à l'exercice chez les patients IC (Figure 14) [124, 125]. La conséquence est une capacité à l'exercice sous-maximal et maximale diminuée.

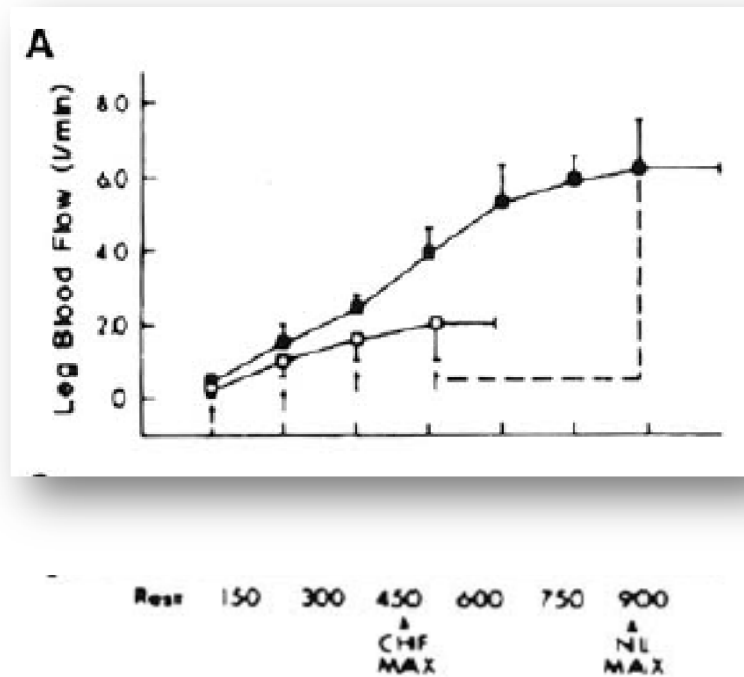


Figure 14. Débit sanguin au repos et à l'exercice chez les patients IC (○) (n=30) et les sujets sains (●) (n=12) [108]

1.3 Exercice intermittent et entraînement par intervalles dans l'insuffisance cardiaque

1.3.1 Réponse physiologique à l'exercice intermittent chez l'IC

Les patients IC subissent plusieurs changements physiologiques (atrophie des muscles squelettiques, réduction du débit sanguin périphérique, etc.) qui réduisent la capacité à l'exercice. Le but de l'entraînement chez ces patients est de renverser les changements physiologiques et d'améliorer la capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne. Dans la vie de tous les jours, l'activité physique est de type intermittent : monter les marches, courir pour prendre l'autobus par exemple. Ces activités demandent à la fois de l'endurance et de la force musculaire. Comme certaine donnée sur l'entraînement affirment que

l'intensité d'un exercice à un effet plus prononcé sur les performances physiques d'un patient que la durée de l'exercice [126], l'entraînement par intervalles semble être une méthode appropriée pour améliorer l'aptitude aérobie et la force musculaire.

1.3.1.1 Exercice intermittent et VO_2

Peu d'études ont analysé l'effet aigu d'un exercice intermittent sur le prélèvement d'oxygène chez le patient IC. Par contre, quelques données existent chez le patient coronarien, Guiraud et collaborateurs a comparé 4 modes d'exercice par intervalles (A : 15s à 100% de la puissance aérobie maximale (PAM), 15 s récupération passive; B : 15s à 100% PAM, 15 s récupération à 50% PAM; C : 1min à 100% PAM, 1min récupération passive; D : 1 min à 100% PAM, 1 min récupération à 50% PAM) [127]. Nous savons que le temps passé près du VO_2 pic est un des stimuli principaux, avec le temps total d'exercice pour améliorer ce dernier [128, 129]. Ils ont donc comparé le temps passé à un haut pourcentage du VO_2 pic entre les différents protocoles. Le mode optimal était celui de 15s à 100% de la PAM avec récupération passive de 15 s puisque le temps total d'exercice était supérieur aux autres modes. Malgré les intervalles de courte durée, le temps passé à un haut pourcentage du VO_2 pic était similaire aux autres modes (Figure 15) [127].

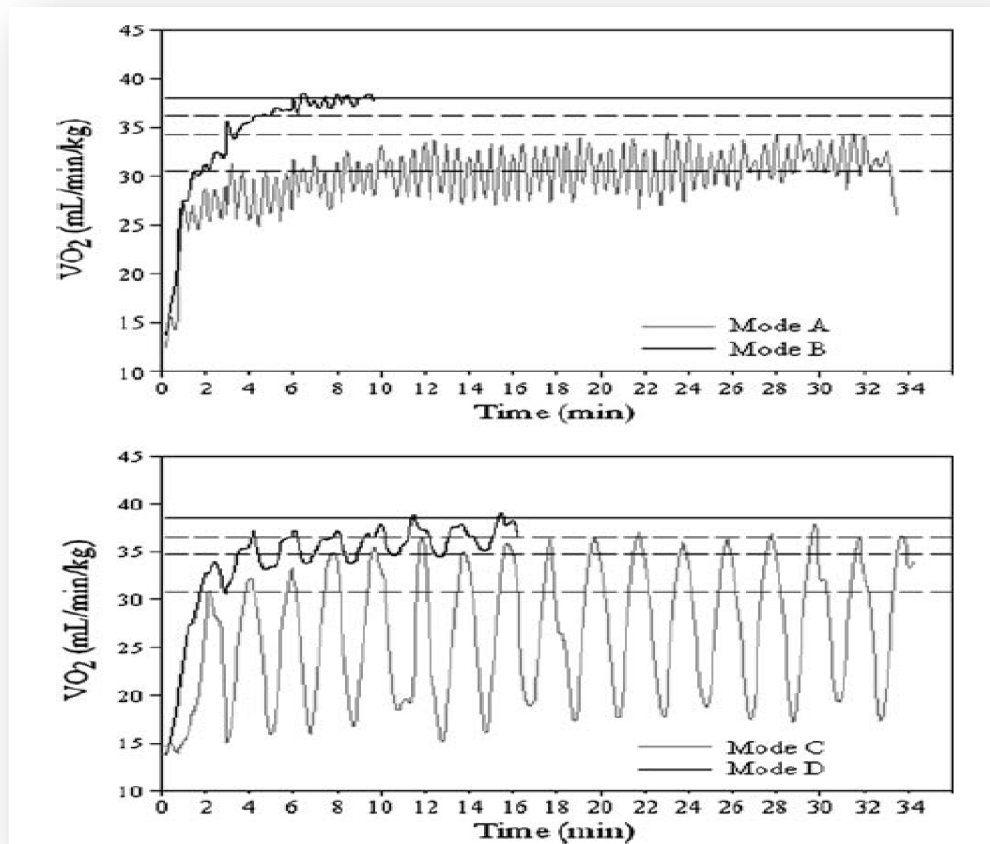


Figure 15. Exemple des cinétiques de VO_2 chez un participant pour chacun des modes d'exercices par intervalles. Les lignes solides représentent le VO_2 max et les lignes pointillées représentent 80, 90 et 95% du VO_2 max.[127]

Les principales conclusions que l'on peut tirer de l'étude de Guiraud sont que la récupération active permet de passer beaucoup de temps au-dessus de 90-95% du VO_2 pic, mais ce, avec une courte durée d'exercice. Les modes avec récupération passive permettent une plus grande durée totale d'exercice pour des temps passés à un haut pourcentage du VO_2 pic similaire. Ainsi, pour une plus grande amélioration du VO_2 pic, l'exercice par

intervalles avec récupération passive a été suggéré comme plus optimal, même si aucune étude en entraînement utilisant ce protocole optimisé n'est disponible chez le coronarien et l'IC.

Depuis le début des années 1990, l'équipe de Katarina Meyer a étudié l'exercice par intervalles chez les cardiaques et plus particulièrement chez les patients IC. L'originalité de ce groupe a été de prescrire l'intensité de l'exercice intermittent en pourcentage de la capacité d'exercice maximale à court terme (maximal short-term exercise capacity, MSEC) déterminée par un test en rampe sur ergomètre [130]. Ce test consistait à pédaler pendant 3 minutes suivi d'un incrément de 25 Watts toutes les 10s jusqu'à épuisement. L'objectif de ce test était d'évaluer la capacité aérobie et anaérobie musculaire, qui sont toutes deux requises lors d'effort intense. Le mode d'exercice le plus communément étudié par ce groupe était de pédaler 30s à 50 % du MSEC en alternance avec des périodes de récupération d'une durée de 60 à 10 Watts sur un ergocycle. Cette puissance de travail correspond approximativement de 100 % à 150 % du VO_2 pic. Dans une de leurs études, ils ont comparé les réponses physiologiques aiguës de 3 modes d'exercice par intervalles à différentes intensités du MSEC (50% (30/60s), 70% (15/60s) and 80% (10/60s))[131]. Les périodes de récupération étaient actives et se situaient à une intensité de 15 Watts. Ils ont démontré que pour les 3 modes d'exercice par intervalles, le VO_2 n'était pas significativement différent entre les phases de travail et de récupération (Figure 16).

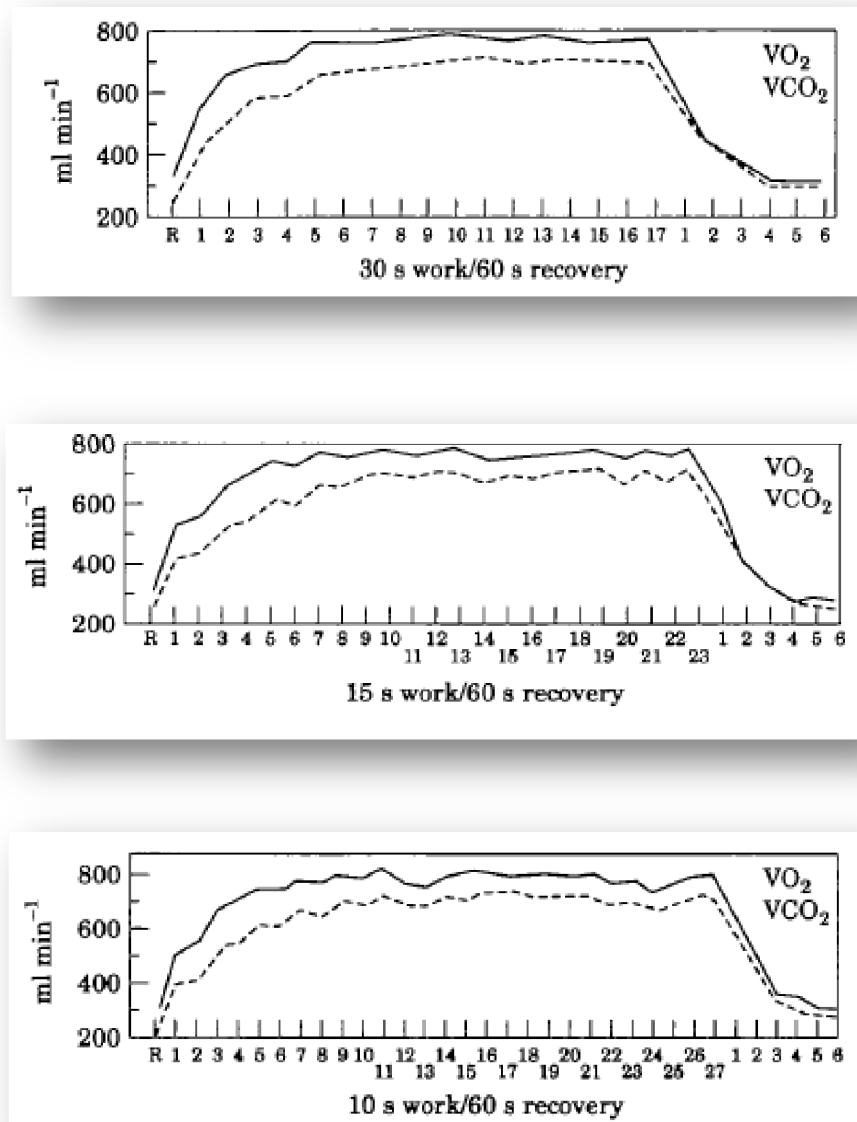


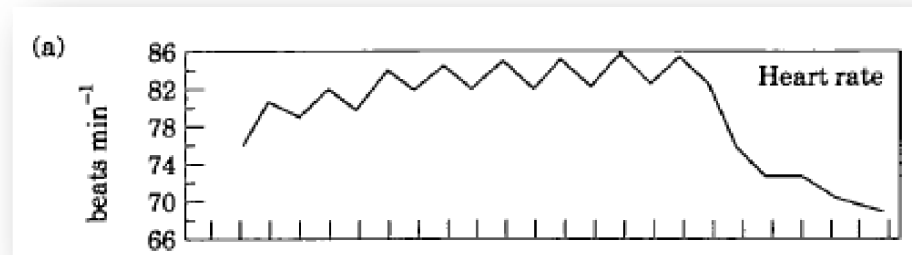
Figure 16. Effets sur le VO_2 et le VCO_2 des différents modes d'exercice par intervalles (les nombres sur l'axe des x représentent les temps de mesures en minutes)[131].

Plusieurs autres combinaisons d'intervalles (15s à 70% du MSEC ou 10s à 80% du MSEC) mais toujours avec les mêmes phases de récupération ont été démontrées comme étant équivalentes en terme de réponses physiologiques aiguës [131].

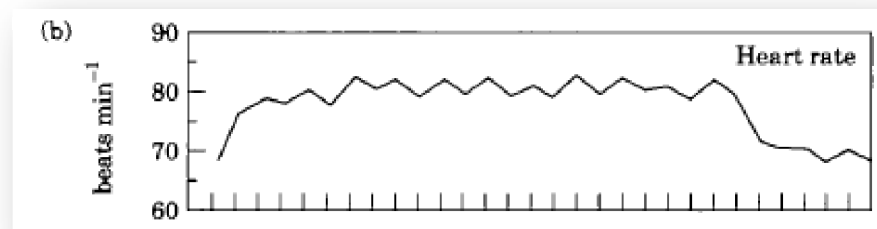
Plus récemment, Meyer et coll. (Centre ÉPIC) ont étudié les réponses physiologiques aiguës de 4 modes d'exercice par intervalles courts chez les patients IC [132]. La durée des intervalles était de 30 s à 100% de la PAM (mode A et B) ou 90s (mode C et D) avec récupération passive (mode A et C) ou active (50% de la PAM pour les modes B et D). Ils ont démontré que le temps passé à un haut pourcentage du VO_2 pic (>85%) était similaire entre les 4 modes d'exercice. Cette étude confirme les résultats de Guiraud et coll. chez les coronariens : le mode avec récupération passive et intervalles courts (30s) a été démontré comme optimal puisqu'il a permis un temps total d'exercice plus élevé que les autres modes tout en préservant le temps passé proche du VO_2 pic [132].

1.3.1.2 Exercice intermittent et fonction cardiaque centrale

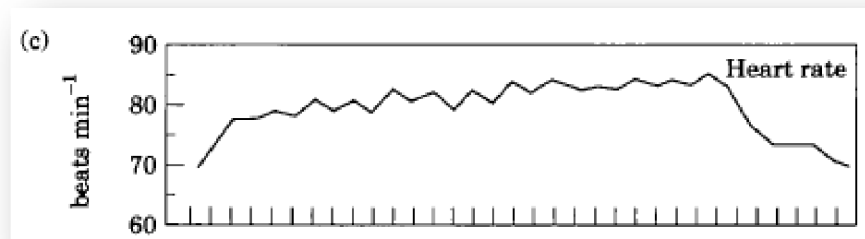
L'équipe de Meyer a comparé les variations de la fréquence cardiaque pendant les 3 modes d'exercice par intervalles décrits ci-dessus. Pour les modes par intervalles de 30/60s et 15/60s, la fréquence cardiaque s'est stabilisée pendant l'exercice comme ce qu'on aperçoit lors d'un exercice en continu (Figure 17). De plus, les valeurs absolues indiquent des niveaux de stress cardiaque tolérables pour les patients [131].



30 s work/60 s recovery



15 s work/60 s recovery



R 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

10 s work/60 s recovery

Figure 17. Effets sur la fréquence cardiaque des différents modes d'exercice par intervalles (les nombres sur l'axe des x représentent les temps de mesures en minutes)[131].

Nous savons que la FEVG augmente généralement jusqu'au seuil ventilatoire lors d'un effort progressif [133]. Par contre, peu d'études ont regardé les effets de l'exercice par intervalles sur la fonction ventriculaire. Le groupe de Foster et coll. a mesuré la fonction ventriculaire gauche par ventriculographie lors d'un exercice intermittent (60s/60s) à 4 et 12 min et à la récupération après 7 et 15 min chez des sujets sains. Les réponses ont été comparées à un exercice de type continu. Ils n'ont trouvé aucune différence significative au niveau de la fonction ventriculaire gauche entre les 2 types d'exercice [134].

L'équipe de Katarina Meyer a également comparé la fonction ventriculaire entre un exercice intermittent et un exercice continu chez des patients IC [135]. Ils ont démontré la stabilité de la fonction ventriculaire gauche lors de l'exercice par intervalles, et par le fait même, la sécurité de ce type d'exercice. La fonction ventriculaire est demeurée stable autant chez les patients IC que dans le groupe contrôle (Figure 18). De plus, le changement de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été minime et significative dans le groupe de sujets sains seulement. Ces résultats sont similaires à ceux des autres études sur l'exercice en continu chez les sujets sains et les sujets coronariens [133].

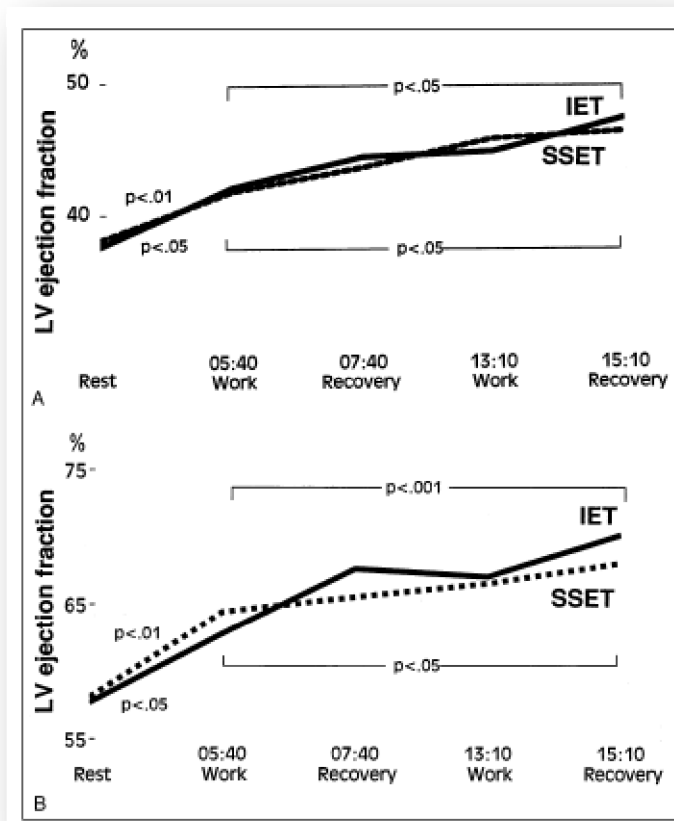


Figure 18. Fraction d'éjection ventriculaire gauche pendant l'exercice intermittent (IET) et l'exercice continu (SSET) chez les patients IC (A) et le groupe contrôle sain (B)[135].

Également, il n'y a eu aucun changement du volume télésystolique et diastolique pendant les phases de travail et de récupération chez les patients IC pour les 2 formes d'exercice (intervalle et continu), ce qui suggère probablement qu'il n'y a eu aucune augmentation de l'état contractile de la fonction ventriculaire gauche. Finalement, la même étude a montré une augmentation équivalente du débit cardiaque et du VES lors des 2 formes d'exercice (intervalle et continu) chez les IC, avec des valeurs de débit cardiaque et du VES

augmentées de façon similaire pendant la récupération pour les 2 modes d'exercice (intervalle et continu) [135].

1.3.1.3 Exercice intermittent et réponses neuro-hormonales

L'équipe de Katarina Meyer a comparé les réponses neuro-hormonales (niveau de catécholamines) lors d'un exercice intermittent et d'un exercice en continu chez des patients ayant subi un pontage aorto-coronarien[136]. Il n'y a eu aucune différence significative entre le groupe en continu et le groupe intermittent pour ce qui est des niveaux de catécholamines au repos, à l'effort sous-maximal et suite à l'exercice. Malgré le stimulus intense de l'exercice intermittent, cette méthode d'exercice n'a pas activé le système nerveux sympathique de façon plus importante que l'exercice continu puisque les niveaux plasmatiques de noradrénaline, adrénaline et dopamine étaient similaires. Ce même groupe a par la suite comparé 3 modes d'exercice par intervalles variant en durée et en intensité (50%MSEC (30s/60s), 70%MSEC (15s/60s), 80%MSEC (10s/60s)) chez des patients IC [131]. Cette étude a démontré une augmentation significative du niveau de catécholamines uniquement pour le mode 15s/60s (norépinephrine 0.804 ± 0.089 ; $P < 0.008$; épinéphrine 0.136 ± 0.012 ; $P < 0.005$), et une stabilisation des ces neuro-hormones pour les 2 autres modes (30/60s et 10/60s). Par contre, le niveau de catécholamines à la fin de chacun des modes d'intervalles était bas. Ces valeurs indiquent donc que le système sympathique ne joue pas un rôle essentiel pour les adaptations cardiocirculatoires à l'exercice. En revanche, les valeurs de norépinephrine et épinéphrine étaient supérieures pour le mode intervalle 15/60 s comparativement à un exercice continu à 75% du VO_2 pic [131].

1.3.2 Entraînement par intervalles chez l'IC

1.3.2.1 Entraînement par intervalle et VO₂

Il existe un lien étroit entre l'intensité de l'exercice et l'amélioration du VO₂ max [137-139]. Rognmo et coll. a étudié l'effet d'un entraînement par intervalles de haute intensité sur le VO₂ pic chez 21 coronariens stables. Un entraînement par intervalles de 10 semaines (4×4min à 80-90% VO₂pic, récupération de 3 min à 50-60% VO₂pic) a été comparé à un entraînement isocalorique en continu (41 min à 50-60% VO₂pic). À la fin de l'étude, les deux groupes ont augmenté significativement leur VO₂ pic mais de façon plus importante pour le groupe entraîné en intervalles (Figure 19). En divisant l'augmentation du VO₂ pic par le nombre de sessions d'exercice, les auteurs ont démontré une amélioration de 0.63% après chaque session d'exercice intermittent alors qu'elle n'était que de 0.29% pour l'exercice continu. Ils ont conclu que l'entraînement par intervalles de haute intensité améliorerait de façon supérieure le VO₂ pic comparativement à l'entraînement continu de basse intensité chez les patients coronariens stables [140].

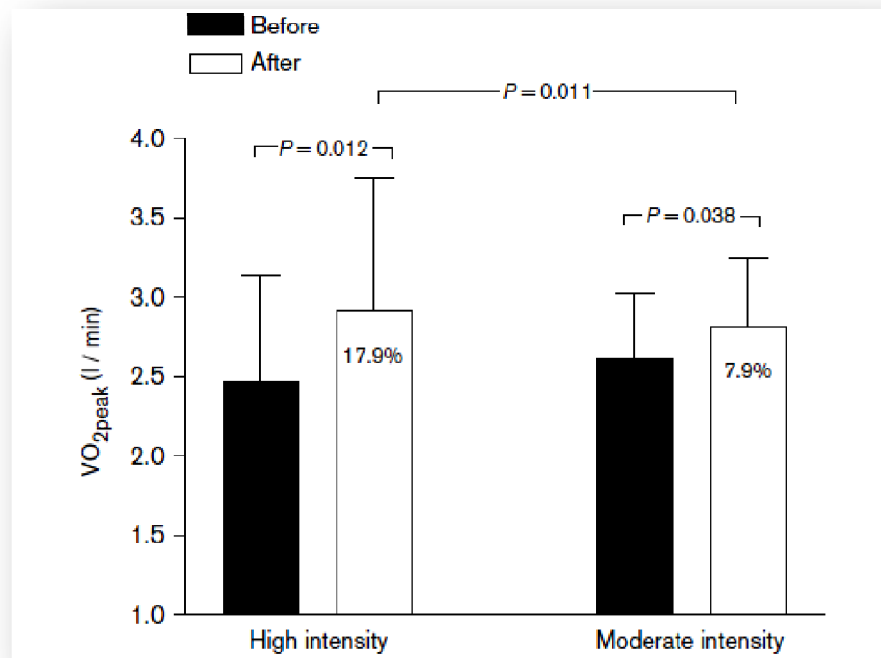


Figure 19. VO_2 pic avant et après un entraînement aérobie continu et intermittent chez le coronarien stable. Augmentation significative suite à l'entraînement pour les 2 groupes, mais significativement plus élevé pour le groupe intermittent (haute intensité).[140]

Chez les patients IC, Meyer et coll. ont comparé 3 semaines d'exercice intermittent à une restriction d'exercice chez 18 patients (FEVG : 21%, VO_2 pic : 12.2 ml/min/kg). Le protocole intermittent (30s/60s, 15 min, 3 fois/semaine) résulta en une augmentation de 23.7% du VO_2 pic [141]. Une des premières études comparant les effets de l'entraînement par intervalles à l'entraînement vs. un entraînement continu sur les bénéfices cardiovasculaires chez les patients IC a été conduite par Wisloff et coll. [142]. Ils ont randomisé 27 patients avec IC sévère d'origine ischémique (VO_2 pic : 13 ml/kg/min, FEVG : 29 %) dans le programme d'entraînement intermittent ou continu. Le protocole

pour l'entraînement par intervalles consistait à répéter 4 phases de 4 minutes de marche sur un tapis roulant à 90-95% de la FCmax séparées par 3 minutes de récupération active (50-70% FCmax). L'entraînement en continu était isocolorique à 70-75% FCmax. Le protocole intermittent a montré des améliorations du VO₂ pic supérieur au groupe continu (46% vs. 14%, p<0.001) (Figure 20).

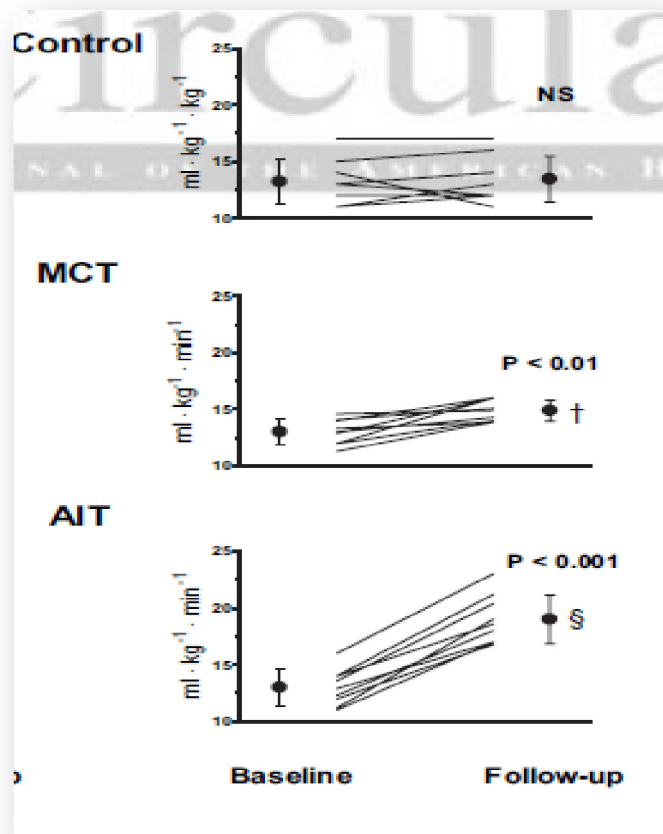


Figure 20. Prélèvement maximal d'oxygène pour chacun des groupes (AIT : aerobic interval training, MCT : moderate continuous training). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm DS. Les valeurs de probabilités à l'intérieur des figures représentent les différences intergroupes. § Différent du contrôle et du MCT, P<0.01; † Différent du contrôle, P<0.01[142].

1.3.2.2 Entraînement par intervalles et fonction cardiaque centrale

L'entraînement par intervalles produit rapidement une amélioration de la performance du muscle cardiaque supérieure au continu. Cela agit favorablement sur la capacité maximale de prélèvement en oxygène et par conséquent sur la capacité de performance en endurance. Ceci s'explique par le fait que pendant la phase d'effort, la pression cardiaque élevée induit une hypertrophie du muscle cardiaque. Lors de la phase de récupération, le travail prédominant en volume induit une dilatation des cavités cardiaques [143].

Une étude a été conduite chez le sujet sain pour comparer les adaptations centrales et périphériques suite à un entraînement par intervalles (20 min : 4 min au seuil ventilatoire et 1 min à la puissance maximale) et un entraînement en continu (35 min) de dépense énergétique équivalente [144]. Ils ont aléatoirement assigné les 10 sujets au groupe entraînement continu ou au groupe entraînement par intervalles pendant deux périodes de 24 sessions d'entraînement. Ils ont démontré que les mécanismes responsables de l'amélioration du VO_2max sont différents entre l'entraînement en continu et l'entraînement par intervalles, et ce, malgré une dépense énergétique totale équivalente entre les 2 types d'entraînement. Le mode d'exercice par intervalles a eu des effets périphériques et centraux avec une augmentation du débit cardiaque (17.5 ± 1.3 vs. 19.5 ± 1.8 l/min; $P < 0.01$) due à l'augmentation de la FC max (165 ± 5 vs. 172 ± 4 batt/ min, $P < 0.05$) et l'augmentation du VES (107 ± 7 vs. 113 ± 8 ml, $P < 0.05$). Il n'y a eu aucune augmentation significative du débit cardiaque maximal, de la FCmax et du VES suite à l'entraînement en continu. La

différence artérioveineuse a été augmentée suite aux deux protocoles d'entraînement (Figure 21).

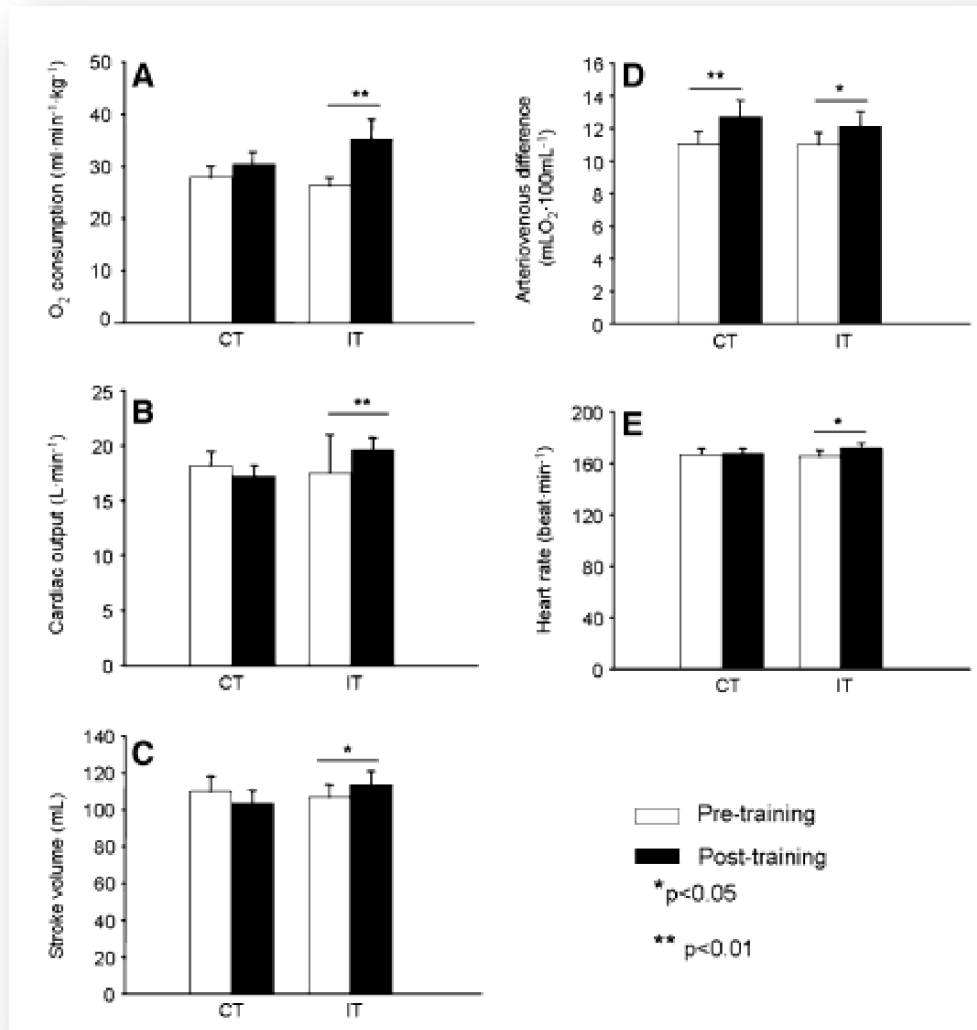


Figure 21. Effet de l'entraînement continu ou par intervalles sur la consommation d'oxygène (a), le débit cardiaque (b), le volume d'éjection systolique (c), la différence artérioveineuse (d) et la FC (e) chez le sujet sain [144]

Peu d'études chez le sujet IC ont regardé les réponses centrales à l'entraînement intermittent. Wisloff et coll. a comparé l'effet de l'entraînement par intervalles à un

entraînement en continu (protocole décrit plus haut). Seul l'entraînement par intervalles a amélioré les paramètres hémodynamiques cardiaques de repos comme la FEVG (+10% suite à l'entraînement ($P < 0.01$), le volume d'éjection systolique (+17%; $p < 0.01$), le débit cardiaque (+11%, $p < 0.01$). De plus, les volumes télésystolique et diastolique de repos ont été diminués après l'entraînement par intervalles ($p < 0.01$). L'entraînement en continu n'a pas eu d'effet significatif sur la fonction diastolique et systolique. Leur conclusion est que seul l'entraînement par intervalles est associé à une amélioration de la fonction ventriculaire gauche (systolique et diastolique), à une amélioration de la contractilité du myocarde, à un effet non délétère sur le remodelage ventriculaire gauche ainsi qu'à une diminution de 40% du NT-proBNP [142].

1.3.2.3 Entraînement par intervalles et fonction endothéliale

Un débat existe toujours concernant le type, la fréquence et l'intensité d'exercice qui devrait être prescrit pour optimiser les effets sur la fonction endothéliale. Munk et coll. a étudié l'effet de l'entraînement par intervalles (4min à 80-90% de la FC max et 3 min à 60-60% de la FCmax de haute intensité chez 40 patients coronariens post-pontage. Ils ont démontré une amélioration de la fonction endothéliale mesurée par hyperhémie brachiale seulement dans le groupe entraînement par intervalles (comparé au groupe contrôle). Ces résultats sont en accord avec ceux chez les patients IC. En effet, Wisloff et coll. a comparé un entraînement en continu à un entraînement par intervalles (protocole décrit plus haut). Ils ont trouvé une amélioration supérieure lors de l'entraînement par intervalles sur la dilatation de l'artère brachiale (fonction endothéliale) (Figure 21) [142].

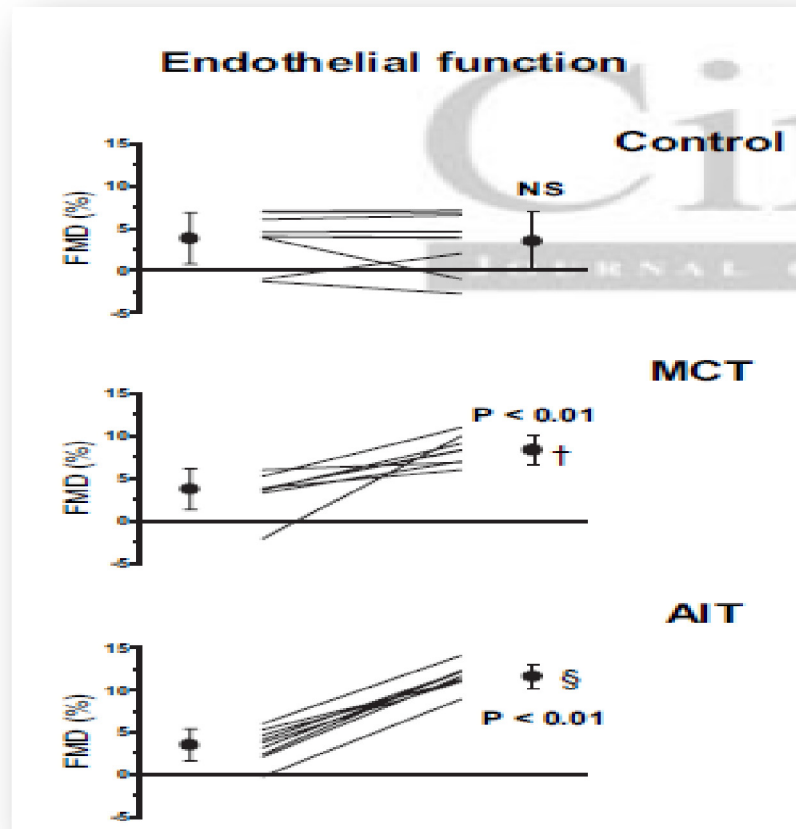


Figure 21. Effet sur la fonction endothéliale pour chacun des groupes entraînés (AIT : aerobic interval training, MCT : moderate continuous training). Les valeurs sont présentées en moyennes \pm DS. Les valeurs de probabilités à l'intérieur des figures représentent les différences intergroupes. §Différent du contrôle et du MCT, $P < 0.01$; †Différent du contrôle, $P < 0.01$ [142]

Delajanin et coll. ont comparé l'effet d'un entraînement par intervalles à celui d'un entraînement en continu sur la production d'oxyde nitrique, via les marqueurs sanguins circulant de la fonction endothéliale, chez 31 patients avec dysfonction ventriculaire gauche [145]. Une augmentation significative ($P < 0.05$) de la production de monoxyde

d'azote a été observée suite à l'entraînement en intervalles (2 fois 15 min; 30s à 70% de la FCmax, 60s a 10Watts) et une augmentation, mais non significative pendant l'entraînement en continu (2 fois 5-10min à 50% de la FCmax). Il est difficile d'expliquer pourquoi l'entraînement par intervalles semble plus efficace. On pense qu'il y a des contraintes de cisaillement au niveau endothélial (« shear stress ») plus élevées pendant ce type d'exercice et cela produits des plus grandes réponses au niveau cellulaire et moléculaire.

1.3.2.4 Entraînement par intervalle et fonction musculaire

La force musculaire est souvent diminuée chez les patients IC et l'atrophie musculaire associée à une augmentation du catabolisme a été reconnue comme étant la cause de ce phénomène. Bouchla et coll. ont regardé l'effet d'un entraînement par intervalles seul (30s à 50% de la PAM et 60s de repos) ou en combinaison avec un entraînement en musculation pendant 12 semaines (3×/semaine) sur la force et la masse musculaire. Ils ont démontré une augmentation significative de la force musculaire des jambes, mais aucune augmentation de la masse musculaire suite aux deux types d'entraînement. Des facteurs autres que l'hypertrophie peuvent avoir augmenté la force musculaire sans en avoir augmenté la masse. Une explication possible est un changement de l'angle des fibres ainsi que de la tension, sans augmentation du volume musculaire [146]. De plus, un autre mécanisme bien documenté sont les adaptations neuromusculaires avec une amélioration de l'activation nerveuse de muscles agonistes et une réduction de la coactivation des muscles antagonistes [147]. Dans l'étude de Wisloff et coll. où ils comparaient un entraînement en continu à celui d'un entraînement par intervalles chez des patients IC (protocole décrit plus haut), ils

ont analysé l'échantillon d'une biopsie musculaire du vaste latéral pour la PGC-1alpha qui est un indicateur de la biogenèse mitochondriale [148]. Ce dernier a été augmenté de 47% suite à l'entraînement par intervalles ($P < 0.01$) (Figure 23). Cela reflète une amélioration de la fonction mitochondriale suite à l'entraînement par intervalles [142].

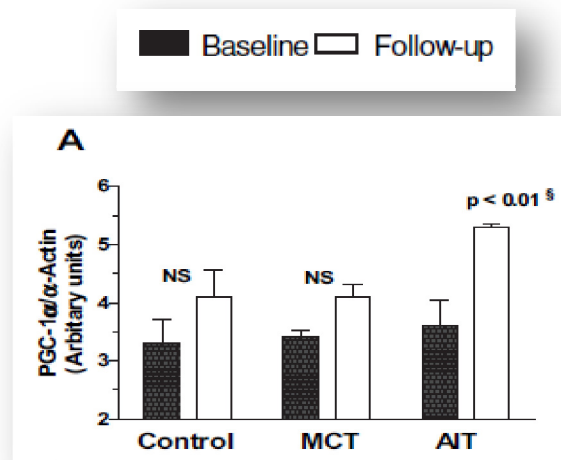


Figure 23. PGC-1alpha du vaste latéral. Les valeurs sont présentées en moyennes \pm DS. Les valeurs de probabilités à l'intérieur des figures représentent les différences intergroupes. § Différent du contrôle et du MCT (moderate continuous training), $P < 0.01$ [142]

1.3.2.5 Entraînement par intervalle et qualité de vie

Les premiers à avoir étudié l'effet de l'entraînement par intervalles sur la qualité de vie fut le groupe de Willenheimer et coll. en 1998 [149]. Les 54 patients IC devaient participer à un entraînement de haute intensité qui consistait à 90 s d'exercice (80% du VO_2 max) suivi de 30 s de récupération. Le temps d'exercice était graduellement augmenté de 15min à 45min, 3 fois par semaine pour un total de 16 semaines. Une amélioration de la qualité de vie a été démontrée dans le groupe intervalles comparativement au groupe contrôle

($P < 0.01$). L'étude de Wisloff a également évalué l'amélioration de la qualité de vie et a comparé les résultats d'un entraînement par intervalles à celui d'un entraînement en continu (décrit plus haut). Le score global MacNew pour évaluer la qualité de vie chez les patients cardiaques a augmenté suite à l'entraînement en continu ($P < 0.01$) et suite à l'entraînement par intervalles ($P < 0.001$). Aucun changement n'a été observé dans le groupe contrôle. Fait intéressant, la qualité de vie s'est améliorée de façon plus prononcée suite à l'entraînement en intervalles ($P < 0.02$) par rapport au continu, ce qui suggère que l'exercice physique plus intensif est plus efficace. Les mécanismes responsables des effets supérieurs de l'entraînement par intervalles sont inconnus, mais c'est probablement dû à une adaptation physiologique plus grande et ainsi qu'une amélioration de la capacité pour les activités de la vie quotidienne.

2 EXPÉRIMENTATION

2.1 Premier article

2.1.1 Contribution personnelle

Mon rôle en tant qu'étudiante à la maîtrise lors de la première étude (HF Interval 1) était principalement de m'occuper des tests cardio-pulmonaires, de l'analyse et de l'interprétation des échanges cardio-pulmonaires. C'est-à-dire que j'étais responsable, en collaboration avec le Dr. Philippe Meyer, de l'accueil des patients IC, de la préparation du patient et de la manipulation des appareils (VO_2 , ECG) lors de chaque mode d'exercice par intervalles. De plus, j'ai été responsable du recueil et de l'entrée de données scientifiques pour les analyses statistiques qui ont suivies. J'ai également été impliquée dans l'interprétation des résultats et dans la rédaction de l'article, surtout pour compléter les tableaux et les figures incluses. Voici la contribution de chaque auteur à l'article :

- Implication significative dans l'écriture du manuscrit:
 - o Philippe Meyer, Mathieu Gayda, Thibaut Guiraud, Anil Nigam
- Implication significative dans la correction/révision de l'article :
 - o Laurent Bosquet, Michel White, Martin Juneau
- Conception du projet:
 - o Philippe Meyer, Mathieu Gayda, Thibaut Guiraud, Anil Nigam, Laurent Bosquet, Michel White, Martin Juneau
- Recueil des données:
 - o Philippe Meyer, Eve Normandin, Mathieu Gayda
- Analyses et interprétation des données:
 - o Philippe Meyer, Eve Normandin, Mathieu Gayda, Anil Nigam
- Analyses statistiques:
 - o Mathieu Gayda

2.1.2 Objectif

L'objectif de cette première étude (HF Interval 1) est de comparer les effets du type de récupération (active ou passive) et la durée des intervalles d'exercice sur le temps total d'exercice, le temps passé proche du VO_2 pic, l'adhérence, le confort du patient afin de proposer un exercice intermittent de haute intensité (EIHI) optimisé chez le patient insuffisant cardiaque.

2.1.3 Hypothèse

En regard des données présentées dans la littérature, notre hypothèse est que le mode d'exercice avec des phases courtes d'exercice (30s) à 100% de la PAM alternées avec des périodes (30s) de récupération passive sera responsable d'un temps total d'exercice supérieur, d'un temps passé proche du VO_2 pic équivalent, et d'une meilleure tolérance et adhérence du patient comparativement aux modes d'EIHI avec de longues phases d'exercice alterné avec de la récupération active.

**High Intensity Interval Exercise in Chronic Heart Failure: Protocol
Optimization**

(soumis au Journal of Applied Physiology)

**Philippe Meyer MD,^{a,b} Eve Normandin BSc,^a Mathieu Gayda PhD,^a Thibaut Guiraud
PhD,^{a,c} Laurent Bosquet PhD,^{c,d} Martin Juneau MD,^a Anil Nigam MD^{a*}**

^a Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (Centre ÉPIC), Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, Canada

^b University Hospital of Geneva, Switzerland

^c Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Canada

^d Faculty of sports sciences, University of Poitiers, Poitiers, France

***Corresponding author:** Anil Nigam, MD

Running title: High Intensity Interval Exercise in CHF

Manuscript word count: (excluding title page, references, tables, figure, and legends):

Abstract word count: 270

Key Words: Intermittent exercise, prescription, cardiac rehabilitation, heart failure

ABSTRACT

Purpose:

We previously demonstrated that high-intensity interval exercise (HIIE) consisting in 15 s at 100% of peak power output (PPO) interspersed with 15s of passive recovery represents the optimal HIIE mode in patients with coronary heart disease. The optimal HIIE mode in patients with chronic heart failure (CHF) is not established. Therefore, we compared the acute cardiopulmonary responses to 4 different HIIE modes in order to identify the optimal one in CHF patients.

Methods:

Twenty males with CHF (60 ± 9.9 years, $LVEF = 27.9 \pm 6.5\%$, $VO_{2peak} = 17.2 \pm 4.8$ mL/min/kg) performed 4 different randomly-ordered single HIIE sessions with measurement of gas exchange. Exercise intensity was set at 100% of peak power output (PPO) determined during maximal cardiopulmonary testing for all modes. Intervals duration was 30 s (mode A and B) or 90 s (mode C and D) and recovery was passive (mode A and C) or active (50% of PPO for mode B and D). Endpoints were time spent at high levels of VO_{2peak} , total exercise time, patients' tolerance and safety.

Results:

Time spent above 85% of VO_{2peak} and above the ventilatory threshold were similar across all 4 modes of HIIE. Total exercise time was significantly longer ($p < 0.0001$) in modes with passive recovery periods (A: $1651 \pm 347s$, C: $1574 \pm 382s$) compared to modes with

active recovery periods (B: $986 \pm 542s$, D: $961 \pm 556s$). All modes appeared safe with a tolerance being superior during mode A.

Conclusion:

HIIE mode A with short intervals (30s) and passive recovery appeared to be the optimal mode in CHF patients.

INTRODUCTION

Paragraph Number 1 Exercise training improves symptoms, quality of life and functional capacity in patients with chronic systolic heart failure (CHF) and may also have a favorable impact on mortality and hospitalizations.[150-154] Current guidelines primarily recommend continuous aerobic training at a moderate intensity in this population.[70, 155, 156] Recent data suggest that high intensity aerobic interval training is superior to continuous training for improving quality of life, peak oxygen uptake (VO_2 peak) and cardiac remodeling in CHF patients,[157] benefits that were also demonstrated in other populations.[158-162]

Paragraph Number 2 High intensity aerobic interval exercise (HIIE) consists of alternating periods of high intensity exercise and periods of low intensity exercise or rest. Originally used by athletes for training purposes, the rationale for its use is to increase training time spent at a high percentage of VO_2 peak thus producing a stronger stimulus for cardiovascular and muscular adaptations.[158, 163] However, most previous studies in CHF prescribed HIIE protocols empirically, with exercise parameters including exercise/recovery intensity and interval duration being selected arbitrarily [157, 164]. This

constitutes a substantial limitation of previous work since manipulating these parameters significantly alters time to exhaustion and time spent at a high percentage of VO_2peak [165-167].

Paragraph Number 3 We recently showed that the optimal HIIE mode in patients with coronary heart disease (CHD) with respect to total time of exercise, safety, patient comfort and time spent at a high percentage of VO_2peak consists of repeated 15-s bouts of exercise at 100% of peak power output (PPO) interspersed by passive recovery intervals of equal duration.[127, 168] The optimal HIIE mode with respect to time spent near VO_2peak , safety and perceived exertion has not been established in CHF. We therefore sought to compare the acute cardiopulmonary responses to 4 different HIIE protocols varying in interval duration and type of recovery (active or passive) in a cohort of stable, compensated CHF patients.

METHODS

Study design

Paragraph Number 4 This was a crossover study investigating the acute cardiopulmonary responses to 4 different HIIE protocols. At baseline, anthropometric data, vital signs, and resting ECG were collected and all participants underwent a maximal cardiopulmonary exercise test. They subsequently performed 4 different randomly-ordered single HIIE sessions at least 3 days apart and within 4 weeks. All sessions were supervised by an exercise physiologist (EN, GB or MG) and a cardiologist (PM). The protocol was

approved by the Montreal Heart Institute ethics committee and all patients gave written informed consent.

Participants

Paragraph Number 5 Twenty male patients with stable CHF were recruited at the heart failure and transplantation outpatient clinics of the Montreal Heart Institute. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 40\%$ (measured within 6 months of enrolment by echocardiography, radionuclide ventriculography or cardiac magnetic resonance), stage C CHF as defined by ACC/AHA guidelines,[169] New York Heart Association (NYHA) functional class I-III, optimal medical therapy including a beta-blocker and an ACE inhibitor or ARB for at least 6 weeks, ability to perform an exercise test limited by dyspnea, and capacity and willingness to sign the informed consent form. Exclusion criteria were: any relative or absolute contraindication to exercise testing or training according to current recommendations,[170] fixed-rate pacemaker or ICD device with heart rate limits set lower than the exercise training target heart rate, major cardiovascular event or procedure within 3 months preceding enrolment, permanent atrial fibrillation, CHF secondary to significant uncorrected primary valvular disease (except for mitral regurgitation secondary to LV dysfunction), congenital heart disease or obstructive cardiomyopathy.

Maximal cardiopulmonary exercise test

Paragraph Number 6 A continuous progressive exercise test was performed on an electro-mechanically braked cycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany). Pedal

cadency was maintained between 60 and 80 rpm. After 2-min of warm-up at 20 W, the initial workload was set at 30 W and increased stepwise by 10 W every minute until exhaustion. Peak power output (PPO) was defined as the power output reached at the last fully completed stage. Oxygen uptake (VO_2) was determined continuously on a breath-by-breath basis using an automated gas analyser system (Oxycon Pro, Jaeger, Germany), for which the calibration procedure has been described previously.[127, 168] The average value of VO_2 recorded during the last 15 seconds of exercise was considered as $\text{VO}_{2\text{peak}}$. The ventilatory threshold was determined by 2 experienced observers (MG and PM) using a combination of the V-slope, ventilatory equivalents, and end-tidal oxygen pressure methods [171]. Heart rate, manual brachial blood pressure, and rating of perceived exertion using the Borg scale (level 6 to 20)[172] were recorded before the test and at 1-minute intervals during exercise and recovery. An 8-lead ECG was continuously monitored and recorded every minute (Marquette, Missouri). Criteria for test termination were the attainment of the primary maximal criterion: $\text{RER} > 1.1$, or one of the two secondary maximal criteria: (1) inability to maintain pedal cadency at ≥ 60 rpm, (2) patient exhaustion due to fatigue, dyspnea or dizziness.

HIIE sessions

Paragraph Number 7 Each HIIE session was preceded by 5 min of warm-up at 30% of PPO. Exercise intensity was set at 100% of PPO determined during the maximal cardiopulmonary exercise test. Protocols varied in interval duration: 30s for modes A and B versus 90 s for modes C and D and type of recovery: active recovery at 50% of PPO for

modes B and D versus passive recovery (0% of PPO) for modes A and C (**Figure 1**). Each patient exercised for a maximum of 30 minutes or until exhaustion due to fatigue, dyspnea or dizziness or inability to maintain pedal cadency at ≥ 60 rpm. Thereafter, patients had 2 min of active recovery at 20 Watts, and then 3 min of passive recovery seated on a chair. Gas exchange and ECG were measured continuously during rest, HIIE and recovery periods, and manual blood pressure, heart rate and perceived exertion were recorded every 2 minutes throughout all training sessions.

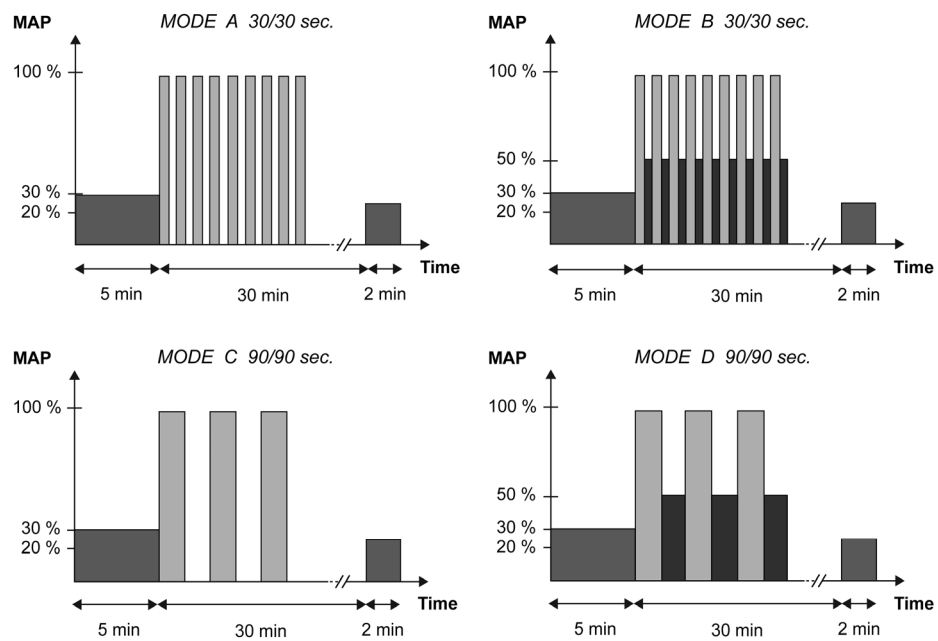


Figure 1: Exercise protocols

Study endpoints

Paragraph Number 8 Our two primary endpoints were time spent at a high percentage of VO_2peak and total exercise time during each exercise mode. Time spent at a high percentage of VO_2peak was calculated by summing each 5-s VO_2 block above defined thresholds (e.g. ventilatory threshold, >80%, >90% and >100% of VO_2peak) as described previously in both normal subjects and CHD patients.[127, 168, 173] Secondary endpoints included the proportion of patients completing the entire 30-minute training session, perceived exertion assessed by the Borg scale and safety assessed by the occurrence of significant arrhythmias during exercise and recovery, symptoms or signs of HF, symptoms or signs of myocardial ischemia or any other clinical events during the study. We also evaluated for each HIIE mode the time spent near maximal ventilation (VE_{max}), maximal heart rate (HR_{max}), and maximal O_2 pulse ($\text{O}_2 \text{ pulse}_{\text{max}}$) defined as oxygen uptake divided by heart rate.

Statistical analysis

Paragraph Number 9 Results are expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and as number (percent) for categorical variables. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk test. Since none of the variables met this condition, a non-parametric procedure was used. A Friedman ANOVA by ranks was performed to test the null hypothesis that there was no difference between HIIE sessions. Multiple comparisons were made with a Wilcoxon matched-pairs test. The proportion of patients completing each 30-min HIIE session was compared using a chi-

square test. All analyses were performed using Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, USA). A p level <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Paragraph Number 10 Participants were all male, aged 44 to 80 years, and generally obese. The majority had a diagnosis of ischemic cardiomyopathy, were in class I-II CHF, and were receiving optimal medical therapy (**Table 1**).

Table 1. Baseline clinical characteristics

Clinical Variables	n=20
Age (years)	60 ± 9.9
Male	20 (100%)
Body mass index (kg/m ²)	30.1 ± 5.3
LVEF (%)	27.9 ± 6.5
Duration of heart failure (years)	5.6 ± 4.0
NYHA functional class	
I	5 (25%)
II	10 (50%)
III	5 (25%)
Etiology of heart failure	
Ischemic heart disease	11 (55%)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	8 (40%)
Other cause	1 (5%)
Risk factors	
Diabetes mellitus	6 (30%)
Hypertension	12 (60%)
Smoking	1 (5%)
Dyslipidemia	16 (80%)
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	7 (35%)
Medical history	
Previous myocardial infarction	11 (55%)
Previous CABG	6 (30%)
Previous PCI	5 (25%)

Medications

ACE inhibitors	14 (70%)
ARB's	8 (40%)
Betablockers	20 (100%)
Digoxin	7 (35%)
Furosemide	16 (80%)
Spirolactone	10 (50%)
Oral hypoglycemic agents	3 (15%)
Insulin	3 (15%)

Devices

ICD	15 (75%)
CRT	3 (15%)

Values are presented as means \pm SDs, median (interquartile range) or numbers of patients (percentages).

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB's, angiotensin II receptor blockers; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, internal cardioverter-defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; PCI, percutaneous coronary intervention.

Maximal cardiopulmonary exercise test

Paragraph Number 11 Maximal cardiopulmonary exercise test variables are presented in **Table 2**. Mean VO_2peak was 17.2 ± 4.8 mL/min/kg ($60 \pm 13\%$ of mean predicted value) corresponding to a mean PPO of 105 ± 32 Watts.

Table 2. Results of the maximal cardiopulmonary exercise test

Maximal exercise variables	n=20
Total exercise time (s)	506 ± 195
Peak power output (Watts)	105 ± 32
VO ₂ peak (L/min)	1.51 ± 0.46
VO ₂ peak (% predicted)	60 ± 13
VO ₂ peak (mL/min/kg)	17.2 ± 4.8
Weber-Janicki class	
A	5 (25%)
B	8 (40%)
C	6 (30%)
D	1 (5%)
Mets	4.91 ± 1.37
Resting heart rate (bpm)	67 ± 10
Resting systolic BP (mmHg)	120 ± 22
Resting diastolic BP (mmHg)	67 ± 13
Maximum heart rate (bpm)	125 ± 22
Maximum heart rate (% predicted)	77 ± 14
Maximum systolic BP (mmHg)	155 ± 30
Maximum diastolic BP (mmHg)	71 ± 11
Maximal ventilation (L/min)	72.7 ± 21.6
VE/VCO ₂	46.2 ± 5.8
RER max	1.05 ± 0.08
Exercise variables at ventilatory threshold	
Exercise time (s)	301 ± 152
Peak power output (Watts)	75 ± 25
VO ₂ (L/min)	1.16 ± 0.24
% of VO ₂ peak	79 ± 9
VO ₂ (mL/min/kg)	13.1 ± 2.9
Heart rate (bpm)	107 ± 19

Values are presented as means ± SDs.

BP indicates blood pressure; RER, respiratory exchange ratio; VO_{2peak}, peak oxygen uptake; VE, minute ventilation; VCO₂, carbone dioxide output

Effects on primary endpoints

Paragraph Number 12 Time spent at >100%, >95% and >90% of VO₂peak were significantly lower in mode A compared to modes B, C and D (p <0.05). There was no significant difference between time >85% of VO₂peak, time >80% of VO₂peak and time above the ventilatory threshold across all HIIE modes. Total exercise time was significantly longer in modes A and C with passive recovery periods (p <0.0001) compared to modes B and D with active recovery periods (**Table 3**). Mean % of VO₂peak attained during HIIE modes were lower in modes A and C with passive recovery periods vs. modes B and D with active recovery periods (p <0.0001) (**Table 3**).

Table 3. Acute responses to the 4 HIIE modes

	A	B	C	D	P value
Total exercise time (s)	1651 ± 347 ^{a,b,§}	986 ± 542	1574 ± 382 ^{a,‡,b,§}	961 ± 556	<0.0001
Time above percentages of VO _{2peak} (s)					
Time >100% VO _{2peak}	109 ± 171 ^{c*}	194 ± 253	132 ± 172	184 ± 222	0.0269
Time >95% VO _{2peak}	190 ± 277 ^{c*}	332 ± 349	228 ± 226	324 ± 298	0.0414
Time >90% VO _{2peak}	316 ± 384 ^{c*}	458 ± 426	344 ± 276	488 ± 371	0.0408
Time >85% VO _{2peak}	478 ± 501	590 ± 479	470 ± 312	635 ± 424	0.4247
Time >80% VO _{2peak}	688 ± 543	711 ± 505	600 ± 345	748 ± 473	0.3691
Time >VO _{2AT}	772 ± 433	779 ± 467	691 ± 311	769 ± 510	0.3976
Borg perceived exertion scale	15 ± 3 ^{a†}	18 ± 2	16 ± 3	17 ± 2	0.0008
Mean % of VO _{2peak} during session	75 ± 9 ^{a,‡,b,§}	87 ± 10	73 ± 9 ^{a,b,§}	88 ± 8	<0.0001
N (%) completing training session (30min)	15 (75%) ^{a,‡,b†}	4 (20%) ^{d*}	10 (50%)	5 (25%)	0.0013

VO_{2peak} indicates peak oxygen uptake; VO_{2AT}, oxygen uptake at anaerobic threshold.

^a Significantly different from B

^b Significantly different from D

^c Significantly different from B, C and D

^d Significantly different from C

*=p<0.05, †=p<0.01, ‡=p<0.001, §=p<0.0001

Effects on secondary endpoints

Paragraph Number 13 The proportion of patients completing the 30-minute training session was significantly higher during mode A (n=15 or 75%) compared to modes B (20%, p = 0.0005), and D (25%, p = 0.016). The mean rating of perceived exertion was significantly lower during mode A (15 ± 3) compared to mode B (18 ± 2, p <0.01). Twelve (60%) participants rated mode A as their preferred one. Time at a high percentage of maximal minute ventilation was significantly lower during mode A compared to all other

modes. Time spent at a high percentage of maximal heart rate (HR) was similar across all HIIE modes with the exception of time >90% of peak HR, which was significantly lower during mode A compared to modes with active recovery periods (B and D), whereas time at a high percentage of maximal oxygen pulse was consistently higher during mode A compared to all other modes (**Table 4**). No significant ventricular arrhythmias occurred. One patient had a single asymptomatic episode of supraventricular tachycardia at 160 bpm which remitted spontaneously after 60 seconds. One CHD patient developed asymptomatic 2mm ST segment depression during all HIIE modes. No other adverse events occurred during the study.

Table 4. Acute responses to the 4 HIIE modes

	A	B	C	D	P value
Time above percentages of HR _{max}					
Time >100% HR _{max} (s)	52 ± 102	109 ± 184	153 ± 303	147 ± 323	0.6327
Time >95% HR _{max} (s)	184 ± 302	198 ± 230	271 ± 445	252 ± 344	0.1475
Time >90% HR _{max} (s)	365 ± 511 ^{a*}	389 ± 308 ^{b*}	419 ± 539	414 ± 376	0.0088
Time >85% HR _{max} (s)	543 ± 659	641 ± 353	611 ± 594	617 ± 451	0.9155
Time >80% HR _{max} (s)	889 ± 679	854 ± 457	905 ± 606	776 ± 500	0.6439
Time above percentages of VE _{max}					
Time >100% VE _{max} (s)	17 ± 48 ^{c†}	50 ± 89	36 ± 45	78 ± 115	0.0040
Time >95% VE _{max} (s)	42 ± 103 ^{c†}	127 ± 174 ^{b*}	80 ± 101	150 ± 203	0.0009
Time >90% VE _{max} (s)	82 ± 155 ^{c†}	230 ± 282 ^{b†}	137 ± 161 ^{d*}	230 ± 266	0.0005
Time >85% VE _{max} (s)	152 ± 220 ^{c†}	360 ± 372 ^{b†}	218 ± 242 ^{d*}	323 ± 314	0.0019
Time >80% VE _{max} (s)	258 ± 324 ^{c†}	469 ± 438 ^{b†}	324 ± 314 ^{d*}	435 ± 355	0.0103
Time above percentages of O ₂ pulse _{max} (s)					
Time >100% O ₂ pulse _{max}	639 ± 535	540 ± 539	512 ± 517	502 ± 530	0.1251
Time >95% O ₂ pulse _{max}	836 ± 577 ^{b†}	637 ± 568	628 ± 527	637 ± 572	0.0037
Time >90% O ₂ pulse _{max}	997 ± 662 ^{c*}	729 ± 564	756 ± 516	738 ± 584	0.0016
Time >85% O ₂ pulse _{max}	1171 ± 513 ^{c†}	809 ± 549	908 ± 476	832 ± 579	0.0010
Time >80% O ₂ pulse _{max}	1343 ± 467 ^{c†}	868 ± 538	1056 ± 439	885 ± 586	0.0005

^a Significantly different from B and D

^b Significantly different from C

^c Significantly different from B, C and D

^d Significantly different from D

^e Significantly different from B and C

*=p<0.05, †=p<0.01

Correlation of baseline VO₂peak with HIIE modes

Paragraph Number 14 Baseline VO₂peak correlated moderately with total exercise time in mode A with passive recovery periods (A: r = 0.47, p = 0.0329) but not with mode C (C: r = 0.13, p = 0.5712) and more strongly with modes with active recovery periods (B: r = 0.60, p = 0.0044 and D: r = 0.53, p = 0.0144). Time above the ventilatory threshold correlated inversely with modes with passive recovery (modes A and C) and positively correlated with modes with active recovery periods (mode B and D). Typical VO₂

responses during each HIIE protocol in a patient with preserved exercise capacity and in a patient with severely reduced exercise capacity are illustrated in **Figure 2**.

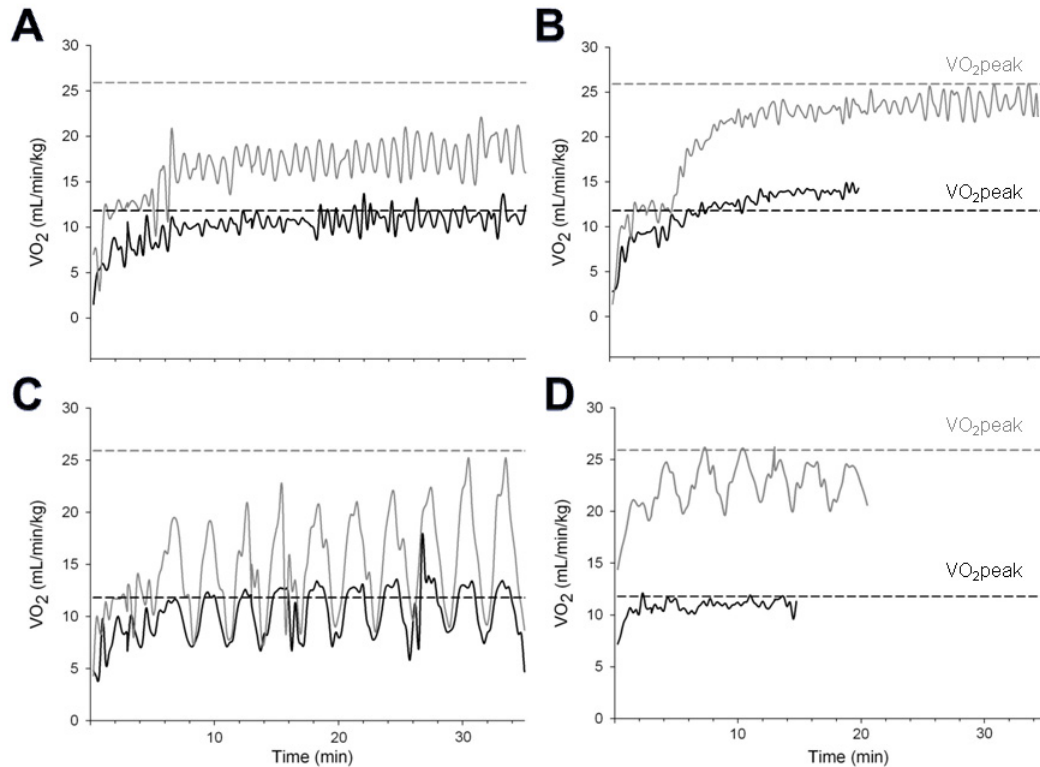


Figure 2: VO_2 responses during each HIIE protocol in a patient with preserved exercise capacity (grey line) and a patient with severely reduced exercise capacity (black line)

DISCUSSION

Paragraph Number 15 This study is the first to attempt to establish an “optimized” HIIE protocol for subjects with stable, compensated CHF. Furthermore, very few studies in this population have used HIIE protocols employing 100% of PPO. Despite unusually high power intensities, we did not encounter any safety issues. Our findings indicate that HIIE

protocols with short intervals (30s) interspersed with passive recovery periods are better tolerated and allow subjects to increase their total exercise time compared to protocols with longer intervals or active recovery periods without compromising training time spent above 85% of VO_2peak . These results add important physiological information with regards to the prescription of this potential modality of aerobic training.

Paragraph Number 16 The finding that HIIE protocols with passive recovery periods result in a longer time to exhaustion compared to protocols with active recovery periods irrespective of the interval duration (30 versus 90s) is consistent with previous studies in athletes.[165, 174] Recently, we also demonstrated in CHD patients with normal LVEF, that 15s of cycling at 100% of PPO alternating with 15 s of passive recovery (0% of PPO) resulted in a longer time to exhaustion ($1724 \pm 482\text{s}$) compared to a training mode with 15s intervals but an active recovery period (50% of PPO) ($733 \pm 490\text{s}$, $p < 0.0001$) [127]. Importantly, these variations would have been amplified had we not used a time limit, since significantly more patients reached the 30-min time limit during training modes with passive recovery periods. One of the main mechanistic hypotheses accounting for the observed difference in total exercise time between training modes is the oxygen-dependent resynthesis of phosphocreatine, which has been shown to be higher during passive recovery [167, 174, 175].

Paragraph Number 17 Time spent above higher percentages of VO_2peak than 90% was slightly lower during mode A compared to other modes; the absolute time differences were less than 3 minutes which are not clinically significant in our opinion. In contrast,

time >85% of VO_2peak , >80% of VO_2peak and above the ventilatory threshold, which already represent a strong training stimulus in these patients, were similar across all training modes. Moreover, perceived exertion assessed by the Borg scale was lower in mode A compared to mode B. This may be due to a lower sensation of breathlessness associated with a passive recovery period in mode A, which could reflect the higher minute ventilation observed during modes with active recovery periods. Again, these results are consistent with those obtained in previous studies in athletes[165, 174] and patients with CHD[127]. Interestingly, oxygen pulse which is known to depend on stroke volume and arteriovenous difference was significantly higher during mode A compared to all other modes, suggesting that short intervals with passive recovery also produce a stronger stimulus on left ventricular contractility and/or and on muscle O_2 uptake compared to longer intervals or active recovery.

Paragraph Number 18 A novel finding of our study is that patients with CHF seem to respond differently to HIIE according to their baseline exercise capacity. Patients with severely reduced exercise capacity were able to spend considerably more time at a high percentage of VO_2peak in modes with passive recovery, particularly mode A, compared to patients with higher exercise capacity. Conversely, patients with a higher exercise capacity were able to spend more time at a high percentage of VO_2peak in modes with active recovery. Although this finding may appear intuitive, it was not observed in our previous study in coronary patients,[127] presumably because patients were older and less

heterogeneous in their baseline exercise capacity than in the present study, which thus allowed us to detect this phenomenon in the current study.

Paragraph Number 19 HIIE training was first investigated in patients with CHF by Meyer K et al. in the late 1990s. They prescribed training intensity according to maximal short-time exercise capacity (MSEC) determined by a cycle ergometer steep ramp test [130] which consisted of increments of 25 W/10s until exhaustion. The most commonly used training protocol was 30 s of cycling at 50% of MSEC (approximately 100% to 150% of VO_{2peak}) alternating with 60 s at 10 W. The physical responses during this protocol were compared to 2 other protocols with different exercise intensities and interval duration (15s at 70% of MSEC or 10 s at 80% of MSEC). All protocols were judged to be equivalent with respect to cardiac stress, metabolic stress and rating of perceived exertion, but specific endpoints such as time spent at high percentages of VO_{2peak} were not considered in this study[131]. This group demonstrated improvements of VO_{2peak} and 6-minute walking distance by 24% and 65% respectively after 3 weeks of high-intensity interval training (30s /60s, 15 minutes, 5 times/week)[141, 176]. However, the use of activity restriction instead of continuous training in the control group and the questionable safety of the steep ramp test that has never been widely implemented in cardiac rehabilitation were 2 significant limitations of these studies.

Paragraph Number 20 In a small randomized clinical trial, Wisloff et al. demonstrated superior effects of HIIE training on VO_{2peak} , cardiac remodeling and endothelial function compared to continuous training at moderate intensity [157]. They

used the so-called «Norwegian HIIE protocol» consisting of 4 intervals of uphill treadmill walking during 4 minutes at 90-95% of peak heart rate interspersed by 3 minutes of active recovery at 50-70% of peak heart rate. However, 4-minute intervals could be considered excessively long for CHF patients, especially considering that the recovery phases were active. Secondly, heart rate is a poorly reliable intensity parameter during HIIE, especially in patients with HF [127, 177, 178]. More recently, group-based high-intensity aerobic interval training was shown to be more effective with respect to functional capacity and quality of life than a no-training control group, again using long intervals of 5 to 10 minutes[164]. A large multicenter randomized clinical trial using the Norwegian protocol of HIIE in CHF patients is currently underway in Europe (The SMARTEx Heart Failure Study, NCT00917046).

Paragraph Number 21 This study adds important clinical information for those involved in the rehabilitation of CHF patients. The results of the HF-ACTION trial, a recent large randomized clinical trial of exercise training in CHF have been modest and disappointing [151, 152]. The most advocated reasons for this failure are the poor adherence and the relatively low intensity of the continuous aerobic training protocol. HIIE provides a stronger training stimulus than moderate-intensity continuous aerobic exercise for improving functional capacity, which is one of the best established predictors of outcomes in CHF. In addition, short intervals of cycling with passive recovery were very appreciated by participants and may improve adherence to exercise. Rehabilitation training sessions in CHF patients could be performed in groups, with each ergocycle individually

calibrated, in the same way as the very popular «spinning» sessions proposed by most fitness centers.

Paragraph Number 22 Several limitations of this study need to be outlined. First, we included a relatively small number of patients and our results, particularly with regards to safety, should be interpreted with caution and confirmed in a larger study population. Second the participants were relatively young males with few co-morbidities. Therefore, our results cannot be generalized to all patients with CHF. Third, we did not include measurements that may have added important physiological or clinical information such as a non-invasive assessment of cardiac output or biochemical markers including Troponin-I or T or B type natriuretic peptide. Finally, the HIIE mode considered optimal in this study should be validated in a randomized exercise study comparing HIIE with traditional moderate intensity continuous exercise training before its implementation into rehabilitation practice.

Paragraph Number 23 In conclusion, HIIE appeared safe in this selected population of males with mild to moderate systolic CHF. Overall, when considering lower perceived exertion ratings, better patient comfort and similar times spent at a high percentage of VO_2 peak, the mode with short intervals (30s) and passive recovery appeared to be the optimal HIIE mode. However, modes with active recovery periods (B and D) may be used in patients with a higher exercise capacity to optimize time spent at higher percentages of VO_2 peak. Larger studies are needed to confirm the safety and benefits of HIIE in this population.

Authors' contributions:

PM, MG, TG and AN conceived the study and drafted the first version of the manuscript. PM and MG supervised data collection and data analysis. MG did data analysis. PM, EN did data collection and data reduction. TG, LB and MJ contributed to the design of the study and to the editing of the manuscript. AN is the guarantor. All authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements:

Funding support: ÉPIC Foundation and Montreal Heart Institute Foundation

Name and contact information for suitable external peer reviewers:

Conflict of interest disclosures:

All authors have nothing to declare

The results of the present study do not constitute endorsement by ACSM

2.2 Deuxième article

2.2.1 Contribution personnelle

Mon rôle en tant qu'étudiante à la maîtrise lors de la deuxième étude (HF Interval 2) était principalement de m'occuper de l'ensemble de l'étude. C'est-à-dire que j'ai débuté par le recrutement des sujets IC au Centre ÉPIC et à l'Institut de Cardiologie de Montréal avec l'aide du cardiologue Anil Nigam. Par la suite, j'étais responsable de l'accueil des patients IC (signatures du formulaire de consentement, explication du projet), de la préparation du patient et de la manipulation des appareils (VO_2 , ECG, biompédance cardiaque) lors de chaque mode d'exercice par intervalles. Je devais aussi m'assurer du bon déroulement des prises de sang (10min avant l'exercice, 10 min et 24h suite à l'exercice) avec l'aide des infirmières de recherche. De plus, j'ai été responsable du recueil et de l'entrée de données scientifiques pour les analyses statistiques qui ont été effectuées par une statisticienne. J'ai également interprété les résultats et rédigé l'article sous la supervision de mes directeurs de recherche.

Voici la contribution de chaque auteur à l'article :

- Implication significative dans l'écriture du manuscrit:
 - o Eve Normandin, Mathieu Gayda, Anil Nigam
- Implication significative dans la correction/révision de l'article :
 - o Mathieu Gayda, Anil Nigam, Laurent Bosquet, Philippe Meyer, Martin Juneau
- Conception du projet:
 - o Philippe Meyer, Thibaut Guiraud, Anil Nigam, Martin Juneau
- Recueil des données:
 - o Eve Normandin, Mathieu Gayda
- Analyses et interprétation des données:
 - o Eve Normandin, Mathieu Gayda, Thibaut Guiraud, Anil Nigam
- Analyses statistiques:

- Asmaa Mansour, Mathieu Gayda

2.2.2 Objectif

L'objectif de la deuxième étude est de comparer les réponses cardio-pulmonaires aiguës de l'exercice par intervalles optimisé (30s à 100% de la PAM/30s de récupération passive) à un exercice en continu modéré de dépense énergétique équivalente chez des patients insuffisants cardiaques stables. Le deuxième objectif est de comparer la tolérance, l'adhérence à l'exercice, la perception de l'effort et vérifier qu'aucune arythmie, nécrose myocardique (troponin T, NT- proBNP), augmentation de l'inflammation (CRP) et du stress ventriculaire (NT- pro BNP) ne se produise pendant les deux modes d'exercices.

2.2.3 Hypothèse

Notre hypothèse est que l'EIHI optimisé sera plus efficace que l'ECIM et qu'il sera accompagné d'une meilleure adhérence, d'une tolérance équivalente tout en ayant des stimuli physiologiques importants et équivalents au ECIM. De plus, notre hypothèse est que l'EIHI optimisé n'est pas responsable d'effets délétères sur la nécrose myocardique (augmentation de la Troponine T cardiaque), sur l'inflammation (augmentation de la CRP) et sur le stress mécanique du myocarde (augmentation du BNP).

Acute Responses to High Intensity Intermittent Exercise versus Moderate Intensity Continuous Exercise in Patients with Heart Failure

(En préparation pour le *Journal of Applied Physiology*)

Eve Normandin (Bs.c),^{a,c} Anil Nigam (M.D),^a Philippe Meyer (M.D),^{a, b} Martin Juneau (M.D),^{a,c} Thibaut Guiraud (Ph.D),^e Laurent Bosquet (Ph.D),^{c, d}, Asmaa Mansour (Ms.c),^f Mathieu Gayda (Ph.D)^{a,c}

^a Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (Centre ÉPIC), Montreal Heart Institute, "Université de Montréal", Montreal, Canada

^b University Hospital of Geneva, Switzerland

^c Department of Kinesiology, " Université de Montréal ", Montreal, Canada

^d Faculty of sports sciences, University of Poitiers, Poitiers, France

^e Clinique de Saint Orens, Saint Orens, France

^f Montreal Heart Institute Coordinating Center, Montreal, Canada

Corresponding author: Dr Mathieu Gayda

Montreal Heart Institute Cardiovascular and Prevention Center a and "Université de Montréal"

Funding support: ÉPIC Foundation and Montreal Heart Institute Foundation

Conflict of interest: none

Manuscript word count: 5013 (excluding title page, references, tables, figure, and legends)

Running head: Intermittent vs. continuous exercise in CHF patients

Key Words: Intermittent exercise, continuous exercise, physiological responses, heart failure

ABSTRACT**Purpose:**

The purpose of this study was to compare cardiopulmonary responses, exercise adherence, perceived exertion, inflammation and cardiac biomarkers measured on optimized high intensity interval exercise (HIIE) compared to moderate intensity continuous exercise (MICE) in patients with CHF.

Methods:

Twenty patients with CHF (61 ± 9.9 years, $LVEF = 26 \pm 7\%$, $VO_{2peak} = 16.9 \pm 5.6$ mL/min/kg) were randomly assigned to an optimized HIIE corresponding to 2×8 min of 30s intervals at 100% of peak power output (PPO) and 30s passive recovery intervals and to a 22-min isocaloric MICE corresponding to 60% of PPO. Gas exchange, ECG and blood pressure were measured continuously. Cardiac troponin T (C-TnT), CRP and BNP were measured before, 20 minutes and 24 hours after HIIE and MICE. Endpoints were % of number of exercise session completed and time spent at high levels of VO_{2peak} .

Results:

Mean cardiopulmonary responses did not differ between MICE and HIIE. Higher exercise adherence (% of number of exercise session completed) and efficiency were observed on HIIE with a significant similar time spent above 90% of VO_{2peak} compared to MICE. A tendency to lower perceived exertion ($p = 0.09$) was observed during HIIE vs. MICE. Neither HIIE or MICE were responsible of any significant arrhythmias, or increased of CRP, BNP and Cardiac troponin T.

Conclusion:

Compared to MICE, HIIE demonstrated a higher exercise adherence, was more efficient and well tolerated by CHF patients while still providing a high physiological stimulus. HIIE did not induce significant arrhythmias or deleterious effects on inflammation (CRP), BNP or myocardial necrosis (C-TnT) in patients with CHF.

INTRODUCTION

Paragraph Number 1 Exercise training is a main component of cardiac rehabilitation program and is now accepted as a fundamental part of the clinical management of patients with chronic systolic heart failure (CHF) [53, 70]. Evidence-based analysis have concluded, from randomized controlled trials that exercise training improves several manifestations of CHF including breathlessness and fatigue through effects on the cardiopulmonary, vascular and musculoskeletal systems and have a favorable impact on hospitalization, mortality and quality of life [63, 69, 70, 150, 151, 153, 155]. These physiological effects depend on training frequency, intensity, duration and exercise adherence during aerobic exercise training. Among the available modalities of aerobic exercise training, either continuous and/or aerobic interval training can be used in patients with cardiovascular risk, coronary heart disease or heart failure [70, 179]. Compared to continuous aerobic training, previous studies using high intensity interval training (HIIT) modality have demonstrated better impact on physiological parameters such as cardiopulmonary function (VO_2 peak), endothelial function, cardiac and muscular function and quality of life in healthy subjects, coronary heart disease and heart failure

patients [92, 138-140, 142, 144, 158, 168, 180]. As well, in previous studies using HIIT, no adverse cardiac or other life threatening events occurred secondary to exercise in coronary and heart failure patients [127, 130, 168, 180], even if large randomized control trials are still required to determine the safety issues of HIIT in the broader cardiac patient population.

Paragraph Number 2 High intensity aerobic interval exercise (HIIIE) consists of alternating periods of high intensity exercise and periods of low intensity exercise or rest. In athletes, the rationale for its use is to increase total exercise time and also time spent at a high percentage of maximal VO_2 thus producing a stronger stimulus for cardiovascular and muscular systems and more important adaptations after training [129, 158, 163]. However, most previous studies in coronary and heart failure patients have not studied different HIIIE protocols and their effects on total exercise time, time spent near VO_{2peak} and patient's tolerance and comfort [139, 140, 157]. In those studies, exercise parameters including exercise/recovery intensity and interval duration were selected without previously studying acute physiological responses during different HIIIE protocols.

Paragraph Number 3 We recently demonstrated in stable coronary and heart failure patients that an optimized HIIIE protocol consists in repeating 15 or 30s bouts of exercise at 100% of peak power output (PPO) interspersed by passive recovery intervals of equal duration [127, 132]. Those two optimized HIIIE with short exercise phase (15 and 30s) and passive recovery were associated with a longer total exercise time, similar time spent near VO_{2peak} , lower perceived exertion, better patient's comfort and exercise

adherence (% of exercise session completed) [127, 132] compared to HIIE modes with longer exercise bouts and active recovery (60 and 90s). We recently showed that compared to moderate intensity continuous exercise (MICE), optimized HIIE is an efficient exercise modality, is well tolerated and did not induced significant arrhythmias or myocardial injury in stable coronary patients [168]. Physiological responses, exercise adherence, patient's tolerance and comfort during this optimized HIIE relative to a MICE session of total equal energy expenditure as well as potential adverse effects on myocardial injury, inflammation, BNP following HIIE are unknown in patients with CHF. Our first objective was to compare the acute cardiopulmonary responses and exercise adherence (% of exercise session completed) of an optimized HIIE compared to a MICE session of equal total energy expenditure in a cohort of stable patients with CHF. Our second objective was to compare patient's perceived exertion, HIIE efficiency and to verify that arrhythmias, myocardial injury (cardiac Troponin T release), increased inflammation (CRP), or increased ventricular mechanical stress (BNP) does not occur during and after an optimized HIIE.

Material and Methods

Study design

Paragraph Number 4 This was a crossover study design investigating 2 different exercise protocols (an optimized HIIE and an isocaloric MICE session) that took place at the Cardiovascular prevention and rehabilitation centre (ÉPIC) of the Montreal Heart Institute. On the first visit, anthropometric data, vital signs, and resting ECG were collected

and all participants underwent a maximal cardiopulmonary exercise test on ergocycle. During two subsequent weeks, in random order, patients performed the two exercise sessions (optimized HIIE and MICE) under the supervision of an exercise physiologist and a cardiologist. The protocol was accepted by the Ethics Committee of the Montreal Heart Institute and written informed consent was obtained from all patients.

Participants

Paragraph Number 5 We enrolled 20 patients with stable chronic HF at the ambulatory HF and cardiac transplantation clinics of the Montreal Heart Institute. Inclusion criteria were: age ≥ 18 years, left ventricular ejection fraction (LVEF) $<40\%$ (measured within 6 months of enrolment by echocardiography, radionuclide ventriculography or cardiac magnetic resonance), stage C HF defined by ACC/AHA guidelines, [3], New York Heart Association (NYHA) functional class I to III, stable optimal medical therapy including a beta-blocker and an ACE inhibitor or ARB for at least 6 weeks, ability to perform an maximal cardiopulmonary exercise test and capacity and willingness to sign the informed consent form. Exclusion criteria included any relative or absolute contraindications to exercise training in chronic HF patients according to current recommendations [181], fixed-rate pacemaker or ICD devices with heart rate limits set lower than exercise training target heart rate, major cardiovascular event or procedure within the 3 months preceding enrolment, chronic atrial fibrillation, HF secondary to significant uncorrected primary valvular disease (except for mitral regurgitation secondary to LV dysfunction) and HF

secondary to congenital heart disease or obstructive cardiomyopathy. Demographic and baseline characteristics are presented in **table 1**.

Maximal cardiopulmonary exercise test

Paragraph Number 6 Maximal cardiopulmonary exercise testing was performed according to the current guidelines for HF patients [182-184]. A continuous progressive exercise protocol was performed on a cycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany). The pedaling speed was settled at 60 revolutions per minute (RPM) during the entire test. A 2 min warm up at 20 W was performed before the test and the power was increased by 10 W every minute depending on the functional capacity of the patient until exhaustion [182]. Peak power output (PPO) was defined as the power output reached at the last fully completed stage [127]. Gas exchanges variables were measured breath by breath during testing, and then averaged every 15s for minute ventilation (VE, L/min, BTPS), O₂ uptake (VO₂, L/min, STPD), CO₂ production (VCO₂, L/min, STPD), and respiratory frequency (Rf) using an automated gas analyzer system (Oxycon Pro, Jaegger, Germany), which calibration procedure has been described previously [127]. All subjects were encouraged to provide a maximal effort. Heart rate, manual brachial blood pressure and rating of perceived exertion using the Borg scale (level 6 to 20) [172] were recorded before the test and at 2 min intervals during exercise and recovery. Electrocardiographic activity was monitored continuously using an 8-lead ECG (Marquette, Missouri). Criteria for maximal oxygen uptake were the attainment of the primary maximal criteria: a levelling off of oxygen uptake (<150 mL/min) despite increased workload [185], or one of the two

secondary maximal criteria: (1) a respiratory exchange ratio 1.05, (2) inability to maintain 60 rpm, (3) patient exhaustion due to fatigue or other clinical symptoms (dyspnea, ECG and/or blood pressure abnormalities) [157]. The average value of the VO_2 recorded during the last 15 seconds of exercise was considered as the peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$). The ventilatory threshold was determined using a combination of the V-slope, ventilatory equivalents, and end-tidal oxygen pressure methods [186] by an experienced exercise physiologist. Hemodynamic and gas exchange parameters were recorded during the 5 min passive recovery following the test.

MICE isocaloric session

Paragraph Number 7 This exercise session was based on recommendations of the American Heart Association on exercise prescription in HF patients, suggesting that exercise intensity should lie between 50% and 80% of PPO [67, 187]. We opted for an intensity of 60% of PPO. Exercise duration was calculated to match total energy expenditure of the HIIE according to our previous published methodology in coronary patients [127] with a MICE total exercise duration of 22 min. Gross efficiency of the external work (in %) was calculated by the following formula[188] : $[\text{external work (J/s)}/\text{metabolic work (J/s)}] \times 100$.

Optimized high-intensity interval exercise (HIIE) session.

Paragraph Number 8 Optimized HIIE protocol was based on previous studies conducted in our laboratory in CHD and HF patients [132, 168]. The Optimized HIIE session consisted of a warm-up for 2 min at 50% of PPO, followed by two sets of 8 min

intervals at 100% of PPO. Each interval blocks were composed of repeated bouts of 30 s at 100% of PPO interspersed by 30s of passive recovery. Four minutes of passive recovery were allowed between the two sets, as well as a 1 min cool-down at 25% of PPO after the last 30s exercise bout. The warm up and the two sets of 8 min intervals were included in the isocaloric calculation. Gross efficiency of the external work (in %) was calculated by the following formula [188] : $[\text{external work (J/s)/metabolic work (J/s)}] \times 100$.

Biomarkers measurement

Paragraph Number 9 Venous blood samples were taken 10 min before exercise 20 min and 24 h after exercise session. C- reactive protein (CRP), cardiac troponin T (cTnT) and brain natriuretic peptide (BNP) were measured. For each blood sample, 10 ml of venous blood was drawn from the antecubital vein with patients in a sitting position. The samples were then centrifuged and separated serum was stored at -80°C for subsequent analysis. The measurements of CRP, cTnT and BNP were performed in the hospital clinical laboratory using the available commercial assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany and Biosite, Biosite Incorporated, USA). The decision limit for myocardial injury was set at 0.04 mg.l⁻¹ [189].

Study endpoints

Paragraph Number 10 Our main endpoints were % of exercise session completed and time spent at high levels of VO₂peak in each exercise mode (HIIE and MICE). Time spent at high levels of VO₂peak was calculated by summing each 5-s VO₂ block above defined thresholds (ventilatory threshold, >80%, >90% and >100% of VO₂peak) as

described previously in both normal and coronary heart disease [127, 129]. Secondary endpoints included patient's perceived exertion and security aspects assessed by the occurrence of arrhythmia during exercise and recovery and by the measurement of CRP, cTnT and c-BNP, symptoms or signs of HF, symptoms or signs of myocardial ischemia or any other clinical events during the study. We also evaluated in each exercise mode time spent near peak ventilation (VE_{peak}), peak heart rate (HR_{peak}) and peak O₂ pulse (O₂ pulse peak) defined as oxygen uptake divided by heart rate. Time spent at high levels of VE_{peak}, HR_{peak} and O₂ pulse peak was calculated by summing each 5-s block above defined thresholds (>80%, >85%, >90%, >95% and >100% of peak parameters).

Statistical analysis

Paragraph Number 11 Descriptive statistics were reported for demographics, baseline clinical characteristics as well as for the maximum graded exercise (**Tables 1 and 2**). They were also reported by exercise mode i.e., 2 x 8 min of HIIE and MICE (**Table 3**). Mean and standard deviation were reported for continuous variables. Frequencies and percentages were reported for categorical ones. For cardiopulmonary responses, p-values were calculated from a one-way Repeated Measure ANOVA with a factor for “group” (2x 8min HIIE and MICE). P-value for the number of exercise session completed was calculated using McNemar's Test. For biomarkers (**Table 6**), p-values were calculated from a Two-Way Repeated Measure ANOVA with a factor for “group” (1st 8min HIIE vs MICE) and time point (before, 20 min and 24 hours after the completion of each exercise session). For acute responses, p-values were calculated from multiple paired comparisons

using either a paired T-test for normally distributed data or Paired Wilcoxon Signed Rank test for non-normally distributed data. P-values were calculated, first from multiple paired comparisons using either a paired T-test for Normally distributed data or Paired Wilcoxon Signed Rank test for non-normally distributed data for all variables measuring acute response to 1st 8min HIIE vs. MICE (**Table 5**), second from One-way Repeated Measure ANOVA for all but the last variable, measuring cardiopulmonary response repeated on 2 x 8min HIIE and MICE (p-value for the number of exercise session completed was calculated using McNemar's Test) and last from a Two-Way Repeated Measure ANOVA for CRP biomarker measuring cardiac response to 1st 8min HIIE vs. MICE at different time point (before, 20 minutes and 24 hours after the completion of each exercise session) (**Table 6**). The latter analysis was based on 19 patients. Most statistical analyses were performed using SAS, Version 9.2. All statistical tests were two-sided at 5% level of significance.

RESULTS

Baseline characteristics

Paragraph Number 12 Participants were by a majority male (90%) aged 45 to 80 years. The majority had a diagnosis of ischemic heart disease, was in NYHA class I and II, and were receiving optimal medical therapy (**Table 1**).

Table 1. Baseline characteristics of the patients with chronic heart failure.

Clinical Variables	n=20
Age (years)	61 ± 9.9
Male	18 (90%)
Body mass index (kg/m ²)	29.9 ± 6.2
LVEF (%)	26 ± 7

Duration of heart failure (years)	6.1 ± 5
NYHA functional class	
I	5 (25%)
II	12 (60%)
III	3 (15%)
Etiology of heart failure	
Ischemic heart disease	9 (45%)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	8 (40%)
Other cause	3 (15%)
Risk factors	
Diabetes mellitus	7 (35%)
Hypertension	13 (65%)
Smoking	1 (5%)
Dyslipidemia	16 (80%)
Obesity (BMI ≥30 kg/m ²)	8 (40%)
Medical history	
Previous myocardial infarction	10 (50%)
Previous CABG	1 (5%)
Previous PCI	7 (35%)
Medications	
ACE inhibitors	11 (55%)
ARB's	8 (40%)
Betablockers	20 (100%)
Digoxin	13 (65%)
Furosemide	17 (85%)
Oral hypoglycemic agents	5 (25%)
Insulin	3 (15%)
Spirolactone	10 (50%)
Devices	
ICD	14 (70%)
CRT	3 (15%)

Values are means ± SD or numbers of patients (%). ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB's: angiotensin II receptor blockers; BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass grafting, CRT: cardiac resynchronization therapy, ICD: internal cardioverter-defibrillator, LVEF: left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, PCI: percutaneous coronary intervention.

Maximal cardiopulmonary exercise test

Paragraph Number 13 Maximal cardiopulmonary exercise test variables are presented in

Table 2. Mean VO_2 peak was 16.9 ± 5.6 mL/min/kg ($65 \pm 19\%$ of predicted value) corresponding to a mean PPO of 89 ± 37 Watts.

Table 2. Results from the maximal cardiopulmonary exercise test

Cardiopulmonary variables	n=20
Exercise time (s)	503 ± 213
Peak power output (Watts)	89 ± 37
VO_2 peak (L/min)	1.45 ± 0.5
% of VO_2 peak predicted (%)	65 ± 19
VO_2 peak (mL/min/kg)	16.9 ± 5.6
Weber-Janicki class	
A	4 (20%)
B	9 (45%)
C	4 (20%)
D	3 (15%)
Metabolic equivalents (METs)	4.78 ± 1.63
Resting heart rate (bpm)	69 ± 10
Resting systolic BP (mmHg)	113 ± 13
Resting diastolic BP (mmHg)	65 ± 9
Peak heart rate (bpm)	118 ± 23
% of maximum heart rate predicted (%)	74 ± 12
Maximal systolic BP (mmHg)	134 ± 15
Maximal diastolic BP (mmHg)	71 ± 9
Heart rate at 1 min recovery (bpm)	105 ± 18
Delta heart rate at 1 min recovery (bpm)	12 ± 8
Heart rate at 3 min recovery (bpm)	87 ± 13
Delta heart rate at 3 min recovery (bpm)	31 ± 15
Peak ventilation (L/min)	56.6 ± 20.9

VE/VCO ₂	37.1 ± 8.8
RER max	1.11 ± 0.11
Ventilatory threshold	
Exercise time (s)	271 ± 133
Power output (Watts)	57 ± 17
VO ₂ (L/min)	1.04 ± 0.29
% of VO _{2peak}	66 ± 21
VO ₂ (mL/min/kg)	12 ± 2.5
Heart rate (bpm)	101 ± 12

Values are means ± SD. BP: blood pressure, RER: respiratory exchange ratio, VO_{2peak}: peak oxygen uptake; VE: ventilation, VCO₂, carbone dioxide output. ^a VO₂ plateau criteria: levelling off of oxygen uptake (<150 mL/min) despite increased workload [185].

Effects on primary endpoints

Paragraph Number 14 The proportion of patients completing the exercise session (HIIE: 2×8 min and MICE: 22 min) was significantly higher during HIIE (n=17 or 85%) compared to MICE (n=8 or 40%, p<0.0075) (**Table 3**). There was no significant difference between time >90%, >95%, >100%, of VO_{2peak}, between the two protocols. Time spent above >80 and 85% of VO_{2peak} was significantly higher during MICE than HIIE (p <0.05 and 0.01) (**Table 4**).

Table 3. Cardiopulmonary variables measured during MICE and optimized HIIE.

Parameters	MICE 22min	HIIE 1 st 8min	HIIE 2 nd 8min	ANOVA P value
VO ₂ (ml/min)	1092 ± 329	989 ± 253	992 ± 254	0.48
Ventilation (L/min)	37 ± 9	34 ± 8	33 ± 8	0.37
Heart rate (beats/min)	99 ± 18	87 ± 13	90 ± 11	0.16
O ₂ pulse (ml O ₂ /beat)	11.2 ± 3.2	11.4 ± 2.4	11.2 ± 2.6	0.95
Mean power (Watts)	46 ± 20	51 ± 21		0.0188
% VO ₂ peak	76 ± 7	71 ± 10 [*]	67 ± 8 [†]	0.0039
Gross efficiency of the external wok (%)	12.37 ± 2.85	15.05 ± 3.6		<0.0001

Total exercise time (min)	17± 5	7.5 ± 1.5	<0.0001
Perceived exertion at the end of sessions (Borg scale)	14.4 ± 1.4	13.4 ± 2.7	0.09
n (%) of exercise session completed	8 (40%)	17 (85%)	0.0075

*=p<0.05, †= p<0.01 vs. MICE

Table 4. Time spent near peak cardiopulmonary values during MICE and optimized HIIE.

	HIIE	MICE	P value
Time above percentages of VO_{2peak}			
Time >100% VO_{2peak} (s)	22 ± 43	38 ± 54	0.1547
Time >95% VO_{2peak} (s)	40 ± 78	77 ± 116	0.1055
Time >90% VO_{2peak} (s)	69 ± 111	141 ± 198	0.1108
Time >85% VO_{2peak} (s)	119 ± 146	232 ± 243	0.0197
Time >80% VO_{2peak} (s)	190 ± 189	374 ± 256	0.0023
Time above percentages of VE_{peak}			
Time >100% VE_{peak} (s)	25 ± 70	41 ± 75	0.1522
Time >95% VE_{peak} (s)	43 ± 93	95 ± 143	0.091
Time >90% VE_{peak} (s)	67 ± 110	157 ± 232	0.0169
Time >85% VE_{peak} (s)	101 ± 132	222 ± 273	0.0071
Time >80% VE_{peak} (s)	143 ± 161	284 ± 302	0.0037
Time above percentages of HR_{peak}			
Time >100% HR_{peak} (s)	11 ± 21	57 ± 140	0.1275
Time >95% HR_{peak} (s)	64 ± 124	156 ± 255	0.0662
Time >90% HR_{peak} (s)	151 ± 267	369 ± 381	0.0229
Time >85% HR_{peak} (s)	258 ± 347	619 ± 386	0.0186
Time >80% HR_{peak} (s)	413 ± 331	788 ± 408	0.0063
Time above percentages of O_2pulse_{peak}			
Time >100% O_2pulse_{peak} (s)	215 ± 244	270 ± 292	0.3626
Time >95% O_2pulse_{peak} (s)	296 ± 258	400 ± 326	0.1976
Time >90% O_2pulse_{peak} (s)	388 ± 268	548 ± 334	0.0354
Time >85% O_2pulse_{peak} (s)	488 ± 262	712 ± 317	0.0052
Time >80% O_2pulse_{peak} (s)	578 ± 255	830 ± 315	0.0052

Values are means ± SD

Effects on secondary endpoints

Paragraph Number 15 Total exercise time was significantly longer in MICE ($p < 0.0001$) compared to HIIE (**Table 3**). Mean % of VO_2peak attained during the 2 blocks of HIIE was lower than MICE (1st block: $p < 0.05$, 2nd block: $p < 0.01$) (**Table 3**). There was a non significant tendency for lower perceived exertion during HIIE vs. MICE (HIIE: 13 ± 3 , MICE: 14 ± 1 , $p=0.09$). Gross efficiency of the external work (%) and mean power output were higher for HIIE vs. MICE ($p < 0.0001$ and $p=0.0188$) (**Table 3**). Time at a high percentage (>95% and 100%) of VE_{peak} was similar during HIIE compared to MICE but was significantly higher during MICE over 80%, 85% and 90% of VE peak. Time spent over 100 and 95% of HR_{peak} and O_2 pulse peak were similar during HIIE and MICE but time over 80%, 85% and 90% was significantly higher during MICE (**Table 4**). No significant ventricular arrhythmias occurred. Serum concentration of cTnT was $< 0.04 \text{ mg.l}^{-1}$ in all participants at baseline and did not exceed this value at 20 min and 24 h after the exercise sessions, thus excluding the presence of any exercise-induced myocardial injury in our patients (**Table 5**). There was no significant increase in CRP and BNP measured after (20 min and 24 hours) HIIE and MICE protocols excluding the presence of an exercise-induced increase of inflammation and ventricular mechanical stress (**Table 5**). One adverse event occurred to a patient. The patient had a transitory cerebral ischemia and we are uncertain if it was related to exercise sessions.

Table 5. Cardiac and inflammation biomarkers measured during MICE and optimized HIIE.

		Baseline	20 post	24h post	ANOVA P value
cTnT	MICE	<0.004	<0.004	<0.004	-
	HIIE	<0.004	<0.004	<0.004	-
CRP	MICE	2.21 ± 1.85	2.16 ± 1.69	2.20 ± 1.72	a : 0.112
	HIIE	2.90 ± 2.17	2.92 ± 2.16	2.71 ± 1.72	b : 0.444 c : 0.664
BNP	MICE	161 ± 162	178 ± 194	173 ± 195	a : 0.879
	HIIE	194 ± 215	218 ± 234	179 ± 212	b : 0.721 c : 0.942

cTnT : cardiac troponin T; CRP : C-reactive protein; BNP : brain natriuretic peptide. a : time effect, b : mode effect, c : interaction effect.

DISCUSSION

Paragraph Number 16 This study is the first to compare acute physiological responses and exercise adherence measured during optimized HIIE compared to a MICE of similar total energy expenditure in patients with CHF. Optimized HIIE did elicit strong physiological stimulus associated with a better exercise adherence and similar time spent over 90% of VO₂peak and 95% of VEpeak, HRpeak and O₂pulse peak. We demonstrated that optimized HIIE did elicit similar mean cardiopulmonary responses compared to MICE while patients were exercising during a longer time, at higher mean power and with a higher external work efficiency, illustrating that this HIIE protocol is very efficient in patients with CHF. Additionally to its efficiency, optimized HIIE was well tolerated with a tendency for lower perceived exertion compared to MICE. We must emphasize that optimized HIIE was not responsible of any significant arrhythmias, myocardial injury (cardiac Troponin T release), increased inflammation (CRP), or increased ventricular

mechanical stress (BNP increase) in our patients with CHF. These results add important physiological information with regards to the prescription of this modality of aerobic training in patients with CHF. Moreover, our results suggest that the optimized HIIE could be used to improve exercise adherence and efficiency for stable CHF patients entering a cardiac rehabilitation program.

Paragraph Number 17 Our results demonstrated that mean cardiopulmonary responses (VO_2 , VE, HR and O_2 pulse) were equivalent during HIIE and MICE indicating similar cardiopulmonary stimulus between the 2 exercise modes. However, during HIIE, patients were exercising for a shorter total cycling time, at a higher power output, and with higher external work efficiency. This illustrates the superior efficiency of optimized HIIE compared to MICE, in accordance with previous studies published in coronary patients [136, 168] and CHF patients [131, 135]. In CHF patients, one principle of interval exercise is to improve peripheral muscle power without overloading cardiopulmonary system [131, 135], which was demonstrated by our HR and O_2 pulse values reflecting similar central cardiac responses during MICE and HIIE. Meyer et al. 1998 showed that interval exercise (30 s at 71 Watts, 60 s at 15 Watts) compared to a MICE (36 Watts) was associated with similar exercise cardiac output, stroke volume and ejection fraction. Additionally to optimized HIIE efficiency, we demonstrated that despite a higher exercise power output during HIIE, patient's perceived exertion tended to be lower ($p=0.09$) for HIIE in association with a higher exercise adherence (higher number of completed exercise session,

HIIE: 85% vs. MICE: 40 %, $p=0.0075$) indicating that optimized HIIE appeared very well tolerated. There are several mechanistic explanations that can be put forward to explain the higher exercise adherence and similar patient's perceived exertion during HIIE. First, passive recovery is associated with a slower decline of muscle oxyhemoglobin signal allowing a higher rate of myoglobin reoxygenation and a better oxygen-dependent resynthesis of phosphocreatine in healthy subjects [190, 191]. Secondly, during HIIE, patient's exercised at a significant lower % of VO_2 peak associated with non significant lower mean ventilation and heart rate, indicating that patient's ventilation and central function was not overloaded by HIIE [131]. A possible explanation for this result is the lower sensation of breathlessness associated with HIIE in patients with CHF that is reinforced by the fact that time over 80 to 90% of VE peak is lower during HIIE illustrating a lower solicitation of ventilatory system. We previously demonstrated that in coronary patients, optimized HIIE was associated with a significant lower perceived exertion, lower mean ventilation and reduced sensation of breathless [168]. Our results on mean cardiopulmonary responses during HIIE are slightly higher to previous study in CHF patients [131, 135]. In the study of Meyer et al. 1996, during the 30/60s interval protocol that is the closer to ours, patient's VO_2 uptake was around 757 mL/min, corresponding to 65% of the VO_2 peak, with mean ventilation around 26 L/min. Concerning mean heart rate, Meyer et al. 1996 (Eur Heart J) reported a mean HR of 85 (73% of HR peak) during its interval exercise similar to ours (88 bpm, 75% of HR peak), whereas, in a second study, Meyer et al. 1998 (Am J Cardiol) reported a slightly higher heart rate (109 bpm, 84% of

HRpeak). Our measured perceived exertion was not different on MICE and HIIE (14.4 and 13.4) and were slightly higher than those reported by Meyer et al. in 1996 and 1998 (borg scale interval : 11 and 11.5), however, those 2 previous studies (Meyer et al. 1996-1998) did not showed any differences between borg scale measured during continuous and interval exercise. Those lower perceived exertion observed by Meyer et al. 1996-1998 are probably due to the longer recovery phase used in their protocol (60s) compared to ours (30s).

Paragraph Number 18 The uniqueness of optimized HIIE used in the present study is the use of very short phases of maximal-intensity exercise and recovery (30s). We found no evidence of severe or prolonged ischemia, significant arrhythmias, abnormal blood pressure response, inflammation and BNP increase. C-TnT levels did not increase after exercise excluding any myocardial injury. Moreover, natriuretic peptide such as BNP which is an important biomarkers of ventricular mechanical stress, in relation to the severity of ventricular dysfunction[192], did not increase after HIIE or MICE. Optimized HIIE therefore appears not to have deleterious effects on myocardial injury, inflammation (CRP) and ventricular mechanical stress biomarker (BNP) in selected stable heart failure patients. Conflicting results on the effects acute exercise on CRP levels are found in the literature. In healthy subjects, two previous studies [193, 194] did not showed an increase in CRP after acute exercise (30 to 70% of VO_2 peak). On contrary, in stable coronary patients, Fernandes et al. [195] demonstrated a significant increase in CRP after acute exercise (at 65% of VO_2 peak). Concerning BNP, our results agreed with previous studies

that did not showed BNP modifications 1 to 6 minutes and 1 hour after maximal exercise in CHF patients [196-198].

Paragraph Number 19 The concept of HIIE is that this exercise protocol elicits a high percentage of VO_2 peak maintained for as long as possible to maximally stress the cardiovascular, pulmonary and muscular systems and therefore provides a more important stimulus for enhancing VO_2 peak compared to continuous exercise training [126, 199, 200]. Previous studies in healthy subjects showed that shorts exercise phase protocols (15 to 30s) with passive recovery elicit a longer exercise time with a similar time spent near VO_2 max (time >90-95% VO_2 peak) [128, 190, 201, 202]. In the same way, in coronary and CHF patients, we demonstrated that shorts exercise phase protocols (15 and 30s) with passive recovery elicit a longer exercise time with a similar time spent near VO_2 peak (time >90 % VO_2 peak) [127, 132].

Paragraph Number 20 A novel finding of our study is that HIIE was associated with a similar time above 90 % of VO_2 peak, 95 % of VE peak, HR peak and O_2 pulse peak compared to MICE. Those results illustrates that optimized HIIE protocol does not compromise time spent to near maximal intensity (over 90%) for cardiopulmonary system. However, MICE was associated with significant higher time over 80 and 85 % of VO_2 peak, and over 80 and 90% of VE and HR peak. However, absolute differences were less than 3 min for time above 80 % of VO_2 peak and VE peak and less than 6 min for time above HRpeak and O_2 pulse peak. Because of the lower exercise adherence observed during MICE, those differences do not have a clinical significance in our opinion because only 8

patients succeed to exercise the complete 22 minutes on MICE. It has been suggested that interval training might promote both greater central and peripheral (muscle) adaptations compared with continuous training [157, 181, 199]. In our study, during passive recovery intervals, optimized HIIE allowed patients continuing to stress their cardiopulmonary system without compromising time spent above 90% of VO_2 peak while there are not exercising (no pedaling). This particularity of HIIE is very interesting in less fit CHF patients that can have an important exercise intolerance particularly during continuous long exercise period. Although patients were pedaling at higher intensities during the HIIE work phases (100% PPO), they did not perceive the total exercise time as more strenuous (similar ratings of perceived exertion). A possible explanation for this result is the lower sensation of breathlessness associated with HIIE since time spent above 80 and 90 % of peak ventilation was significantly higher during MICE. Breathlessness is a major reason for stopping exercise or reducing its intensity, this feature of the HIIE session could be used in order to improve long-term adherence to a cardiac rehabilitation program.

Paragraph Number 21 This study adds important clinical information for those involved in the cardiac rehabilitation of CHF patients. The HF-ACTION trial results on total and cardiovascular mortality (a recent large randomized clinical trial of exercise training in systolic heart failure) have been negative and disappointing [63, 151]. Possible reasons for the lack of clinical benefit on primary endpoints (total and cardiovascular mortality) in the HF-ACTION trial include poor exercise adherence to the prescribed exercise program and the relatively low intensity of the continuous aerobic training

protocol thus providing an inadequate training stimulus [56]. HIIE provides a stronger training stimulus than moderate-intensity continuous aerobic exercise for improving VO_2 peak, which is one of the best established predictors of outcomes in CHF. In addition, optimized HIIE is a very efficient exercise protocol that may be more motivating and would help to improve adherence to exercise training in patients with CHF. Cardiac rehabilitation training sessions in CHF patients could be performed in groups, with each ergocycle individually set to exercise at peak power output, in the same way as the very popular “spinning” sessions proposed by most fitness centers.

Paragraph Number 22 Several limitations of this study need to be outlined. Firstly, we included a relatively small number of patients and our results should be interpreted with caution and confirmed in a larger study population. Secondly, the participants were relatively young males with few co-morbidities. Therefore, our results cannot be generalized to all patients with CHF. Finally, the impact on aerobic capacity and other fitness and clinical outcomes of our "optimized" HIIE protocol should be assessed in a large randomized clinical exercise training study.

Paragraph Number 23 In conclusion, optimized HIIE strongly stimulates cardiopulmonary and skeletal muscle systems in patients with CHF allowing them to exercise for a longer time, with a significant higher exercise adherence (% of exercise session completed) without compromising time spent near peak cardiopulmonary variables. Additionally, optimized HIIE was more efficient allowing our CHF patients to exercise at higher power output and was well tolerated compared to MICE. Finally, optimized HIIE

was not responsible of any significant arrhythmias, myocardial injury (cardiac Troponin T release), increased inflammation (CRP), or increased ventricular mechanical stress (BNP increase) in this selected population of patients with mild to moderate systolic CHF. However, larger studies with long term exercise training period using optimized HIIE protocol are needed to confirm the benefits safety and of HIIE in this population.

2.3 Discussion générale

Plusieurs études suggèrent que l'exercice d'intensité modéré est suffisant pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires, mais certaines études nous portent à croire que l'exercice de plus haute intensité pourrait les prévenir d'avantage. Effectivement, l'exercice intermittent est de plus en plus étudié, plusieurs groupes de recherche ont utilisés ce type d'exercice en réadaptation cardiaque (Wisloff 2007, Warburton 2005, Rognmo 2004). Dans l'étude de Wisloff et coll., ils ont étudiés la relation entre l'intensité de l'exercice et le taux de mortalité cardiovasculaire. Ils ont comparés 27 143 hommes et 28 929 femmes sur 16 ans, certains effectuant un seul exercice de haute intensité par semaine comparativement à d'autres effectuant aucune activité physique. Ils ont démontrés que l'exercice de haute intensité réduisait le taux de mortalité cardiovasculaire de 39% chez l'homme (RR : 0.61) et de 51 % chez la femme (RR :0.49) sans maladies cardiovasculaires [203]. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il existe un lien étroit entre l'intensité de l'exercice et l'amélioration du $VO_2\text{max}$ [137-139]. L'exercice régulier de haute intensité (85-90% $VO_2\text{max}$) améliore la capacité contractile des cardiomyocytes et induit une réponse

hypertrophique de ceux-ci après seulement quelques semaines d'entraînement [204]. L'exercice intermittent à haute intensité est plus efficace que l'exercice continu d'intensité modérée pour induire des adaptations cardiovasculaires chez le patient IC.

Ces études nous forcent à remettre en question les recommandations actuelles préconisant qu'une dépense énergétique de 1000 kcal/semaine est suffisante pour protéger contre la mortalité cardiovasculaire. Ce serait plutôt l'intensité que la durée qui pourrait être le facteur le plus important pour profiter des bénéfices cardiovasculaire suite à l'exercice. L'amélioration du VO_2 max est directement liée à l'intensité, la durée et la fréquence de l'entraînement. Certains auteurs ont observé de meilleurs résultats à une intensité d'exercice plus élevé [139, 140, 142]. Ces études présentaient toutefois certaines limites méthodologiques dans les protocoles utilisés. Par exemple, l'utilisation de la fréquence cardiaque pour prescrire l'intensité d'un exercice peut induire une sous-estimation du coût métabolique réel. De plus, les phases d'exercice de 4 min suivis d'une récupération de 2 min à 3 min semblent être trop longues pour les patients IC ce qui aurait un impact sur l'adhérence à un programme d'activité physique. Nous avons décidé d'étudier la question puisqu'il y avait un manque de données expérimentales permettant de justifier l'utilisation d'un protocole optimisé par rapport aux autres. Nous avons donc étudié les réponses aiguës des protocoles d'exercice dans le but de trouver le protocole optimisé pour les patients IC. Certains auteurs pensent que l'amélioration du VO_2 max est corrélée avec le temps passé à un haut pourcentage du VO_2 durant l'exercice intermittent [205]. Ainsi, nous avons utilisé une méthode qui permet de passer un maximum de temps à un haut pourcentage du VO_{2pic} ,

comme proposé par Dupont et coll. (2002). Nous avons établis 4 modes d'exercice par intervalles qui variaient en durée (30s et 90s) et en type de récupération (passive, active). Le protocole optimisé chez les patients IC fut celui de courte durée (30s) avec récupération passive. Nos résultats démontrent que ce protocole est mieux toléré, présente une meilleure adhérence à l'exercice, permet un temps total d'exercice plus long comparativement aux protocoles avec intervalles long avec ou sans récupération active, et ce, sans compromettre le temps passé au dessus de 85% du VO_2 pic. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que pour les modes avec récupération passive, la déoxygénation musculaire est moins importante durant l'exercice, de plus, pendant la récupération passive, la ré-oxygénation est favorisée permettant une régénération des stocks de phosphorylcréatine plus rapide. De plus, la sollicitation ventilatoire est plus faible pour les modes avec récupération passive, permettant de réduire la sensation d'essoufflement du patient (dyspnée) qui peut être à l'origine de l'arrêt de l'exercice chez les patients IC. Ainsi, notre étude démontre l'importance du choix du mode d'exercice intermittent lors du réentraînement à l'effort chez les patients IC.

Suite aux résultats de la première étude, notre but a été de comparer le protocole d'exercice par intervalles optimisé à un exercice continu d'intensité modéré de dépense énergétique équivalente. Comparativement au continu, l'exercice intermittent optimisé a démontré une meilleure adhérence à l'exercice, une meilleure efficacité et tolérance des patients IC. Nous avons démontré que l'exercice intermittent optimisé induisait des réponses cardiopulmonaires moyennes similaires aux réponses de l'exercice continu tandis que le

temps total d'exercice était plus long et le travail externe plus efficient. Ceci démontre le fait que ce protocole est très efficace chez les patients IC.

Étant donné l'intensité élevée l'exercice intermittent optimisé, nous avons vérifié l'aspect sécuritaire de ce dernier. Nos résultats ont démontré que l'EIHI n'induit pas d'arythmies significatives ou d'augmentation de l'inflammation (CRP), du stress mécanique ventriculaire (BNP) ou des dommages myocardiques (augmentation du C-TnT) chez les patients IC. Ces résultats suggèrent que le protocole optimisé d'EIHI pourrait être utilisé pour améliorer l'adhérence et l'efficacité de l'exercice chez les patients IC lors du réentraînement à l'effort.

2.4 Conclusion

Grâce aux travaux de ce mémoire, nous avons maintenant une meilleure idée des réponses physiologiques aiguës lors de différents exercices intermittents chez les patients IC. L'exercice intermittent de courte durée optimisé semble sécuritaire, bien toléré, très efficace. Ce protocole pourrait être plus motivant et aiderait à améliorer l'adhérence aux programmes d'entraînement chez ces patients. Toutefois, des études à long terme sur l'utilisation de l'exercice intermittent optimisé de courte durée lors du réentraînement à l'effort sont nécessaires pour confirmer les bénéfices et la sécurité de l'EIHI chez cette population.

Référence bibliographique

1. Gheorghiade, M. and R.O. Bonow, *Chronic heart failure in the United States - A manifestation of coronary artery disease*. Circulation, 1998. 97(3): p. 282-289.
2. Goldman, L., et al., *Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale*. Circulation, 1981. 64(6): p. 1227-34.
3. Hunt, S.A., W.T. Abraham, and M.H. Chin, *2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation (vol 53, pg e1, 2009)*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. 54(25): p. 2464-2464.
4. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult*. Circulation, 2005. 112(12): p. E154-235.
5. He, J., et al., *Risk factors for congestive heart failure in US men and women - NHANES I epidemiologic follow-up study*. Archives of Internal Medicine, 2001. 161(7): p. 996-1002.
6. Lloyd-Jones, D., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics--2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2009. 119(3): p. e21-181.
7. Hellermann, J.P., et al., *Heart failure after myocardial infarction: A review*. American Journal of Medicine, 2002. 113(4): p. 324-330.
8. Roger, V.L., *The heart failure epidemic*. Int J Environ Res Public Health, 2010. 7(4): p. 1807-30.
9. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics - 2007 update - A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2007. 115(5): p. E69-E171.
10. Howlett, J.G., et al., *The 2010 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of heart failure update: Heart failure in ethnic minority populations, heart failure and pregnancy, disease management, and quality improvement/assurance programs*. Can J Cardiol, 2010. 26(4): p. 185-202.

11. Adams, K.F., Jr., *New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure*. Am J Med, 2001. 110 Suppl 7A: p. 6S-13S.
12. Davies, E.J., et al., *Exercise based rehabilitation for heart failure*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. 4: p. CD003331.
13. Chang, D., et al., *Community characteristics and demographic information as determinants for a hospital-based injury prevention outreach program*. Arch Surg, 2003. 138(12): p. 1344-6.
14. Sutton, M.G.S. and N. Sharpe, *Left ventricular remodeling after myocardial infarction - Pathophysiology and therapy*. Circulation, 2000. 101(25): p. 2981-2988.
15. Ramani, G.V., P.A. Uber, and M.R. Mehra, *Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management*. Mayo Clin Proc, 2010. 85(2): p. 180-95.
16. Holubarsch, C., et al., *Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart - Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels*. Circulation, 1996. 94(4): p. 683-689.
17. Litwin, S.E. and W. Grossman, *Distolic dysfunction as a cause of heart-failure*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. 22(4): p. A49-A55.
18. Haddad, F., et al., *Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure*. Circulation, 2008. 117(13): p. 1717-31.
19. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. 347(3): p. 161-7.
20. Nilsson, B.B., et al., *No effect of group-based aerobic interval training on N-terminal pro- B-type natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure*. Scand Cardiovasc J, 2010. 44(4): p. 223-9.
21. Wexler, R.K., et al., *Cardiomyopathy: an overview*. Am Fam Physician, 2009. 79(9): p. 778-84.
22. Cabanes, L., et al., *Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea*. Chest, 2001. 120(6): p. 2047-50.
23. Mancini, D.M., et al., *Value of peak exercise oxygen-consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart-failure*. Circulation, 1991. 83(3): p. 778-786.
24. Palazzuoli, A., et al., *Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure*. Vasc Health Risk Manag, 2010. 6: p. 411-8.
25. Baldasseroni, S., et al., *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart*

- failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure.* American Heart Journal, 2002. 143(3): p. 398-405.
26. Levy, D., et al., *The progression from hypertension to congestive heart failure.* Jama-Journal of the American Medical Association, 1996. 275(20): p. 1557-1562.
 27. Vasan, R.S., et al., *Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men - The Framingham Heart Study.* Jama-Journal of the American Medical Association, 2002. 287(8): p. 1003-1010.
 28. Baker, D.W., *Prevention of heart failure.* J Card Fail, 2002. 8(5): p. 333-46.
 29. Arnold, J.M.O., et al., *Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers.* Canadian Journal of Cardiology, 2007. 23(1): p. 21-45.
 30. From, A.M., et al., *Diabetes in heart failure: Prevalence and impact on outcome in the population.* American Journal of Medicine, 2006. 119(7): p. 591-599.
 31. Eriksson, H., et al., *Risk-factors for heart failure in the general population- The study of men born in 1913.* European Heart Journal, 1989. 10(7): p. 647-656.
 32. Khush, K.K. and D.D. Waters, *Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: Mechanisms and clinical trials.* Journal of Cardiac Failure, 2006. 12(8): p. 664-674.
 33. Ho, K.K., et al., *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study.* J Am Coll Cardiol, 1993. 22(4 Suppl A): p. 6A-13A.
 34. Suskin, N., et al., *Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction.* J Am Coll Cardiol, 2001. 37(6): p. 1677-82.
 35. Nicklas, B.J., et al., *Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people.* J Am Geriatr Soc, 2006. 54(3): p. 413-20.
 36. Kokkinos, P.F., et al., *Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension.* N Engl J Med, 1995. 333(22): p. 1462-7.
 37. Manson, J.E., et al., *A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women.* N Engl J Med, 1999. 341(9): p. 650-8.
 38. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, and M. Walker, *Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men.* Lancet, 1998. 351(9116): p. 1603-8.

39. Piepoli, M.F., et al., *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. *British Medical Journal*, 2004. 328(7433): p. 189-192.
40. Jameel, M.N. and J. Zhang, *Heart failure management: the present and the future*. *Antioxid Redox Signal*, 2009. 11(8): p. 1989-2010.
41. Garg, R. and S. Yusuf, *Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials*. *JAMA*, 1995. 273(18): p. 1450-6.
42. Granger, C.B., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial*. *Lancet*, 2003. 362(9386): p. 772-6.
43. McKelvie, R.S., et al., *Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators*. *Circulation*, 1999. 100(10): p. 1056-64.
44. Pitt, B., et al., *The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001. 15(1): p. 79-87.
45. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1999. 341(10): p. 709-17.
46. Zannad, F., et al., *Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)*. *Eur J Heart Fail*, 2010. 12(6): p. 617-22.
47. Cleland, J.G., et al., *Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. 362(9377): p. 14-21.
48. Dargie, H.J., *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial*. *Lancet*, 2001. 357(9266): p. 1385-90.
49. Akera, T., et al., *Ouabain: temporal relationship between the inotropic effect and the in vitro binding to, and dissociation from, (Na + + K +)- activated ATPase*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1973. 277(2): p. 151-62.

50. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group.* N Engl J Med, 1997. 336(8): p. 525-33.
51. Gheorghiade, M., D.J. van Veldhuisen, and W.S. Colucci, *Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders.* Circulation, 2006. 113(21): p. 2556-64.
52. Abraham, W.T., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* N Engl J Med, 2002. 346(24): p. 1845-53.
53. Piepoli, M.F., et al., *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2010. 17(1): p. 1-17.
54. Cossette, S., et al., *The systematic development of a nursing intervention aimed at increasing enrollment in cardiac rehabilitation for acute coronary syndrome patients.* Prog Cardiovasc Nurs, 2009. 24(3): p. 71-9.
55. Belardinelli, R., et al. *Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure - Effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome.* 1999.
56. O'Connor, C.M., et al., *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial.* JAMA, 2009. 301(14): p. 1439-50.
57. Kavanagh, T., et al., *Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training.* Heart, 1996. 76(1): p. 42-9.
58. Coats, A.J.S., et al., *Controlled trial of physical-training in chronic heart-failure-exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function.* Circulation, 1992. 85(6): p. 2119-2131.
59. Giannuzzi, P., et al., *Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial.* Circulation, 2003. 108(5): p. 554-559.
60. McKelvie, R.S., et al., *Effects of exercise training in patients with heart failure: The Exercise Rehabilitation Trial (EXERT).* American Heart Journal, 2002. 144(1): p. 23-30.
61. Owen, A. and L. Croucher, *Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure.* European Journal of Heart Failure, 2000. 2(1): p. 65-70.

62. Van Tol, B.A.F., et al., *Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A meta-analysis*. European Journal of Heart Failure, 2006. 8(8): p. 841-850.
63. Flynn, K.E., et al., *Effects of Exercise Training on Health Status in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial*. Jama-Journal of the American Medical Association, 2009. 301(14): p. 1451-1459.
64. Lee, A.P., et al., *Long-term effects of physical-training on coronary patients with impaired ventricular-function*. Circulation, 1979. 60(7): p. 1519-1526.
65. Sullivan, M.J., M.B. Higginbotham, and F.R. Cobb, *Exercise training in patients with severe left-ventricular dysfunction-hemodynamic and metabolic effects*. Circulation, 1988. 78(3): p. 506-515.
66. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards for testing and training - A statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation, 2001. 104(14): p. 1694-1740.
67. Pina, I.L., et al., *Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention*. Circulation, 2003. 107(8): p. 1210-25.
68. Willich, S.N., et al., *Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group*. N Engl J Med, 1993. 329(23): p. 1684-90.
69. Smart, N. and T.H. Marwick, *Exercise training for patients with heart failure: A systematic review of factors that improve mortality and morbidity*. American Journal of Medicine, 2004. 116(10): p. 693-706.
70. Balady, G.J., et al., *Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation*. Circulation, 2007. 115(20): p. 2675-82.
71. Carvalho, V.O. and A. Mezzani, *Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010.
72. Weineck, J., *Manuel d'entraînement, Physiologie de la performance sportive*. 4 ed. 1997: Vigot. 576.

73. Talanian, J.L., et al., *Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women.* J Appl Physiol, 2007. 102(4): p. 1439-47.
74. Volaklis, K.A. and S.P. Tokmakidis, *Resistance exercise training in patients with heart failure.* Sports Med, 2005. 35(12): p. 1085-103.
75. Braith, R.W., et al., *Effect of resistance exercise on skeletal muscle myopathy in heart transplant recipients.* Am J Cardiol, 2005. 95(10): p. 1192-8.
76. Tabet, J.Y., et al., *Benefits of exercise training in chronic heart failure.* Archives of Cardiovascular Diseases, 2009. 102(10): p. 721-730.
77. Braith, R.W. and D.T. Beck, *Resistance exercise: training adaptations and developing a safe exercise prescription.* Heart Fail Rev, 2008. 13(1): p. 69-79.
78. McKelvie, R.S., et al., *Effects of exercise training in patients with congestive heart failure: a critical review.* J Am Coll Cardiol, 1995. 25(3): p. 789-96.
79. Crimi, E., et al., *Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure.* Nat Rev Cardiol, 2009. 6(4): p. 292-300.
80. Mancini, D., T. LeJemtel, and K. Aaronson, *Peak VO(2): a simple yet enduring standard.* Circulation, 2000. 101(10): p. 1080-2.
81. Lloyd-Williams, F., F.S. Mair, and M. Leitner, *Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence.* British Journal of General Practice, 2002. 52(474): p. 47-55.
82. Rees, K., et al., *Exercise based rehabilitation for heart failure.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD003331.
83. Robergs, R., *An exercise physiologist's "contemporary" interpretations of the "ugly and creaking edifices" of the vo2max concept.* Journal of Exercise Physiologyonline, 2001. 4(1).
84. Kobayashi, N., et al., *Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities.* Circ J, 2003. 67(6): p. 505-10.
85. Kiilavuori, K., et al., *The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure.* Eur J Heart Fail, 2000. 2(1): p. 53-63.
86. Hambrecht, R., et al., *Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 1997. 29(5): p. 1067-73.
87. Belardinelli, R., et al., *Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 1995. 26(4): p. 975-82.

88. Pu, C.T., et al. *Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure*. 2001.
89. Belardinelli, R., et al., *Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction*. *Am Heart J*, 1996. 132(1 Pt 1): p. 61-70.
90. Hambrecht, R., et al., *Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure - A randomized trial*. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2000. 283(23): p. 3095-3101.
91. Hambrecht, R., et al., *Physical-training in patients with stable chronic heart-failure- Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. 25(6): p. 1239-1249.
92. Dubach, P., et al., *Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(7): p. 1591-8.
93. Mezzani, A., U. Corra, and P. Giannuzzi, *Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2008. 13(1): p. 13-20.
94. Adams, B.J., et al., *Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test*. *Am J Cardiol*, 2008. 101(10): p. 1403-7.
95. Tabet, J.Y., et al., *Absence of exercise capacity improvement after exercise training program: a strong prognostic factor in patients with chronic heart failure*. *Circ Heart Fail*, 2008. 1(4): p. 220-6.
96. Francis, G.S., et al., *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. *Circulation*, 1990. 82(5): p. 1724-9.
97. Middlekauff, H.R. and A.L. Mark, *The treatment of heart failure: the role of neurohumoral activation*. *Intern Med*, 1998. 37(2): p. 112-22.
98. Roveda, F., et al., *The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(5): p. 854-60.
99. Fischer, D., et al., *Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death*. *Eur Heart J*, 2005. 26(1): p. 65-9.

100. Ramsey, M.W., et al., *Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure*. *Circulation*, 1995. 92(11): p. 3212-9.
101. Linke, A., et al., *Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(2): p. 392-7.
102. Negrao, C.E. and H.R. Middlekauff, *Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2008. 13(1): p. 51-60.
103. Passino, C., et al., *Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006. 47(9): p. 1835-1839.
104. Conraads, V.M., et al., *Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2004. 25(20): p. 1797-805.
105. McKelvie, R.S., *Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications*. *Heart Fail Rev*, 2008. 13(1): p. 3-11.
106. Piepoli, M., et al., *Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure - Effects of physical training*. *Circulation*, 1996. 93(5): p. 940-952.
107. Scott, A.C., et al., *Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control*. *Circulation*, 2002. 106(2): p. 214-20.
108. Duscha, B.D., et al., *Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training*. *Heart Fail Rev*, 2008. 13(1): p. 21-37.
109. Seta, Y., et al., *Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis*. *J Card Fail*, 1996. 2(3): p. 243-9.
110. Paulus, W.J., *Cytokines and heart failure*. *Heart Fail Monit*, 2000. 1(2): p. 50-6.
111. Adamopoulos, S., et al., *Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(4): p. 653-63.
112. Niebauer, J., et al., *Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2005. 7(2): p. 183-8.
113. Niebauer, J., *Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2008. 13(1): p. 39-49.
114. Piepoli, M.F., et al., *Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and*

- interpretation - Part 1: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure.* European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2006. 13(2): p. 150-164.
115. Wasserman, K., *Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange.* Chest, 1997. 112(4): p. 1091-1101.
 116. Piepoli, M.F., et al., *Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction. Recommendations for performance and interpretation.* European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 2006. 13(1): p. 10-12.
 117. Sullivan, M.J. and F.R. Cobb, *Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure.* Chest, 1992. 101(5 Suppl): p. 340S-346S.
 118. Shen, W.F., et al., *Left ventricular volume and ejection fraction response to exercise in chronic congestive heart failure: difference between dilated cardiomyopathy and previous myocardial infarction.* Am J Cardiol, 1985. 55(8): p. 1027-31.
 119. Dimopoulos, S., et al., *Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. 13(1): p. 67-73.
 120. Shoemaker, J.K., et al., *Blood flow dynamics in heart failure.* Circulation, 1999. 99(23): p. 3002-8.
 121. Shoemaker, J.K., et al., *Augmented sympathetic tone alters muscle metabolism with exercise: lack of evidence for functional sympatholysis.* J Appl Physiol, 1997. 82(6): p. 1932-8.
 122. Knight, D.R., et al., *Relationship between body and leg VO₂ during maximal cycle ergometry.* J Appl Physiol, 1992. 73(3): p. 1114-21.
 123. Saltin, B., et al., *Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners.* Ann N Y Acad Sci, 1977. 301: p. 3-29.
 124. Zelis, R., D.T. Mason, and E. Braunwald, *A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure.* J Clin Invest, 1968. 47(4): p. 960-70.
 125. Zelis, R. and S.F. Flaim, *Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure.* Prog Cardiovasc Dis, 1982. 24(6): p. 437-59.
 126. Wenger, H.A. and R.B. Macnab, *Endurance training: the effects of intensity, total work, duration and initial fitness.* J Sports Med Phys Fitness, 1975. 15(3): p. 199-211.
 127. Guiraud, T., et al., *Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease.* Eur J Appl Physiol, 2010. 108(4): p. 733-40.

128. Dupont, G. and S. Berthoin, *Time spent at a high percentage of VO₂max for short intermittent runs: active versus passive recovery*. Can J Appl Physiol, 2004. 29 Suppl: p. S3-S16.
129. Dupont, G., N. Blondel, and S. Berthoin, *Time spent at VO₂ max: a methodological issue*. International Journal of Sports Medicine, 2003. 24(4): p. 291-297.
130. Meyer, K., et al., *Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures*. Med Sci Sports Exerc, 1997. 29(3): p. 306-12.
131. Meyer, K., et al., *Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training*. Eur Heart J, 1996. 17(7): p. 1040-7.
132. Meyer, P., et al., *High intensity interval training in patients with chronic heart failure: acute cardiorespiratory responses and protocol optimization*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. 17: p. S53.
133. Foster, C., et al., *Left ventricular ejection fraction during incremental and steady state exercise*. Med Sci Sports Exerc, 1995. 27(12): p. 1602-6.
134. Foster, C., et al., *Left ventricular function during interval and steady state exercise*. Med Sci Sports Exerc, 1999. 31(8): p. 1157-62.
135. Meyer, K., et al., *Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1998. 82(11): p. 1382-7.
136. Meyer, K., et al., *Interval versus continuous exercise training after coronary bypass surgery: a comparison of training-induced acute reactions with respect to the effectiveness of the exercise methods*. Clin Cardiol, 1990. 13(12): p. 851-61.
137. Kemi, O.J., et al., *Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function*. Cardiovascular Research, 2005. 67(1): p. 161-172.
138. Helgerud, J., et al., *Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2007. 39(4): p. 665-671.
139. Warburton, D.E.R., et al., *Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease*. American Journal of Cardiology, 2005. 95(9): p. 1080-1084.
140. Rognum, O., et al., *High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery*

- disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2004. 11(3): p. 216-222.
141. Meyer, K., et al., *Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure*. *Am J Cardiol*, 1996. 78(9): p. 1017-22.
 142. Wisloff, U., et al., *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients - A randomized study*. *Circulation*, 2007. 115(24): p. 3086-3094.
 143. Roskamm, H., H. Reindell, and J. Keul, *[The physiological bases of various training methods.]*. *Sportarzt Ver Sportmed*, 1962. 13: p. 109-23 concl.
 144. Daussin, F.N., et al., *Improvement of VO₂ (max), by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training*. *European Journal of Applied Physiology*, 2007. 101: p. 377-383.
 145. Deljanin Ilic, M., et al., *Impact of interval versus steady state exercise on nitric oxide production in patients with left ventricular dysfunction*. *Acta Cardiol*, 2009. 64(2): p. 219-24.
 146. Seynnes, O.R., M. de Boer, and M.V. Narici, *Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training*. *J Appl Physiol*, 2007. 102(1): p. 368-73.
 147. Bouchla, A., et al., *The Addition of Strength Training to Aerobic Interval Training: EFFECTS ON MUSCLE STRENGTH AND BODY COMPOSITION IN CHF PATIENTS*. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2010.
 148. Garnier, A., et al., *Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle*. *FASEB J*, 2005. 19(1): p. 43-52.
 149. Willenheimer, R., et al., *Exercise training in heart failure improves quality of life and exercise capacity*. *European Heart Journal*, 1998. 19(5): p. 774-781.
 150. Davies, E.J., et al., *Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2010.
 151. O'Connor, C.M., et al., *Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. *JAMA*, 2009. 301(14): p. 1439-50.
 152. Flynn, K.E., et al., *Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial*. *JAMA*, 2009. 301(14): p. 1451-9.

153. van Tol, B.A., et al., *Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2006. 8(8): p. 841-50.
154. Smart, N. and T.H. Marwick, *Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity*. Am J Med, 2004. 116(10): p. 693-706.
155. Piepoli, M.F., et al., *Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. 17(1): p. 1-17.
156. Pina, I.L., et al., *Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention*. Circulation, 2003. 107(8): p. 1210-25.
157. Wisloff, U., et al., *Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study*. Circulation, 2007. 115(24): p. 3086-94.
158. Wisloff, U., O. Ellingsen, and O.J. Kemi, *High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training?* Exerc Sport Sci Rev, 2009. 37(3): p. 139-46.
159. Helgerud, J., et al., *Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training*. Med Sci Sports Exerc, 2007. 39(4): p. 665-71.
160. Daussin, F.N., et al., *Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training*. Eur J Appl Physiol, 2007. 101(3): p. 377-83.
161. Rognmo, O., et al., *High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. 11(3): p. 216-22.
162. Warburton, D.E., et al., *Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2005. 95(9): p. 1080-4.
163. Wenger, H.A. and G.J. Bell, *The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness*. Sports Med, 1986. 3(5): p. 346-56.
164. Nilsson, B.B., A. Westheim, and M.A. Risberg, *Effects of group-based high-intensity aerobic interval training in patients with chronic heart failure*. Am J Cardiol, 2008. 102(10): p. 1361-5.

165. Thevenet, D., et al., *Influence of exercise intensity on time spent at high percentage of maximal oxygen uptake during an intermittent session in young endurance-trained athletes*. Eur J Appl Physiol, 2007. 102(1): p. 19-26.
166. Billat, L.V., *Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training*. Sports Med, 2001. 31(1): p. 13-31.
167. Dupont, G., N. Blondel, and S. Berthoin, *Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery*. Eur J Appl Physiol, 2003. 89(6): p. 548-54.
168. Guiraud, T., et al., *Acute Responses to High-Intensity Intermittent Exercise in CHD Patients*. Med Sci Sports Exerc, 2010.
169. Hunt, S.A., et al., *2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Circulation, 2009. 119(14): p. e391-479.
170. Meyer, K., *Exercise training in heart failure: recommendations based on current research*. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(4): p. 525-31.
171. Gaskell, S.E., et al., *Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold*. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(11): p. 1841-8.
172. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. 14(5): p. 377-81.
173. Dupont, G., N. Blondel, and S. Berthoin, *Time spent at VO₂max: a methodological issue*. Int J Sports Med, 2003. 24(4): p. 291-7.
174. Dupont, G., et al., *Passive versus active recovery during high-intensity intermittent exercises*. Med Sci Sports Exerc, 2004. 36(2): p. 302-8.
175. Haseler, L.J., M.C. Hogan, and R.S. Richardson, *Skeletal muscle phosphocreatine recovery in exercise-trained humans is dependent on O₂ availability*. J Appl Physiol, 1999. 86(6): p. 2013-8.
176. Meyer, K., et al., *Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure*. Am Heart J, 1997. 133(4): p. 447-53.
177. Meyer, P., et al., *"High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation."* Am Heart J 2009;158:734-41. Am Heart J, 2010. 159(3): p. e21.

178. Morton, J., *Prescribing, quantifying, and monitoring exercise intensity during interval training*. Med Sci Sports Exerc, 2007. 39(10): p. 1885; author reply 1886.
179. Tjonna, A.E., et al., *Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study*. Circulation, 2008. 118(4): p. 346-54.
180. Cornish, A.K., S. Broadbent, and B.S. Cheema, *Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review*. Eur J Appl Physiol, 2010.
181. Meyer, K., *Exercise training in heart failure: recommendations based on current research*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2001. 33(4): p. 525-531.
182. Piepoli, M.F., et al., *Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. 13(3): p. 300-11.
183. Piepoli, M.F., et al., *Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. 13(2): p. 150-64.
184. Piepoli, M.F., et al., *Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction. Recommendations for performance and interpretation*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. 13(1): p. 10-2.
185. Duncan, G.E., E.T. Howley, and B.N. Johnson, *Applicability of VO₂max criteria: Discontinuous versus continuous protocols*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1997. 29(2): p. 273-278.
186. Gaskill, S.E., et al., *Familial resemblance in ventilatory threshold: the HERITAGE Family Study*. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33(11): p. 1832-40.
187. Smart, N., Z.Y. Fang, and T.H. Marwick, *A practical guide to exercise training for heart failure patients*. Journal of Cardiac Failure, 2003. 9(1): p. 49-58.
188. Winter, D.A., *A new definition of mechanical work done in human movement*. J Appl Physiol, 1979. 46(1): p. 79-83.
189. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2000. 36(3): p. 959-69.
190. Dupont, G., et al., *Passive versus active recovery during high-intensity intermittent exercises*. Medicine and Science in Sports and Exercise, 2004. 36(2): p. 302-308.

191. Astrand, I., et al., *Intermittent muscular work*. Acta Physiol Scand, 1960. 48: p. 448-53.
192. Yoshimura, M., et al., *Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure*. Circulation, 1993. 87(2): p. 464-9.
193. Plaisance, E.P., et al., *Cardiovascular fitness and vascular inflammatory markers after acute aerobic exercise*. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2007. 17(2): p. 152-62.
194. Mendham, A.E., et al., *Effects of mode and intensity on the acute exercise-induced IL-6 and CRP responses in a sedentary, overweight population*. Eur J Appl Physiol, 2010.
195. Lara Fernandes, J., et al., *Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease*. Clin Res Cardiol, 2010.
196. Kruger, S., et al., *Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure*. Int J Cardiol, 2004. 95(1): p. 49-54.
197. Steele, I.C., et al., *Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects*. Eur J Clin Invest, 1997. 27(4): p. 270-6.
198. McNairy, M., et al., *Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide*. Am Heart J, 2002. 143(3): p. 406-11.
199. Laursen, P.B. and D.G. Jenkins, *The scientific basis for high-intensity interval training - Optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes*. Sports Medicine, 2002. 32(1): p. 53-73.
200. Tabata, I., et al., *Metabolic profile of high intensity intermittent exercises*. Med Sci Sports Exerc, 1997. 29(3): p. 390-5.
201. Dupont, G., N. Blondel, and S. Berthoin, *Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery*. European Journal of Applied Physiology, 2003. 89(6): p. 548-554.
202. Thevenet, D., et al., *Influence of exercise intensity on time spent at high percentage of maximal oxygen uptake during an intermittent session in young endurance-trained athletes*. European Journal of Applied Physiology, 2007. 102: p. 19-26.
203. Wisloff, U., et al., *A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway'*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006. 13(5): p. 798-804.

204. Kemi, O.J., et al., *Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining*. *Circulation*, 2004. 109(23): p. 2897-2904.
205. Billat, V.L., et al., *Effect of a prior intermittent run at $v\dot{V}O_{2max}$ on oxygen kinetics during an all-out severe run in humans*. *J Sports Med Phys Fitness*, 2000. 40(3): p. 185-94.

