

Université de Montréal

Étude de la réponse aiguë à l'exercice intermittent à haute intensité chez le patient coronarien

Département de Kinésiologie

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Thibaut Guiraud

Étude de la réponse aiguë à l'exercice intermittent à haute intensité chez le patient coronarien

Par

Thibaut Guiraud

Thèse de doctorat effectuée en cotutelle au

Département de Kinésiologie

Université de Montréal

et

Inserm U858

École doctorale Biologie Santé et Biotechnologies

Université de Toulouse

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal en vue de l'obtention du grade de Philosophia Doctor (Ph.D.) en sciences de l'activité physique

et à

L'École doctorale Biologie Santé Biotechnologies de l'Université de Toulouse

en vue de l'obtention du grade de Docteur en sciences

Décembre 2009

© Thibaut Guiraud, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Université de Toulouse
École doctorale Biologie Santé et Biotechnologies

Cette thèse intitulée :

Étude de la réponse aiguë à l'exercice intermittent à haute intensité chez le patient coronarien

présentée par : Thibaut Guiraud

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-Marc Lavoie
Président rapporteur

Louise Béliveau
Membre du jury

Martin Juneau
Directeur de recherche

Richard Patry
Représentant du doyen

Paul Poirier
Examineur externe

Laurent Bosquet
Codirecteur

François Carré
Examineur externe

Michel Galinier
Directeur de recherche

Je dédie cette thèse,

À mes parents

À mes grands-parents

À ma sœur Laurie et à mon frère Justin

À toute ma famille

Dr. Martin Juneau
Cardiologue
Directeur de la prévention
Professeur agrégé de médecine
Institut de Cardiologie de Montréal
Université de Montréal

Permettez moi d'exprimer ici le témoignage de mon plus profond respect. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long du doctorat. Vous m'avez ouvert la voie et je serais heureux de continuer à travailler avec votre équipe. Vous m'avez transmis le goût de la recherche et surtout le sens de la communication. Vous m'avez guidé avec une simplicité et une facilité déconcertante.

Je vous remercie aussi pour votre disponibilité, ce temps précieux que vous m'avez offert. Je retiendrai particulièrement ces petits moments dans les couloirs du centre EPIC à des heures où il ne reste plus grand monde, ces moments magiques où se mêlent discussions scientifiques, philosophiques et anecdotiques.

Je voudrais que ce travail soit la preuve de ma fidélité et de mon attachement au centre EPIC.

Dr. Laurent Bosquet
Maitre de Conférence
Habilitation à diriger des recherches
Université de Poitiers

Cher Laurent, je tiens à vous remercier sincèrement. Vous êtes à l'origine de ce travail et j'espère avoir été digne de votre confiance. Vos connaissances, votre capacité de travail et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration. J'ai été heureux de travailler avec vous durant le doctorat. Que ce travail exprime ma reconnaissance et augure de futures collaborations.

Pr. Louise Béliveau
Professeure titulaire
Vice-rectrice adjointe aux études supérieures et postdoctorales
Doyenne de la faculté des études supérieures et postdoctorales
Université de Montréal

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir acceptée d'être rapporteur de cette thèse et de participer à la soutenance. C'est un honneur pour moi d'être évalué par vous. Que ce travail témoigne de la bonne entente et de la complémentarité entre le Département de kinésiologie et l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Pr. Michel Galinier
Cardiologue
Professeur des Universités
Chef du service de cardiologie
Centre hospitalier universitaire de Rangueil
Université Toulouse III- Paul Sabatier

Cher Michel, je tiens à vous remercier pour votre aide. Permettez moi ici, d'exprimer le témoignage de mon respect. Que ce travail représente le lien vers de futurs projets communs. Je serais très heureux de poursuivre et faire évoluer mes thématiques de recherche à vos cotés.

Pr. François Carré
Cardiologue
Professeur Physiologie Cardiovasculaire
Centre hospitalier universitaire de Rennes

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et de participer à la soutenance. La thématique développée dans cette thèse est au carrefour de la physiologie de l'exercice, de la cardiologie et de la prévention. J'espère que la qualité des thèmes abordés sera à la hauteur de vos attentes.

Dr. Paul Poirier
Cardiologue
Professeur agrégé
Institut de cardiologie et de pneumologie
Hôpital Laval
Université Laval (Québec)

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de participer à la soutenance.

Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Anil Nigam, je ne saurais trop te remercier pour toute l'aide que tu m'as apportée. Ce travail a pu bénéficier de tes précieux conseils scientifiques et de tes nombreuses corrections. Sois assuré de mon profond respect et de ma plus grande admiration.

À Monsieur le Professeur Luc Léger, le plus francophile des québécois et pourtant, tellement québécois. S'il est une rencontre qui a été décisive (septembre 2003) en débarquant à Montréal...je m'en souviens encore. Je te remercie de m'avoir supervisé à la maîtrise et de m'avoir orienté vers Martin Juneau et Laurent Bosquet pour le doctorat. Ta vision a été juste. J'espère avoir été à la hauteur. Nous avons plus d'un centre d'intérêt en commun, ceux qui te connaissent, connaîtront les miens.

À Mathieu Gayda, mon fidèle compagnon, je ne saurais trop te remercier pour toute l'aide que tu m'as apportée. Merci pour ton implication et ta disponibilité. Je suis certain que notre collaboration ne fait que commencer.

Au personnel du centre EPIC, Julie Lalongé, Marie Cournoyer, Heidi Claveau, je tiens à vous remercier pour votre soutien. Votre accueil chaleureux a été à la hauteur de l'idée qu'on se fait de l'accueil québécois. Merci aussi à Saïd Mekary pour son aide lors des tests.

Je tiens à remercier la fondation EPIC qui m'a soutenu financièrement, particulièrement Madame Carole Mercier.

Au Docteur Philippe Meyer, tes qualités humaines et professionnelles m'ont beaucoup apportées. Je te remercie pour l'enthousiasme et l'implication que tu as mis dans ce travail. J'espère pouvoir continuer à travailler avec toi dans le futur. Je te révélerai un jour le surnom que je t'avais donné.

Je remercie sincèrement les membres du centre EPIC qui ont participé aux projets de recherche. Je crois que les membres du centre EPIC font que ce centre est unique au monde, bel esprit d'altruisme.

Merci à ma famille d'accueil, la famille Saint-Denis, soyez assuré de mon éternelle reconnaissance. Mathieu, n'oublies pas de dire à ton fils que c'était ma chambre avant !

Je tiens à remercier mes compatriotes à Montréal pour leur soutien moral, affectif et festif, particulièrement Lola Fostein, Jean-Louis Gruarin et Pierre Vesperini.

Je tiens à remercier Monsieur Frédéric Périnotti qui me donne l'opportunité de mettre en application les compétences acquises durant mes années d'études au Québec.

Je tiens à remercier Monsieur Jean-Pierre Périnotti, j'ai beaucoup à apprendre à vos cotés.

Aux Docteurs Marc Bousquet et Lisa Richard, pourvu que nos longues discussions perdurent !

Je remercie également le corps enseignant de l'UFR-STAPS de Toulouse pour la confiance que vous m'accordez, et tout particulièrement Madame le Professeur Pascale Mauriège.

Merci aux amis, au sport, à la musique, à Montréal, au sud-ouest, à la vie !

À Clémence,

RÉSUMÉ

L'entraînement par intervalles à haute intensité est plus efficace que l'entraînement continu d'intensité modérée pour améliorer la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) et le profil métabolique des patients coronariens. Cependant, il n'y a pas de publications pour appuyer la prescription d'un type d'exercice intermittent (HIIE) spécifique dans cette population. Nous avons donc comparé les réponses aiguës cardio-pulmonaires de quatre sessions différentes d'exercice intermittent dans le but d'identifier l'exercice optimal chez les patients coronariens. De manière randomisée, les sujets participaient aux sessions d'HIIE, toutes avec des phases d'exercice à 100% de la puissance maximale aérobie (PMA), mais qui variaient selon la durée des phases d'exercice et de récupération (15s ou 1 min) et la nature de la récupération (0% de la PMA ou 50% de la PMA). Chaque session était réalisée sous forme de temps limite et l'exercice était interrompu après 35 minutes. En considérant l'effort perçu, le confort du patient et le temps passé au-dessus de 80% de $VO_2\text{max}$, nous avons trouvé que l'exercice optimal consistait à alterner des courtes phases d'exercice de 15s à 100% de la PMA avec des phases de 15s de récupération passive. Ensuite, nous avons comparé les réponses physiologiques de l'HIIE optimisé avec un exercice continu d'intensité modérée (MICE) iso-calorique chez des patients coronariens. En considérant les réponses physiologiques, l'aspect sécuritaire (aucune élévation de Troponin T) et l'effort perçu, le protocole HIIE est apparu mieux toléré et plus efficace chez ces coronariens. Finalement, une simple session d'HIIE n'induit pas d'effets délétères sur la paroi vasculaire, comme démontré avec l'analyse des microparticules endothéliales. En conclusion, l'exercice intermittent à haute intensité est un mode d'entraînement prometteur pour les patients coronariens stables qui devrait faire l'objet d'autres études expérimentales en particulier pour les patients coronariens ischémiques.

Mots clés: Exercice Intermittent, Réadaptation Cardiaque, Maladie Coronarienne, Optimisation, Prescription, Réponses Physiologiques Aiguës.

ABSTRACT

High-intensity interval training has been shown to be more effective than moderate intensity continuous training for improving maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and metabolic profile in patients with coronary heart disease (CHD). However, no evidence supports the prescription of one specific protocol of high intensity interval exercise (HIIE) in this population. We have compared the acute cardiopulmonary responses to four different sessions of HIIE in order to identify the most optimal one in CHD patients. In random fashion, subjects performed the different HIIE sessions, all with exercise phases at 100% of maximal aerobic power (MAP), but which varied in interval duration (15 s or 60 s) and type of recovery (0% of MAP or 50% of MAP). Each protocol lasted 35 minutes or until exhaustion. When considering perceived exertion, patient comfort and time spent above 80% of VO_{2max} , we found that repeated bouts of 15s at 100% of MAP interspersed by 15s phases of passive recovery was the optimal HIIE session for these coronary patients. Then, we compared the physiological responses to the optimized HIIE versus a moderate intensity continuous training (MICE) protocol of similar energy expenditure in coronary patients. When considering physiological responses, safety (no elevation of Troponin T) and perceived exertion, the HIIE protocol appeared to be well tolerated and more efficient in this group of stable coronary patients. Finally, a single bout of HIIE did not induce deleterious effects on the endothelium, as demonstrated by endothelial microparticles analyses. We conclude that high-intensity interval exercise is a promising mode of training for patients with stable CHD that should also be further investigated in cardiac patients, particularly with exercise-induced ischemia.

Key words: Intermittent exercise, Cardiac Rehabilitation, Coronary Disease, Optimization, Prescription, Acute Physiological Responses.

Table des matières

PARTIE I. CADRE THÉORIQUE	8
1. LA MALADIE CORONAIRE	8
1.1 Définition	8
1.2 Données épidémiologiques	9
1.2.1 Mortalité et maladie coronaire	9
1.2.2 Fréquence et létalité de la maladie coronaire	10
1.2.3 Evolution du traitement de la maladie coronaire	12
1.3 Aspect biologique	14
1.3.1 Physiopathologie	14
1.3.2 Étiologie	15
1.3.3 Symptômes cliniques	16
1.4 Facteurs de risque cardiovasculaires et maladie coronaire	16
2. LA RÉADAPTATION CARDIAQUE BASÉE SUR L'EXERCICE	20
2.1 Rappels	20
2.1.1 Les bénéfices cliniques	20
2.2 Risques de complications durant l'exercice	23
2.3 Bénéfices de l'exercice: effets cardioprotecteurs	24
2.3.1 Exercice et fonction cardiaque	24
2.3.2 Exercice et endothélium	26
2.3.3 Exercice et athérosclérose	27
2.3.3 Exercice et inflammation	28
2.3.4 Exercice et système nerveux autonome	29
2.3.5 Exercice et adaptations musculo-squelettiques	29
2.4 Exercice et contrôle des facteurs de risque	30
2.4.1 Effets sur l'hypertension artérielle	30
2.4.2 Effets sur les lipides	32
2.4.3 Effets sur le diabète	33
2.5 Pratiques actuelles	37
2.5.1 Prescription et supervision de l'exercice en prévention secondaire	37
2.5.2 Contrôle de l'intensité d'exercice	38
2.5.3 Place de l'exercice intermittent	40
3. EXERCICE INTERMITTENT À HAUTE INTENSITÉ	41
3.1 Les principes généraux de l'exercice intermittent	42
3.2 Physiologie comparée de l'exercice intermittent et l'exercice continu: adaptations métaboliques et cardiovasculaires	43
3.2.1 Énergétique de l'exercice continu	43
3.2.2 Énergétique de l'exercice intermittent	46
3.2.3 Effet de la manipulation des paramètres d'un exercice intermittent sur la performance	48
3.2.4 Effet de la manipulation des paramètres d'un exercice intermittent sur le temps passé à un haut niveau de consommation d'oxygène	51
3.2.5 Mécanismes sous jacents	55
3.3 Adaptations métaboliques et cardiovasculaires à l'exercice chronique	58

3.3.1 Exercice continu	58
3.3.2 Exercice intermittent	60
3.4 Effets comparés de l'entraînement continu par rapport à l'entraînement intermittent sur l'amélioration de VO₂max	62
4. EXERCICE INTERMITTENT: UN INTÉRÊT EN RÉADAPTATION CARDIAQUE	69
4.1 Exercice intermittent aigu : approche clinique	69
4.2 Exercice intermittent chronique : approche expérimentale	70
4.3 Les bénéfices cardiaques : approche cellulaire	76
4.3.1 Exercice et excitation/contraction des cardiomyocytes	77
4.3.2 Exercice et amélioration du transport du calcium	78
4.3.3 Exercice et hypertrophie des cardiomyocytes	79
5. LES HYPOTHÈSES DE TRAVAIL	80
PARTIE II. CADRE EXPÉRIMENTAL	84
ARTICLE 1	85
ARTICLE 2	95
ARTICLE 3	101
ARTICLE 4	124
DISCUSSION GÉNÉRALE	150
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	157
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	159

Liste des tableaux

Tableau 1 – Principaux médicaments utilisés pour optimiser le traitement du patient coronarien.	12
Tableau 2 – Tiré de Lore (2008). Études contrôlées et randomisées sur les effets de l'exercice physique chez des patients coronariens.	36
Tableau 3 – Paramètres relatifs à la prescription de l'exercice	37
Tableau 4 – Exemples de calculs avec les paramètres de Saltin pour deux modes d'exercices (A, B) intermittents différents.	43
Tableau 5 – Temps limite d'exercice jusqu'à épuisement (T_{lim}) et temps passé à VO₂max (TVO₂max) suivant plusieurs combinaisons d'exercices intermittents.	50
Tableau 6 – Adaptations périphériques suites à plusieurs semaines d'exercices intermittents	61
Tableau 7 – Tableau récapitulatif des études comparant les effets de l'entraînement intermittent à l'entraînement continu dans différents types de population.	68

Liste des figures

Figure 1 – Tendances Homme/Femme des infarctus du myocarde (MI) + mort d'origine coronaire, et tendances de la mortalité coronaire (CHD) depuis 1985 dans trois centres combinés de l'étude MONICA (Arveiler et al. 2005).	11
Figure 2 – Tirée de Gastin et al. (2001). Évolution des voies métaboliques en pourcentage de la contribution total lors d'un exercice d'intensité maximale. ATP-PCr : Adenosine Tri Phosphate – Phosphocréatine (Gastin 2001).	44
Figure 3 – Tirée de Romijn et al. (1993 Contribution du glucose et des acides gras libres plasmatiques et contribution des réserves de triglycérides et glycogène musculaire après 30 min d'exercice, exprimée en fonction de l'intensité d'exercice.	45
Figure 4 – Tirée de Romijn et al. (1993). Contribution des substrats endogènes (dans le sang et dans le muscle) à la production d'énergie lors d'un effort de 120 min à (B) 25% VO₂ max et (A) 65% VO₂max. Tg : Triglycérides ; FFA : acides gras libres (Romijn et al. 1993)	45
Figure 5 – Tirée de Glaister et al. (1993). Production d'ATP pendant le 1^{er} et le 10^{ème} sprint de 10 sprints maximaux de 6 secondes espacés par 30 secondes de récupération passive (Gaitanos et al. 1993).	48
Figure 6 – Nombre de répétitions et temps passé proche de VO₂max lors d'un temps limite d'exercice sous forme intermittente avec alternance des phases de 15s d'exercice à 120% de la VMA avec des phases de 15s en récupération active (50% de la VMA ; noir) ou passive (gris) (Dupont et al. 2003).	52
Figure 7 – Cinétiques de VO₂ pour un même sujet lors de deux temps limites en mode intermittent de 15s à 100% de la PMA	54
Figure 8 – Tirée de Yoshida et al. (1996). Variations de la PCr lors d'un exercice intermittent avec récupération passive (A) et active (B) (Yoshida et al. 1996)	56
Figure 9 – Tirée de Dupont et al. (2004). Variations de HbO₂ au cours de deux entraînements intermittents type 15/15 (Tlim) avec récupération active (40%) et passive.	57
Figure 10 – Illustration graphique des déterminants de VO₂.	58
Figure 11 – Tirée de Jones et Carter (2000). Valeurs sous-maximales de VO₂ lors d'un test à charge constante (à gauche) et lors d'un test incrémenté (à droite) avant et après six semaines d'entraînement en endurance.	59
Figure 12 – Études comparant les modifications de VO₂max après une période d'entraînement continu	63
Figure 13 – Études comparant les modifications de VO₂max après une période d'entraînement intermittent	63
Figure 14 – Tirée des résultats de l'étude de Daussin et al. (2007). Adaptations sous-jacentes à l'amélioration de VO₂max en fonction du type d'exercice (EC : exercice continu; EI : exercice intermittent).	64
Figure 15 – Tirée des résultats de l'étude de Helgerud et al. (2007). Adaptations sous-jacentes à l'amélioration de VO₂max en fonction du type d'exercice (EC : exercice continu; EI : exercice intermittent).	65
Figure 16 – Tirée de Warburton et al. (2005). Effet de plusieurs semaines d'exercice intermittent, continu ou des deux groupes confondus sur le pic de VO₂ chez des patients coronariens stables.	74
Figure 17 – Tirée de Warburton et al. (2005). Effet de plusieurs semaines d'exercice intermittent, continu ou des deux groupes confondus sur le temps limite d'exercice à 90% du VO₂ de réserve.	74
Figure 18 – Tirée de Wisloff et al. (2009). Amplitude des adaptations de la consommation maximale d'oxygène (VO₂max) induites par l'exercice et la fonction/ structure des cardiomyocytes en fonction de l'intensité d'exercice.	78

Liste des abréviations

ATP : adénosine tri-phosphate
a-vO₂ : différence artério-veineuse en O₂
CRP : protéine C réactive
ECG : électrocardiogramme
EPC : cellules progénitrices endothéliales
FC : fréquence cardiaque
HbA1c : hémoglobine glyquée
HbO₂ : oxyhémoglobine
HTA : hypertension artérielle
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
NO : monoxyde d'azote
Qc : débit cardiaque
O₂ : oxygène
OMS : organisation mondiale de la santé
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PCr : phosphorylcréatine
PCI : revascularisation percutanée des coronaires
PMA : puissance maximale aérobie
SCA : syndrome coronaire aigu
SDH : succinate déshydrogénase
SNA : système nerveux autonome
Tlim : temps limite d'exercice jusqu'à épuisement
TVO₂max : temps passé à VO₂max
VO₂ : consommation d'oxygène
VO₂max : consommation maximale d'oxygène
VO₂pic : pic de consommation d'oxygène
VES : volume d'éjection systolique
VMA : vitesse maximale aérobie
VTD : volume télédiastolique
VTS ; volume télésystolique
W : watt

PARTIE I. CADRE THÉORIQUE

1. La maladie coronaire

1.1 Définition

La maladie coronaire (coronaropathie) fait partie de l'ensemble des pathologies cardiovasculaires qui atteignent le cœur et les vaisseaux. À l'origine des coronaropathies se trouve l'athérosclérose qui se caractérise par la présence de dépôts athéromateux et d'une plaque encombrant progressivement les vaisseaux. Ceci induit une diminution progressive du régime circulatoire du cœur. Il en résulte une insuffisance coronarienne, qui se traduit par un déséquilibre entre apport coronarien en oxygène et besoins myocardiques (ischémie myocardique). Il en découle deux aspects cliniques principaux qui sont : l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (IDM). L'angine de poitrine (ou angor) est une douleur thoracique traduisant l'ischémie myocardique réversible dont elle est la manifestation clinique la plus typique. L'IDM est une nécrose du muscle cardiaque d'origine ischémique dans la majorité des cas, suite à une occlusion thrombotique aiguë (diminution du diamètre d'au moins 50 %) d'une artère coronaire (Alpert et al. 2000).

Au plan clinique, seuls les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1978) étaient pris en compte ces dernières années pour définir l'IDM. Le diagnostic reposait sur l'association de deux des trois paramètres suivants : clinique (douleur thoracique prolongée évocatrice), biologique (élévation des enzymes cardiaques, notamment la créatine kinase MB) et électrocardiographique (sus-décalage du segment ST et des ondes Q caractérisées). Cette définition manque de spécificité et de sensibilité, car, en raison du polymorphisme clinique, un nombre non négligeable d'IDM aigus peuvent être ignorés avec son utilisation (Bouhoure et Puel, 2006).

La nouvelle définition de l'IDM est pragmatique car elle s'appuie sur des arguments biologiques nouveaux plus précoces et surtout plus spécifiques. Aujourd'hui, le terme de Syndromes Coronaires Aigus (SCA) est préféré à celui de l'IDM parce qu'il montre mieux l'extrême diversité des situations cliniques rencontrées (Alpert et Thygesen 2000; Alpert et al.

2000; Antman et al. 1997; Heidenreich et al. 2001). Les SCA regroupent l'ensemble des situations cliniques aiguës, qui faute de soins, peuvent évoluer vers l'IDM. On distingue les SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST ainsi que les SCA avec ou sans élévation des troponines T et I. La nécrose myocardique qui signe l'IDM est le stade ultime du SCA.

1.2 Données épidémiologiques

1.2.1 Mortalité et maladie coronaire

Selon l'OMS, la maladie coronaire constitue de nos jours la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Sur 50 millions de morts par an, la maladie coronaire représente à elle seule 7,2 millions (12,2%) de décès (rapport OMS 2004). Au Canada, plus de 50% de tous les décès d'origine cardiovasculaire sont attribuables à la coronaropathie (Brown et al. 2003). En France, elle est la deuxième cause de mortalité après le cancer (rapport Institut national de la santé et de la recherche médicale 2009). Le projet MONICA (Multinational Monitoring of Trends in Cardiovascular Disease) initié par l'OMS au début des années 80 a montré une baisse significative de la mortalité coronaire dans le monde d'environ 2% par an (Tunstall-Pedoe 1985, 1994 et 2000).

En Europe, la mortalité coronaire a suivi des évolutions différentes selon la zone géographique concernée. La mortalité a diminué de 1 à 3 % par an dans les pays d'Europe du Nord et de l'Ouest. Inversement, les pays de l'Est ont connu une augmentation des décès par cardiopathies ischémiques (Cambou et al. 1996). On retrouve aussi en Europe un gradient nord-sud, avec un taux de mortalité coronaire qui passe de 1 à 5 de Toulouse (France) à Glasgow (Ecosse). Pour la tranche d'âge 35-64 ans, on note que la mortalité coronaire masculine est supérieure à la mortalité féminine parmi les pays européens étudiés (Cambou et al. 1996). En France, on retrouve le gradient européen décroissant du nord au sud. Entre 1985 et 1991, la mortalité coronaire des hommes a baissé de 28% ($p < 0,001$) (Arveiler et al. 2005).

1.2.2 Fréquence et létalité de la maladie coronaire

La fréquence de la maladie coronaire est exprimée par le «taux d'attaque» qui est l'indicateur global de morbidité coronaire. Il s'agit de la somme des cas incidents (nombre d'événements coronaires aigus survenant chez un individu sans antécédent) et récurrents (nombre d'événements coronaires aigus survenant chez un individu avec antécédent), ramenés à la population totale (taux pour 100 000 habitants). En 1985, la fréquence de la maladie coronaire est très hétérogène en Europe avec un taux d'attaque chez l'homme qui passe respectivement de 170/100 000 à 783/100 000 de Barcelone (Espagne) à Glasgow (Ecosse) (Cambou et al. 1996).

En France, la fréquence de la maladie est similaire du nord au sud, avec un taux respectif de 236 et 227/100 000 à Lille et Toulouse. Le taux de récurrences d'IDM a chuté de 34 % chez les hommes et de 25 % chez les femmes entre 1985 et 1991 pour la classe d'âge 35-64 ans ($p < 0,001$), accompagné d'une augmentation des infarctus primaires de 8,3% ($p < 0,05$) indiquant l'efficacité importante de la prévention secondaire et plus particulièrement du traitement médicamenteux (Cambou et al. 1998).

Le taux de létalité est le pourcentage de décès parmi les IDM. En Europe, la létalité est hétérogène mais beaucoup moins marquée que la mortalité (Cambou et al. 1996). En 1985, la létalité masculine à 28 jours était de 42 % à Barcelone contre 61 % à Lille. Ces valeurs sont importantes mais trompeuses car le taux de létalité inclut les décès qui ont lieu à la fois hors et pendant l'hospitalisation. En effet, 2/3 des décès par IDM ont lieu en dehors de toute structure hospitalière. En France, la létalité totale pour l'IDM est de 49,4 % chez l'homme et 51,3 % chez la femme, alors que la létalité hospitalière à 28 jours est de 21,8 % pour l'homme et de 26,9 % chez la femme (Ferrieres 1999). Plus récemment, Arveiler et al. (2005) ont montré que la fréquence et la mortalité de la maladie coronaire connaissent un ralentissement à la fin des années 1990 (Figure 1). L'amélioration de la létalité passe par la mise en place des traitements par l'aspirine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêta-bloquants, la thrombolyse et

l'angioplastie pendant la phase aiguë mais également, par l'amélioration de la qualité de prise en charge du patient en prévention secondaire (Cambou et al. 2007a).



Figure 1 – Tirée de Arveiler et al. (2005). Tendances Homme/Femme des infarctus du myocarde (MI) + mort d'origine coronaire, et tendances de la mortalité coronaire (CHD) depuis 1985 dans trois centres combinés de l'étude MONICA.

1.2.3 Évolution du traitement de la maladie coronaire

Tableau 1 – Principaux médicaments utilisés pour optimiser le traitement du patient coronarien.

Famille	Médicament	Principe
Anti-ischémiques	Béta-bloquants	Effets chronotropes et inotropes négatifs Baisse de la production de rénine (anti-hypertenseur)
	Dérivés nitrés	Vasodilatateur artériel et veineux
	Inhibiteur des canaux calciques	Effet inotrope négatif, vasodilatation générale
	Activateurs des canaux potassiques	Donneur de NO au niveau endothélial Vasodilatateur artériel et veineux
	Ivabradine	Baisse la fréquence cardiaque de repos et à l'effort Ou effet chronotrope négatif
Anti-thrombotiques	Antiagrégants plaquettaires	Inhibe la formation du thrombus (dans la circulation artérielle)
	Anti-vitamine K (AVK)	Anticoagulant
Anti-athéromateux	Statines (hypolipémiant)	Hypolipidémiant
Anti-hypertenseurs	Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine	Améliore le rapport offre/consommation d'O ₂ au niveau cardiaque Baisse l'activation sympathique Effet hypotenseur
	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA)	Effets chronotropes et inotropes négatifs Baisse de la tension pariétale du ventricule gauche Vasodilatateur coronaire

En phase aiguë, les antiagrégants plaquettaires et les bêtabloquants font partie de l'arsenal thérapeutique (Cambou et al. 2004 et 2007b). Idem pour le traitement fibrinolytique qui a augmenté de façon régulière et qui est utilisé dans 50% des cas comme traitement en phase aiguë de l'infarctus chez l'homme (Cambou et al. 2004 et 2007b). Le recours à l'angioplastie primaire a également augmenté avec un taux de 50 % dans l'étude EUROASPIRE III contre 26 % dans l'étude EUROASPIRE I (Kotseva et al. 2008). En prévention secondaire, les études EUROASPIRE I, II et III ont inclus 8547 patients (dans 8 pays européens dont la France) qui avaient subi un IDM, une ischémie coronaire, une angioplastie ou une chirurgie de revascularisation (Kotseva et al. 2009b). L'objectif était d'évaluer l'évolution de la prise en charge des différents facteurs de risque notamment en terme de prescription médicamenteuse, et d'étudier l'évolution des patients coronariens au cours des 12 dernières années. Le taux de patients fumeurs est resté stable entre les études EUROASPIRE I, II et II, respectivement 20,3%, 21,2% et 18,2% indiquant l'inefficacité des différentes mesures mises en place pour réduire l'incidence du tabagisme. Plus inquiétant, le pourcentage de patients obèses a significativement augmenté ($p=0,0006$), (notamment l'obésité abdominale) dans le registre le plus récent. L'obésité est d'ailleurs particulièrement corrélé à la morbidité cardiovasculaire. Le taux de patients hypertendus reste stable, respectivement 58,1%, 58,3% et 60,9% avec un taux de contrôle tensionnel par les traitements assez faible, car un tiers des patients seulement atteint ses objectifs tensionnels sous traitement. Le taux de patients hyperlipidémiques a baissé de manière significative, respectivement 94,5%, 76,7%, 46,2% ($p<0,0001$), ce qui s'explique par l'augmentation de la prescription des statines. En revanche, le pourcentage de patients diabétiques a augmenté de manière significative, respectivement 17,4%, 20,1% et 28% ($p=0,004$). Ces registres montrent que le contrôle des facteurs de risque reste médiocre. L'augmentation de la prévalence de l'obésité démontre ainsi un contrôle insuffisant de l'hygiène de vie (alimentation et activité physique). Cette augmentation de l'obésité peut certainement expliquer le contrôle insuffisant du diabète et de l'hypertension artérielle malgré la prescription des antiagrégants plaquettaires (91%), des bêtabloquants (80%), des inhibiteurs de

l'enzyme de conversion / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (71%), des bloqueurs des canaux calciques (25%) et des statines (78%) (Kotseva et al. 2009a, b).

1.3 Aspect biologique

1.3.1 Physiopathologie

Le phénomène d'athérosclérose est à l'origine de la maladie coronaire qui va se manifester au niveau clinique. La plaque d'athérosclérose est constituée d'un athérome et d'une sclérose. Selon l'OMS (1957), l'athérome est une « association variable de remaniements de l'intima des artères de grand et moyen calibre, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calciques, le tout accompagné de modifications de la média ». La sclérose est une armature fibreuse qui forme le pourtour de la plaque, elle est composée principalement du collagène et des protéoglycanes. La sclérose représente 75 % du volume total des plaques et l'athérome entre 10 et 25 %. Les plaques d'athérosclérose sont très vascularisées et sont constituées des cellules musculaires lisses et de globules blancs (monocytes macrophages et lymphocytes T) (Kragel et al. 1989a,b). L'athérosclérose n'est pas un phénomène linéaire mais fait alterner des phases de stabilité et d'instabilité (Bouhoure et Puel, 2006). La plaque simple peut devenir pathologique à travers une rupture, un épaissement progressif (sténose) et une calcification provoquée par un processus inflammatoire chronique (Falk 1992). Les mécanismes lents incluent une croissance de la sclérose et du dépôt lipidique (Capron 2000). Les mécanismes brusques constituent la rupture de la plaque. Plus de 80% des thromboses coronaires résultent d'une rupture ou d'une érosion de la chape fibreuse, conséquence d'une fragilisation du capuchon fibreux et des forces exercées sur celui-ci (Bouhoure et Puel, 2006). La réparation de la plaque passe par la formation du thrombus qui agit comme un pansement. La matière sanguine du thrombus, incorporée à la plaque, va alors se transformer en matière artérioscléreuse provoquant ainsi la majorité des SCA.

1.3.2 Étiologie

L'athérosclérose débute par des infiltrations lipidiques au niveau de l'intima entraînant un épaissement de celui-ci. On assiste à une prolifération de cellules musculaires lisses et de tissu conjonctif entraînant la formation d'une plaque qui peut devenir instable par un processus inflammatoire. La plaque d'athérome est constituée d'un noyau nécrotique (débris cellulaires, cristaux de cholestérol et de calcium), entouré d'une couche fibreuse (cellules musculaires lisses, cellules spumeuses, cristaux de cholestérol), avec destruction de la lame limitante élastique interne. Les plaques instables, dites vulnérables, sont des plaques molles avec surcharge lipidique, une coque fibreuse fine, une faible densité de cellules musculaires lisses et de fibres collagènes, et une abondance de cellules spumeuses (macrophages remplis de LDL, oxydées ou dégradées). Les caractéristiques cellulaires (sclérose, prolifération des cellules musculaires lisses, vascularisation) et moléculaires (production de cytokines et formes activées de l'oxygène) de l'inflammation chronique ont été reconnues dans les plaques d'athéroscléroses (Ross 1999). En effet, l'athérosclérose est considérée comme une réaction inflammatoire chronique de la paroi artérielle (Capron 2000). Outre les agressions mécaniques (hypertension artérielle), métaboliques (anomalies lipidiques, hyperglycémie) ou toxiques (tabac) déjà connues viennent s'ajouter les agressions infectieuses (intervention d'un virus ou d'une bactérie). Le mécanisme inflammatoire dans la rupture des plaques est attesté par l'élévation de la protéine C réactive (CRP) et des marqueurs de l'inflammation.

La rupture est la conséquence de phénomènes actifs et passifs. La rupture active résulte de l'expression d'enzymes protéolytiques et de phénomènes inflammatoires. Elle peut être favorisée par une augmentation de la pression au sein de la plaque, par des hémorragies à l'intérieur ou sous la plaque et des spasmes coronaires. L'érosion simple de la chape fibreuse est caractérisée par un laminage de l'endothélium, sous lequel se développe une infiltration macrophagique et lymphocytaire, responsable d'une adhésion et d'une activation plaquettaire. La rupture de la plaque met à nu l'espace sous-endothélial et permet son contact avec le sang ce qui entraîne

immédiatement l'activation et l'agrégation plaquettaire, et initie la coagulation qui produit le thrombus (Bouhoure et Puel, 2006; Capron 2000).

1.3.3 Symptômes cliniques

L'angor ou « angine de poitrine » correspond à des douleurs thoraciques secondaires à l'ischémie myocardique, cet angor correspondant à une inadéquation entre les besoins du myocarde en oxygène et le débit coronaire (Broustet et al. 1998). L'angor est dit stable lorsqu'il n'y a pas de changement de fréquence, de durée ou de cause de la douleur sur une période de temps relativement importante, c'est à dire au-delà de 2 mois et plus (Broustet et al. 1998; Fox et Davies 1996). La seconde forme clinique est l'angor instable, qui correspond à un état d'ischémie myocardique susceptible d'évoluer rapidement vers l'IDM (Fuster et Lewis 1994).

L'IDM peut intervenir à la suite d'une phase d'angor instable au niveau d'artères coronaires peu sténosées voire saines (Comet et al. 1999). La gravité de la nécrose cellulaire est influencée essentiellement par 2 facteurs : la durée et la sévérité de l'ischémie (Comet et al. 1999). La durée de l'ischémie myocardique va influencer la sévérité des altérations cellulaires métaboliques et structurelles; la nécrose apparaît au-delà de 20 minutes d'ischémie. Les complications rythmologiques (tachycardie et ou fibrillation ventriculaires), hémodynamiques (insuffisance ventriculaire gauche) et mécaniques de l'IDM sont fréquentes et peuvent aboutir à la mort subite, à une insuffisance ventriculaire gauche ainsi qu'à une rupture cardiaque (Fuster et Lewis 1994).

1.4 Facteurs de risque cardiovasculaires et maladie coronaire

Les études épidémiologiques mettent en relation les facteurs de risque cardiovasculaires avec les données de morbi-mortalité de la maladie coronaire. Ces facteurs de risque (modifiables ou non-modifiables) ont été classés en fonction de leur impact et de leur manière d'intervenir sur le processus d'athérosclérose (Emmerich 1996; Smith et al. 2000a,b). On distingue aujourd'hui les facteurs de risque classiques et validés (l'âge et le sexe, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, l'obésité, les facteurs nutritionnels, la

sédentarité) et les nouveaux facteurs de risque, en cours de validation (par exemple l'hyperhomocystéinémie, les facteurs psychosociaux, les facteurs thrombogéniques, l'élévation de la protéine C réactive, les traitements hormonaux, la fréquence cardiaque de repos...) (Ridker 2003).

L'étude INTERHEART a porté sur plus de 29 000 personnes provenant de 262 centres dans 52 pays répartis sur tous les continents. Quinze mille cent cinquante deux patients qui avaient subi un premier IDM aigu et 14820 témoins asymptomatiques (appariés pour l'âge, le sexe et la situation géographique) ont été inclus dans l'étude. Cette étude montre que les deux plus importants facteurs de risque sont le tabagisme et un taux anormal de lipides dans le sang (rapport apolipoprotéine B / apolipoprotéine A-1), facteurs qui, ensemble, permettent de prévoir jusqu'à deux tiers du risque global de crise cardiaque. L'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité abdominale, le stress, la sédentarité et le fait de manger moins de 5 portions de fruits et de légumes par jour constituent des facteurs de risque supplémentaires. Consommer régulièrement de petites quantités d'alcool offre une certaine protection (environ 20%). À l'échelle mondiale, ces neuf facteurs combinés permettent de prévoir plus de 90% des IDM (Yusuf et al. 2004). La différence d'âge entre les hommes et les femmes concernant l'expérience du premier IDM (9 ans plus tard pour les femmes) s'explique largement par le fait que les hommes présentent des niveaux de risque élevés plus précocement par rapport aux femmes (Anand et al. 2008). Comme ces neuf facteurs de risque sont modifiables, on devrait donc être en mesure de prévenir la plupart des IDM en changeant nos habitudes de vie. Malheureusement, l'étude EUROASPIRE II, menée chez 5540 patients provenant de 47 centres dans 15 pays montre que moins de la moitié des patients après un IDM ou une revascularisation sont inclus dans un programme de réadaptation (Kotseva et al. 2008). C'est pourtant la période où l'on peut envisager la prise en charge psychologique du patient afin de lui apporter un soutien adapté et personnalisé. Dans l'étude INTERHEART, le stress (notamment au travail) était associé à une augmentation du risque d'IDM (Rosengren et al. 2004a,b). Les patients de l'étude INTERHEART présentant un IDM avaient une plus grande prévalence des 4 facteurs de stress par rapport aux sujets témoins ($p < 0,0001$). On connaît aussi l'effet délétère du syndrome métabolique

chez les sujets présentant une coronaropathie. Le syndrome métabolique est défini par la présence de ≥ 3 des 5 critères de la « National Cholesterol Education Program ATP III » : tour de taille > 102 cm pour les hommes et > 88 cm pour les femmes, triglycérides $\geq 1,70$ mmol/l, HDL-Cholestérol $< 1,0$ mmol/l chez les hommes et $< 1,3$ mmol/l chez les femmes, pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg, glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l (Grundy et al. 2005). Dans une récente étude transversale, la prévalence du syndrome métabolique était de 41% chez les patients coronariens (Gorter et al. 2004). Nigam et al. (2006) ont étudié les données des 24958 patients coronariens du registre Coronary Artery Disease Study (CASS) suivis pendant 12,6 ans en moyenne. Cette étude montre une majoration du risque de décès à long terme de 21% pour les patients sans syndrome métabolique et de 56% pour les patients présentant un syndrome métabolique défini selon les critères NCEP ou OMS (Kahn 1998; NCEP 2001). L'existence d'une hyperglycémie ($\geq 1,1$ g/l) est en grande partie responsable de cette majoration du risque de décès. D'ailleurs une récente étude prospective incluant 2320 patients a montré une mortalité à 5 jours post infarctus de 9% pour les patients diabétiques contre 5% pour les non-diabétiques ($p=0,001$) (Hanania et al. 2004). On note aussi que l'excès du tissu adipeux viscéral est plus responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire que le surpoids ou l'obésité (Yusuf et al. 2005; Yusuf et al. 2004). La simple mesure du tour de taille devrait être faite de manière systématique chez les sujets coronariens (Romero-Corral et al. 2006).

Récemment, les résultats de l'étude randomisée COURAGE (The Clinical Outcomes Utilizing Revascularisation and Aggressive Drug Evaluation) démontrent que chez des patients coronariens stables présentant une ou plusieurs lésions sténosantes, la revascularisation percutanée des coronaires n'apporte aucune protection par rapport au traitement médical optimal (Boden 2007; Boden et al. 2007). Cette étude renforce l'idée de la mise en place systématique d'un programme de réadaptation cardiaque encore trop peu prescrit par les médecins et de l'intérêt de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires. Dans l'étude COURAGE, les 2287 patients coronariens souffraient d'angor chronique et présentaient au moins une sténose d'au moins 70 % sur une ou

plusieurs coronaires. Tous avaient recours à un traitement médical optimisé fondé sur les recommandations: traitement médicamenteux optimal (aspirine ou autre antiagrégant, statine, bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion), amélioration de l'hygiène de vie (consultation antitabac, suivi diététique, encouragement à l'activité physique et à la perte de poids). Après randomisation, deux groupes étaient définis, seuls les patients du premier groupe bénéficiaient d'une angioplastie coronaire en plus du traitement médical optimisé. Après un suivi médian de 4,6 ans, on ne dénombre aucune différence entre les deux groupes concernant les accidents coronaires, le taux d'hospitalisation pour SCA et la qualité de vie. Aux États-Unis, 80 % des revascularisations par angioplastie sont réalisées sur des coronariens stables (ce qui représente une dépense de 15 à 20 milliards de dollars par an).

2. La réadaptation cardiaque basée sur l'exercice

La modernisation du monde, source de progrès, s'accompagne malheureusement d'une inactivité physique croissante qui altère la santé cardiovasculaire. La sédentarité tout comme les autres facteurs de risque cardiovasculaires ont un effet délétère sur la progression des coronaropathies. La réadaptation cardiaque préconise le réentraînement à l'effort pour les sujets atteints de coronaropathies. L'exercice physique est donc proposé, combiné aux autres interventions de prévention secondaire, tel que l'optimisation du traitement médicamenteux, le contrôle des facteurs de risque, l'éducation du patient aux saines habitudes de vie ainsi qu'un accompagnement psychologique.

2.1 Rappels

2.1.1 Les bénéfices cliniques

La réadaptation cardiaque a pour but d'optimiser la réduction des risques cardiovasculaires, limiter les effets physiologiques et psychologiques néfastes de la maladie coronaire, réduire le risque de mort subite et de récurrences d'IDM, contrôler les symptômes coronariens, stabiliser ou renverser la progression de l'athérosclérose, et réduire l'incapacité cardiovasculaire (Balady et al. 2007). Il est bien reconnu qu'une activité physique régulière est bénéfique pour la santé. Elle est utilisée pour ses vertus tant préventives que curatives. En effet, l'exercice physique est utilisé en prévention secondaire comme thérapeutique non-pharmacologique. Les premières recensions d'écrits validant le concept d'exercice physique en prévention secondaire sont les méta-analyses d'Oldridge et al. (1988) et d'O'Connor et al. (1989). Oldridge et al (1988) ont regroupé 10 essais cliniques randomisés composés de patients ayant suivi un programme de réadaptation après IDM (n=4346). Ils ont observé une réduction significative de 24% de la mortalité totale ($p=0,004$) et de 25% de la mortalité d'origine cardiovasculaire ($p=0,006$) sans différence significative sur la récurrence d'infarctus non mortels entre le groupe avec réadaptation et le groupe contrôle. O'Connor

et al. (1989) ont regroupé 22 essais cliniques randomisés portant sur la réadaptation cardiaque en post-IDM (n=4554). Après un suivi moyen de trois ans, ils ont observé des résultats similaires. L'exercice a provoqué une réduction de la mortalité totale (20%) et une réduction de la mortalité cardiovasculaire, liée à la diminution des infarctus mortels (25%) et des morts subites lors de la 1^{ère} année (37%). Ainsi ces deux méta-analyses ont mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire après réadaptation cardiaque, mais sans effet significatif sur les récurrences d'IDM non mortels. Il faut noter que les femmes et les sujets de plus de 70 ans représentaient des effectifs trop faibles pour tirer des conclusions pour ces deux populations.

L'American Heart Association recommande de ne pas restreindre les programmes de prévention secondaire à des programmes d'exercices supervisés (Balady et al. 2000). C'est pourquoi trois méta-analyses et une revue de littérature ont tenté de déterminer les effets de l'exercice seul ou combiné à un programme global sur la morbi-mortalité des patients en post-IDM afin de pouvoir attribuer l'implication de l'exercice sur la survie des patients en prévention secondaire.

Une méta analyse de la « Cochrane Collaboration » a inclus 8440 patients coronariens (post-IDM, post-angioplastie, post-pontage aorto-coronarien, angor) provenant de 36 essais cliniques (Jolliffe et al. 2001). Cette revue systématique avait pour but de déterminer l'efficacité des programmes d'exercice seul (EX) ou associé à une prise en charge multifactorielle (PG). Elle a mis en évidence une réduction significative de la mortalité totale (respectivement, 27% EX et 13% PG) et de la mortalité cardiovasculaire (respectivement, 31% EX et 26% PG) sans effet sur les risques de récurrences d'IDM non mortels. Les auteurs concluent que la réadaptation cardiaque basée sur l'exercice est efficace pour réduire la mortalité cardiaque. En revanche, cette revue n'a pas pu mettre en évidence si l'exercice seul ou combiné à un programme global donne le plus de bénéfices.

En 2003, l'Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCETS) a poursuivi l'étude Cochrane en y ajoutant dix nouveaux essais cliniques randomisés ayant pour objectif de comparer l'impact des programmes de réadaptation de type global par

rapport à exercice seul (Brown et al. 2003). Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude Cochrane, c'est à dire une réduction du risque relatif de mortalité toutes causes confondues pour l'exercice seul et le programme global (respectivement 24% et 13%), et une diminution significative dans les deux cas de la mortalité cardiovasculaire (respectivement 27% et 20%).

En 2004, 63 essais randomisés ont été identifiés incluant 21295 patients coronariens, majoritairement en post-IDM (Clark et al. 2005). Les essais retenus ont été classés en 3 catégories: (1) exercice seul, (2) exercice et conseils sur les facteurs de risque, et (3) prévention des facteurs de risque sans composante d'exercice. Les bénéfices ne diffèrent pas suivant les 3 types de programmes. L'exercice seul réduit significativement la mortalité totale et réduit le risque de récurrence d'infarctus (non-significatif). Un programme d'exercice combiné à un programme d'éducation des facteurs de risque réduit de 12% la mortalité totale. Cette étude conclut que la prévention secondaire réduit de 17% le risque de récurrence d'infarctus du myocarde à 1 an. La mortalité est d'autant plus réduite que le suivi est prolongé : 47% à 2 ans et 15% toute durée confondue.

En 2004, Taylor et al. (2004) ont montré que la réadaptation cardiaque basée sur l'exercice réduit la mortalité totale (24%) et la mortalité cardiaque (26%) sans pour autant prévenir significativement le risque de récurrence d'un IDM non fatal ou de revascularisation. Dans cette étude, il n'existe aucune différence en terme de mortalité entre les programmes "exercice seul" et "combiné". De plus, les bénéfices de l'exercice sont indépendants de la charge d'entraînement et du type de maladie coronaire.

La réadaptation basée sur l'exercice s'accompagne donc d'une réduction de 20 à 27 % du risque relatif de mortalité toutes causes confondues et d'une réduction d'environ 23 % de la mortalité cardiovasculaire. Ces essais cliniques sont surtout représentatifs de la population masculine <70 ans. Il est difficile de conclure formellement pour les femmes et les patients d'âge >70 ans qui constituaient des sous-groupes de taille trop faible. De plus, la durée des essais cliniques inclus dans ces méta-analyses varie de six mois à six ans, la plupart ayant un suivi plutôt

bref. Ainsi, nous ne savons pas si le niveau d'exercice prescrit se maintient et si le gain du point de vue de la santé cardiaque est conservé afin d'éviter la rechute.

Même si les bénéfices de l'exercice ne sont plus à prouver, la réadaptation cardiaque basée sur l'exercice reste malheureusement sous prescrite. Dans les années 1990 aux États-Unis, parmi les patients qui bénéficient d'une assurance santé, la réadaptation cardiaque était seulement utilisée pour 13 % des patients post-IDM et 31% en post-pontage avec de grandes différences suivant les états (de 6,6% à 53,5%). La sous-utilisation s'explique par l'âge, le sexe féminin, les comorbidités et la distance entre le centre de réadaptation et le domicile (Ades 2001).

En 2009, en dépit des bénéfices sur le pronostic et l'approbation des sociétés savantes, 44% des patients cardiaques éligibles ne sont toujours pas référés en réadaptation cardiaque aux États-unis (Brown et al. 2009). Les facteurs prédisant la non-inclusion dans un programme de réadaptation sont l'âge, la non-élévation du segment ST et la présence de comorbidités. En France, il n'existe aucune donnée officielle sur le nombre de patients éligibles admis en réadaptation cardiaque. Suivant les régions, 12,7 % à 42% des patients en post-IDM participent à un programme de réadaptation cardiaque. Au Canada, environ 15% des patients éligibles sont orientés vers un programme de réadaptation cardiaque (Stone et al. 2004).

2.2 Risques de complications durant l'exercice

Suivre les recommandations des sociétés savantes pour la prescription de l'exercice permet d'obtenir un rapport risque/bénéfice optimal (Pate et al. 1991 et 1995). L'activité physique faite de manière vigoureuse et après une période d'inactivité physique augmente le risque de mort subite (Siscovick et al. 1984a,b) et d'IDM (Mittleman et al. 1993) chez les patients cardiaques diagnostiqués et non diagnostiqués. Environ 5 à 10% des IDM sont associés à une activité physique vigoureuse. Le risque de faire un IDM ou une mort subite est plus grande chez les individus peu actifs physiquement et non-habitué à faire des efforts (Giri et al. 1999). Les adultes sédentaires devraient donc éviter de faire de l'exercice à haute intensité de manière isolée et devraient augmenter graduellement le volume d'entraînement. D'ailleurs, plus on s'habitue à faire de

l'exercice de manière vigoureuse et plus on diminue le risque de mort subite durant un effort vigoureux (Albert et al. 2000).

Le risque d'événements cardiaques lors d'un programme de réadaptation cardiovasculaire a été calculé dans plusieurs études. Franklin et al. (1998) ont rapporté 16 ans d'expérience d'un centre de réadaptation. On compte deux arrêts cardiaques et trois IDM non-fatals. La fréquence de l'arrêt cardiaque et de l'IDM était respectivement 1/146127 et 1/ 97418 par patients-heures d'exercice (Franklin et al. 1998). Les auteurs concluent que le risque d'événements cardiovasculaires majeurs est faible et que la stratification du risque permet d'identifier les patients à risque d'événements reliés à l'exercice physique. Récemment, l'étude du groupe de réadaptation de la société française de cardiologie a rapporté les données de 65 centres de réadaptation, incluant 25420 patients (Pavy et al. 2006). La fréquence des événements a été de 1/49565 patients-heures d'exercice avec un arrêt cardiaque récupéré pour 1,3 millions patients-heures d'exercice et aucun mort. En 2005, l'American Heart Association a estimé la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs entre 1/50000 et 1/120000 patients-heures d'exercice durant un programme supervisé (Leon et al. 2005). Ceci confirme la bonne tolérance de la réadaptation à l'effort malgré la prise en charge de patients à haut risque et le raccourcissement progressif du séjour hospitalier après infarctus (Bouhoure et Puel, 2006).

2.3 Bénéfices de l'exercice: effets cardioprotecteurs

2.3.1 Exercice et fonction cardiaque

La consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) est le volume maximal d'oxygène que l'organisme peut consommer par unité de temps lors d'un exercice. $VO_2\text{max}$ est atteint si l'on peut observer un plateau de VO_2 (modification $< 2,1 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) en dépit d'une augmentation de la puissance développée (Duncan et al. 1997). En absence de plateau, on considère que $VO_2\text{max}$ est atteint en présence d'un rapport des échanges respiratoires $\geq 1,1$, ou si le sujet est incapable de maintenir la cadence de pédalage requise (60 révolutions par minute). Si ces critères ne sont pas

observés, on parle de pic de consommation d'oxygène (VO_{2pic}). VO_{2pic} est un facteur pronostique indépendant de morbi-mortalité (Keteyian et al. 2008). Après réadaptation, son amélioration varie entre 11 et 50% (Arvan 1988; Casillas et al. 2007; Froelicher et al. 1984 et 1985). Selon la loi de Fick (Eq. 1), VO_{2max} est le produit du débit cardiaque maximal et de la différence artério-veineuse maximale en O_2 (a-v O_2). L'amélioration du débit est notamment due à une élévation majeure du volume d'éjection systolique.

$$VO_2 = (FC * VES) * (a-v)O_2 \quad \text{Eq.1}$$

Où VO_2 est la consommation d'oxygène, FC est la fréquence cardiaque, VES est le volume d'éjection systolique et (a-v) O_2 est la différence artério-veineuse en oxygène

Celui-ci est dû à la fois à une augmentation du volume télédiastolique (augmentation du retour veineux et meilleure compliance du myocarde) et à une diminution du volume télésystolique (meilleure contractilité). L'entraînement améliore l'efficacité du myocarde et contribue ainsi à diminuer sa consommation d'oxygène. De plus, il est également responsable d'une demande myocardique en oxygène plus faible quelque soit l'intensité d'exercice considérée. Cette adaptation est mise en évidence par une diminution de la fréquence cardiaque, de la pression systolique et des catécholamines circulantes. Ces bénéfices permettent de réaliser une plus grande quantité totale de travail avant l'apparition de l'angor et/ou d'anomalies de l'ECG (sous-décalage du segment ST) (Casillas et al. 2007). D'autres études ont suggéré une amélioration du rapport entre les apports et les besoins en O_2 du myocarde après un entraînement aérobie, notamment par une amélioration du débit sanguin coronaire (Ehsani et al. 1982). La réadaptation par l'exercice améliore les capacités physiques (adaptations centrales et périphériques), l'efficacité ventilatoire, la perfusion myocardique (Froelicher et al. 1984), et la tolérance à l'effort avec recul du seuil ischémique (Ehsani et al. 1982) chez le patient coronarien. De plus, la fréquence cardiaque de repos est diminuée avec l'entraînement (Iellamo et al. 2000). C'est d'ailleurs un facteur pronostique de morbi-mortalité chez le coronarien (Diaz et al. 2005). Les adaptations du myocarde semblent être

des mécanismes explicatifs majeurs des bienfaits de l'exercice sur la morbi-mortalité des sujets coronariens.

2.3.2 Exercice et endothélium

L'exercice aigu et chronique améliore la fonction endothéliale (Haram et al. 2006). Dans une étude randomisée incluant 19 patients coronariens stables, Hambrecht et al. (2000) ont montré que 4 semaines d'exercice suffisaient pour favoriser l'expression des facteurs intervenant dans la production de monoxyde d'azote (NO) que ce soit au niveau de la fonction endothéliale globale ou au niveau du réseau coronaire (Hambrecht et al. 2000). Une autre étude incluant 58 patients coronariens stables, a montré que 10 semaines d'exercice supervisé (vélo et tapis roulant) améliorent les résistances périphériques, de même que la perfusion musculaire et myocardique alors que la fonction endothéliale est restée inchangée dans le groupe sans exercice (Gokce et al. 2002). Après un syndrome coronaire aigu, Hosokawa et al. (2003) ont montré que l'exercice régulier améliore la fonction endothéliale coronaire. En revanche, le désentraînement entraîne une détérioration de la fonction vasculaire (Vona et al. 2004).

Les effets bénéfiques de l'exercice chronique sur la fonction endothéliale peuvent s'expliquer par plusieurs mécanismes. Hambrecht et al. (2003) ont montré chez des patients coronariens que les forces de cisaillement provoquées par l'exercice, induisent l'activation de la vasodilatation endothélium-dépendante médiée par le NO et semblent réduire la dégradation du NO en réduisant le stress oxydatif (Linke et al. 2006). Parmi les mécanismes responsables de l'homéostasie vasculaire, l'activité de l'endothélium vasculaire et les caractéristiques des cellules progénitrices endothéliales (EPCs) méritent discussion. Libérées par la moelle osseuse, les EPCs réparent l'endothélium vasculaire endommagé, et semblent être reliées à l'amélioration de la vaso-réaction endothéliale, à l'augmentation de la taille des vaisseaux, au développement du réseau collatéral (angiogénèse) et à la diminution du stress oxydatif (Shantsila 2008 et 2009; Shantsila et Lip 2008 et 2009). La diminution du nombre d'EPCs et la dysfonction endothéliale sont reliées au développement des sténoses coronaires (Shantsila et al. 2007). Adams et al. (2004) ont montré chez des patients

ischémiques qu'un seul exercice était suffisant pour augmenter le nombre d'EPCs dans le sang, alors qu'il restait inchangé dans le groupe de coronariens non-ischémiques et dans le groupe de volontaires sans pathologies vasculaires. De plus, 12 semaines d'exercice augmentaient de manière significative le nombre d'EPCs circulantes qui étaient corrélées avec l'amélioration de la fonction endothéliale chez des patients coronariens et/ou avec facteurs de risque cardiovasculaires (Steiner et al. 2005). Ces résultats suggèrent que les facteurs déclenchant la mobilisation des EPCs sont l'ischémie induite par l'exercice (Adams et al. 2004) ou bien le volume d'exercice (Steiner et al. 2005).

2.3.3 Exercice et athérosclérose

Cent treize patients coronariens angineux stables ont été assignés de manière randomisée soit dans le groupe traitement habituel soit dans le groupe exercice quotidien combiné à une diète faible en graisse (Schuler et al. 1992). Après 12 mois, la progression de l'athérosclérose a été significativement réduite dans le groupe exercice comparé au groupe contrôle. Dans l'étude Lifestyle Heart Trial en 2004, 48 patients ont été assignés de façon randomisée au groupe traitement habituel ou au groupe intervention (suivi diététique, exercice, arrêt du tabac, accompagnement psychologique) pour une durée de 5 ans (Vona et al. 2004). À la fin du suivi, le diamètre de la sténose a été réduit de 8% en moyenne dans le groupe intervention alors que ce paramètre a augmenté de 28% dans le groupe traitement habituel ($p=0,001$). Récemment, Hambrecht et al. (2004) ont comparé les effets de l'exercice et de l'angioplastie dans un essai clinique randomisé incluant 101 patients coronariens. Après un suivi moyen d'un an, 21 événements vasculaires ischémiques ont été rapportés chez 15 patients dans le groupe angioplastie pour un taux de survie sans événement de 70 %, comparativement à 6 événements cardiaques survenus chez 6 patients dans le groupe exercice pour lequel le taux de survie est 88 % ($p=0,023$). Le groupe exercice a été associé à une augmentation de 16 % de $VO_2\max$ ($p<0,001$) comparativement au groupe angioplastie. Au niveau des lésions coronariennes, les sténoses ayant bénéficié de l'angioplastie étaient réduites dans le groupe angioplastie immédiatement après l'intervention ($p<0,001$). Aucun

changement significatif n'a été observé du côté du groupe exercice. Cependant, 7 des 47 patients du groupe angioplastie ont eu une resténose significative qui a demandé une autre intervention. Comparé à l'angioplastie, un programme d'exercice structuré de 12 mois chez des patients coronariens stables a entraîné une meilleure survie sans événement vasculaire ischémique ainsi qu'une meilleure tolérance à l'exercice.

2.3.3 Exercice et inflammation

Un niveau élevé de protéine C réactive (CRP) est associé à une augmentation du risque de morbi-mortalité (Ridker 2003). Il a été montré que 12 semaines d'exercice aérobie permettait de réduire significativement les niveaux des marqueurs biologiques inflammatoires (incluant la CRP) chez des patients coronariens stables (Goldhammer et al. 2005). Une autre étude randomisée a montré qu'il existe un effet dose-réponse entre l'exercice et la réduction de l'adhésivité plaquettaire (Peschel et al. 2007). Dans cette étude, une certaine quantité d'exercice (volume et fréquence) est toutefois nécessaire pour influencer sur les paramètres inflammatoires. Enfin, dans une étude randomisée incluant 101 coronariens symptomatiques, Walther et al. (2008) ont comparé les effets de l'exercice et de l'angioplastie sur les paramètres inflammatoires. Après deux ans de suivi, l'exercice est associé à une réduction significative des niveaux de CRP et d'interleukine-6 alors qu'on n'observe aucun changement dans le groupe angioplastie. L'exercice réduit donc les biomarqueurs comme la CRP qui est associée au processus inflammatoire et à l'instabilité de la plaque athéromateuse (Wannamethee et al. 2002). De plus, l'exercice lutte contre les cytokines intervenant dans le processus d'athérogénèse, et l'adhésivité plaquettaire. Même une activité physique modérée permettrait une amélioration des capacités fibrinolytiques (Lee et Lip 2003). Ainsi l'exercice régulier améliore les paramètres de la fibrinolyse et baisse le fibrinogène circulant, qui, associés à l'action antiagrégante, réduit le risque de thrombose coronaire.

2.3.4 Exercice et système nerveux autonome

Dans la majorité des études, l'exercice modifie positivement l'équilibre sympatho-vagal et diminue la fréquence cardiaque de repos chez le coronarien avec fonction ventriculaire gauche altérée ou conservée (Malfatto et al. 1996; Mimura et al. 2005). On retrouve avec l'entraînement à l'effort une dominance relative du système para-sympathique associée à une diminution de la composante sympathique. En effet, l'exercice réduit l'hyperadrénergisme et améliore l'équilibre neurovégétatif, associé à une augmentation de la variabilité sinusale. Ces effets sur le système nerveux autonome (SNA) sont associés à un effet anti-arythmique chez le coronarien (Billman 2002). De plus ces effets anti-adrénergiques baissent les résistances artérielles périphériques ce qui induit donc une amélioration de la tension artérielle systolique et diastolique (Wood et al. 1998). Cet effet anti-arythmique pourrait expliquer en partie les bienfaits prépondérants de l'exercice sur les infarctus mortels (par rapport aux infarctus non mortels) en diminuant les risques d'arythmies malignes au moment de l'infarctus du myocarde. Enfin, l'exercice à long terme (>6 mois) diminue de 16% ($p < 0,01$) la dispersion de la repolarisation ventriculaire, marqueur d'instabilité électrique du myocarde, chez des patients coronariens avec syndrome métabolique (Guiraud et al. 2010).

2.3.5 Exercice et adaptations musculo-squelettiques

La capacité oxydative peut être mesurée en laboratoire sur des échantillons de muscle. La mesure de l'activité des enzymes oxydatives renseigne sur l'aptitude du muscle à réaliser des exercices de type aérobie.

Ferguson et al. (1982) ont étudié les effets de 6 mois d'entraînement, à raison de 3 fois par semaine, à une intensité correspondante à la fréquence cardiaque au seuil angineux, sur des patients coronariens ($n=29$). Ils ont réalisé des biopsies sur le muscle vaste latéral avant et après l'entraînement afin de mesurer la succinate déshydrogénase (SDH), enzyme mitochondriale du cycle de Krebs. Ils ont remarqué une augmentation de $1,75 \pm 0,24$ à $3,31 \pm 0,24$ ($p < 0,001$) de cette enzyme, traduisant une amélioration de la capacité oxydative, ainsi qu'une augmentation de la

surface des fibres de type I de $43,6 \pm 3,3$ à $54,4 \pm 3,3 \mu\text{m}^2 \cdot 10^2$ ($p < 0,05$) et de type II de $43,9 \pm 2,4$ à $57,2 \pm 5,1 \mu\text{m}^2 \cdot 10^2$ ($p < 0,01$). L'augmentation de la capacité oxydative du muscle explique la plus grande différence artério-veineuse en O_2 maximale observée à l'épreuve d'effort.

En 1996, Ades et al. (1996) ont étudié les modifications à long terme de la morphométrie des fibres musculaires lors d'un programme d'exercice intense aérobie chez des patients coronariens âgés (68 ± 5 ans). Le programme d'exercice débutait 8 ± 5 semaines après pontage ou IDM et consistait à maintenir 75-85% de la fréquence cardiaque maximale 3 heures par semaine. La différence artério-veineuse au pic de l'exercice était augmentée dans le groupe exercice après 3 mois ($11,6 \pm 8$ et $14,4 \pm 9 \text{ mL/L}$, $p < 0,005$) et 12 mois ($11,6 \pm 4$ et $14,6 \pm 6 \text{ mL/L}$, $p < 0,06$). Aucun changement n'était noté dans le groupe contrôle. Les analyses histochimiques du muscle squelettique ont montré une augmentation de 34% de la densité capillaire et de 23% de l'activité de la SDH après 3 mois d'exercice ($p < 0,02$). À un an, on observe une augmentation de 29% de la surface des fibres par rapport aux valeurs de départ ($p < 0,01$). Il est intéressant de noter que le facteur responsable de l'augmentation de l'aptitude physique était presque exclusivement relié aux adaptations périphériques du muscle squelettique étant donné qu'il n'y a pas eu d'amélioration du débit cardiaque chez ces patients coronariens âgés.

2.4 Exercice et contrôle des facteurs de risque

2.4.1 Effets sur l'hypertension artérielle

Dans une étude incluant 56 sujets, Duncan et al. (1985) ont montré que 16 semaines d'exercice aérobie permettaient de baisser la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD). Les bénéfices de l'exercice physique sur la pression artérielle sont directement liés au niveau de départ de la pression artérielle et de la concentration des catécholamines. Les sujets hypertendus ont baissé significativement leur PAS par rapport aux sujets normotendus (respectivement, 15,5 mmHg et 10,3 mmHg). Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude

de Nelson et al. (1986) montrant qu'une activité physique régulière d'intensité modérée diminue les chiffres tensionnels, probablement attribuable à la baisse des résistances vasculaires périphériques. Plus récemment, une méta-analyse de 54 essais randomisés (n=2419) a démontré une association évidente entre l'exercice et la pression artérielle (Whelton et al. 2002). L'entraînement aérobie permettrait de baisser significativement la PAS et PAD (respectivement 3,84 et 2,58 mmHg; $p < 0,001$) indépendamment de la perte de poids à la fois chez les patients hypertendus et chez les normotendus. La baisse de la PAS et PAD est plus marquée chez les hypertendus (respectivement 4,9 et 3,7 mmHg). Lorsque les essais cliniques sans supervision de l'exercice et/ou avec médicaments anti-hypertenseurs sont exclus, on retrouve des résultats similaires. Le degré de réduction de la pression artérielle ne diffère pas significativement entre les différents essais cliniques. Certaines études ont montré une baisse de la PAS entre 5 et 10 mmHg (Blair et al. 1984; Kelley 1999; Kokkinos et Papademetriou 2000; Paffenbarger et al. 1986 et 1983). Toutes ces études sont reprises par la méta-analyse de Pescatello et al. (2004) qui montre une baisse de la PAS et PAD chez le sujet hypertendu (respectivement 7,4 et 5,8 mmHg). Ainsi, l'activité physique associée à une prise en charge médicamenteuse optimale ne vient que compléter l'amélioration du profil tensionnel du patient. En revanche, elle prend toute sa place comme stratégie thérapeutique non-pharmacologique dans la prise en charge des sujets avec hypertension dite « limite supérieure » et dans sa capacité à maintenir les bénéfices acquis (Somers et al. 1991). Dans l'étude de Somers et al. (1991), le programme d'exercice a permis de baisser la PAS et PAD (respectivement, 9,7 et 6,8 mmHg) jusqu'à des valeurs normales. Cette étude a donc mis en évidence que la réponse de la pression artérielle à l'exercice est dépendante du maintien de l'exercice, étant donné que l'abstention de l'exercice est associée à un retour de la pression artérielle au niveau pre-exercice. Ainsi, pour ce type de sujets, les bénéfices de l'exercice sont irréfutables et l'exercice pourrait être proposée comme une alternative thérapeutique. Dans sa méta-analyse, Fagard (2006) a montré que 4 semaines d'exercice permet de diminuer de 20 % la rénine plasmatique, de 29% la noradrénaline et 7,1% les résistances vasculaires périphériques chez des sujets hypertendus, ce qui démontre

l'impact de l'exercice sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, un des mécanismes responsables de la baisse de la PAD et PAS. En post-exercice, on constate une baisse de la pression artérielle qui se prolonge sur plusieurs heures. Cette baisse est d'ailleurs plus prolongée lorsque l'entraînement est fractionné en plusieurs sessions (4×10 min: 50%VO₂max) plutôt que lorsque qu'il est effectué en une seule (40 min : 50%VO₂max) chez des sujets préhypertendus et hypertendus (p<0,02) (Padilla et al. 2005; Park et al. 2006 et 2008).

En résumé, la baisse de la pression artérielle peut être associée à une baisse de l'activité sympathique, une baisse des résistances vasculaires périphériques et une baisse du système rénine-angiotensine. La répétition de l'exercice de manière régulière induit donc une baisse à long terme de la PAS et de la PAD.

2.4.2 Effets sur les lipides

Un des intérêts principaux de la réadaptation cardiovasculaire est de pouvoir améliorer la dyslipidémie chez le patient coronarien (Verges et al. 1998). En effet, lorsque l'on compare un programme de réadaptation cardiovasculaire complet à un programme de prise en charge des facteurs de risque sans exercice sur deux mois, les bénéfices liés à l'exercice sont significativement supérieurs; baisse respective de 23% contre 13% du Cholestérol (p<0,001), de 28% contre 12% du LDL cholestérol (p<0,001), de 34% contre 13% du ratio LDL/HDL (p<0,01) et de 33% contre 21% des triglycérides (p=0,05) (Durstine et al. 2002). Il est bien reconnu que l'exercice induit des modifications sur les lipides et les lipoprotéines plasmatiques, c'est pourquoi il doit être ajouté aux thérapeutiques diététique et pharmacologique (Durstine et al. 2002).

À ce jour, il n'existe qu'une seule méta-analyse (n=490 hommes) qui s'est intéressée à l'effet de l'exercice sur les lipides en prévention secondaire (Tran et Brammel 1989). Cette étude rapporte une baisse significative de 23% du taux de triglycérides (p<0,01) et une augmentation de 10% du HDL-cholestérol (p<0,001), associées à une baisse non significative du Cholestérol total et du LDL-cholestérol.

En prévention primaire, l'étude multi-centrique HERITAGE (n=650) rapporte des résultats similaires (Katzmarzyk et al. 2001). Après 20 semaines d'entraînement, on note une augmentation significative du taux de HDL-cholestérol de 3,6%, accompagnée d'une amélioration de VO₂max (17,5%), mais sans effet sur le LDL-cholestérol et cholestérol total. La même année, une méta-analyse incluant 52 études (4700 sujets) a montré une réduction moyenne de 3,7 % du taux de triglycérides, de 5 % du LDL-Cholestérol et une augmentation moyenne de 4,6 % du HDL-Cholestérol après un programme d'exercice (>12 semaines) associé ou non à une diète (Leon et Sanchez 2001). En 2002, Kraus et al. (2002) ont mesuré dans une étude prospective randomisée, l'effet de la quantité et de l'intensité d'exercice sur le profil lipidique de sujets sédentaires en surpoids (n=111). Après 6 mois d'exercice, les lipoprotéines plasmatiques ont été modifiées de manière significative: augmentation du HDL-cholestérol (p<0,015) et diminution du LDL-cholestérol (p<0,02). Cette étude a montré que les améliorations sont liées à la quantité d'énergie dépensée et non pas à l'intensité d'effort ni à la perte de poids.

2.4.3 Effets sur le diabète

La prévalence de la maladie coronaire est élevée chez le diabétique, au point d'être la cause majeure de morbi-mortalité dans cette population (Pitteloud et al. 1998). Inversement, le sujet coronarien doit lui aussi prévenir les risques de diabète. Environ 20-40% sont diabétiques (Gorter et al. 2004; Kahn 1998). Parmi les patients coronariens du registre CASS, Nigam et al. (2006) ont identifié 33% de sujets porteurs du syndrome métabolique et 15,8% de diabétiques. La véritable prévalence du diabète et du syndrome métabolique dans cette cohorte semble être sous-estimée.

L'exercice joue un rôle important en prévention du diabète car il a des effets bénéfiques à la fois sur le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline. Ces bénéfices englobent une amélioration de la sensibilité à l'insuline avec une diminution de la production de glucose par le foie, une utilisation du glucose plus importante par les cellules musculaires par rapport aux cellules adipeuses ainsi qu'une diminution de l'obésité.

Effet de l'exercice sur la régulation glycémique et l'insulino-résistance : À cause de la diminution de la sensibilité à l'insuline, les patients prédisposés au diabète compensent en augmentant la sécrétion d'insuline pour que la glycémie reste stable. Le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire au détriment des acides gras libres alors qu'au niveau hépatique, il y a non freination de la néoglucogénèse. Tout cela concourt à terme à augmenter la glycémie et l'apparition du diabète. L'exercice peut améliorer ce phénomène en favorisant l'utilisation du glucose comme carburant ce qui améliore l'équilibre glycémique (Kelley et Goodpaster 2001). Cet impact de l'entraînement aérobie sur la régulation glycémique ne s'accompagnerait pas d'une augmentation du risque d'hypoglycémie (Boule et al. 2005).

Exercice et risque d'apparition du diabète : L'exercice pourrait diminuer de 50% à 3 ans le risque de devenir diabétique chez les patients prédisposés (Tuomilehto et al. 2001). De plus l'exercice a une action bénéfique sur l'ensemble des paramètres de l'insulino-résistance notamment le syndrome métabolique et l'adiposité abdominale. Il est important de souligner que l'effet protecteur de l'exercice est indépendant de l'âge, du sexe, du poids, de la durée du diabète, des limitations physiques et des comorbidités (Zinman et al. 1984).

Effets sur l'équilibre glycémique chez le diabétique : Une méta-analyse a montré que l'exercice physique entraîne une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,66 %, ce qui réduit significativement les complications au cours du diabète non insulino-dépendant (Gregg et al. 2003). Chez le sujet diabétique de type I, il semble que l'exercice permet un contrôle glycémique similaire avec des doses d'insuline plus faibles (Zinman et al. 1984). Mais l'exercice a moins d'impact que chez le sujet diabétique de type II. Toutefois, l'exercice a quand même des effets sur le bien-être, l'hypertension et les autres facteurs de risque, ainsi, les sujets diabétiques de type I doivent être encouragés à poursuivre l'entraînement, et peuvent tolérer des efforts intenses et de longue durée de type triathlon (Koivisto 1992).

L'exercice a donc des effets favorables sur tous les facteurs de risque majeurs: ↓ glycémie, ↓ risque de diabète, ↑ HDL-cholestérol, ↓TG, ↓PA (Tableau 2). Ces effets justifient particulièrement la recommandation de programmes basés sur l'exercice chez les sujets atteints d'un syndrome métabolique (≈ 30 % de la population) puisque ce syndrome associe au moins trois facteurs de risque, parmi lesquels l'obésité abdominale, le taux élevé de TG, l'HTA, un taux bas de HDL-cholestérol et une glycémie à jeun élevé. Notre équipe a d'ailleurs montré que l'exercice à long terme (>6 mois) réduisait la prévalence du syndrome métabolique de 22% et 25% chez des patients non-coronariens et coronariens (Gayda et al. 2008; Guiraud et al. 2010).

L'exercice a un impact majeur sur la réduction des principaux événements cardiovasculaires chez le patient coronarien. Cet effet s'explique par des effets physiologiques et cardiovasculaires et par un effet important sur les facteurs de risque. C'est pourquoi, les programmes d'exercice et les conseils d'une activité régulière constituent une recommandation essentielle chez le patient coronarien pour améliorer son pronostic vital et fonctionnel.

Tableau 2 – Tiré de Lore (2008). Études contrôlées et randomisées sur les effets de l'exercice physique chez des patients coronariens.

Référence	n	Protocole	Principaux résultats (actifs vs témoins)
Ueshima et al. 2005	53	Endurance, 2 à 3 fois par sem pdt 6 mois, intensité : 90% du seuil anaérobie.	↑ VO ₂ max = fraction d'éjection VG repos
Hung et al. 2004	18	Groupe « témoin » : cyclergomètre ou tapis roulant, 30 min 3 fois par sem, à 70-85% FCmax. Groupe « actif » : idem + musculation mb sup, mb inf. dos, 1 a 2 fois par sem, 8 à 10 répétitions à 55% 1 RM augmenté de 25% chaque sem.	Dans le 2 groupes : ↑ VO ₂ max ↑ test 6 min marche ↑ force musculaire mb inf. ↑ qualité de vie globale Groupe « actifs » : ↑ force musculaire mb sup. ↑ qualité de vie « sociale » et « physique »
Rognmo et al. 2004	21	Marche sur tapis roulant en entraînement intermittent, 3 fois par sem, pdt 10 semaines. Groupe « intense » 80-90% VO ₂ max, groupe « modéré » 50-60% VO ₂ max.	Dans les 2 groupes : ↑ VO ₂ max Groupe « intense » : + 17,9% Groupe « modéré » : + 7,9%
Tokmakidis et Volaklis, 2003	27	2 sessions d'endurance, 60-85% de FCmax, et 2 sessions de résistance (60% d'une RM) pdt 8 mois.	↑ force musculaire ↑ HDL-C ↑ Cholestérol total
Janick et al. 2002	32	Cyclo-ergomètre, 20 min trois fois par sem pdt 8 sem, intensité : groupe « actifs » à FC correspondant au seuil anaérobie, groupe témoins à 60% de cette FC.	Dans les 2 groupes : ↑ VO ₂ au seuil anaérobie ↑ puissance au seuil anaérobie Groupe « actifs » : ↑ dépense énergétique au seuil anaérobie
Brochu et al. 2000	82	Endurance pdt 3 mois.	↑ VO ₂ max ↑ HDL-C ↓ triglycéridémie
Stahle et al. 1999	101	Endurance, 50 min/j, 3 fois par sem pdt 3 mois. Suivi : 12 mois.	↑ Puissance maximale anaérobie ↑ condition physique ↑ qualité de vie
Takeda et al. 1996	21	Exercice supervisé : endurance (cyclergomètre, marche, course à pied, jeux de balle, danse), 60 min 1 à 2 fois par sem, intensité : FC correspondant au seuil « lactique ». Exercice à domicile : endurance, 15 à 60 min, 0 à 5 fois par sem ; intensité identique. Suivi : 36 mois.	↑ VO ₂ max ↓ pression artérielle diastolique ↓ poids corporel ↑ HDL-C ↓ LDL-C/ HDL-C

FC : fréquence cardiaque, = : pas de différence, VG : ventricule gauche, RM : répétition maximale. (Brochu et al. 2000; Hung et al. 2004; Rognmo et al. 2004; Stahle et al. 1999; Takeda et al. 1996; Tokmakidis and Volaklis 2003; Ueshima et al. 2005)

2.5 Pratiques actuelles

2.5.1 Prescription et supervision de l'exercice en prévention secondaire

Avant de prescrire un programme d'exercice individualisé, il est recommandé d'établir une stratification du risque (bilan diagnostique, bilan fonctionnel, bilan du risque évolutif), ce qui permet de déterminer le niveau de supervision des séances que ce soit en terme de moyens humains appropriés et expérimentés (cardiologue, infirmière, enseignant en activités physiques adaptés, kinésiologues, kinésithérapeutes) et en terme d'équipement (ECG, télémétrie, salle d'urgence...) (Thompson et al. 2003). La prescription de l'exercice nécessite de définir le mode d'exercice, son intensité, sa fréquence, sa durée et sa progression (Tableau 3).

Tableau 3 – Paramètres relatifs à la prescription de l'exercice

Paramètres	Exemples
Mode	Continu Intermittent
Intensité	% de VO ₂ max (ml/min/kg) % de VO ₂ pic (ml/min/kg) % de FCmax (b.min ⁻¹) % de FCréserve (b.min ⁻¹) % de PMA (en Watt) % de VMA (en km/h)
Fréquence	Nombre de répétitions (n) Nombre de séries (n) Nombre d'entraînement/semaine (n)
Durée ou volume	Distance (km) Temps (min, sec) Temps limite jusqu'à épuisement (min, sec)
Progression	Augmentation de l'intensité (ex : + 10W ou +10 b.min ⁻¹) Augmentation de la fréquence (ex : +1 session d'exercice/semaine) Augmentation du volume (ex : +10 min d'exercice)

PMA : puissance maximale aérobie; **VMA** : vitesse maximale aérobie

L'épreuve d'effort cardio-pulmonaire réalisée au préalable, permet l'évaluation de l'aptitude physique, la mesure de la perception de l'effort à l'aide de l'échelle de Borg (Borg 1982), le contrôle des réponses métaboliques et physiologiques, et le contrôle de la présence ou l'absence d'ischémie et/ou d'arythmies (Juneau et al. 1992). L'utilisation d'un protocole en rampe individualisé lors du test progressif est préférable pour fournir une meilleure estimation de l'aptitude physique exprimée en METs chez les patients cardiaques (Froelicher et Myers 2006; Myers et al. 1991). Une échocardiographie doit être réalisée pour évaluer la fonction ventriculaire et les anomalies valvulaires (Giannuzzi et al. 2003).

Il est recommandé de faire des activités de type aérobie mettant en jeu un grand volume musculaire tel que la marche, la course à pied, le vélo, la natation, durant 20 à 60 min / jour, 3-5 fois/semaine sous forme intermittente ou continue (Balady et al. 2007) et de préférence non-consécutivement (ACSM 1994). Chaque session d'exercice doit débuter par un échauffement d'au moins 10 min et doit se terminer par un retour au calme de même durée incluant des exercices d'étirement et de flexibilité (Balady et al. 2007). Ces deux périodes sont d'autant plus nécessaires pour les patients porteurs d'une maladie vasculaire périphérique (ACSM 1994). En prévention secondaire, la prescription d'exercice est fortement conditionnée par la stratification du risque (Pollock et al. 1998). Giannuzzi et al. (2003) recommandent pour les patients à bas risque le même volume d'activité physique que chez les sujets sains, c'est à dire 1000 kcal/semaine. Les patients à moyen ou haut risque ne doivent pas nécessairement atteindre la même quantité d'énergie dépensée par semaine, cela dépend de la charge métabolique qu'ils tolèrent avant l'apparition de signes ou symptômes anormaux.

2.5.2 Contrôle de l'intensité d'exercice

De manière générale, l'intensité d'exercice varie selon le degré de supervision disponible et le niveau de risque du patient (ACSM 1994). Pour les sujets cardiaques non-ischémiques, il est recommandé de s'entraîner à des intensités comprises entre 40% et 60% de VO_{2pic} (Fletcher et al. 2001). Cette méthode permet de bien contrôler la charge d'entraînement et les réponses

métaboliques du patient, en revanche, elle est difficilement applicable sur le terrain car elle nécessite l'utilisation d'un appareil de mesures des échanges gazeux. On peut donc utiliser la zone cible 50-80% de la capacité maximale définie comme le pic de puissance (en Watt) ou le pic de vitesse (en Km/h) atteint lors de l'épreuve d'effort (Balady et al. 2007). Il s'agit de la méthode de référence car elle permet un contrôle exact de la charge d'entraînement et elle est facilement applicable sur le terrain. En revanche, elle nécessite l'utilisation d'un ergomètre valide où la puissance affichée correspond à la puissance développée par le sujet. Lorsque la prescription de l'exercice est fondée sur cette méthode, la supervision de la séance doit quand même comprendre la mesure de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, notamment pour les sujets ischémiques. D'ailleurs, il est recommandé pour les sujets ischémiques de ne pas dépasser la fréquence cardiaque correspondante à 10 battements en dessous du seuil ischémique, déterminé par la fréquence cardiaque correspondant à l'apparition d'un sous-décalage du segment ST à l'ECG de 1,0 mm, avec un segment plat ou en pente descendante (Fletcher et al. 2001; Gibbons et al. 2003 et 1999). Cette méthode est simple et sécuritaire mais nécessite d'ajuster les puissances ou vitesses de travail tout au long de l'exercice.

La zone cible peut être aussi déterminée par 40-60% de la fréquence cardiaque de réserve :

$$[(FC_{\max} - FC_{\text{repos}}) \times (40 \text{ à } 60\%)] + FC_{\text{repos}} \quad (\text{Karvonen et Vuorimaa 1988}) \quad \text{Eq. 2}$$

Cette méthode est la plus utilisée en routine dans les centres de réadaptation car elle prend en compte la compétence chronotrope du myocarde ainsi que la fréquence cardiaque de repos. C'est un moyen simple de contrôle de l'intensité car cela demande peu de matériel (simple cardio-fréquence-mètre ou prise de pouls manuelle), et cela permet de rendre le patient autonome dans la gestion de l'effort et du risque. En revanche, les effets de certains médicaments (comme les bêta-bloquants) et le phénomène de dérive de la fréquence cardiaque peuvent induire une sous-estimation de la puissance d'effort. La dernière méthode consiste à prescrire l'intensité en fonction de la perception

de l'effort mesurée à l'aide de l'échelle de Borg (Borg 1982). La zone recommandée sur l'échelle de 6 (très léger) à 20 (maximum) est 12 à 14. Le niveau 14 correspond généralement au seuil ventilatoire (Tabet et al. 2008). L'échelle de Borg est un bon outil de mesure de l'effort notamment dans les conditions qui ne permettent pas la mesure de la fréquence cardiaque. En revanche, la perception de l'effort est assez subjective ce qui induit des différences inter-individuelles.

2.5.3 Place de l'exercice intermittent

En pratique courante dans les centres de réadaptation, les exercices utilisés sont de type continu. En 2007, l'American Heart Association a mis à jour ses recommandations en réadaptation cardiaque / prévention secondaire (Balady et al. 2007). Il est apparu pour la première fois que l'exercice de type aérobie pouvait se faire soit sous forme continue soit sous forme intermittente, définie par l'alternance de phases d'exercices avec des phases de récupération active ou passive. Cette mise à jour sur les modalités d'exercice coïncide avec la publication dans la revue scientifique « Circulation » de l'étude randomisée norvégienne portant sur la supériorité de l'exercice intermittent par rapport à l'exercice continu pour induire des bénéfices cardio-vasculaires chez les insuffisants cardiaques (Wisloff et al. 2007). Ainsi, cette étude a permis d'établir que l'exercice intermittent à haute intensité pouvait être une méthode sécuritaire et prometteuse pour le ré-entraînement des cardiaques. Malheureusement, les recommandations demeurent imprécises et ne nous donnent pas de détails sur les paramètres relatifs à la prescription de l'exercice intermittent (Tableau 3). Or, les combinaisons sont multiples et peuvent induire des réponses physiologiques parfois très différentes (Billat et al. 2001; Dupont et Berthoin 2004; Dupont et al. 2003). Si beaucoup d'équipes de réadaptation cardiaque ont développé leurs propres protocoles d'exercice intermittent, il manque encore des données permettant d'établir leur innocuité et leur efficacité chez les patients coronariens. L'étude de Wisloff et al. (2007) a renforcé l'idée de la nécessité d'optimiser un mode d'exercice intermittent pour répondre aux besoins des cliniciens. Si les bénéfices induits par l'exercice sur la morbi-mortalité sont indéniables chez les patients coronariens, les détails de la prescription de l'exercice intermittent nécessitent d'être développés.

3. Exercice intermittent à haute intensité

Par définition, le terme « intermittent » désigne ce qui s'arrête et qui reprend par intervalles (Dictionnaire le Petit Robert, 2002). L'exercice intermittent repose donc sur la répétition de périodes d'exercices intenses entrecoupées de périodes de repos ou de périodes d'exercices à « intensité modérée » (Fox et al. 1973). Dès le début du XX^{ème} siècle, les scandinaves pratiquaient le « fartlek » (ou jeux de vitesse), mode d'exercice qui consiste à varier les allures de course en fonction du relief géographique d'un milieu naturel. Les champions olympiques comme Paavo Nurmi et plus tard Emil Zatopek avaient bien compris l'intérêt de répéter à l'entraînement des courtes périodes d'exercice à haute intensité d'entrecoupées de périodes de récupération (Billat 2001). Dès les années 1930, le cardiologue allemand Hans Reindell codifie l'exercice intermittent dans le but de l'introduire dans les programmes de réadaptation cardiaque (Reindell et Roskamm 1959). Son ami Waldemar Gershler a transposé la méthode à la course à pieds. Les résultats spectaculaires qu'il a obtenu avec le champion allemand Rudolf Harbig, qui fut l'un des plus grands coureurs de 800 m de l'histoire, ont contribué à la notoriété de la méthode. Les premières études portant sur l'exercice intermittent à haute intensité datent des années 1960 (Astrand et al. 1960; Christensen 1960; Christensen et al. 1960). Depuis, l'apport des nouvelles technologies a permis de faire des avancées considérables dans notre connaissance théorique et pratique de ce mode particulier d'exercice (Billat et al. 2000a; Christmass et al. 1999a,b). Dans le domaine de la réadaptation, les travaux de Katharina Meyer chez le patient insuffisant cardiaque font figure de précurseurs (Meyer 2001; Meyer et al. 1990; Meyer et al. 1997; Meyer et al. 1996a). Les premiers travaux réalisés chez les patients coronariens sont beaucoup plus récents (Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005).

3.1 Les principes généraux de l'exercice intermittent

Comme l'a clairement démontré Christensen (1960), le principal intérêt de l'exercice intermittent réside dans la possibilité qu'il offre de maintenir un exercice d'intensité élevée beaucoup plus longtemps que s'il avait été réalisé sous forme continue. Ainsi, le temps cumulé d'un exercice réalisé à VO_2max pourra atteindre 15 à 20 minutes sous forme intermittente, alors qu'il n'est que de 4 à 6 minutes lorsque l'exercice est continu.

On distingue communément 3 catégories d'exercice par intervalles: les intervalles longs (3 à 15 min ; 85-90% VO_2max), les intervalles moyens (1 à 3 min ; 95-100% VO_2max), les intervalles courts (10s à 1 min ; 100-120% VO_2max) (Dupont et Bosquet 2007). Depuis peu, il existe une nouvelle forme d'exercice intermittent. Il s'agit de répéter des efforts de 30s à 250% du pic de VO_2 espacés de 4 min de récupération à 65% du pic de VO_2 (Gibala et al. 2006).

Saltin et al. (1976) ont été les premiers à caractériser l'exercice intermittent afin de pouvoir étudier et comparer les réponses physiologiques. Cette classification repose sur trois paramètres: le ratio, qui représente le rapport entre la durée d'effort et celle de récupération ; l'intensité moyenne, qui représente la moyenne de l'intensité d'effort et de celle de récupération ; l'amplitude, qui correspond à la différence entre l'intensité de l'exercice et l'intensité de récupération exprimée en pourcentage de l'intensité moyenne. Un exemple est donné pour deux exercices intermittents distincts dans le tableau 4.

Tableau 4 – Exemples de calculs avec les paramètres de Saltin pour deux modes d'exercices (A, B) intermittents différents (Saltin et al. 1976).

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

Compte tenu du nombre de paramètres à définir, les combinaisons sont multiples et ont une influence majeure sur la réponse physiologique, en particulier le travail total ou le temps passé à un niveau de consommation d'oxygène proche de VO_{2max} (Billat et Koralsztein 1996; Billat et al. 2000a,b et 2001; Dupont et al. 2002; Millet et al. 2001). Ces considérations sont développées à la section 3.2.3

3.2 Physiologie comparée de l'exercice intermittent et l'exercice continu: adaptations métaboliques et cardiovasculaires

3.2.1 Énergétique de l'exercice continu

L'endurance aérobie (à savoir la capacité de maintenir un pourcentage très élevée de VO_{2max} pour une durée déterminée) est associée à une combinaison de plusieurs facteurs, dont un pourcentage élevé de fibres musculaires de type I, la capacité à stocker de grandes quantités de glycogène dans le muscle et / ou dans le foie, la capacité à épargner les réserves glucidiques en favorisant les réserves d'acides gras comme substrats énergétiques, et la capacité à dissiper efficacement la chaleur (Foster et al. 1978). L'endurance aérobie est indépendante de VO_{2max} et du

cout énergétique car deux athlètes avec un VO_2max similaire ne sont pas nécessairement en mesure de maintenir le même pourcentage de VO_2max pour la même durée (Bosquet et al. 2002).

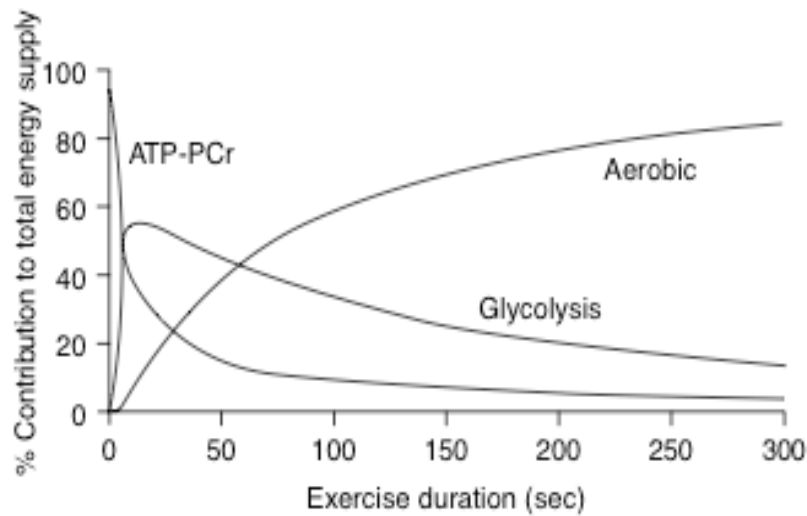


Figure 2 – Tirée de Gustin (2001). Évolution des voies métaboliques en pourcentage de la contribution totale lors d'un exercice d'intensité maximale. **ATP-PCr** : Adenosine Tri Phosphate – Phosphocréatine.

La source d'énergie immédiate provient de l'hydrolyse de l'adenosine tri-phosphate (ATP). Comme l'ATP existe en faible concentration dans le muscle, et que les mécanismes de régulation interviennent pour prévenir sa complète dégradation, les voies métaboliques permettent de régénérer l'ATP pour continuer la contraction musculaire (Figure 2). Ces trois processus étroitement liés fonctionnent ensemble pour satisfaire les besoins en énergie du muscle. La première voie métabolique consiste à la dégradation de la phosphocréatine (PCr), qui, avec l'ATP stockée dans la cellule fournit l'énergie immédiate dans les phases initiales de l'exercice intense ou explosif. La deuxième voie métabolique consiste à dégrader, grâce aux enzymes glycolytiques, les hydrates de carbone (stockés principalement sous forme de glycogène musculaire) en acide pyruvique. En absence d'oxygène, l'acide pyruvique est converti en acide lactique par la glycolyse. La troisième voie, le métabolisme oxydatif, implique la combustion de glucides et de lipides (protéines dans certaines circonstances) en présence d'oxygène (Gustin 2001).

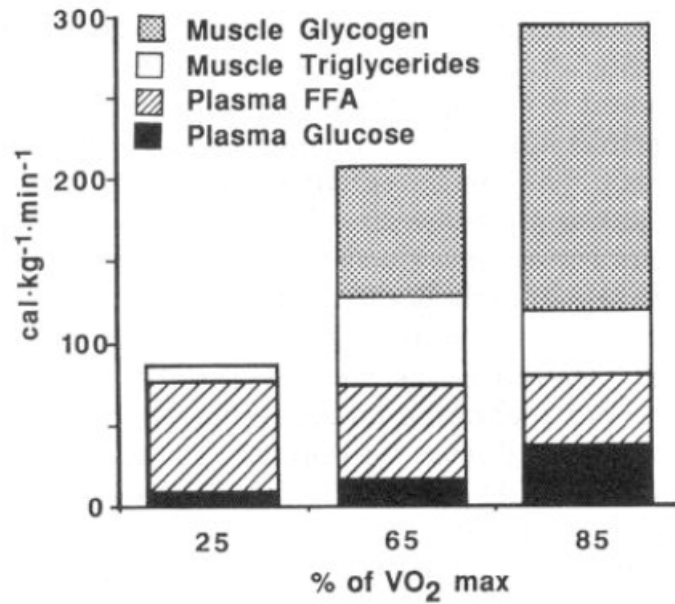


Figure 3 – Tirée de Romijn et al. (1993) Contribution du glucose et des acides gras libres plasmatiques et contribution des réserves de triglycérides et glycogène musculaire après 30 min d'exercice, exprimée en fonction de l'intensité d'exercice. Le montant total de calories (Cal) disponible à partir du plasma ne change pas par rapport à l'intensité d'exercice. **FFA** : acides gras libres (Romijn et al. 1993).

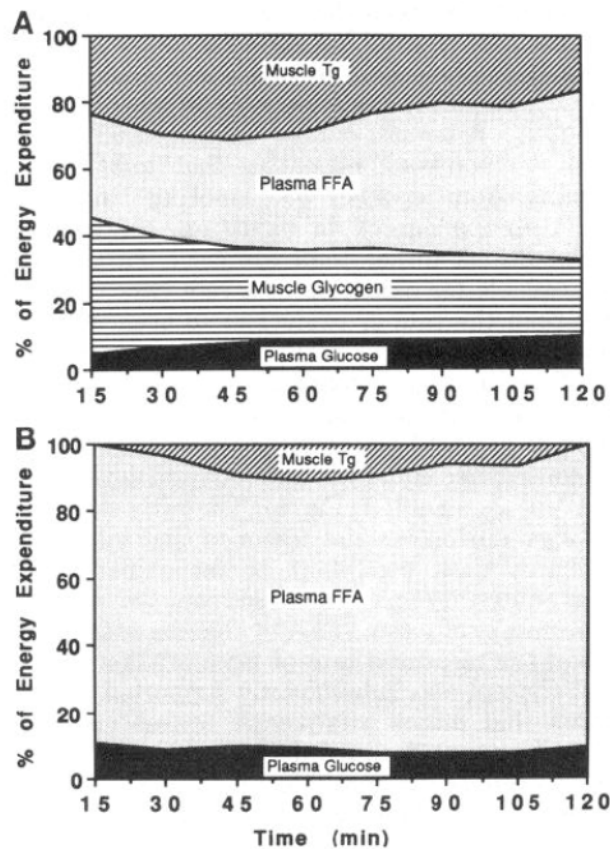


Figure 4 – Tirée de Romijn et al. (1993). Contribution des substrats endogènes (dans le sang et dans le muscle) à la production d'énergie lors d'un effort de 120 min à (B) 25% VO₂ max et (A) 65% VO₂ max. **Tg** : Triglycérides ; **FFA** : acides gras libres (Romijn et al. 1993)

Romijn et al. (1993) ont étudié les régulations endogènes du métabolisme du glucose et des lipides en relation avec l'intensité d'exercice (25, 65, et 85% de VO_2max). Comme démontré dans la figure 3, la captation du glucose plasmatique par les tissus et l'oxydation du glycogène musculaire ont augmenté avec l'intensité d'exercice. En revanche, la lipolyse a été stimulée à son maximum à la plus faible intensité de l'exercice, et la libération d'acides gras libres dans le sang diminue avec l'intensité d'exercice. La dégradation des triglycérides musculaires a été stimulée uniquement à des intensités plus élevées (65% de VO_2max). Pendant 2 h d'exercice à 65% de VO_2max , l'oxydation des substrats d'origine plasmatique a augmenté progressivement au fil du temps, alors que le glycogène musculaire et l'oxydation des triglycérides ont diminué (Figure 4). Tandis que la disponibilité des glucides est directement réglementée par rapport à l'intensité d'exercice, Romijn et al. (1993) concluent que la régulation du métabolisme lipidique semble être plus complexe.

Ainsi, l'oxydation des lipides occupe une place de plus en plus importante dans la production d'énergie avec l'augmentation de la durée de l'effort. Elle permet notamment de ménager les réserves de glycogène hépatique et de glycogène musculaire, pour maintenir la glycémie et pour entretenir le « feu métabolique » dans la mitochondrie.

3.2.2 Énergétique de l'exercice intermittent

Les efforts courts et intenses tels qu'on les retrouve dans l'exercice intermittent à haute intensité nécessitent une très grande quantité d'énergie qui doit être livrée de manière quasi instantanée. Les stocks d'ATP du muscle étant limités, ils sont continuellement renouvelés par une série de réactions métaboliques. La consommation d'ATP par la contraction musculaire (pompes Na/K du sarcolemme, filaments d'actine et de myosine et la pompe calcique du réticulum endoplasmique) est alimentée de manière instantanée par la phosphorylcréatine. Cette dernière a toutefois des réserves limitées également et permet de soutenir à elle seule un effort maximal de quelques secondes seulement (<7s). La chute du potentiel phosphate engendrée par la consommation d'ATP active une série de réactions (glycolyse, respiration mitochondriale) qui permettront de resynthétiser l'ATP et la phosphorylcréatine. La glycolyse et la respiration

mitochondriale ne permettent pas de fournir un débit assez important d'ATP pour maintenir l'intensité de l'effort et l'ATP chute rapidement (Figure 2) (Gastin 2001) La répétition d'efforts entrecoupés de pauses permet à la glycolyse et la respiration mitochondriale, fournissant un débit d'ATP moindre que la phosphorylcréatine, d'emplir progressivement les stocks d'ATP et de phosphorylcréatine du muscle. Plus la pause est longue et l'intensité est faible, plus l'effort pourra être soutenu à une intensité élevée en partie parce que les stocks d'énergie à haut débit pourront alimenter la contraction musculaire. La resynthèse de la phosphorylcréatine ne peut se faire qu'en période de récupération contrairement à l'ATP qui se renouvelle au cours de l'effort. La phase de récupération permet de re-synthétiser les stocks de phosphagènes et ré-oxygéner la myoglobine et l'hémoglobine. Cette resynthèse se fait principalement avec le métabolisme anaérobie au début de l'exercice et la contribution du métabolisme aérobie augmente au fur et à mesure des répétitions. Ce qui prouve une inhibition progressive de la glycolyse lors d'un exercice intermittent (Parolin et al. 1999). Gaitanos et al. (1993) ont étudié l'impact de 10 sprints sur ergocycle de 6 s à intensité maximale séparés par 30 s de récupération sur le métabolisme musculaire. Ils ont fait des biopsies avant et après le premier sprint ainsi qu'après le dernier. Ils ont remarqué que l'énergie requise pour le premier sprint venait de contribution égale entre la dégradation de la phosphorylcréatine et de la glycolyse anaérobie. En revanche lors du 10^{ème} sprint, il n'y avait aucun changement sur la concentration de lactate malgré une réduction de 73% de la puissance moyenne développée par rapport au premier sprint. La glycolyse a représenté pour le 1^{er} et 10^{ème} sprint, respectivement 44% et 16% de la provision totale d'ATP (Figure 5). De plus, la contribution à la production totale de la glycolyse anaérobie ATP au cours du dixième sprint a été estimée à zéro chez quatre sujets (n = 7). Face à la diminution de la glycolyse anaérobie pour produire de l'ATP, les auteurs suggèrent que l'énergie requise pour développer la puissance du dernier sprint provient du métabolisme aérobie.

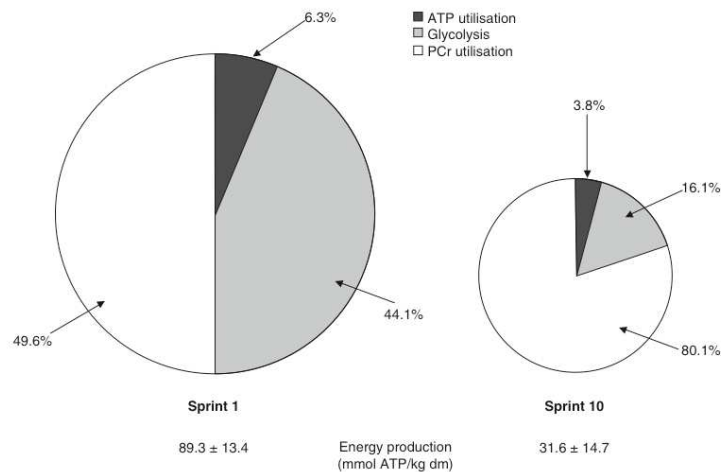


Figure 5 – Tirée de Glaister et al. (1993). Production d'ATP pendant le 1^{er} et le 10^{ème} sprint de 10 sprints maximaux de 6 secondes espacés par 30 secondes de récupération passive (d'après les résultats de Gaitanos et al. 1993).

3.2.3 Effet de la manipulation des paramètres d'un exercice intermittent sur la performance

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'amélioration de $VO_2\text{max}$ induite par l'entraînement est corrélée au temps passé à un haut niveau de VO_2 au cours de chaque séance d'exercice (Billat et al. 2000b). Il est donc commun de quantifier ce paramètre pour décrire la réponse physiologique à différents protocoles d'exercice intermittent. Comme nous pouvons le constater dans le tableau 5 (qui récapitule les résultats des principales études qui ont été réalisées à ce jour), décrire un exercice intermittent au moyen d'un seul paramètre n'est pas suffisant, puisque la réponse physiologique peut être diamétralement opposée selon la valeur des autres paramètres. Si nous prenons l'exemple de l'intensité moyenne, nous remarquons que le temps limite d'exercice jusqu'à épuisement (T_{lim}) à 85% de VO_{2pic} varie de 7,2 à 14,5 minutes. Cette hétérogénéité s'explique en particulier par des différences importantes d'amplitude, qui varie de 12 à 60%. Si l'intensité moyenne n'est pas un paramètre suffisant pour quantifier la charge d'exercice, elle devient plus pertinente lorsqu'on prescrit des exercices avec la même amplitude (récupération passive) car elle est en relation inverse avec la performance (Dupont et al. 2002). Elle conserve également toute sa pertinence quand le ratio est la seule variable à être manipulée. En diminuant le

temps de récupération, on augmente l'intensité moyenne d'exercice, ce qui augmente la dépense énergétique (Rozenek et al. 2007).

Tableau 5 – Temps limite d'exercice jusqu'à épuisement (Tlim) et temps passé à VO₂max (TVO₂max), au-dessus de 95% (T95VO₂max) et au-dessus de 90% (T90VO₂max) suivant plusieurs combinaisons d'exercices intermittents (Ratio 1:1 pour tous les Tlim. NC : non communiqué).

Références	Année	Phase Exercice	Phase récupération	Intensité moyenne (% VMA ou PMA)	Amplitude (%)	Tlim (min)	TVO ₂ max (min)		
Billat et al.	1996	2min à 100%	2 min à 60%	80	50	10,1	NC		
Billat et al.	2000	30s à 100%	30s à 50%	75	67	7,9	1,8		
Billat et al.	2001	15s à 90%	15s à 80%	85	11,8	14,4	14,3		
		15s à 100%	15s à 70 %	85	35,3	14,5	14,5		
		15s à 110%	15s à 60%	85	58,8	7,4	7,4		
							T95%VO₂max	T90%VO₂max	
Dupont et al.	2002	15s à 110%	15s à 0%	55	200	11,6	2	6,4	
		15s à 120%	15s à 0%	60	200	5,7	3,3	5,4	
		15s à 130%	15s à 0%	65	200	2,9	0,8	2,2	
		15s à 140%	15s à 0%	70	200	1,7	0,8	1,3	
Dupont et al.	2004	15s à 120%	15s à 0%	60	200	12,4	3,1	5,3	
		15s à 120%	15s à 50%	85	82	7,4	3	4,7	
Thevenet et al.	2007	30s à 105%	30s à 0%	52,5	200	35,75	5,2	9,1	
		30s à 105%	30s à 50%	77,5	104	17,8	7,6	12	

On remarque que le type de récupération a un impact majeur sur la performance. En effet, la récupération passive permet de faire plus de répétitions chez le sujet jeune ou entraîné en endurance (Dupont et al. 2003; Thevenet et al. 2007). Pour expliquer cela, les auteurs indiquent que l'intensité moyenne et la dépense énergétique moyenne sont plus basses, ce qui favorise un Tlim plus long. Lorsqu'on compare deux Tlim de 30s/30s à 105%, l'un en récupération à 50% et l'autre en récupération passive, on obtient respectivement, 17 et 35 min.

3.2.4 Effet de la manipulation des paramètres d'un exercice intermittent sur le temps passé à un haut niveau de consommation d'oxygène

Plusieurs méthodes existent pour calculer le temps passé à ou proche de VO_2max . Billat et al. (2001, 2000b) utilisent la somme des valeurs au-dessus de VO_2max moins 2,1 ml/min/kg. La méthode utilisée par Dupont et al. (2002) puis par les mêmes auteurs dans les études qui ont succédé, correspond à la somme des valeurs supérieures à 95% de VO_2max déterminée lors du test d'effort maximal.

On retrouve des valeurs de temps passé à VO_2max (TVO_2max) très importantes de l'ordre de 14 min pour des exercices intermittents de type 15s/15s de faible amplitude. Il ne s'agit pas de véritables efforts fractionnés tant l'amplitude est faible. Les exigences de ce type d'effort se rapprochent des efforts continus à 85-90% de la VMA. En revanche, il est intéressant de comparer les résultats des répétitions d'exercice de 15s à 110% (mode A) ou à 120% (mode B) alternées par des phases de 15s en récupération passive (Dupont et al. 2002). Le mode A permet une performance deux fois supérieure au mode B lors du temps limite d'exercice en présentant une intensité moyenne faiblement inférieure (respectivement 55% contre 60%). Or, le mode B offre la possibilité de passer plus de temps proche de VO_2max que le mode A (respectivement, 3,3 min contre 2 min).

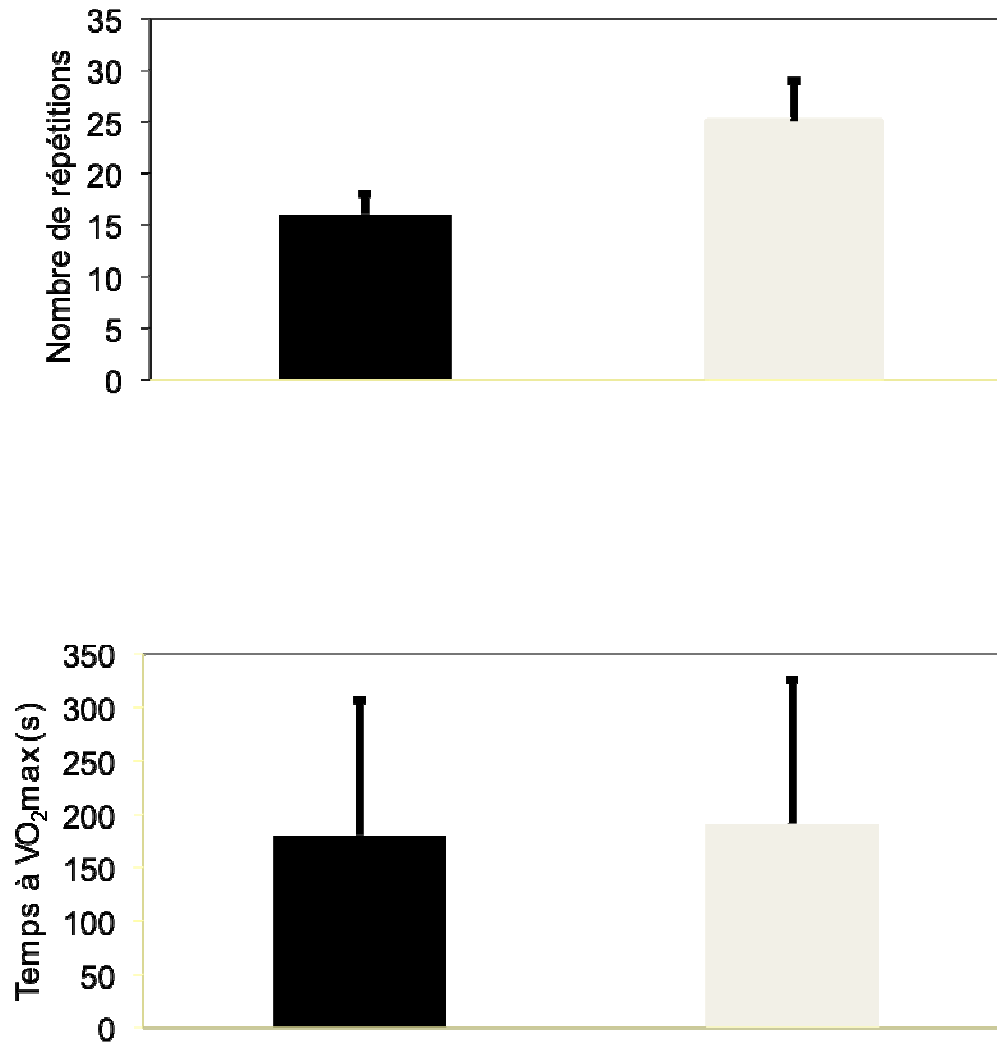


Figure 6 – Nombre de répétitions et temps passé proche de VO₂max lors d'un temps limite d'exercice sous forme intermittente avec alternance des phases de 15s d'exercice à 120% de la VMA avec des phases de 15s en récupération active (50% de la VMA ; noir) ou passive (gris) (Dupont et al. 2003).

Dupont et al. (2003) ont étudié les effets du type de récupération lors d'un temps limite d'exercice intermittent (Figure 6). Ils ont remarqué que la récupération passive permettait de faire un plus grand nombre de répétitions que la récupération active ($p < 0,001$) ce qui entraîne un temps passé proche de $VO_2\text{max}$ identique. En revanche, on se doute bien que pour une durée d'effort identique, le mode récupération active doit plus stimuler $VO_2\text{max}$ que le mode récupération passive. Les courbes individuelles de la figure 7 illustrent les résultats de Dupont et al. (2003). On observe la même tendance, à savoir que pour deux séances d'exercice intermittent identiques (en terme de ratio et intensité d'exercice), le type de récupération a un impact majeur sur le temps limite d'exercice mais pas sur le temps passé proche de $VO_2\text{max}$ (en condition de temps limite d'exercice).

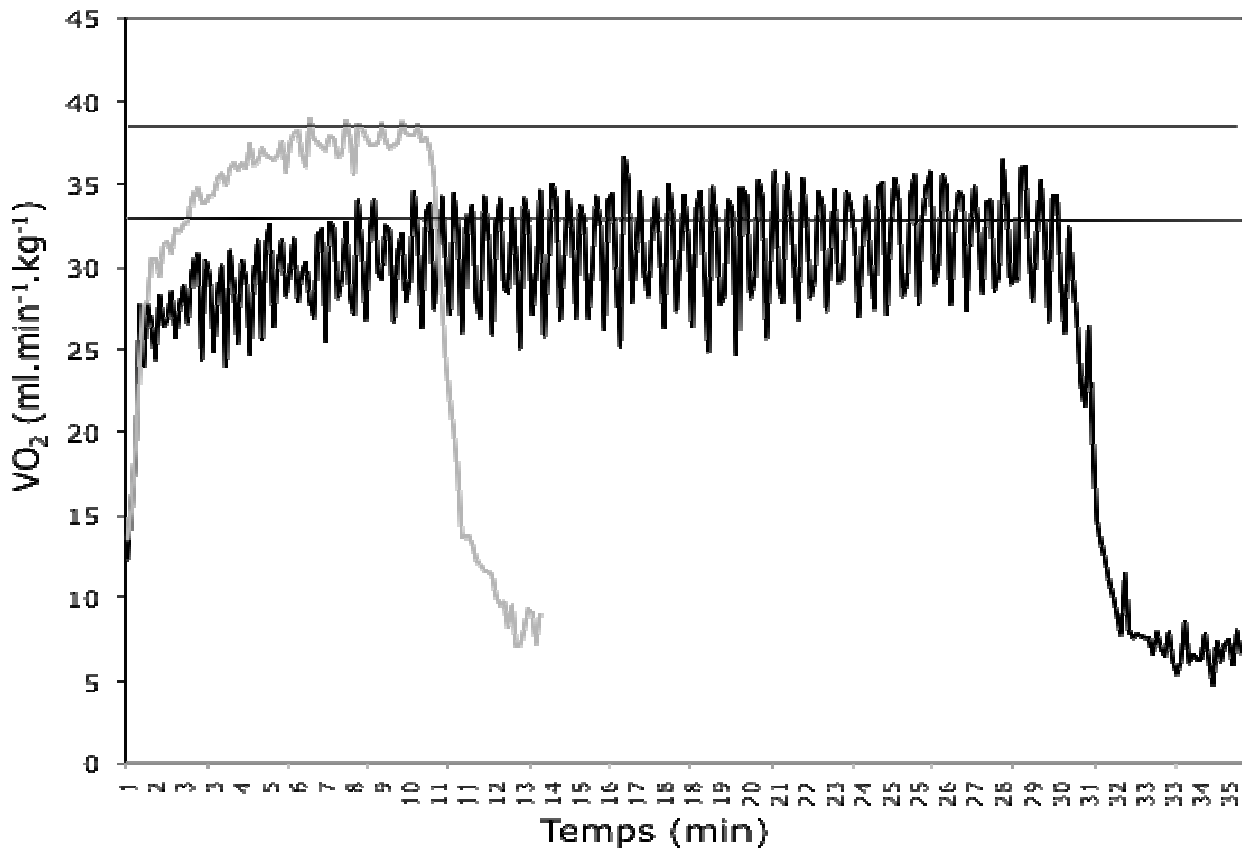


Figure 7 – Cinétiques de VO_2 pour un même sujet lors de deux temps limites en mode intermittent de 15s à 100% de la PMA, en récupération active (50 % de la PMA ; courbe grise) et récupération passive (courbe noire). Les deux lignes horizontales délimitent la zone 90-100% de VO_{2max} . La récupération active permet de passer beaucoup de temps au-dessus de 90 et 95% de VO_{2max} avec une courte durée d'exercice, tandis que la récupération passive permet une plus grande durée d'effort pour un temps passé au dessus de 90 et 95% de VO_{2max} identique.

3.2.5. Mécanismes sous jacents

L'intensité d'exercice la plus utilisée pendant la phase de récupération active est 50% de VO_{2pic} , car elle est supposée représenter l'intensité qui permet une diminution optimale de la lactatémie. Encore faut-il trouver une relation entre l'élimination du lactate et la fatigue dans ce type d'effort (Baldari et al. 2005). Il est en effet clairement démontré que la lactatémie à la fin de la phase de récupération qui suit un effort intense n'a aucune incidence sur la performance lors de l'effort qui suit (Franchini et al. 2003). L'explication est certainement ailleurs. Certains auteurs ont mis en relation la baisse du pH avec la fatigue. L'acidose métabolique serait liée à une réduction de la performance lors d'un exercice intense sur ergomètre. La baisse du pH pourrait altérer la contraction musculaire. En tenant compte du lien des ions H^+ et $[HCO_3^-]$, Thevenet et al. (2007) ont tenté d'expliquer l'impact du type de récupération sur la performance. Les valeurs de pH et $[HCO_3^-]$ étaient plus hautes à la fin de la session en mode récupération passive ce qui expliquerait une meilleure performance. Or, d'après Peronnet et Aguilaniu (2006), la baisse du pH a une incidence très faible sur la diminution de la performance.

Ainsi, on pourrait simplement imaginer qu'en récupération passive, le sujet se fatigue moins car il ne travaille pas, ce qui permet au muscle de se ré-oxygéner afin de régénérer les stocks de phosphorylcréatine.

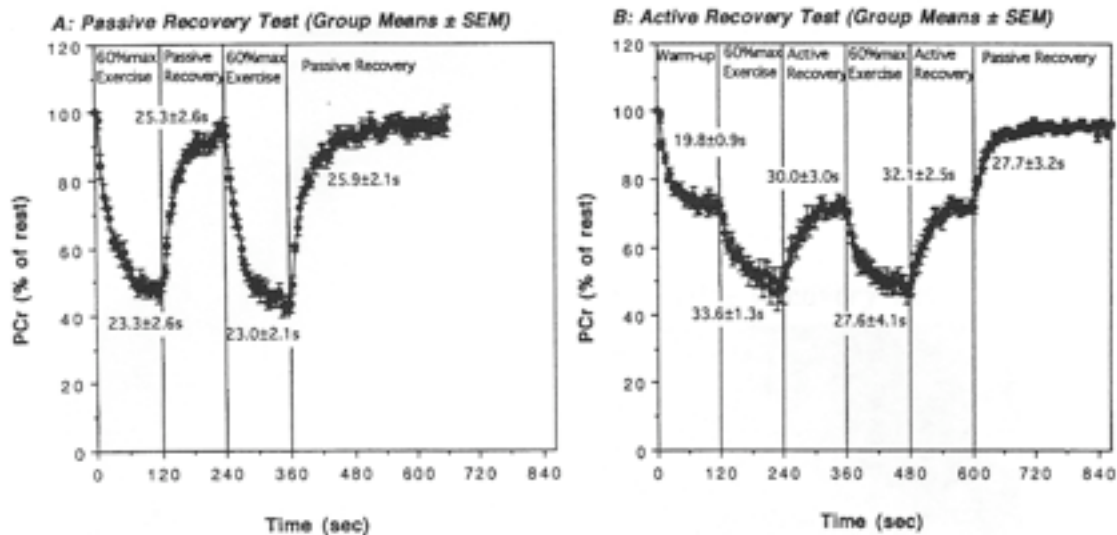


Figure 8 – Tirée de Yoshida et al. (1996). Variations de la PCr lors d'un exercice intermittent avec récupération passive (A) et active (B).

L'étude de Yoshida et al. (1996) montre en effet que la déplétion de la phosphorylcréatine pendant la phase d'exercice est rapide, mais que la récupération passive permet de régénérer 80% des stocks en quelques secondes. Il reste donc à vérifier si les variations de l'oxyhémoglobine (HbO_2) sont liées au type de récupération afin de valider l'hypothèse selon laquelle les stocks de phosphorylcréatine se refont plus rapidement grâce à une meilleure oxygénation des tissus musculaires.

Comme nous pouvons le constater à la figure 9, la diminution plus lente de HbO_2 lors de l'exercice intermittent avec récupération passive prouve que ce type de récupération permet une plus grande ré-oxygénation de la myoglobine et donc une plus grande resynthèse de la phosphorylcréatine.

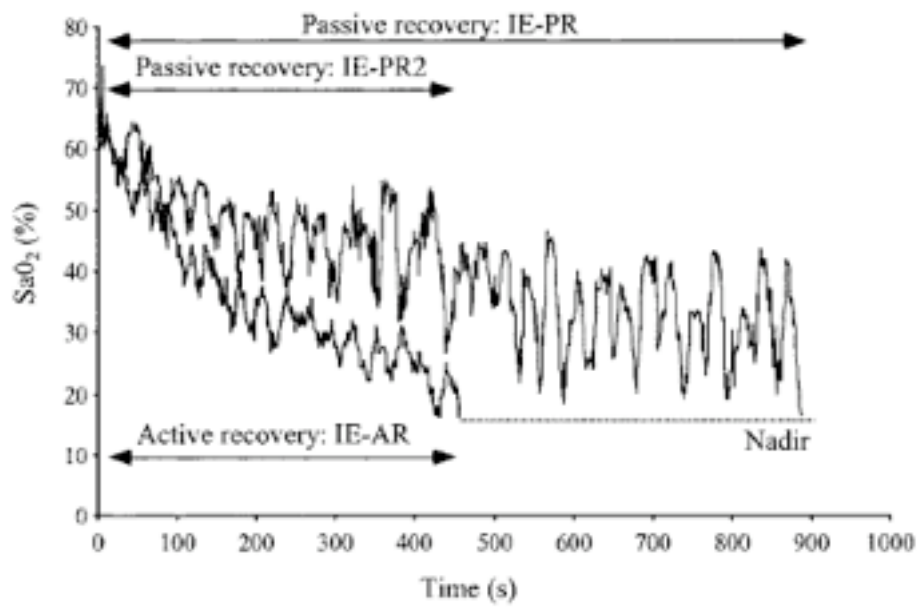


Figure 9 – Tirée de Dupont et al. (2004). Variations de HbO₂ au cours de deux entraînements intermittents type 15/15 (Tlim) avec récupération active (40%) et passive.

3.3 Adaptations métaboliques et cardiovasculaires à l'exercice chronique

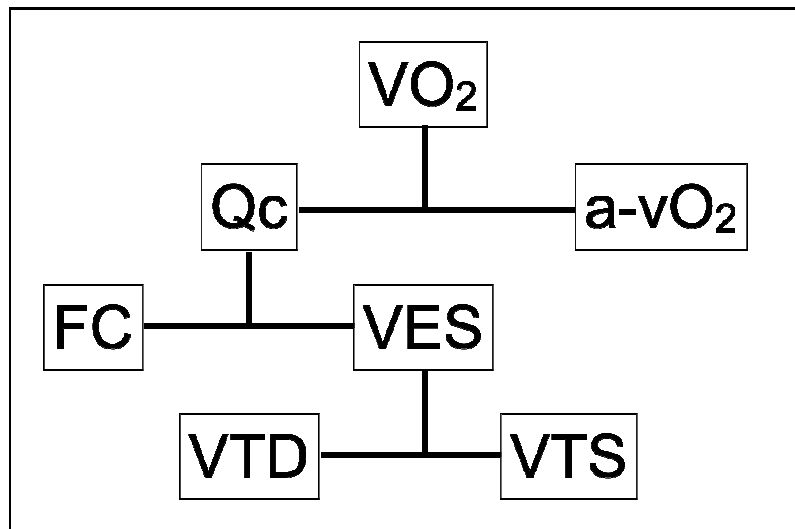


Figure 10 – Illustration graphique des déterminants de VO_2 . Q_c : débit cardiaque, $a-vO_2$: différence artério-veineuse en O_2 , FC : fréquence cardiaque, VES : volume d'éjection systolique, VTD : volume télédiastolique, VTS : volume télésystolique. La consommation d'oxygène dépend des adaptations centrales avec les volumes sanguins (VTD et VTS) et la compétence chronotrope (FC) et des adaptations périphériques avec la capacité des tissus à utiliser l'oxygène ($a-vO_2$).

3.3.1 Exercice continu

Les études s'accordent à dire que l'on peut attribuer l'amélioration des capacités physiques à l'augmentation de la capacité à livrer de l' O_2 à l'organisme (adaptations centrales) couplée à une meilleure utilisation de ce dernier (adaptations périphériques). La grandeur de ces adaptations dépend de la durée, de l'intensité et de la fréquence à laquelle sont effectués les exercices, ainsi que du niveau initial, de l'âge et du potentiel génétique du sujet (Werner et al. 2003). Après un programme d'entraînement, on retrouve un plus grand débit cardiaque (par augmentation du volume d'éjection systolique, VES) et une augmentation des débits sanguins musculaires et cutanés durant l'exercice. Même si ces adaptations peuvent survenir rapidement dans certains cas, les sujets non entraînés doivent persister 15 jours à 1 mois à raison de 3 à 5 entraînements hebdomadaires pour voir apparaître une augmentation significative de VO_{2max} (Hickson et Rosenkoetter 1981). Après un programme d'entraînement en endurance, on remarque une réduction de l'utilisation du glucose et du glycogène musculaire ainsi qu'une concentration de lactate sanguin inférieure à même charge

de travail absolue (Green et al. 1989). Ainsi, l'exercice de type continu induit une augmentation, du débit sanguin, de la diffusion et extraction de l'O₂ et du métabolisme des lipides dans les muscles qui travaillent. Mais les sujets entraînés et non-entraînés ne présentent pas les mêmes réponses au travail continu. Le sujet entraîné peut augmenter VO₂max mais cela va lui prendre beaucoup plus de temps que le sujet sédentaire, même en doublant le volume d'entraînement. Si l'entraînement continu ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de VO₂max (selon le niveau initial), il a un impact évident sur le coût énergétique de la course. La figure 11 montre la baisse du coût énergétique pour une même intensité de travail après entraînement).

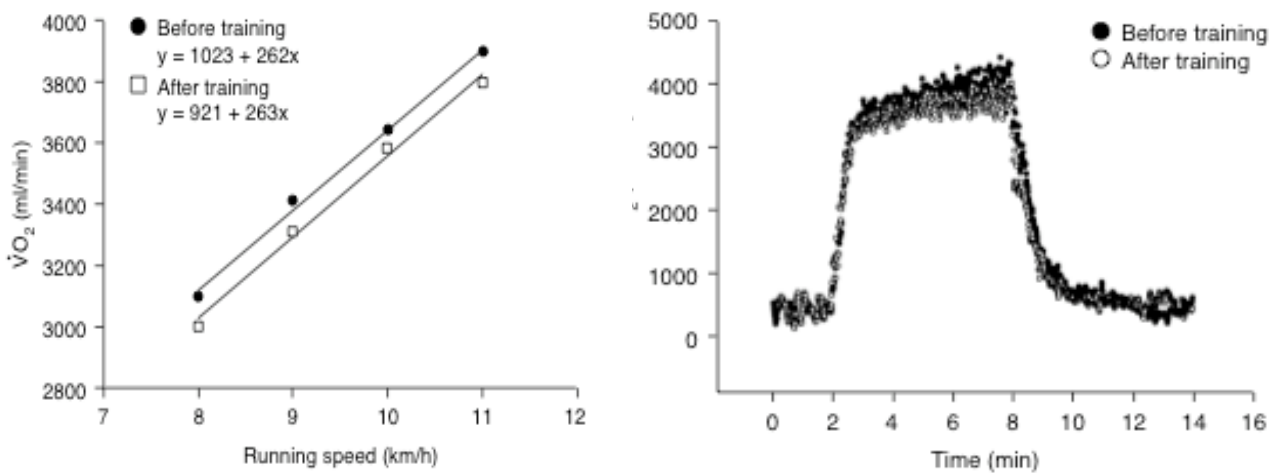


Figure 11 – Tirée de Jones et Carter (2000). Valeurs sous-maximales de VO₂ lors d'un test à charge constante (à gauche) et lors d'un test incrémenté (à droite) avant et après six semaines d'entraînement en endurance.

L'amélioration de VO₂max est proportionnelle au niveau initial des sujets. On s'attend à trouver des améliorations bien plus importantes chez le sujet peu entraîné que chez le sportif en endurance. Globalement, on retrouve des augmentations de 5 à 20% après 3 à 9 semaines d'entraînement (Gibbons et al. 1983; Weston et al. 1999). L'hypervolémie induite par l'exercice est l'adaptation la plus rapide que l'on retrouve (Green et al. 1989 et 1991). Elle influence directement le volume d'éjection systolique et permet grâce à la loi Franck-Starling et à un meilleur remplissage des ventricules, une meilleure contractilité du myocarde. Ainsi, l'exercice continu a un impact majeur sur les adaptations centrales.

3.3.2 Exercice intermittent

On retrouve sensiblement les mêmes adaptations centrales qu'à l'exercice continu. L'exercice intermittent augmente le volume d'éjection systolique et le volume plasmatique qui sont les principaux responsables de la stabilité cardiovasculaire durant l'exercice (Rotstein et al. 1998). L'exercice intermittent induit plus d'adaptations périphériques que l'exercice continu car ce genre d'adaptations surviennent à des intensités supérieures à 85% de $VO_2\text{max}$. Ces adaptations sont énumérées dans le tableau 6.

Par contre, en combinant adaptations périphériques et centrales, on a des améliorations de $VO_2\text{max}$. On sait que deux sujets entraînés en endurance ayant le même $VO_2\text{max}$ n'auront pas forcément la même performance sur une distance ou une vitesse donnée. Outre le rendement mécanique, les physiologistes pensent que la capacité anaérobie contribue activement à la performance en endurance (Medbo et al. 1988). Tabata et al. (1996) ont montré que 6 semaines d'entraînement intermittent à des intensités supra-maximales (170% de $VO_2\text{max}$) améliorent $VO_2\text{max}$ et la capacité anaérobie chez des sujets modérément entraînés, respectivement 15 et 28% ($p < 0,05$) d'où l'intérêt d'utiliser l'entraînement intermittent pour améliorer la capacité anaérobie (Tabata et al. 1996).

Chez des sujets entraînés en endurance sous forme intermittente, il semblerait que l'amélioration des performances vient plus des adaptations périphériques que centrales (Laursen et al. 2005). Ces auteurs ont étudié ($n=38$) l'influence de 3 types d'entraînements intermittents sur plusieurs paramètres: les deux seuils ventilatoires, la capacité anaérobie et le volume plasmatique. Les cyclistes étaient répartis en 4 groupes (3 intermittents et 1 groupe contrôle) et ont complété 8 sessions d'exercice en moins de 4 semaines. Cette étude a montré que les 3 groupes intermittents ont augmenté significativement leur endurance aérobie, leur capacité anaérobie et leur performance sur 40 km, sans changement du volume plasmatique de repos.

Une des spécificités 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 équivalentes ou supérieures (Talanian et al. 2007). En comparaison à l'exercice continu, l'exercice intermittent

induit par exemple une plus grande oxydation des lipides (Essen 1978; Essen et Kaijser 1978). Ces auteurs ont comparé une heure d'exercice continu à 50% de VO_2 max avec une heure d'exercice intermittent de type 15s/15s à 100% de la PMA avec récupération passive. Ils ont remarqué que les lipides étaient plus utilisés que le glycogène avec l'entraînement intermittent. Dans une autre étude, Billat (2001) a montré que la répétition de phases de 4 min à 100% de VO_2 max stimule plus la capacité oxydative des fibres de type II ($p < 0,05$) qu'un exercice continu de même durée et d'intensité moyenne.

Tableau 6 – Adaptations périphériques suites à plusieurs semaines d'exercices intermittents

Références	Année	Adaptations périphériques
Parra et al.	2000	↑ production d'ATP par la glycolyse
Wheston et al.	1997	↑ capacité du muscle à tamponner les ions H ⁺
Laursen et al.	2002	↓RER pour des intensités sous maximales
Billat et al.	2001	↑ recharge des stocks de myoglobine en phase de récupération ↑ de la densité capillaire ↑ expression des fibres de type I

3.4 Effets comparés de l'entraînement continu par rapport à l'entraînement intermittent sur l'amélioration de VO₂max

En 1991, Helgerud et al. (2001) ont comparé les effets d'un programme d'entraînement intermittent par rapport à un entraînement continu chez des joueurs de football. Seuls les joueurs entraînés avec le programme d'entraînement intermittent (4x4 min à 90% de FCmax, 2/semaine pendant 8 semaines) ont augmenté leur VO₂max (10,8%; p<0,05) associé à une augmentation de l'intensité de travail et de la capacité à couvrir une plus longue distance de course pendant les matchs (Figure 13). L'efficacité de l'entraînement intermittent pour augmenter VO₂max est confirmée dans l'étude de Gorostiaga et al. (1991). Le tableau 7 résume les études qui ont comparé des protocoles isocaloriques de 2 et 16 semaines soit d'exercice continu soit d'exercice intermittent. On retrouve généralement des améliorations significativement plus importantes de VO₂max avec les exercices intermittents chez le sujet sain, sédentaire, entraîné, sportif et même cardiaque. Les graphiques 12 et 13 récapitulent les six dernières études qui ont comparé l'efficacité d'un entraînement continu comparé à un entraînement intermittent sur l'amélioration de VO₂max dans différentes populations. Il n'y a pas de lien entre le nombre de sessions d'entraînement et les bénéfices. Étant donné les nombreuses adaptations périphériques provoquées par l'exercice intermittent (notamment sur a-vO₂max), il n'est pas étonnant de constater sa supériorité sur l'exercice continu (Daussin et al. 2007).

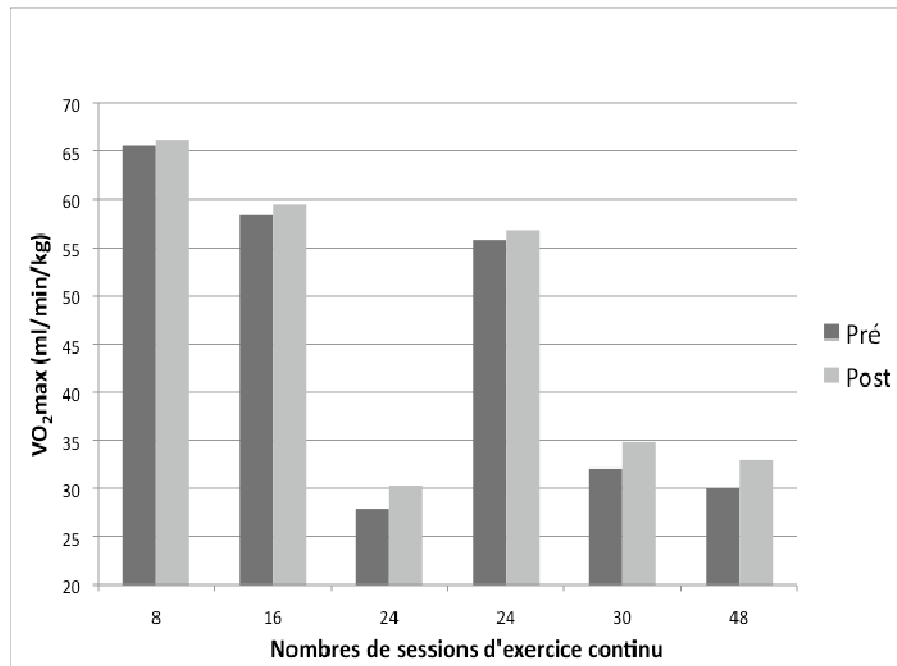


Figure 12 – Études comparant les modifications de $VO_2\max$ après une période d'entraînement continu (Daussin et al. 2007; Helgerud et al. 2001; Helgerud et al. 2007; Laursen et al. 2005; Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005)

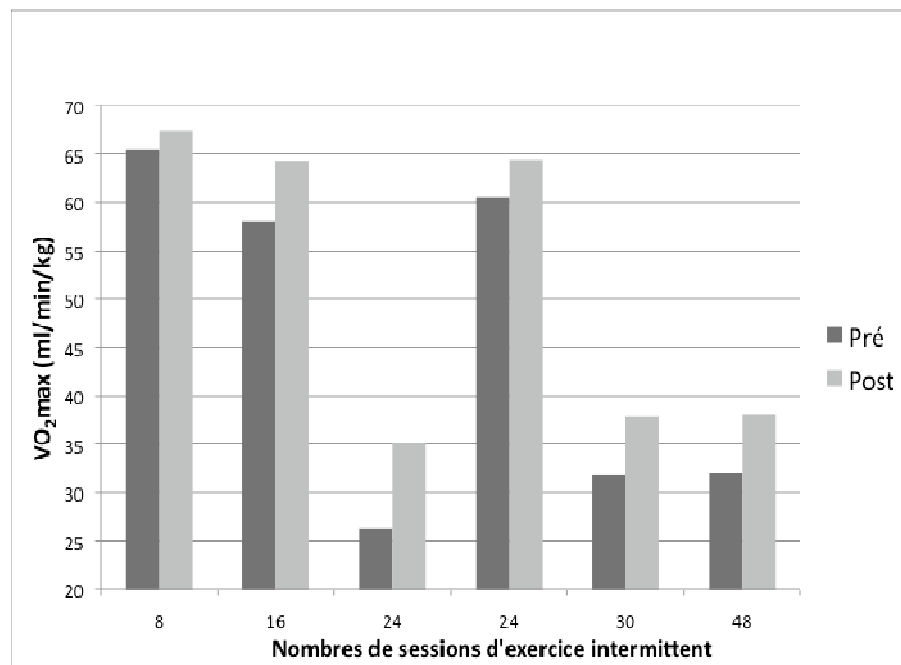


Figure 13 – Études comparant les modifications de $VO_2\max$ après une période d'entraînement intermittent (Daussin et al. 2007; Helgerud et al. 2001; Helgerud et al. 2007; Laursen et al. 2005; Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005)

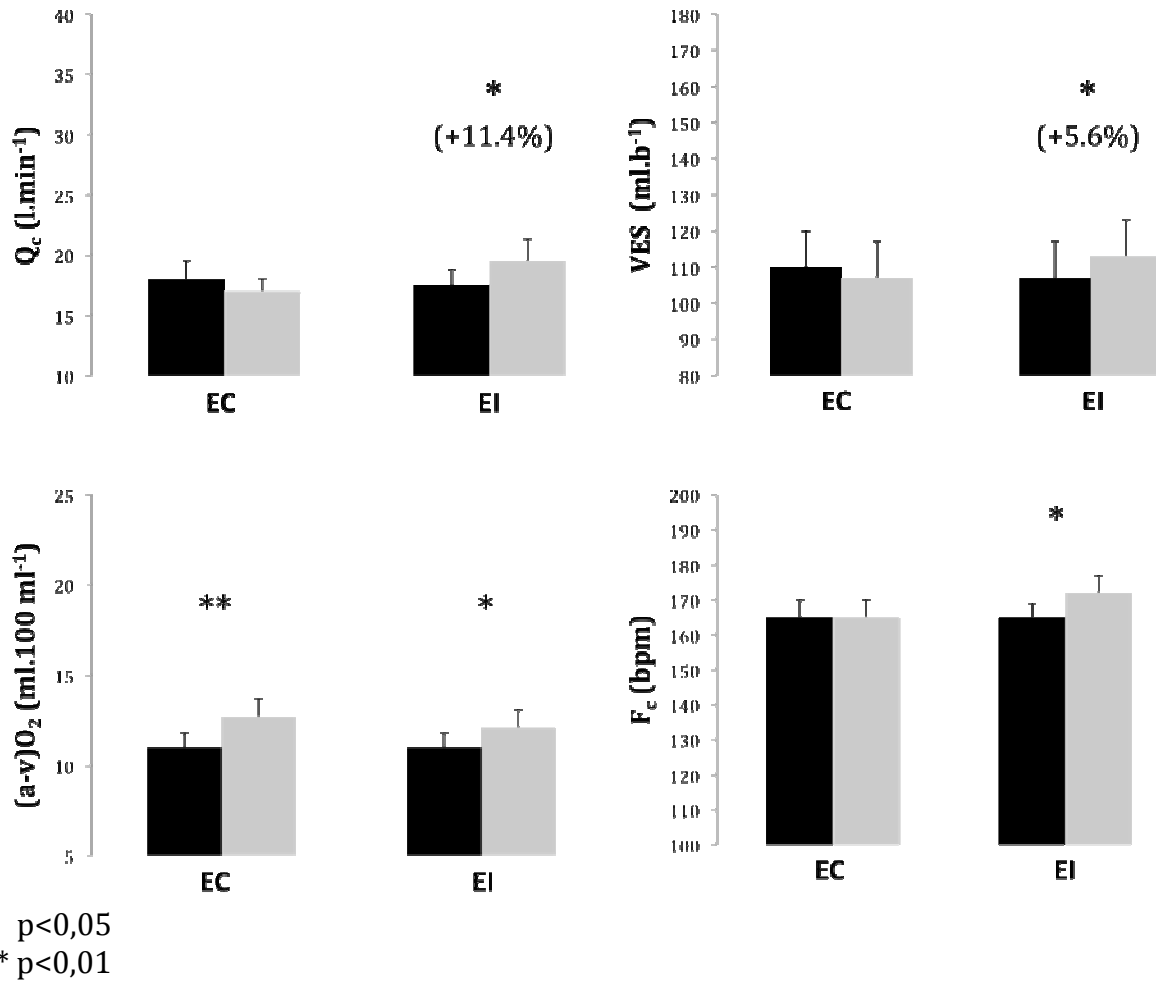
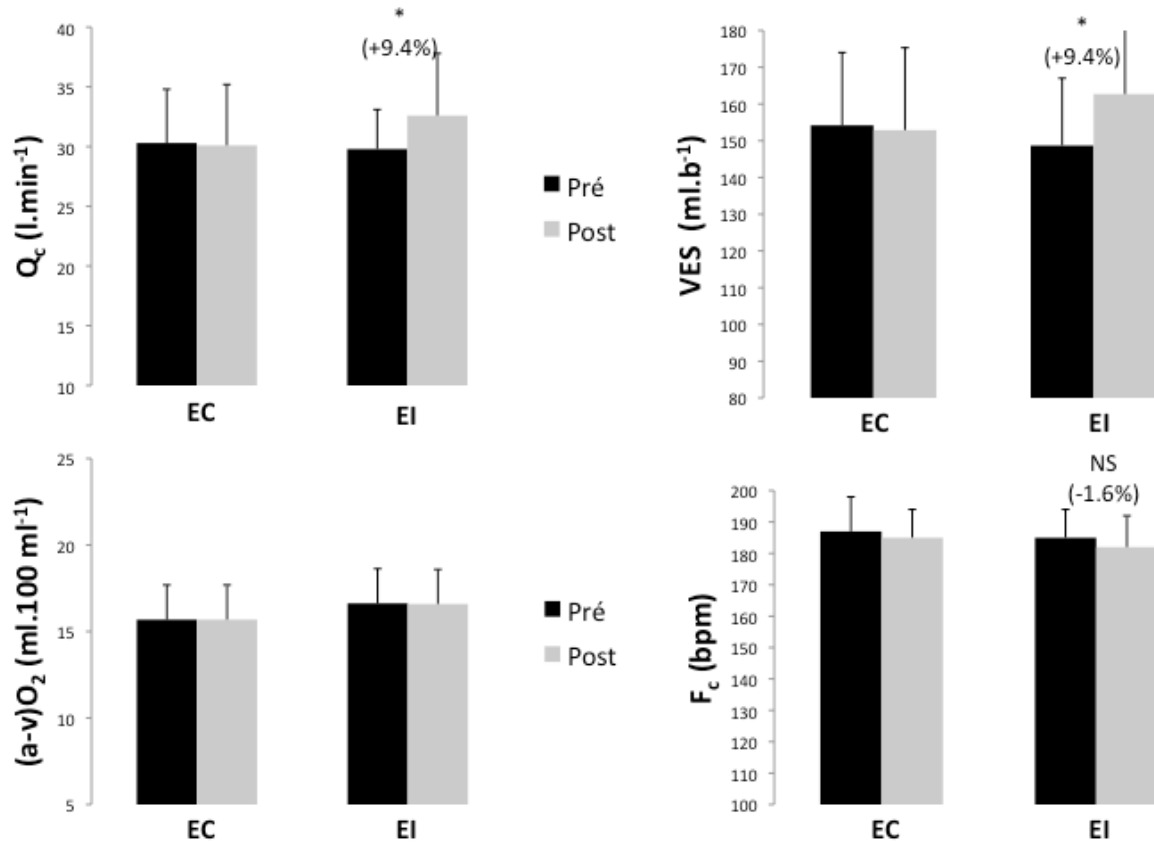


Figure 14 – Tirée des résultats de l'étude de Daussin et al. (2007). Adaptations sous-jacentes à l'amélioration de $VO_2\text{max}$ en fonction du type d'exercice (EC : exercice continu; EI : exercice intermittent). Les paramètres ont été mesurés à $VO_2\text{max}$, à l'entrée (en noir) et à la sortie (en gris) du programme d'entraînement. Le protocole consistait à 8 semaines d'entraînement à raison de 3 fois par semaine. Q_c : débit cardiaque, $a-vO_2$: différence artérioveineuse en O_2 , F_c : fréquence cardiaque, VES : volume d'éjection systolique.



* p<0,05

** p<0,01

Figure 15 – Tirée des résultats de l'étude de Helgerud et al. (2007). Adaptations sous-jacentes à l'amélioration de $VO_2\max$ en fonction du type d'exercice (EC : exercice continu; EI : exercice intermittent). Les paramètres ont été mesurés à $VO_2\max$. Le protocole consistait à 8 semaines d'entraînement à raison de 3 fois par semaine. Q_c : débit cardiaque, $a-vO_2$: différence artérioveineuse en O_2 , F_c : fréquence cardiaque, VES : volume d'éjection systolique.

En revanche, il est plus surprenant de constater que la simple répétition de 4 à 6 sprints de 30s à des intensités > 170% de la PMA puisse induire des adaptations sur le muscle squelettique, similaires à celles induites par des séances d'endurance classique (Burgomaster et al. 2006; Burgomaster et al. 2008; Burgomaster et al. 2005). Ainsi, le rapport temps / efficacité prend tout son sens. Par exemple, Gibala et al. (2006) ont comparé 6 sessions de sprints de 30s en "all-out" à un exercice continu à 65% du pic de VO₂. Le temps d'entraînement était pour les deux groupes de 2,5 contre 10,5h et le volume d'entraînement était 90% plus bas pour le groupe intermittent court. Les biopsies obtenues avant et après entraînement ont révélé une augmentation similaire de la capacité oxydative, de la capacité tampon du muscle et de son contenu en glycogène dans les deux groupes. Dans une autre étude, ils ont comparé deux groupes soumis à 6 semaines d'entraînement sur ergocycle. L'un effectuait 4 à 6 sprints de 30s "all-out" 3 / semaine et l'autre groupe pédalait 5/semaine 40-60 min à 65% du pic de VO₂. En dépit de la grande différence de temps d'entraînement (1,5 versus 4,5h) et du volume d'entraînement (225 contre 2250 kJ/semaine), les deux protocoles ont induit des augmentations similaires sur les marqueurs mitochondriaux de l'oxydation des lipides et du glycogène musculaire (Burgomaster et al. 2008).

Tableau 7. Tableau récapitulatif des études comparant les effets de l'entraînement intermittent à l'entraînement continu dans différents types de population.

Référence	Année	Pop.	Groupe intermittent (HIT)						Groupe contrôle (CT)				Résultats
			Nbre semaine/fréquence	n	Intensité	Phase exercice	Phase récupération	Reps	n	Fréquence	Intensité	Phase d'exercice	
Gorostiaga et al.	1991	Sain, entraîné	8 / 3	6	100% de la PMA	30s	30s	30	6	3	50% de la PMA	30 min	↑ pic de VO ₂ ; ↑ 25% CS identique HIT et CT
Helgerud et al.	2001	Footballer	8 / 2	9	90-95% FCmax	4 min	3 min	4	10		entraînement classique		↑ 10,8% VO ₂ max, ↑20% distance courue en match (HIT)
Rognmo et al.	2004	coronarien	10 / 3	11	90% pic VO ₂	4 min	3 min	4	10	3	60% pic VO ₂	40 min	↑ 17,9% VO ₂ max (HIT)
Warbuton et al.	2005	coronarien	16 / 3	7	90% VO ₂ reserve	2 min	2 min	8	7	3	65% VO ₂ réserve	30 min	↑ VO ₂ max 10% plus grande HIT vs CT, ↑ Tlim à 90%
Burgomaster et al.	2005	active	2 / 3	8	All-out	30s	4 min	4 à 7	8	1	Pas de sprint		↑ 38% CS, ↑28% glycogène musculaire, ↑100% capacité d'endurance à 80% de VO ₂ pic, ↔ VO ₂ max (HIT)
Burgomaster et al.	2006	active	2 / 3	8	All-out	30s	4 min	4 à 7	8		entraînement classique		↑ 50% glycogène musculaire, ↑CS (HIT)
Gibala et al.	2006	active	2 / 3	8	All-out	30s	4 min	5 à 7	8		entraînement classique		↑ identique capacité oxydative + tampon musculaire, et stock glycogène (HIT)
Daussin et al.	2007	sédentaire	8 / 3	10	90% de la PMA	1 min	4 min	7	10	3	entraînement classique isocalorique	35 min	↑ 25% VO ₂ max et ↑ 10% Qmax, (↑ D(a-V)O ₂ max HIT et CT)

Référence	Année	Pop.	Groupe intermittent						Groupe contrôle				Résultats
			Nbre semaine/fréquence	n	Intensité	Phase exercice	Phase récupération	Reps	n	Fréquence	Intensité	Phase d'exercice	
Helgerud et al.	2007	sains	8 / 2	20	80-95% FCmax	15s	15s	47	20	3	70% FCmax	45 min	↑ 5,5% VO ₂ max, ↑ VES
Talanian et al.	2007	active	2 / 2 à 3	8	90% pic VO ₂	4 min	2min	10	Pas de groupe contrôle				↑13% pic VO ₂ , ↑20% CS et ↑32% marqueurs mitochondriaux (HIT)
Wisslof et al.	2007	insuffisant cardiaque	12 / 3	9	90 % FCmax	4 min	3 min	4	9	3	70% FCmax	47 min	↑ 46% VO ₂ max, ↑ fonction endothéliale (HIT)
Tjonna et al.	2008	Syndrome métabolique	16 / 3	12	90 % FCmax	4 min	3 min	4	10	3	70% FCmax	47 min	↑ 35% VO ₂ max, ↓ nombre de facteurs du syndrome métabolique, ↑ 9% fonction endothéliale (HIT)
Rakobowchuck et al.	2008	sain, non-entraîné	6 / 3	10	All-out	30s	4,5 min	4 à 6	10	3	65% pic VO ₂	40-60 min	↑ identique VO ₂ max et fonction endothéliale (groupe HIT et CT)
Burgomaster et al.	2008	active	6 / 3	10	All-out	30s	4 min	4 à 6	8	5	65% pic VO ₂	40-60min	↑ identique (groupe HIT et C) des marqueurs mitochondriaux, oxydation des lipides
Daussin et al.	2008	sédentaire	6 / 3	11	90% de la PMA	1 min	4 min	7	11	3	entraînement classique isocalorique	35 min	↑ VO ₂ max 15% HIT et 9% CT. ↑ de la densité capillaire par 2 chez CT (21% HIT et 40% CT)

CS : citrate synthase, VES : volume d'éjection systolique. Les résultats présentés sont significatifs.

4. Exercice intermittent: un intérêt en réadaptation cardiaque

Il est bien établi que l'activité physique pratiquée de manière régulière améliore le pronostic des patients coronariens (Keteyian et al. 2008). Si la majorité des études suggère que l'exercice d'intensité modérée est suffisant pour réduire le risque de développer une pathologie cardiovasculaire, il a également été montré que l'exercice à haute intensité (6-12 METs) réduit la mortalité de toutes causes chez les individus sains, indépendamment de la durée de l'activité (Tanasescu et al. 2002), et réduit le risque de maladie cardiaque chez les individus âgés (Lee et al. 2003). Par ailleurs, un seul exercice à haute intensité par semaine suffit pour réduire le risque relatif de mort d'origine cardiovasculaire de 0,61 chez les hommes et 0,49 chez les femmes (Wisloff et al. 2006), ce qui dénote un rapport coût – bénéfice très favorable. La question du choix de l'intensité d'exercice la plus appropriée pour les patients cardiaques reste cependant d'actualité car il existe peu d'études chez cette population. Les quelques résultats publiés à ce jour sont prometteurs et démontrent globalement la supériorité du mode intermittent en comparaison au mode continu. Avant d'étudier l'effet de ce mode d'exercice sur le pronostic avec de grandes cohortes, il semble important de vérifier au préalable l'innocuité des exercices d'intensité maximale ou périmaximale sur le myocarde, ainsi que la réponse physiologique à l'exercice aigu, de façon à proposer des protocoles efficaces et sécuritaires.

4.1 Exercice intermittent aigu : approche clinique

Depuis le début des années 1990, l'équipe de Meyer a exploré les réponses aiguës et chroniques à l'exercice intermittent chez les patients cardiaques. Cette équipe de recherche, précurseur dans le domaine, a été la première à montrer l'intérêt de l'exercice intermittent adapté aux insuffisants cardiaques. L'intensité d'exercice était prescrite via un pourcentage de la capacité maximale d'exercice de courte-durée (MSEC) déterminée par un test d'effort sur bicyclette ergométrique (Meyer et al. 1997). Le protocole d'exercice le plus utilisé consistait à alterner des

phases d'exercice de 30s à 50% de MSEC séparées par 60s de récupération active à 10W. D'autres combinaisons d'exercice (15s à 70% de MSEC ou 10s à 80% de MSEC séparées par 60s de récupération active à 10W) ont également été étudiées (Meyer et al. 1996a). Pour ces trois protocoles, il était demandé aux participants de réaliser le maximum de répétitions. Meyer et al. (1996) ont constaté que les participants avaient pu maintenir 17 à 35 minutes du temps au-delà de 70% de VO_2 max, soit 3 à 4 fois plus que la période de travail réelle, qui était comprise entre 5 et 8 minutes. Les résultats de cette étude soulignent encore une fois le rapport coût – bénéfice très favorable de l'exercice intermittent à haute intensité. Comparé à un exercice continu à 75% du pic de VO_2 , l'exercice intermittent résulte en une plus grande puissance développée pendant les phases d'exercice, mais avec un double produit, une perception de l'effort et une concentration plasmatique de catécholamines plus basses accompagnées d'un niveau plus élevé de lactate sanguin. L'exercice intermittent permet donc d'induire un plus grand stimulus au niveau périphérique tout en majorant l'impact sur les facteurs centraux (Meyer et al. 1996a).

4.2 Exercice intermittent chronique : approche expérimentale

Meyer et al. (1996) ont comparé 3 semaines d'exercice intermittent ou restriction d'exercice chez 18 patients insuffisants cardiaques (fraction d'éjection systolique moyenne: 21%, VO_2 pic moyen: 12,2 ml/min/kg). Le protocole intermittent (30s/60s, 15 minutes, 3 fois/semaine) a montré une augmentation de 23,7% du pic de VO_2 (Meyer et al. 1996b). Meyer et al. (1998) ont également comparé la fonction ventriculaire pendant un exercice intermittent et continu chez des patients insuffisants cardiaques. Les deux modes d'exercice ont induit des modifications similaires sur la fraction d'éjection. Ils concluent que si l'on se réfère à la fonction ventriculaire, l'exercice intermittent apparaît être aussi sécuritaire que le continu. Ainsi, il devrait être recommandé car il induit de plus grandes adaptations périphériques que le continu sans stress ajouté au niveau de la fonction ventriculaire. Ces résultats ont été confirmés par l'étude à l'exercice chronique d'Oberman et al. (1995). Ils ont montré que lorsqu'il est comparé à un exercice d'intensité modérée (50% de

VO₂max), l'exercice à haute intensité (85% de VO₂max) permet d'améliorer significativement la fraction d'éjection chez des patients coronariens sédentaires.

Meyer et al. (1990) ont étudié les effets de l'exercice intermittent dans un programme de réadaptation cardiaque chez des patients après pontage coronarien (à distance de 24 jours). Tous les patients effectuaient quotidiennement 20 min d'exercice pendant 3,5 semaines sous forme intermittente ou continue. Les puissances d'exercice étaient augmentées de 20W/semaine. La troisième semaine, le groupe intermittent alternait des phases de 1 minute à 20W avec des phases de 1 minute à 121W et le groupe continu pédalait à 83W. Cette étude a montré des résultats supérieurs du groupe intermittent par rapport au groupe continu sur le pic de puissance mesuré au test d'effort (respectivement +0,63 contre +0,26 W/kg ; $p < 0,001$), sur la fréquence cardiaque de repos (-9 contre -4 b.min⁻¹ ; $p < 0,04$), et sur la fréquence cardiaque à 75W (-12 contre -2 b.min⁻¹ ; $p < 0,02$). De plus, l'exercice intermittent a permis d'améliorer significativement les capacités aérobies et anaérobies alors que l'exercice continu a seulement amélioré la capacité oxydative. Ces auteurs ont montré l'efficacité de l'exercice intermittent pour améliorer la performance physique tout en ménageant la fonction cardiaque chez ces patients. Meyer et al. (1990). En considérant que les patients doivent être préparés pour le retour aux activités quotidiennes, l'exercice intermittent est la méthode à favoriser car les exercices de la vie quotidienne sont souvent de types aérobies et brefs ou localement et musculairement de type anaérobie.

Rognmo et al. (2004) ont évalué l'effet de 10 semaines d'exercice à raison de 3/semaine chez des patients coronariens stables. Après randomisation, les patients étaient soit inclus dans le groupe intermittent (4 périodes de 4 min à 80-90% de VO₂pic alternées avec 3 min à 50-60% de VO₂pic), soit dans le groupe continu (50-60% de VO₂pic). Les deux entraînements étaient isocaloriques et d'une durée respective de 33 et 41 min. À la fin de l'étude, les deux groupes ont augmenté significativement leur VO₂pic (intermittent: 17,9% ; $p = 0,012$ et continu: 7,9% ; $p = 0,011$). En divisant l'augmentation du VO₂pic par le nombre de sessions d'exercice, les auteurs ont montré une amélioration de 0,63% après chaque session d'exercice intermittent alors qu'elle n'est que de 0,29%

pour l'exercice continu ($p=0,006$). Il faut rappeler que cet indice doit être interprété avec prudence, car les adaptations ne suivent pas un processus linéaire. Même si cet indice est mathématiquement faux, il montre cependant que le mode intermittent induit des gains (amélioration du $VO_2\text{pic}$) plus importants que le mode continu (Rognmo et al. 2004). L'augmentation de 17,9% dans le groupe intermittent est d'autant plus considérable que le niveau du $VO_2\text{pic}$ initial était de 32 ml/min/kg ce qui est bien plus élevé que dans la majorité des études chez les patients cardiaques. Ces résultats confirment les résultats de Jensen et al. (1996) qui avaient étudié l'effet de l'intensité d'exercice sur l'amélioration du $VO_2\text{pic}$. Après randomisation, les deux groupes de patients coronariens ($n=186$) étaient entraînés soit à haute intensité (85% du $VO_2\text{pic}$) soit à intensité modérée (50% du $VO_2\text{pic}$) pendant 12 mois. Le $VO_2\text{pic}$ a augmenté de 13% dans le groupe haute intensité et de 9% dans le groupe intensité modérée ($p<0,01$).

Warburton et al. (2005) ont étudié les effets de 16 semaines d'exercice aérobie chez des patients coronariens stables ($n=14$). Après randomisation, les sujets étaient inclus dans le groupe intermittent ou continu. Avant et après le programme de réadaptation cardiaque, chaque patient était évalué à l'aide d'un test progressif et un test à intensité constante réalisé jusqu'à épuisement à 90% de la fréquence cardiaque de réserve. L'exercice intermittent consistait à répéter des phases d'exercice à haute intensité (2 min à 90% de la fréquence cardiaque de réserve) alternées avec des phases de récupération active (2 min à 40% de la fréquence cardiaque de réserve). L'intensité d'exercice continu correspondait à 65% de la fréquence cardiaque de réserve pour une durée de 40 min. L'amélioration du pic de VO_2 a été similaire entre les deux groupes. En revanche, le temps limite d'exercice a été multiplié par 5 dans le groupe intermittent et par 2,5 dans le groupe continu ($p<0,05$) ce qui suggère que l'exercice intermittent améliore la tolérance anaérobie sans augmentation du risque pour le patient (Warburton et al. 2005). Contrairement à la majorité des études, l'exercice intermittent n'a pas été supérieur au continu pour améliorer le $VO_2\text{pic}$ dans cette étude (Figure 16). Ceci peut s'expliquer par le fait que le $VO_2\text{pic}$ des patients à l'entrée dans le programme était élevé (>9 METs). De plus, le petit nombre de sujets inclus dans cette étude

(intermittent $n=7$ et continu $n=7$) indique une puissance statistique limitée. Enfin, les auteurs concluent que l'exercice intermittent permet d'améliorer la tolérance anaérobie par une simple mesure du temps limite d'exercice à intensité constante à 90% de la fréquence cardiaque de réserve (Figure 17). La contribution de la capacité anaérobie est mineure pour ce type d'effort car l'intensité correspond à 85% de $VO_2\text{max}$ (Gastin 2001). L'amélioration du temps limite révèle plutôt un impact positif de l'exercice intermittent sur l'endurance aérobie et/ou le cout énergétique à haute intensité.

Récemment, l'étude de Wisloff et al. (2007) a popularisé l'intérêt de l'exercice intermittent chez les patients cardiaques. Le but de cette étude était de comparer l'impact de deux programmes d'entraînement (intermittent et continu) sur différentes variables associées à la fonction cardiovasculaire et au pronostic chez des patients insuffisants cardiaques. Après randomisation, les 27 patients insuffisants cardiaques d'origine ischémique ($VO_2\text{pic}$: 13,0 ml/kg/min, fraction d'éjection systolique moyenne: 29%) ont été inclus soit dans le programme d'exercice continu soit dans le programme d'exercice intermittent. Chaque groupe a réalisé 3 entraînements par semaine pendant 12 semaines, ou bien dans un groupe contrôle sans exercice. L'exercice intermittent consistait à répéter 4 phases de 4 min à 90-95% de la fréquence cardiaque maximale séparées par 3 minutes de récupération active à 50-70% de la fréquence cardiaque maximale. L'exercice continu était un entraînement isocalorique à 70-75% de la fréquence cardiaque maximale. Le protocole intermittent a montré des améliorations du $VO_2\text{pic}$ supérieures au groupe continu (46% vs. 14%, $p<0,001$), accompagné d'effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque. Les volumes télédiastolique et télésystolique ont diminué de 18 et 25%, respectivement dans le groupe intermittent alors qu'ils n'ont pas été modifiés dans le groupe continu. La fraction d'éjection a augmenté de 35% et le proBNP a diminué de 40% accompagné d'une amélioration de la fonction endothéliale (hyperhémie post-ischémique de l'artère brachiale) et mitochondriale. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils sont constatés chez des patients recevant déjà un traitement médical optimal.

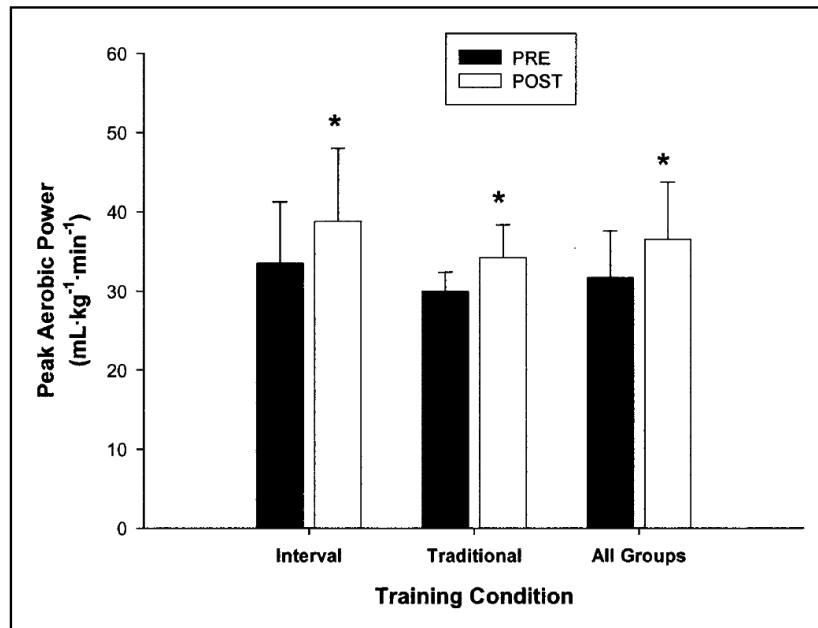


Figure 16 – Tirée de Warburton et al. (2005). Effet de plusieurs semaines d'exercice intermittent, continu ou des deux groupes confondus sur le pic de VO_2 chez des patients coronariens stables.

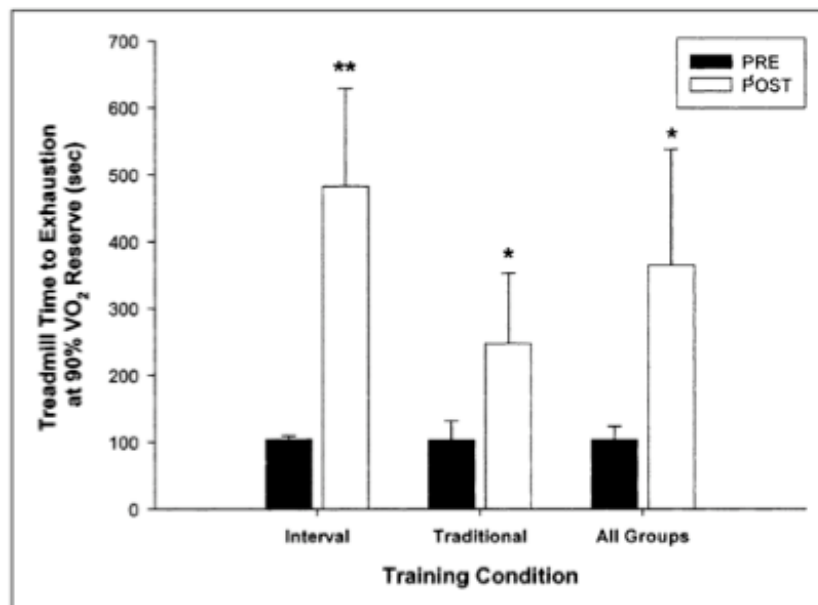


Figure 17 – Tirée de Warburton et al. (2005). Effet de plusieurs semaines d'exercice intermittent, continu ou des deux groupes confondus sur le temps limite d'exercice à 90% du VO_2 de réserve.

Plus récemment, Amundsen et al. (2008) ont utilisé le même protocole que Rognum et al. (2004) pour comparer l'effet de deux modes d'exercice (intermittent et continu) sur la fonction diastolique chez des coronariens. Après 10 semaines d'entraînement, l'amélioration du VO_2 pic était significativement plus grande ($p < 0,01$) dans le groupe haute intensité (17% contre 8%). La vitesse de remplissage ou relaxation diastolique gauche a augmenté seulement dans le groupe haute intensité. Ainsi, l'exercice intermittent à haute intensité améliore le relâchement intrinsèque (remplissage) du myocarde chez des patients coronariens stables.

Deljanin Ilic et al. (2009) ont étudié l'effet de deux modes d'exercice (intermittent et continu) sur la production d'oxyde nitrique (NO). Après trois semaines d'entraînement, les résultats révèlent la supériorité de l'exercice intermittent par rapport au continu pour augmenter la production d'oxyde nitrique (NO) et pour augmenter la capacité physique des patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection $< 40\%$).

Suite aux études de Rognum et al. (2004) et Wisloff et al. (2007), cette même équipe norvégienne a étudié l'effet de 16 semaines d'entraînement continu ou intermittent chez des patients avec syndrome métabolique. Le but de cette étude était de vérifier si l'intensité d'exercice était un facteur déterminant pour renverser les facteurs de risque qui composent le syndrome métabolique (Tjonna et al. 2008). L'exercice intermittent était supérieur au continu pour améliorer VO_2 max (respectivement 35% contre 16%; $p < 0,01$), pour améliorer le nombre de facteurs de risque (respectivement 5,9 pré et 4,0 post, $p < 0,01$; contre 5,7 pré et 5,0 post, différence inter-groupe $p < 0,05$), pour améliorer la fonction endothéliale (9% contre 5%; $p < 0,001$), et pour améliorer le profil glucidique. Cette même équipe s'est aussi intéressée à mieux comprendre les effets de l'exercice aigu (intermittent ou continu) et d'un repas riche en graisse sur la fonction endothéliale chez des sujets sains ($n=8$). Ces résultats révèlent un effet protecteur cliniquement pertinent de l'exercice aigu sur le système vasculaire qui est dépendant de l'intensité d'exercice et étroitement lié à la capacité anti-oxydante de l'exercice (Tyldum et al. 2009). En utilisant toujours le même protocole d'exercice intermittent, cette équipe a montré la supériorité de l'exercice intermittent dans

quatre populations distinctes, porteurs d'un syndrome métabolique, coronariens, insuffisants cardiaques et sujets sains.

Munk et al. (2009) ont utilisé le même protocole d'exercice que Rognum et al. (2004) pour comparer l'effet de l'exercice intermittent à un traitement habituel après angioplastie coronaire. Après six mois de programme, la resténose, mesurée par la perte luminale tardive au niveau de l'artère coronaire stentée, était plus petite dans le groupe exercice, soit 0,10 (0,52) mm par rapport au groupe contrôle, soit 0,39 (0,38) mm ($p < 0,01$). Les résultats étaient similaires quelque soit le type de stent, nu ou actif. L'exercice intermittent à haute intensité permet de réduire la perte luminale tardive associée à une augmentation de la capacité aérobie, à une amélioration de la fonction endothéliale et à l'atténuation de l'inflammation (mesurée par la CRP ultra-sensible). Outre le protocole d'exercice utilisé, cette étude comporte une limite majeure. Il n'a pas été spécifié si le traitement habituel comportait de l'exercice aérobie, ce qui constitue pourtant une recommandation essentielle et usuelle en réadaptation cardiaque. Les bienfaits de l'exercice pour prévenir les resténoses s'expliquent par le fait que l'exercice améliore la vasodilatation endothélium-dépendante en activant la synthèse de NO, ce qui augmente le niveau de NO dans les cellules coronaires endothéliales (voir section 2.3.2). La libération localisée de NO semble être un inhibiteur de la formation néo-intimale, suggérant un effet mécanique potentiel de l'exercice sur la perte luminale tardive (Lipke et West 2005).

4. 3 Les bénéfices cardiaques : approche cellulaire

L'amélioration de $VO_2\text{max}$ dépend fortement de l'intensité d'exercice (Wisloff et al. 2009) car on observe les plus grandes réponses chez les sujets qui s'entraînent entre 90-95% de la fréquence cardiaque maximale par rapport à un programme d'entraînement isocalorique qui utilise des intensités modérées (Burgomaster et al. 2008; Helgerud et al. 2007; Warburton et al. 2005). Le lien étroit entre l'intensité d'exercice et l'amélioration de $VO_2\text{max}$ est important (figure 15) car $VO_2\text{max}$ est un meilleur facteur pronostique que les autres facteurs de risque établis chez les patients cardiaques (Keteyian et al. 2008).

Il est bien établi que l'exercice à dominante aérobie induit des adaptations cardiaques bénéfiques, en revanche on connaît moins les adaptations cellulaires sous-jacentes qui expliquent ces améliorations. Les seules données disponibles à ce jour proviennent du modèle animal (Kemi et al. 2005, 2004 et 2002; Wisloff et al. 2001a,b). Ces études ont confirmé le lien entre intensité d'exercice et amélioration de $VO_2\text{max}$, réduction de la fréquence cardiaque de repos, amélioration de l'économie de course, ainsi que l'amélioration des fonctions diastolique et systolique dans des normes favorables pour les patients (+35% d'augmentation de la fraction d'éjection dans l'étude de Wisloff et al. 2007). Elles ont également documenté un certain nombre d'informations additionnelles qui permettent de mieux comprendre l'origine de ces adaptations macroscopiques, et qui sont présentées dans les sections suivantes.

4.3.1 Exercice et excitation/contraction des cardiomyocytes

Les cardiomyocytes sont des cellules musculaires cardiaques spécialisées qui ne ressemblent à aucun autre tissu musculaire du corps. Elles ont pour particularité d'être excitables, automatiques et indépendantes, conductrices, contractiles et intétanisables, c'est à dire qu'elles sont incapables de contraction prolongée. Les vitesses de raccourcissement et de relaxation sont des facteurs importants de la fonction cardiaque.

Les effets de plusieurs semaines d'exercice intermittent à haute intensité (85-90% de $VO_2\text{max}$) sont deux fois supérieurs aux effets de l'exercice continu (65-70% de $VO_2\text{max}$) pour provoquer des adaptations sur la capacité de raccourcissement des cardiomyocytes (Kemi et al. 2005). La fraction de raccourcissement augmente de 40-50%, tandis que la contraction et la relaxation augmentent de 20-40% (Kemi et al. 2008a; Kemi et al. 2005; Kemi et al. 2004). Ces améliorations sont conformes à la vitesse de relaxation et contraction, mais la vitesse de contraction est plus rapide. L'amélioration de la contractilité augmente progressivement jusqu'à l'atteinte d'un plateau après deux mois. Après 8 à 13 semaines d'exercice, on ne discerne plus d'effets inotropes positifs de l'exercice intermittent à haute intensité (Kemi et al. 2004). Ceci est fortement corrélé avec l'amplitude de changement de $VO_2\text{max}$ ($r=0,98$, $p<0,02$) et l'hypertrophie des cardiomyocytes

($r=0,99$, $p<0,01$). Le phénomène de plateau peut s'expliquer soit par le fait que l'intensité ou le volume d'exercice n'ont pas été augmenté à ce moment précis pour induire d'autres adaptations, soit parce que les cardiomyocytes ont atteint leur potentiel maximal d'amélioration. Le retour aux valeurs de bases apparaît après 2-4 semaines d'un mode de vie sédentaire, ce qui suggère que les effets du désentraînement sont plus rapides que les effets de l'entraînement (Kemi et al. 2007).

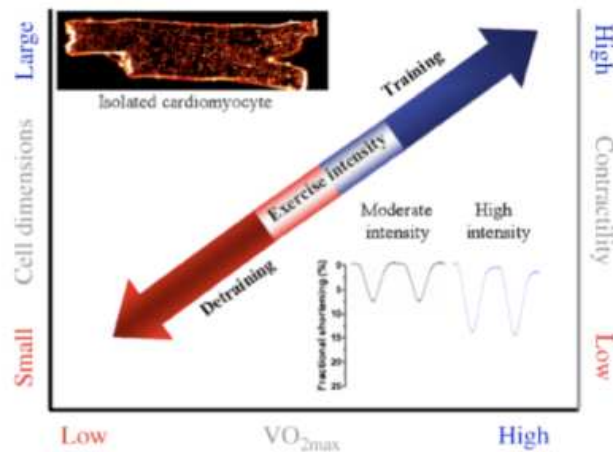


Figure 18 – Tirée de Wisloff et al. (2009). Amplitude des adaptations de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) induites par l'exercice et la fonction/ structure des cardiomyocytes en fonction de l'intensité d'exercice.

4.3.2 Exercice et amélioration du transport du calcium

Dans le muscle cardiaque, au cours du cycle contraction/relâchement, les ions Ca^{2+} sont libérés à partir du réticulum sarcoplasmique (réseau de tubules et de vésicules situé dans le cytoplasme de la cellule musculaire, ayant des fonctions de sécrétion et de stockage) vers le cytoplasme de la cellule musculaire (ou sarcoplasme). Ces ions vont se lier à la troponine des filaments fins. L'augmentation de calcium cytoplasmique active une grande variété de processus enzymatiques ce qui va entraîner une interaction entre l'actine et la myosine et produire une contraction musculaire. L'ion calcium (Ca^{2+}) est ensuite pompé par un transporteur ATP-dépendant, la Ca^{2+} -ATPase (protéine transmembranaire SERCA1 : abréviation de sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase) ce qui provoque un relâchement musculaire. Cet enzyme est la plus abondante protéine dans la membrane du réticulum sarcoplasmique. Elle

fonctionne grâce à l'hydrolyse de l'ATP et joue un rôle dans la contraction rapide du muscle strié. L'exercice physique permet d'améliorer la vitesse de transition des ions Ca^{2+} pendant la révolution cardiaque (systole et diastole), améliorant ainsi la contractilité (raccourcissement de la cellule). Les effets dépendent aussi de l'intensité d'exercice (Kemi et al. 2005) qui sont en partie causés par le fait que l'exercice induit une augmentation de l'activité de la protéine SERCA2a pendant la diastole (Kemi et al. 2008a; Kemi et al. 2008b). Après exercice intermittent à haute intensité on note une augmentation du taux de recaptage de Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique ce qui améliore la relaxation (Kemi et al. 2008a).

4.3.3 Exercice et hypertrophie des cardiomyocytes

La force musculaire est proportionnelle (jusqu'à un certain point) à la surface de section transverse du muscle. Kemi et al. (2004, 2005) et Wisloff et al. (2001b) se sont intéressés à l'impact de l'exercice intermittent sur les cardiomyocytes. Les résultats ont montré que l'exercice chronique de type intermittent à haute intensité (85-90% de VO_2max) provoque une réponse hypertrophique des cardiomyocytes avec atteinte d'un plateau à deux mois. L'amplitude de l'hypertrophie des cardiomyocytes dépend de l'intensité d'exercice car l'exercice intermittent induit une augmentation de 15% de la longueur des cellules cardiaques contre 5% pour l'exercice d'intensité modérée (Kemi et al. 2005). L'arrêt du processus d'entraînement se traduit par un retour progressif vers le niveau initial dont la cinétique est plus rapide que celle de l'adaptation originale (Kemi et al. 2004). Il n'existe pas de consensus sur les effets de l'exercice sur la largeur de la cellule cardiaque (Wisloff et al. 2009). Il semblerait que la croissance longitudinale (en longueur) des cardiomyocytes soit suffisante pour expliquer les effets de l'exercice sur la masse du myocarde (Wisloff et al. 2009).

5. Les hypothèses de travail

Ades et al. (2009) encouragent les cliniciens à fonder leurs programmes de réadaptation sur la dépense énergétique. Le principe consiste simplement à demander aux patients cardiaques de marcher aussi tranquillement et aussi longtemps que possible. Cette méthode doit avoir un impact bénéfique indéniable sur la santé métabolique des patients. Malheureusement le facteur pronostique le plus puissant de morbi-mortalité reste l'aptitude physique mesurée par $VO_2\text{max}$ (Myers et al. 2002). Or, pour améliorer $VO_2\text{max}$, il faut s'entraîner à des intensités qui permettent de solliciter et de maintenir longtemps $VO_2\text{max}$ ou un haut niveau de VO_2 (Åstrand et Rodhal 1986; Billat 2001; Billat et al. 2000a,b et 2001; Billat et al. 2000b; Dupont et al. 2002; Hill et Rowell 1997; Hill et al. 1997; Millet et al. 2001; Wenger et Bell 1986). Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt d'utiliser les exercices intermittents à cet effet, particulièrement en réadaptation cardiaque (Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005; Wisloff et al. 2007). L'alternance de phases d'exercice à haute intensité et de phases de récupération provoque des adaptations centrales et périphériques le plus souvent supérieures à l'exercice de type continu. Si l'exercice intermittent s'impose de plus en plus comme une alternative majeure à l'exercice continu pour améliorer la santé des patients, diminuer la sensation de fatigue et vaincre la redondance, il n'existe toujours pas de recommandations claires pour prescrire ce type d'exercice. Les études publiées ont utilisé des protocoles arbitraires, le plus souvent basés sur la fréquence cardiaque et des phases d'exercice longues. Or, nous savons que la manipulation d'un seul paramètre de l'exercice intermittent a un impact majeur sur les réponses physiologiques, en particulier sur le temps passé à un niveau de VO_2 proche de $VO_2\text{max}$.

L'objectif de la première étude (EXIT 1) est de comparer les effets du type de récupération (active ou passive) et de la durée des intervalles d'exercice sur le temps passé à ou proche de $VO_2\text{max}$ afin d'identifier l'exercice optimal chez le patient coronarien.

Notre hypothèse est que le mode d'exercice avec des phases courtes d'exercice (15s) à 100% de la PMA alternées avec des périodes (15s) de récupération passive permet le meilleur compromis entre le temps limite d'exercice et le temps passé à un haut niveau de consommation d'oxygène.

Article 1.

Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard T, Bosquet L.

Optimization of High Intensity Interval Exercise in Coronary Heart Disease.

European Journal of Applied Physiology (2010).

L'objectif de la deuxième étude est de présenter les réponses cardio-pulmonaires aiguës d'un patient angineux stable lors d'une session d'exercice intermittent à haute intensité chez qui il a été observé une disparition complète des signes et des symptômes d'ischémie myocardique après 24 minutes d'exercice.

Article 2.

Meyer P, Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Nigam A.

High-Intensity Aerobic Interval Training in a Patient with Stable Angina Pectoris.

American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation (2010)

L'exercice intermittent optimisé dans la première étude consiste à alterner des phases de 15s à 100% de la PMA avec des phases de 15s en récupération passive. La puissance correspondante à 100% de la PMA a été très bien tolérée dans le premier volet « optimisation » et n'a engendré aucun évènement clinique indésirable. Il reste néanmoins à s'assurer de l'aspect sécuritaire en comparant l'exercice intermittent à un exercice continu de dépense énergétique similaire. En récupération passive, il est très difficile d'estimer la quantité d'énergie dépensée alors que le sujet ne pédale pas.

Pour cela, nous avons pu, grâce aux résultats obtenus dans une étude interne et à l'aide d'un calcul, estimer des correspondances entre les deux modes d'exercice (intermittent et continu).

L'objectif de la troisième étude (EXIT 2) est (1) de vérifier qu'aucune élévation de troponine T ne se produit après un exercice intermittent, (2) de comparer les réponses physiologiques des deux modes d'exercice, (3) de proposer une méthode de calcul isocalorique entre l'exercice intermittent et le continu.

Notre hypothèse est qu'il ne se produit aucune élévation de Troponine T pendant les deux modes d'exercice et que l'exercice intermittent induit de plus grands stimuli en minorant la réponse ventilatoire et la perception de l'effort.

Article 3.

Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L.

Acute Responses to High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Intensity Continuous Exercise in Stable Coronary Patients.

Medicine and Science in sports and Exercise (En navette).

L'élévation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la force de cisaillement provoque des adaptations au niveau de l'endothélium. En observant les cinétiques de consommation d'oxygène lors des deux premiers volets, on se doute bien que l'exercice intermittent doit provoquer une libération plus importante de marqueurs biologiques d'origine endothéliale par rapport au continu.

L'objectif de la quatrième étude (EXIT 3) est (1) de documenter la reproductibilité des mesures de microparticules endothéliales chez des sujets sains, (2) de mesurer les effets de l'exercice aigu

intermittent ou continu sur les niveaux de microparticules endothéliales chez des patients coronariens.

Notre hypothèse est qu'il se produit une élévation des paramètres des microparticules endothéliales, seulement après l'exercice intermittent à haute intensité.

Article 4.

Guiraud T, Gayda M, Meyer P, Bosquet L, Thorin E, Réhaumes E, Tardif JC, Galinier M, Nozza A, Lambert J, Juneau M, Nigam A.

Endothelial Microparticules are not Increased After a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise in Coronary Heart Disease Patients.

Circulation (En cours de finalisation).

PARTIE II. CADRE EXPÉRIMENTAL

Article 1**Optimization of High-Intensity Interval Exercise in Coronary Heart Disease**

THIBAUT GUIRAUD,^{1,4} MARTIN JUNEAU,^{1,2,3} ANIL NIGAM,^{1,2,3} MATHIEU GAYDA,¹

PHILIPPE MEYER,¹ SAID MEKARY,³ FRANÇOIS PAILLARD,⁶

and LAURENT BOSQUET,⁴

European Journal of Applied Physiology

(Publié, 2010)

From the ¹Cardiovascular Prevention Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Medicine; ³Research Center; ⁴Department of Kinesiology, ⁵MHICC and "Université de Montréal", Montreal, Quebec, Canada.

Purpose: High intensity interval training has been shown to be more effective than moderate intensity continuous training for improving maximal oxygen uptake (VO_{2max}) in patients with coronary heart disease (CHD). However, no evidence supports the prescription of one specific protocol of high intensity interval exercise (HIIE) in this population. The purpose of this study was to compare the acute cardiopulmonary responses to four different single bouts of HIIE in order to identify the most optimal one in CHD patients.

Methods: Nineteen stable CHD patients (17 males, 2 females, 65 ± 8 years) performed 4 different bouts of HIIE, all with exercise phases at 100% of maximal aerobic power (MAP), but which varied in interval duration (15 s for mode A and B and 60 s for mode C and D) and type of recovery (0% of MAP for modes A and C and 50% of MAP for modes B and D).

Results: A passive recovery phase resulted in a longer time to exhaustion compared to an active recovery phase, irrespective of the duration of the exercise and recovery periods (15 or 60 s, $p < 0.05$). Time to exhaustion also tended to be higher with mode A relative to mode C ($p = 0.06$). Despite differences in time to exhaustion between modes, time spent at a high percentage of VO_{2max} was similar between HIIE modes except for less time spent above 90% and 95% of VO_{2max} for mode C when compared to modes B and D.

Conclusion: When considering perceived exertion, patient comfort and time spent above 80% of VO_{2max} , mode A appeared to be the optimal HIIE session for these coronary patients.

Key words: Exercise training, Prescription, Cardiac Rehabilitation, Coronary Disease

Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease

Thibaut Guiraud · Martin Juneau · Anil Nigam ·
Mathieu Gayda · Philippe Meyer · Said Mekary ·
François Paillard · Laurent Bosquet

Accepted: 27 October 2009 / Published online: 14 November 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract High intensity interval training has been shown to be more effective than moderate intensity continuous training for improving maximal oxygen uptake (VO_{2max}) in patients with coronary heart disease (CHD). However, no evidence supports the prescription of one specific protocol of high intensity interval exercise (HIIE) in this population. The purpose of this study was to compare the acute cardiopulmonary responses with four different single bouts of HIIE in order to identify the most optimal one in CHD patients. Nineteen stable CHD patients (17 males, 2 females, 65 ± 8 years) performed four different bouts of HIIE, all with exercise phases at 100% of maximal aerobic power (MAP), but which varied in interval duration (15 s

for mode A and B and 60 s for mode C and D) and type of recovery (0% of MAP for modes A and C and 50% of MAP for modes B and D). A passive recovery phase resulted in a longer time to exhaustion compared to an active recovery phase, irrespective of the duration of the exercise and recovery periods (15 or 60 s, $p < 0.05$). Time to exhaustion also tended to be higher with mode A relative to mode C ($p = 0.06$). Despite differences in time to exhaustion between modes, time spent at a high percentage of VO_{2max} was similar between HIIE modes except for less time spent above 90 and 95% of VO_{2max} for mode C when compared with modes B and D. When considering perceived exertion, patient comfort and time spent above 80% of VO_{2max} , mode A appeared to be the optimal HIIE session for these coronary patients.

Communicated by Susan Ward.

All authors participated in the conception of the study, the supervision of the tests, and the writing of the manuscript.

T. Guiraud · M. Juneau · A. Nigam · M. Gayda ·
P. Meyer · F. Paillard
Cardiac Rehabilitation and Prevention
Center (ÉPIC) of the Montreal Heart Institute,
University of Montreal, Montreal, Canada

T. Guiraud · M. Juneau · A. Nigam · M. Gayda · P. Meyer
Research Center, Montreal Heart Institute,
University of Montreal, Montreal, Canada

T. Guiraud · S. Mekary · L. Bosquet (✉)
Département de Kinésiologie, Université de Montréal,
CP 6128 Centre ville, Montreal, QC H3C3J7, Canada

L. Bosquet
Department of Sports Science,
University of Poitiers, Poitiers, France

Keywords Exercise training · Prescription ·
Cardiac rehabilitation · Coronary disease

Introduction

Physical activity is a recognized non-pharmacological intervention recommended for both the primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) (Fletcher et al. 2001). Current guidelines encourage the participation in moderate- to vigorous-intensity aerobic exercise of 20- to 30-min duration on most, and preferably all, days of the week to promote or maintain health (Balady et al. 2007; Giannuzzi et al. 2003; Haskell et al. 2007). If the benefits of exercise-based cardiac rehabilitation are now undeniable (Taylor et al. 2004), the question of the form of exercise that should be prescribed to CHD patients is still unresolved. In the meta-analysis by Taylor et al. (2004) which showed the benefits of exercise-based rehabilitation

on mortality in CHD patients, most of the included randomized trials used moderate-intensity continuous training (MCT) ranging from 40 to 80% of maximal oxygen uptake (VO_{2max}). High-intensity interval training (HIT), which involves repeated 30–300-s bouts of aerobic exercise at an intensity ranging from 85 to 100% of VO_{2max} interspersed by recovery periods of equal or shorter duration (Daniels and Scardina 1984), is another form of exercise that is only occasionally used in rehabilitation programs. Although first described in the 1950s as a mode of training by the German cardiologist Hans Reindell (Reindell and Roskamm 1959), HIT has largely been used by elite athletes for training purposes (Billat 2001). Only recently has HIT been studied as a potential mode of cardiac rehabilitation (Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005; Wisloff et al. 2007). In the only two studies performed in CHD patients, interval training was shown to be superior to MCT for improving VO_{2max} (Rognmo et al. 2004; Warburton et al. 2005). According to Wenger and Bell (1986), HIT protocols should be designed to allow the maintenance of a high percentage of VO_2 for a long duration in order to improve aerobic power. In this regard, the HIT protocols used in previous studies suffered from several limitations. First, the acute cardiopulmonary responses of these protocols were not studied prior to their implementation into training programs. In healthy subjects, manipulating exercise/recovery intensity has been shown to alter time to exhaustion and time spent at a high percentage of VO_2 independently of bout duration (Billat 2001; Dupont et al. 2003a; Thevenet et al. 2007). In the absence of this specific information, it is difficult to determine whether the HIT protocols used by Rognmo et al. (2004), Warburton et al. (2005), and Wisloff et al. (2007) induced a cardiovascular response that was optimal for improving VO_{2max} . Second, it is now accepted that prescribing and monitoring exercise intensity with heart rate, as done by Warburton et al. (2005) and Wisloff et al. (2007) is imprecise. In fact, manipulating walking or running velocity to maintain heart rate in the target zone may lead to a decreased VO_2 as a result of cardiovascular drift (Fritzsche et al. 1999). Furthermore, heart rate generally begins to plateau at approximately 85–90% of VO_{2max} while metabolic work can still increase with increasing exercise intensity (Davies 1968). The overshoot concerning heart rate response that is occasionally observed at the end of a short high intensity exercise period may also result in the imprecise estimation of energy expenditure. Finally, the difficulty of the interval training protocols proposed in these studies (i.e. 2–4 min of exercise at approximately 90% of peak heart rate, interspersed by 2–3 min of recovery at approximately 70% of peak heart rate) could represent a significant challenge to patients with respect to heart rate monitoring, which might lead to difficulties with long-term adherence to exercise training.

In summary, the interval training protocols used in prior studies suffered from several limitations, including (1) use of arbitrary protocols without knowledge regarding the acute cardiopulmonary responses elicited, (2) long exercise intervals which could be difficult or unsafe for certain individuals leading to non-compliance with the training protocol, and (3) use of percentage of heart rate reserve or percentage of VO_{2max} for prescription of exercise intensity. The objective of the present study was therefore to compare four different single bouts of high intensity interval exercise (HIIE) which differed in duration of exercise and recovery periods (15 vs. 60-s intervals) and type of recovery (active vs passive), in order to identify the most optimal protocol with respect to time to exhaustion, time spent near VO_{2max} , patient comfort and safety in a stable CHD sample. As suggested by data in healthy individuals (Dupont and Berthoin 2004; Dupont et al. 2002), we hypothesized that a HIIE protocol with short exercise intervals and passive recovery periods would result in a longer time to exhaustion, without altering the time spent at high percentage of VO_{2max} .

Materials and methods

Participants

Twenty patients with stable CHD providing written informed consent were recruited at the cardiovascular prevention centre of the Montreal Heart Institute. Inclusion criteria were a history of $\geq 70\%$ arterial diameter narrowing of at least one major coronary artery and/or documented prior myocardial infarction and or/perfusion defect on Sesta MIBI exercise testing. Exclusion criteria were recent acute coronary syndrome (≤ 3 months), significant resting ECG abnormality, history of ventricular arrhythmias or congestive heart failure, uncontrolled hypertension, recent bypass surgery intervention < 3 months, recent percutaneous transluminal coronary angioplasty < 6 months, left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$, pacemaker or implantable cardioverter defibrillator, recent modification of medication < 2 weeks, and musculoskeletal conditions making exercise on ergocycle difficult or contra-indicated. Demographic and characteristics are presented in Table 1. The protocol was reviewed and approved by the local Research Ethics Board.

Experimental design

Subjects underwent a complete medical evaluation which included measurement of height, body mass, body composition and resting ECG. Subsequently, all subjects performed a maximal continuous graded exercise test, followed by four, randomly-ordered, single HIIE sessions. Training sessions were separated by ≥ 72 h, and were

Table 1 Patient characteristics and medication use

Anthropometrics	
Age (years)	65 ± 8
Men	17 (89%)
Body mass index (kg/m ²)	28 ± 4
Waist circumference (cm)	97 ± 12
Body fat (%)	27 ± 8
Risk factors	
Diabetes mellitus	4 (21%)
Hypertension	7 (36%)
Dyslipidemia	13 (68%)
Smoking	0 (0%)
Medical history	
Symptoms of angina pectoris	3 (16%)
Myocardial ischemia	4 (21%)
Ejection fraction (%)	59 ± 6
Previous myocardial infarction	11 (58%)
PCI	8 (42%)
CABG	5 (26%)
Medications	
Anti platelet agents	18 (95%)
Betablockers	12 (63%)
Calcium channel blockers	3 (16%)
ACE inhibitors	4 (21%)
Angiotensin receptor antagonist	8 (42%)
Statins	15 (79%)
Nitrates	2 (10%)

Results are reported as mean ± SD or row value (% of the sample)

PCI percutaneous coronary intervention, CABG coronary artery bypass grafting surgery, ACE angiotensin-converting enzyme

conducted over a 3-week period. Participants were asked to arrive fully hydrated to the laboratory, at least 3 h after their last meal. No attempt was made to control meal size or content. All sessions were supervised by an exercise physiologist, a nurse, and a cardiologist.

Exercise testing

Ergometer

This test was performed on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany). Cycling position, which is known to affect energy expenditure, was standardized by adopting a top bar position. Saddle height was adjusted according to the participant's inseam leg length, as measured from the point of the pubic symphysis palpation to the floor. Toe-clips were used and participants were instructed to stay seated during the test. Subjects were required to maintain a constant pedal cadency between 60 and 80 revolutions per minute.

Maximal continuous graded exercise test

The test began immediately after a 3-min warm-up phase at 20 W. Initial workload was set at 60 W and increased by 15 W every minute until exhaustion. Strong verbal encouragement was given throughout the test. The power of the last completed stage was considered as the maximal aerobic power (MAP). Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) was determined continuously on a breath-by-breath basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Oxycon Alpha, Jaegger, Germany). Gas analyzers were calibrated before each test, using a gas mixture of known concentration (15% O₂ and 5% CO₂) and ambient air. Participants breathed through a facemask attached to a one-way valve with low resistance and small dead space. The turbine was calibrated before each test using a 3-l syringe at several flow rates. Electrocardiographic activity was monitored continuously using a 12-lead ECG (Marquette, Missouri) and blood pressure was measured manually every 2 min using a sphygmomanometer.

HIIE sessions

Each HIIE session was preceded by a standardized warm-up consisting of a 5-min bout at 50% of MAP followed by a set of three 10-s bouts at 80% of MAP interspersed by 1 min of active recovery at 50% of MAP. A 5-min passive recovery phase separated the warm-up from the HIIE session. After each HIIE session, a 3-min active recovery phase (30 W) was employed to prevent vagal reactions, followed by a 7-min passive recovery phase with patients seated on a chair, during which time blood pressure was measured at 2-min intervals and ECG monitored continuously. The characteristics of each HIIE session are presented in Fig. 1 and described in Table 2. Each HIIE session lasted a maximum of 35 min or was terminated prematurely due to patient exhaustion, significant cardiac arrhythmias, or abnormal blood pressure response. Strong verbal encouragement was given throughout the session, as well as feedback on elapsed time. Perceived exertion using the Borg scale (level 6–20) was determined every 3 min. $\dot{V}O_2$ and related gas exchange measures were determined breath-by-breath using the same automated cardiopulmonary exercise system after calibration of the metabolic cart and turbine.

Data analysis

Determination of maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$)

Mean values of $\dot{V}O_2$ were displayed every 15 s during the test. The primary criterion for the attainment of $\dot{V}O_{2max}$ was a plateau in $\dot{V}O_2$ (change < 2.1 ml min⁻¹ kg⁻¹) despite an increase in power output (Duncan et al. 1997). In the

Fig. 1 Schematic illustration of the four HIIE modes. Each HIIE session was preceded by an 8-min standardized warm-up followed by a 5-min passive recovery. The duration of exercise periods was either 15 s (a, b) or 60 s (c, d). The recovery (same duration than exercise) was either passive recovery (0% of MAP; (a) and (c)) or active (50% of MAP; (b) and (d)). HIIE high intensity interval exercise, MAP maximal aerobic power, Tlim time limit

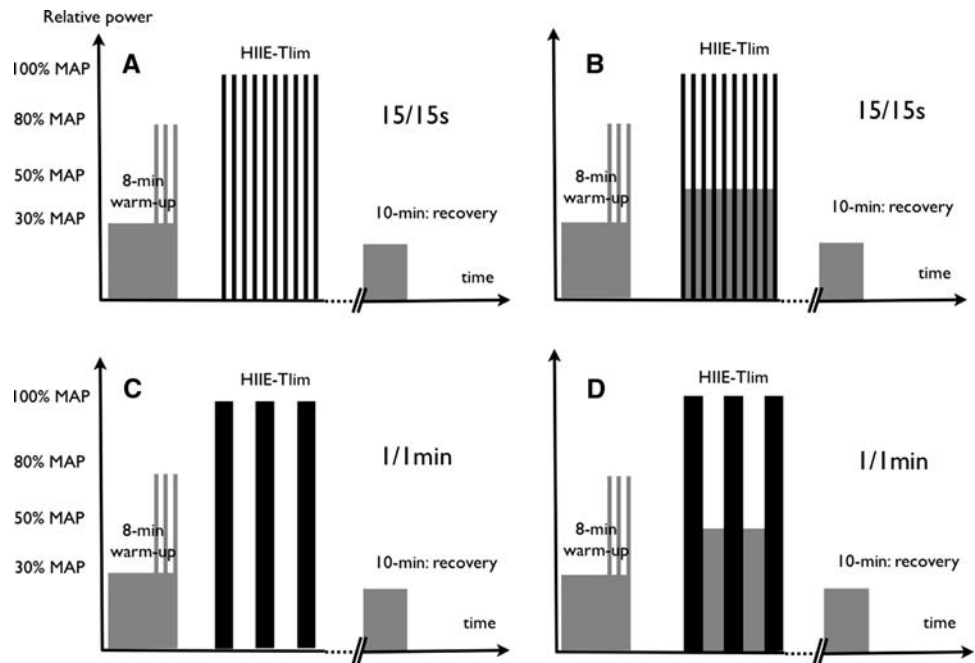


Table 2 Descriptive characteristics of each HIIE mode

	A	B	C	D
Phase duration	(15/15 s)	(15/15 s)	(60/60 s)	(60/60 s)
Type of recovery (%)	Passive (0)	Active (50)	Passive (0)	Active (50)
Mean intensity (%)	50	75	50	75
Amplitude (%)	200	67	200	67
Ratio	1:1	1:1	1:1	1:1

Mean intensity represents the average power output. The ratio is the ratio between exercise and recovery phase duration. Amplitude is the difference between exercise and recovery intensities, expressed as a percentage of mean intensity (Saltin et al. 1976)

absence of a plateau, attainment of VO_{2max} was based upon the presence of a respiratory exchange ratio of 1.10 or greater, or the inability to maintain the required pedal cadence (i.e. 60 revolutions per minute).

Determination of time spent at a high percentage of VO_2

Mean values of VO_2 were displayed every 5-s during the HIIE session. Time spent above 80% (T80), 90% (T90) and 95% (T95) of was computed by summing each 5-s block that satisfied the criterion (Dupont et al. 2003b).

Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables and as frequency (%) 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 35-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

One participant did not complete the protocol due to an injury that occurred during a recreational activity. Consequently, his results were withdrawn from the analyses. Two participants had a vagal reaction following HIIE mode C. No patients developed significant ventricular arrhythmias during the maximal exercise test or any of the HIIE sessions. Four subjects presented myocardial ischemia during maximum exercise testing. Three of them presented myocardial ischemia and developed mild angina (maximal

Table 3 Results from the maximal continuous graded exercise test

VO_{2max} (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	27.1 ± 6.7
VO_{2max} (ml min ⁻¹)	2,239 ± 631
Exercise tolerance (METs)	8.2 ± 2
Maximal aerobic power (W)	173 ± 41
Resting heart rate (bpm)	64 ± 10
Maximal heart rate (bpm)	135 ± 21
Heart rate reserve (bpm)	70 ± 24
Heart rate at 1 min recovery (bpm)	113 ± 23
Delta heart rate at 1 min recovery (bpm)	23 ± 13
Resting systolic blood pressure (mmHg)	125 ± 15
Maximal systolic blood pressure (mmHg)	170 ± 22

Results are presented as mean ± SD

intensity 2/10) during the four HIIE sessions. Maximal ST segment depressions were 1.1 ± 0.3, 1.1 ± 0.3, 1.6 ± 0.6, 1.5 ± 0.5 for modes A, B, C, and D, respectively. However, ST-segment depression never exceeded 2 mm, and both anginal symptoms and ST-segment depression would resolve during the passive recovery periods in modes A and C (Table 4).

Cardiopulmonary data from the maximal exercise test are presented in Table 3. The occurrence of the primary criterion for the determination of VO_{2max} (i.e. the plateau) was 84%. All participants who did not reach a plateau satisfied the secondary criteria (i.e. RER > 1.1 or the inability to maintain pedal cadence). We therefore considered that VO_{2max} was reached in all participants.

Exercise tolerance in the sample was superior relative to age-based predicted values. Data on time to exhaustion, time spent near VO_{2max} , and rating of perceived exertion during each of the 4 HIIE sessions are presented in Table 4. Sixty-three percent of participants were able to complete 35-min of exercise in mode A, while only 16, 42, and 0% completed 35-min HIIE sessions in modes B, C and D, respectively (A > B, C and D; $p < 0.05$). A passive recovery phase (modes A and C) resulted in a longer time to

exhaustion compared to an active recovery phase, irrespective of the duration of the exercise and recovery phases (15 or 60 s, $p < 0.05$). Time to exhaustion also tended to be higher with mode A relative to mode C ($p = 0.06$). Despite differences in time to exhaustion between modes, time spent at a high percentage of VO_{2max} was similar between HIIE modes except for less time spent above 90 and 95% of VO_{2max} for mode C when compared with modes B and D. We found that 13 (68%), 17 (89%), 15 (79%), and 14 (73%) of subjects reached VO_{2max} in mode A, B, C, and D. Finally, 18 participants rated mode A as their preferred one, which was also considered to be the least difficult (RPE presented in Table 4, $p < 0.05$). This observation is not based on objective measurement of these parameters, but on indirect indices such as RPE and the open question. The VO_2 responses of one participant to the four HIIE sessions are presented in Fig. 2.

Discussion

The purpose of this study was to compare the time to exhaustion, the time spent at a high percentage of VO_2 , patient comfort and adherence, and safety of four different single HIIE sessions in order to identify the optimal HIIE session to be incorporated in future HIT training studies in fit patients with stable CHD. Our findings indicate that mode A, consisting of 15-s phases of exercise and recovery, and a passive recovery period, was the optimal mode among the four tested. Time to exhaustion was longest, patient comfort was maximized, and the time spent near VO_{2max} was also similar to modes using longer (60-s) intervals or an active (50% MAP) recovery phase. Finally, all four modes were considered safe.

To the best of our knowledge, this is the first study in CHD patients to use a HIIE session in which exercise periods were prescribed at 100% of MAP. As a consequence, certain patients necessarily performed exercise at or above their ischemic threshold. Current guidelines arbitrarily

Table 4 Acute responses to the 4 HIIE modes

	A	B	C	D
Time to exhaustion (s)	1,724 ± 482 [§]	733 ± 490*	1,525 ± 533 [§]	836 ± 505*
Time above 95% VO_{2max} (s)	274 ± 410	337 ± 319	223 ± 258 [§]	307 ± 309
Time above 90% VO_{2max} (s)	433 ± 486	441 ± 335	329 ± 308 [§]	429 ± 336
Time above 80% VO_{2max} (s)	819 ± 578	635 ± 443	585 ± 370	654 ± 366
Rating perceived exertion at the end of sessions	15 ± 2*	17 ± 2	17 ± 2	18 ± 0.6
Angina (%)	3 (16)	3 (16)	3 (16)	3 (16)
ST-depression (%)	3 (16)	3 (16)	3 (16)	3 (16)
<i>n</i> at 35 min	12 (63)*	3 (16)	8 (42)	0

[§] Significantly different from B and D ($p < 0.05$); *Significantly different from all others ($p < 0.05$)

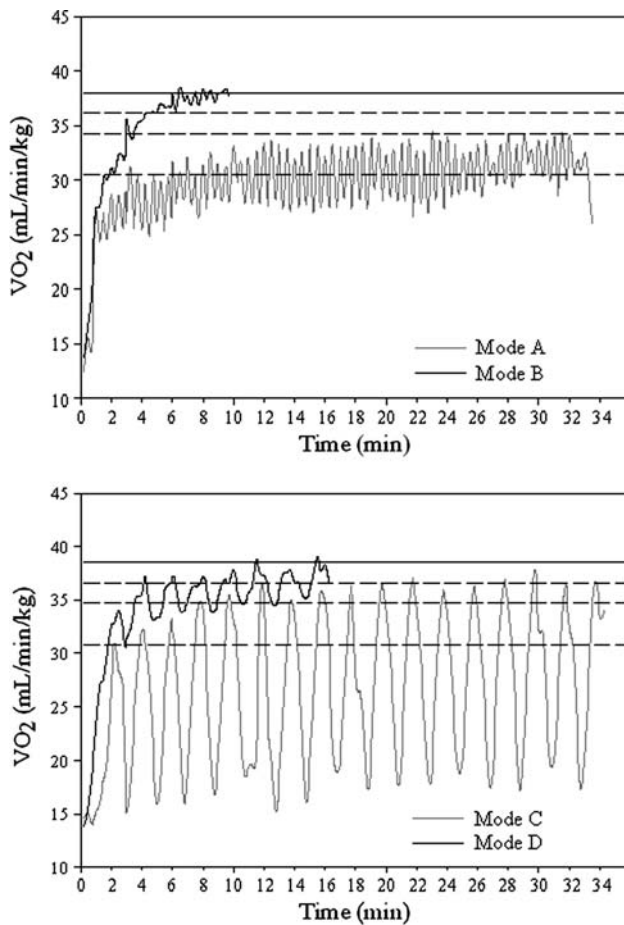


Fig. 2 Typical VO_2 response of a participant during each HIIE mode. The solid line represents $\text{VO}_{2\text{max}}$ and dashed lines represent 80, 90, and 95% of $\text{VO}_{2\text{max}}$

recommend a training intensity at 10 bpm below the ischemic threshold (Gibbons et al. 1999). Despite this fact, no patients in our study experienced significant ventricular arrhythmias or abnormal blood pressure responses. As noted previously, three subjects developed myocardial ischemia and mild angina (maximal intensity 2/10) during the four HIIE sessions. However, both ST-segment depression and angina would disappear during the passive recovery periods in modes A and C, and ST-segment depression never exceeded 2 mm during any test. Importantly, two recent studies showed that continuous training above the ischemic threshold is safe and well tolerated without evidence of myocardial damage, significant arrhythmias, or left ventricular dysfunction (Juneau et al. 2008; Noel et al. 2007). In theory, HIIE could be safer than continuous aerobic training above the ischemic threshold, resulting in intermittent rather than prolonged periods of ischemia. Furthermore, intermittent periods of ischemia might lead to ischemic preconditioning as is witnessed during warm-up angina (Tomai 2002; Tomai et al. 1996). Brief, repetitive episodes of ischemia have also

been shown to promote collateral formation in animals (Duncker and Bache 2008).

In accordance with our hypothesis, passive recovery (modes A and C) resulted in a longer time to exhaustion than active recovery (modes B and D). This effect was independent of exercise duration (i.e. 15 or 60 s), although mode A tended to be associated with a longer time to exhaustion compared with mode C ($p = 0.06$). Dupont et al. (2003a) measured the time to exhaustion of a HIIE session involving intermittent runs of 15 s at 120% of maximal aerobic speed (MAS), interspersed with 15 s of either active (50% MAS) or passive (0% MAS) recovery. They found a longer time to exhaustion when recovery was passive (745 ± 171 vs. 445 ± 79 s, $p < 0.001$). Thevenet et al. (2007) reported similar results following a HIIE session involving intermittent runs of 30 s at 105% of MAS interspersed with 30 s of either active (50% MAS) or passive (0% MAS) recovery ($2,145 \pm 829$ vs. $1,072 \pm 388$ s, $p < 0.01$). Our results are therefore in agreement with the existing literature on healthy subjects. Among the factors that have been proposed to explain this phenomenon is the phosphocreatine (PCr) hypothesis. Dupont et al. (2004) assessed HbO_2 changes in the vastus lateralis muscle of healthy subjects during a HIIE session similar to the one used in their 2003 protocol (Dupont et al. 2003a). They observed a lower decline in HbO_2 during passive recovery, suggesting a higher oxygen saturation of myoglobin and hemoglobin. Since the re-synthesis of PCr is dependent on oxygen availability during rest periods of intermittent exercise (Haseler et al. 1999), it would be expected that its rate of recovery would differ between interval training protocols using active or passive recovery periods. This hypothesis is supported by the work of Yoshida et al. (1996). These authors measured PCr kinetics with ^{31}P -nuclear magnetic resonance spectroscopy during the recovery from a high-intensity exercise, and reported a higher rate of re-synthesis of PCr during passive recovery relative to active recovery (Yoshida et al. 1996).

Despite a longer time to exhaustion in modes A and C, we found no major difference in the time spent at a high percentage of VO_2 . The single difference that was evident was a shorter time spent above 90 and 95% of $\text{VO}_{2\text{max}}$ during mode C, which can be explained by a larger VO_2 decline during the longer recovery period (Fig. 2). Consistent with the findings of Dupont and Berthoin (2004), time spent near $\text{VO}_{2\text{max}}$ was longer using an active recovery phase (i.e. modes B and D) when normalized for time to exhaustion. In other words, use of a passive recovery phase prevents the maintenance of VO_2 near $\text{VO}_{2\text{max}}$ during each bout of exercise because of a lower VO_2 at the beginning of each subsequent exercise phase. However, the time to exhaustion is long enough to compensate for this phenomenon in mode A, but not in mode C. This nuance has

important practical implications. If we accept the premise that the time spent near VO_{2max} is one of the main stimuli for improving VO_{2max} , then the number of repetitions during a HIIE session should always be adjusted to the type of recovery (active or passive).

The primary aim of this study was to develop a HIIE model on the basis of its metabolic demands, in an effort to maximize cardiovascular and other potential health benefits. According to our results, HIIE modes A, B, and D were physiologically similar. Importantly, however, a majority of patients rated mode A as the easiest and most preferred despite a longer time to exhaustion. Since the metabolic demands imposed by mode A were equivalent to those of modes B and D, provided the number of repetitions is sufficient, we conclude that mode A represents the best compromise between physiological and psychological considerations.

Limitations of the current study include the small, predominantly male, sample. However, we have no reason to believe that our results would have differed in women. In addition, the sample was selected among a cohort of CHD patients who are followed closely and perform exercise on a regular basis. We did not measure troponin T levels following HIIE sessions to exclude any myocardial injury; however, once again, all training sessions were very well tolerated and free of severe, prolonged ischemia or significant ventricular arrhythmias. Furthermore, as mentioned previously, continuous aerobic exercise training above the ischemic threshold has been shown to be safe according to two recent studies (Juneau et al. 2008; Noel et al. 2007).

Conclusion

We conclude that a HIIE session employing exercise phases at 100% MAP is feasible and appears safe in stable, fit, well-selected CHD patients. A passive recovery period provides for significantly longer total exercise duration prior to reaching exhaustion (modes A and C). Mode A with 15-s exercise and recovery phases, and passive recovery, represents a balance between patient comfort and safety on the one hand, and maintenance of VO_2 near VO_{2max} during the recovery phase on the other hand, yet still providing a metabolic expenditure similar to that observed with HIIE modes using active recovery periods. Future studies in this domain will require ensuring the safety of our optimized HIIE mode in a larger CHD sample, not to mention comparative studies with continuous aerobic training, studying various biological and physiological parameters influenced by exercise that also impact on prognosis.

Acknowledgment Thibaut Guiraud is funded by the ÉPIC foundation.

Conflict of interest statement None.

References

- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D (2007) 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* 115:2675–2682
- Billat LV (2001) Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports Med* 31:13–31
- Daniels J, Scardina N (1984) Interval training and performance. *Sports Med* 1:327–334
- Davies CT (1968) Limitations to the prediction of maximum oxygen intake from cardiac frequency measurements. *J Appl Physiol* 24:700–706
- Duncan GE, Howley ET, Johnson BN (1997) Applicability of VO_{2max} criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc* 29:273–278
- Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88:1009–1086
- Dupont G, Berthoin S (2004) Time spent at a high percentage of VO_{2max} for short intermittent runs: active versus passive recovery. *Can J Appl Physiol* 29 Suppl:S3–S16
- Dupont G, Blondel N, Lensele G, Berthoin S (2002) Critical velocity and time spent at a high level of VO_2 for short intermittent runs at supramaximal velocities. *Can J Appl Physiol* 27:103–115
- Dupont G, Blondel N, Berthoin S (2003a) Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery. *Eur J Appl Physiol* 89:548–554
- Dupont G, Blondel N, Berthoin S (2003b) Time spent at VO_{2max} : a methodological issue. *Int J Sports Med* 24:291–297
- Dupont G, Moalla W, Guinhouya C, Ahmaidi S, Berthoin S (2004) Passive versus active recovery during high-intensity intermittent exercises. *Med Sci Sports Exerc* 36:302–308
- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T (2001) Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:1694–1740
- Fritzsche RG, Switzer TW, Hodgkinson BJ, Coyle EF (1999) Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate. *J Appl Physiol* 86:799–805
- Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore L, Hambrecht R, Hellemans I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G (2003) Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24:1273–1278
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 33:2092–2197
- Haseler LJ, Hogan MC, Richardson RS (1999) Skeletal muscle phosphocreatine recovery in exercise-trained humans is dependent on O₂ availability. *J Appl Physiol* 86:2013–2018
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A (2007) Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39:1423–1434
- Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif J, Larivée L (2008) Exercise training above the ischemic threshold and myocardial damage. *Can J Cardiol* (in press)
- Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P (2007) Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 28:1559–1565
- Reindell H, Roskamm H (1959) Ein Beitrag zu den physiologischen Grundlagen des Intervall training unter besonderer Berücksichtigung des Kreilaufes. *Schweiz Z Sportmed*:1–8
- Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA (2004) 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* 11:216–222
- Saltin B, Essen B, Pedersen P (1976) Intermittent exercise: its physiology and some practical applications. In: Joekle E, Anand R, Stoboy H (eds) *Advances in exercise physiology medicine sport series*. Karger Publishers, Basel, pp 23–51
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 116:682–692
- Thevenet D, Tardieu M, Zouhal H, Jacob C, Abderrahman BA, Prioux J (2007) 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* 102:19–26
- Tomai F (2002) Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart* 87:99–100
- Tomai F, Crea F, Danesi A, Perino M, Gaspardone A, Ghini AS, Cascarano MT, Chiariello L, Gioffre PA (1996) Mechanisms of the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 17:1022–1027
- Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, Ignaszewski AP, Chan SY (2005) Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 95:1080–1084
- Wenger HA, Bell GJ (1986) The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med* 3:346–356
- Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjaerpe T (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115:3086–3094
- Yoshida T, Watari H, Tagawa K (1996) Effects of active and passive recoveries on splitting of the inorganic phosphate peak determined by ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 9:13–19

Article 2

**High-Intensity Aerobic Interval Training in a Patient with Stable Angina
Pectoris**

PHILIPPE MEYER,¹ THIBAUT GUIRAUD,^{1,4} MATHIEU GAYDA,¹ MARTIN JUNEAU,^{1,2,3}
LAURENT BOSQUET,⁴ *and* ANIL NIGAM,^{1,2,3}

American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation

(Publié, 2010)

From the ¹Cardiovascular Prevention Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Medicine; ³Research Center; ⁴Department of Kinesiology, ⁵MHICC and "Université de Montréal", Montreal, Quebec, Canada.

Abstract

High intensity aerobic interval training (HIT) was recently shown to be more effective than continuous moderate intensity exercise for improving maximal aerobic capacity and endurance in patients with coronary heart disease (CHD). However, patients with exercise-induced ischemia were not included in those studies. We present the acute cardiopulmonary responses of a 67-year-old man with stable angina pectoris during a 34-minute session of HIT. Exercise was well tolerated with neither significant arrhythmia nor elevation of cardiac troponin-T. We observed a complete disappearance of symptoms and signs of myocardial ischemia after 24 minutes of exercise. This observation is similar to the warm-up angina phenomenon, an adaptation to myocardial ischemia that remains poorly understood. We conclude that HIT is a promising mode of training for patients with stable CHD that should also be further investigated in patients with exercise-induced ischemia.

Key Words: Exercise training, Prescription, Cardiac rehabilitation, Coronary disease, Myocardial ischemia

Authors:

Philippe Meyer, MD
Thibaut Guiraud, MSc
Mathieu Gayda, PhD
Martin Juneau, MD
Laurent Bosquet, PhD
Anil Nigam, MD

Exercise

CASE REPORT

Affiliations:

From the Cardiac Rehabilitation and Prevention Center (Centre ÉPIC) (PM, TG, MG, MJ, AN), Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, Canada; and Department of Kinesiology (LB), University of Montreal, Montreal, Canada.

Correspondence:

All correspondence and requests for reprints should be addressed to Anil Nigam, MD, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, QC, Canada H1T 1C8.

Disclosures:

Funding Support provided by the ÉPIC Foundation and Montreal Heart Institute Foundation.

0894-9115/10/8901-0083/0
American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation
Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181b724e1

High-Intensity Aerobic Interval Training in a Patient with Stable Angina Pectoris

ABSTRACT

Meyer P, Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Nigam A: High-intensity aerobic interval training in a patient with stable angina pectoris. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:83–86.

Recently, high-intensity aerobic interval training was shown to be more effective than continuous moderate-intensity exercise for improving maximal aerobic capacity and endurance in patients with coronary heart disease. However, patients with exercise-induced ischemia were not included in those studies. We present the acute cardiopulmonary responses of a 67-yr-old man with stable angina pectoris during a 34-min session of high-intensity aerobic interval training. Exercise was well tolerated with neither significant arrhythmia nor elevation of cardiac troponin-T. We observed a complete disappearance of symptoms and signs of myocardial ischemia after 24 mins of exercise. This observation is similar to the warm-up angina phenomenon, an adaptation to myocardial ischemia that remains poorly understood. We conclude that high-intensity aerobic interval training is a promising mode of training for patients with stable coronary heart disease that should also be investigated further in patients with exercise-induced ischemia.

Key Words: Exercise Training, Prescription, Cardiac Rehabilitation, Coronary Disease, Myocardial Ischemia

High-intensity interval training (HIT) is a form of aerobic exercise consisting of alternating short periods of high- and low-intensity exercise that has been used for decades by competitive athletes for training purposes. Recent studies suggest that HIT is safe and more effective than traditional moderate-intensity continuous training for improving maximal aerobic capacity and endurance in patients with stable coronary heart disease.^{1,2} Interval training was incorporated into the latest recommendations on cardiac rehabilitation, at lower intensities yet, corresponding to 50%–80% of maximal exercise capacity.³ A significant proportion of patients with coronary heart disease have exercise-induced ischemia, either symptomatic or not, and many are managed noninvasively, notably by a comprehensive cardiac rehabilitation program. Previous reports suggest that training at high intensities may also be beneficial and safe in these patients,^{4–6} but, to our knowledge, the acute response to HIT in humans with stable exertional ischemia has not been described.

CASE DESCRIPTION

As part of an ongoing study investigating the acute cardiopulmonary responses and safety of HIT in coronary heart disease patients,⁷ we recently evaluated a 67-yr-old man, presenting with Canadian Cardiovascular Society (CCS) class I angina, who was recruited by poster announcement in our rehabilitation center. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Montreal Heart Institute, and the patient gave written informed consent for his participation in the study and publication of his data. He was the victim of a myocardial infarction in 1986, which was initially treated medically, followed by angioplasty of the right coronary artery as a result of severe angina 12 yrs later. At that time, a chronic total occlusion of the circumflex artery was identified, and left ventricular ejection fraction on angiography was found to be 70%. Since then, the patient has taken part in a phase III rehabilitation program at our center, including on average three sessions of moderate-intensity continuous training per week. His current medication included aspirin, statin therapy, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and atenolol 75 mg once daily.

A baseline maximal exercise stress test was performed on a bicycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany) with an initial workload at 60 W, which was increased by 15 W/min until exhaustion. The power of the last completed stage was considered as the maximal aerobic workload. Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) was determined continuously on a breath-by-breath basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Oxycon Alpha, Jaeg-

ger, Germany). $\dot{V}O_{2max}$ was measured at 28.5 ml/min/kg or 8.1 metabolic equivalents (METs) with a maximal heart rate of 118 bpm and a maximal aerobic workload of 165 W. The electrical ischemic threshold (>1-mm ST-segment depression 80 msec after the J point) was reached at 105 bpm (89% of maximal heart rate) and a $\dot{V}O_2$ of 22.7 ml/min/kg (80% of $\dot{V}O_{2max}$) or 6.5 METs (Fig. 1). One week after baseline exercise testing, the patient performed a 34-min HIT session, consisting of 15 secs of exercise at an intensity of 100% of maximal aerobic workload, alternating with 15 secs of passive rest. Time spent during the baseline ischemic threshold was determined by summing each 5-sec block of $\dot{V}O_2$ mean values over 22.7 ml/kg/min.⁸ The patient's resting and exercise electrocardiograms (ECGs) during the HIT session are displayed in Figure 2. The resting ECG was unremarkable, showing normal sinus rhythm and absence of Q waves or repolarization abnormalities. At 4 mins of exercise, the patient noted the onset of mild angina with evidence of borderline horizontal ST-depression in lead V6. Angina increased slightly until 9 mins, where it peaked at a perceived grade of 2 of 10 with 1.5-mm horizontal or downsloping ST-depression in leads V5 and V6. Symptoms then declined progressively and disappeared completely at 24 mins. ST-segment depression was <1 mm at 24 mins and showed complete normalization at 34 mins (end of HIT protocol). Total exercise time spent during the baseline ischemic threshold was 1565 secs or 26 mins and 5 secs, but the time spent with effective symptoms and signs of myocardial ischemia during the training session was only 20 mins. Importantly, the

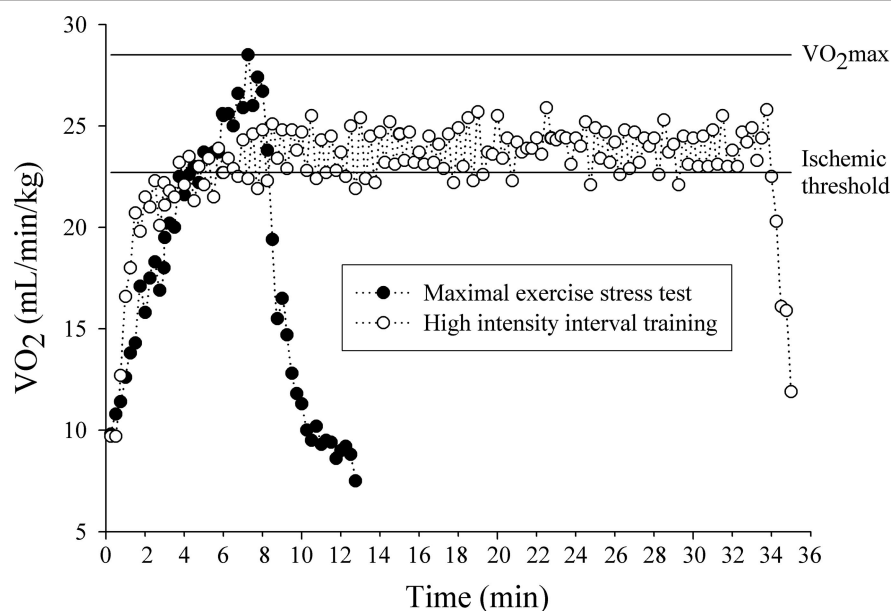


FIGURE 1 Oxygen uptake (averaged every 15 secs) during maximal exercise stress test and high-intensity interval training.

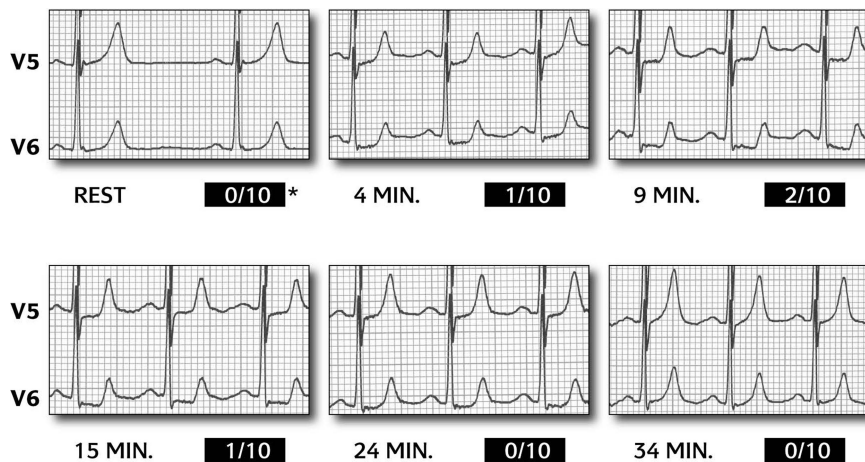


FIGURE 2 ECGs (leads V5 and V6) and perceived angina during a 34-min session of high-intensity interval training. *Rating scale of perceived angina (0–10).

patient experienced no significant arrhythmias or elevation of cardiac troponin-T measured 24 hrs after the HIT session. All tests were conducted in our rehabilitation center by an experienced exercise physiologist and a nurse, and they were supervised by a cardiologist with resources for cardiac resuscitation in immediate proximity to the patient. Patients were monitored using continuous ECG and blood pressure measurements at 2-min intervals.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first report of the acute cardiopulmonary responses to HIT in a patient with chronic exertional angina. This case highlights the fact that HIT can be well tolerated in certain patients with stable angina, allowing for a good control of anginal symptoms and permitting a longer training session than would be possible with a conventional continuous aerobic exercise session.

After 9 mins of exercise, clinical and electrical signs of ischemia declined, with complete resolution of myocardial ischemia from 24 mins until the end of the training session. This observation is similar to the warm-up angina phenomenon, which has been demonstrated in numerous studies, and refers to a significant decrease in ECG signs of myocardial ischemia on the second of the two consecutive exercise tests performed within a short time interval.^{9,10} The intensity of the first exercise test and a short delay between both exercise tests seem to be crucial triggering factors.^{11,12} This may explain why successive exercise phases at high intensities interspersed with short rest phases, as in HIT, may optimally induce an adaptation to myocardial ischemia. The warm-up angina phenomenon remains poorly understood, but several potential underlying mechanisms have been proposed: (1) an improvement in oxygen supply by collateral recruitment or myocardial perfusion redistri-

bution; (2) a reduction in regional myocardial oxygen consumption; and (3) a form of myocardial adaptation to ischemia, which would seem to involve different pathways than ischemic preconditioning.¹³ Based on recent data, it may be postulated that HIT induces an increase in coronary flow by improving endothelial function.^{14,15} With regard to the long-term effects of this mode of training, intermittent ischemia induced by exercise promoted coronary collateral formation in animal models.¹⁶

According to the current guidelines, patients with exercise-induced ischemia should train at a heart rate corresponding to 10 bpm below the clinical or electrical ischemic threshold.¹⁷ However, continuous prolonged training above the ischemic threshold was recently shown to be well tolerated without the evidence of myocardial damage, significant arrhythmias, or left ventricular dysfunction.^{5,6} In this case, HIT was well tolerated allowing for a long exercise session duration at high aerobic intensity, with complete disappearance of symptoms and signs of myocardial ischemia. Further research is needed to demonstrate the safety and potential benefits of this mode of exercise training in active patients with coronary heart disease with chronic exertional angina.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. François Paillard and Said Mekary for their assistance in the supervision of the training sessions.

REFERENCES

1. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, 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;11:216–22
2. Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al:

- Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:1080–4
3. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, 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;115:2675–82
 4. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, et al: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981;64:1116–24
 5. Noel M, Jobin J, Marcoux A, et al: Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 2007;28:1559–65
 6. Juneau M, Roy N, Nigam A, et al: Exercise training above the ischemic threshold and myocardial damage. *Can J Cardiol* (in press)
 7. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, et al: High intensity interval training in CHD patients: Optimization of time spent near $V_{O_{2max}}$. *Can J Cardiol*. 2008; 24(suppl E):225E–226E
 8. Dupont G, Blondel N, Berthoin S: Time spent at $V_{O_{2max}}$: A methodological issue. *Int J Sports Med* 2003;24:291–7
 9. Tomai F: Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart* 2002;87:99–100
 10. Saha M, Redwood SR, Marber MS: Exercise training with ischaemia: Is warming up the key? *Eur Heart J* 2007;28:1543–4
 11. Bogaty P, Poirier P, Boyer L, et al: What induces the warm-up ischemia/angina phenomenon: Exercise or myocardial ischemia? *Circulation* 2003;107:1858–63
 12. Tuomainen P, Vanninen E, Halonen P, et al: Characterization of the warm-up phenomenon in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:870–6
 13. Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD, et al: The effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a K^+ ATP channel opener on warm up angina. *Eur Heart J* 2005;26:598–606
 14. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, et al: Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: Complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:200–6
 15. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al: Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation* 2007;115:3086–94
 16. Lu X, Wu T, Huang P, et al: Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:803–14
 17. American College of Sports Medicine, Whaley MH, Brubaker PH, Otto RM, et al: *Exercise Prescription Modifications for Cardiac Patients. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 174–204

Article 3**Acute Responses to High-Intensity Interval Exercise versus Moderate Intensity
Continuous Exercise in Stable Coronary Patients**

THIBAUT GUIRAUD,^{1,4} ANIL NIGAM,^{1,2,3} MARTIN JUNEAU,^{1,2,3} PHILIPPE MEYER,¹
MATHIEU GAYDA,¹ *and* LAURENT BOSQUET,⁴

Medicine and Science in sports and Exercise

(En navette)

From the ¹Cardiovascular Prevention Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Medicine; ³Research Center; ⁴Department of Kinesiology, ⁵MHICC and "Université de Montréal", Montreal, Quebec, Canada.

Purpose: While the acute physiological responses to continuous exercise have been well documented in coronary patients, no previous study has examined the responses to high-intensity intermittent exercise in these patients. The purpose of this study was to compare the physiological responses to a high-intensity interval exercise protocol (HIIE) versus a moderate intensity continuous training (MICE) protocol of similar energy expenditure in coronary patients.

Methods: Twenty patients with stable coronary disease (19 males, 1 female, 62 ± 11 years) were assigned in random order to a single session of high-intensity interval exercise corresponding to 15s intervals at 100% of peak power output (PPO) and 15s passive recovery intervals and two weeks later to an isocaloric MICE corresponding to 70% of PPO.

Results: Both protocols were equivalent in term of energy expenditure. The HIIE protocol resulted in lower mean ventilation ($p < 0.001$) for a small difference in metabolic demand. All participants preferred the HIIE mainly because the perceived exertion measured by the Borg scale was lower ($p < 0.05$). No elevation of serum concentration of Troponin T were found in all participants at baseline, at 20 min and 24 h after the exercise sessions, thus excluding the presence of any exercise-induced myocardial injury in our patients.

Conclusion: When considering physiological responses, safety and perceived exertion, the HIIE protocol appeared to be well tolerated and more efficient in this group of stable coronary patients.

Key words: Intermittent exercise, physiological responses, and coronary heart disease

INTRODUCTION

Physical activity is a recognized non-pharmacological intervention recommended for both primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) (11). Current guidelines encourage the participation in moderate to vigorous-intensity aerobic exercise of 20 to 30 minutes duration on most, and preferably all, days of the week to promote or maintain health (4, 12, 14). As for secondary prevention, the health benefits of exercise-based cardiac rehabilitation are well-documented (18, 19, 26). However, the randomized controlled trials included in these meta-analyses exclusively used moderate intensity continuous exercise (MICE) protocols ranging from 40 to 80% of maximal oxygen consumption (VO_{2max}). These exercise protocols follow current recommendations of the American Heart Association (4). However, they do not consider recent advances in exercise physiology (9, 15) which may explain why cardiac rehabilitation exercise protocols have remained largely unchanged (2). High-intensity interval exercise (HIIE) represents another form of exercise training that is only occasionally used in cardiac rehabilitation (20, 30, 31). HIIE involves repeated 30 to 300-second bouts of aerobic exercise at an intensity ranging from 95% to 100% of VO_{2max} , interspersed by recovery periods of equal or shorter duration (8). Interval training has been proven to be more effective than MICE in improving both in healthy (9, 15) and CHD patients (20, 30). Despite this fact, the acute cardiovascular responses of coronary patients to HIIE have not been studied in detail; this information is required for safety and efficacy reasons before considering the use of HIIE in cardiac rehabilitation programs. We recently compared the physiological responses of 20 coronary patients to four different single bouts of HIIE which varied in exercise phase duration (15 s or 60 s) and type of recovery (active or passive) (13). The optimal mode with respect to safety, patient comfort and time spent at a high level of VO_2 involved an exercise session consisting of repeated 15-s bouts of exercise at 100% of peak power output (PPO) interspersed by recovery periods of equal duration. This initial study however did not address the issue of potential myocardial injury with HIIE. Furthermore, whether similar physiological responses occur with this mode of high-intensity interval training relative to

a MICE session of equal energy expenditure is unknown. The objectives of the current study were therefore to 1) verify that myocardial injury (cardiac troponin T release) does not occur during HIIE 2) compare the acute cardiovascular physiological responses between the two exercise modes and 3) propose a method of isocaloric calculation for HIIE and MICE sessions.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Twenty patients with stable coronary heart disease providing written informed consent were recruited at the cardiovascular prevention centre of the Montreal Heart Institute. Inclusion criteria were: a history of $\geq 70\%$ arterial diameter narrowing of at least one major coronary artery and/or documented prior myocardial infarction and/or perfusion defect on Sesta MIBI exercise testing. Exclusion criteria were: recent acute coronary syndrome (≤ 3 months), significant resting ECG abnormality, severe arrhythmias, history of congestive heart failure, uncontrolled hypertension, recent bypass surgery intervention ≤ 3 months, recent percutaneous coronary intervention ≤ 6 months, left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$, pacemaker, recent modification of medication < 2 weeks, and musculoskeletal conditions making exercise on ergocycle difficult or contra-indicated. Demographic and baseline characteristics are presented in Table 1. The research protocol was approved by the Montreal Heart Institute Ethics Committee.

Table 1. Patients characteristics and medication use. Results are reported as mean \pm SD or row value (% of the sample).

Anthropometrics	
Age (years)	62 \pm 11
Men	19 (95%)
Body mass index (kg/m ²)	27 \pm 4
Waist circumference (cm)	97 \pm 10
Body fat (%)	27 \pm 4
Risk factors	
Diabetes Mellitus	2 (10%)
Hypertension	5 (25%)
Dyslipidemia	17 (85%)
Smoking	0 (0%)
Medical history	
Symptoms of angina pectoris	8 (40%)
Myocardial ischemia (ST-depression)	7 (35%)
Ejection fraction (%)	59 \pm 5
Previous myocardial infarction	10 (50%)
PCI	7 (35%)
CABG	7 (35%)
Medications	
Anti platelets agents	19 (95%)
Betablockers	10 (50%)
Calcium channel blockers	0 (0%)
ACE inhibitors	3 (15%)
Angiotensin receptor antagonist	6 (30%)
Statins	17 (85%)
Nitrates	0 (0%)

PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting surgery;

ACE = angiotensin-converting enzyme

Experimental design

On the first visit, patients underwent a complete medical evaluation which included measurement of height, weight, body composition, resting ECG and a maximal continuous graded exercise test. During two subsequent weeks, in random order, subjects performed the two exercise sessions (interval and continuous) under the supervision of an exercise physiologist, a nurse and a cardiologist. All tests were conducted on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany). Cycling position, which is known to affect energy expenditure, was standardized by adopting a top bar position. Saddle height was adjusted according to the participant's inseam leg length. Each participant used toe-clips and was instructed to stay seat down.

Maximal continuous graded exercise test

A 3-min warm up at 20 W was performed before the test. Thereafter, initial power was set at 60W and increased by 15 W every minute. Verbal encouragements were given throughout the test. Criteria for exercise test cessation were volitional exhaustion, significant ECG abnormalities (ST-depression > 2 mm or ventricular arrhythmias), or abnormal blood pressure response. Oxygen uptake (VO_2) was determined continuously on a 30-s basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Oxycon Alpha, Jaegger, Germany). Gas analyzers were calibrated before each test, using a gas mixture of known concentration (15% O_2 and 5% CO_2) and ambient air. Participants breathed through a facemask connected with the turbine. The turbine was calibrated before each test using a 3-liter syringe at several flow rates. Electrocardiographic activity was monitored continuously using a 12-lead ECG (Marquette, Missouri) and blood pressure was measured manually every two minutes using a sphygmomanometer. The highest VO_2 over a 30-s period and the highest heart rate over a 5-s period during the test were considered as peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$, in $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and peak heart rate (HR_{peak} , in $\text{b}\cdot\text{min}^{-1}$). Power of the last completed stage was considered as the peak power output (PPO, in W).

Exercise sessions

General setting.

Participants were asked to arrive fully hydrated to the laboratory, at least three hours after their last meal. No attempt was made to control meal size or content. Oxygen consumption (Oxycon Alpha, Jaeger, Germany) and electrocardiographic activity (Marquette, Missouri) were monitored continuously during both sessions according to the same modalities as for the maximal continuous graded exercise test. Blood pressure was measured manually every two minutes with a sphygmomanometer. Perceived exertion was measured every three minutes with the 20-point Borg scale (6). Feedback on elapsed time and verbal encouragement were given throughout the sessions, which were interrupted when ECG or blood pressure abnormalities were observed. Participants were monitored for 5 min after exercise cessation in a sitting position. A venous blood sample was taken 10 min before exercise for cTnT determination, and was repeated 20 min and 24 h after exercise cessation.

MICE session.

This exercise session was based on recommendations of the American Heart Association on exercise prescription in CHD patients, suggesting that exercise intensity should lie between 50% and 80% of PPO (4). We opted for an intensity of 70% of PPO. Duration was adjusted to match total energy expenditure of the HIIE, according to the method presented in the *Isocaloric calculation* section (see below). A mean duration of 28.7 minutes was calculated.

High-intensity interval exercise (HIIE) session.

This HIIE session was based on a previous study conducted in our laboratory that compared physiological, psychological and electrocardiological tolerance of four different single bouts of HIIE in coronary patients (13). The selected HIIE session represented the best compromise between safety, time spent at a high level of VO_2 peak and psychological adherence. This HIIE session

consists of a 10-min warm-up at 50% of PPO, followed by two sets of 10 min composed of repeated bouts of 15 s at 100% of PPO interspersed by 15 s of passive recovery. Four minutes of passive recovery were allowed between the two sets, as well as a 5-min cool-down after the last 15-s exercise bout.

Isocaloric calculation

An important feature when comparing the physiological response to different exercise sessions is to ensure that energy expenditure is similar. The typical method consists of calculating cumulated work of the different exercise sessions, and thereafter to adjust their respective intensity or duration to obtain isocaloric sessions. The major drawback of this method is the assumption that there is no energy expenditure when the patient does not exercise during the recovery period, as is the case in our study, while VO_2 remains elevated. A pilot study on 18 CHD patients performing two randomly ordered exercise sessions of 10 min composed of repeated bouts of 15 s at 100% of PPO interspersed by 15 s of either active (50% of PPO) or passive recovery (0% of PPO), allowed us to estimate that mean VO_2 during passive recovery represented $77 \pm 8\%$ of mean VO_2 during active recovery. We assumed that energy expenditure estimated from mechanical power and VO_2 was equivalent, and converted this percentage of VO_2 into a percentage of the power maintained during active recovery. An example is given in table 2. Once energy expenditure was calculated for the HIIE session, it was possible to adjust the duration of the MICE session to match this value.

Cardiac troponin T determination.

For each blood sample, 10 ml of venous blood was drawn from the antecubital vein with patients in a sitting position. Blood samples were then centrifuged and separated serum was stored at -80°C for subsequent analysis. The measurements of Cardiac troponin T were performed in the hospital clinical laboratory using the only available commercial assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The decision limit for myocardial injury was set at 0.04 mg.l^{-1} (3).

Table 2. Example of an isocaloric calculation for an individual with a peak power output of 100 W

	Exercise duration (min)	Exercise intensity (% PPO)	Exercise intensity (W)	Oxygen uptake (l)	Energy expenditure (Kj)
MICE					
Total	28.7	70	70	31.88	669
HIIE					
Warm-up	10	50	50	7.9	166
Exercise	10	100	100	15.9	333
Recovery	10	38.5	38.5	6.1	128
Cool-down	5	25	25	2	41
Total				31.9	670

MICE: moderate intensity continuous exercise; HIIE: specific high-intensity interval exercise used in this study; PPO: peak power output.

Statistical analysis

Standard statistical methods were used for the calculation of means and standard deviations. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk test, and homoscedasticity by a modified Levene Test. Since none of the variables met these underlying hypotheses, we opted for a non parametric procedure. A Wilcoxon test for matched pairs was performed to test the null hypothesis that there was no difference between each training sessions. The magnitude of the difference was assessed by the Effect Size (ES), calculated according to the following equation:

$$\text{Eq. 1} \quad \text{ES} = \frac{M_1 - M_2}{\text{SD}_{\text{pooled}}}$$

where ES is the effect size, M_1 and M_2 are the mean of MICE and HIIE sessions, respectively, and $\text{SD}_{\text{pooled}}$ is the pooled standard deviation, calculated as follows:

$$\text{Eq. 2} \quad \text{SD}_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{(S_1^2 \times (n_1 - 1)) + (S_2^2 \times (n_2 - 1))}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

where S_1^2 and S_2^2 are the variance of MICE and HIIE protocols, respectively, and n is the number of participants in each group. The scale proposed by Cohen (1988) was used for interpretation (7). The magnitude of the difference was considered either trivial ($\text{ES} < 0.2$), small ($0.2 < \text{ES} \leq 0.5$), moderate ($0.5 < \text{ES} \leq 0.8$), or large ($\text{ES} > 0.8$). All calculations were made with Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, USA).

RESULTS

Results from the maximal continuous graded exercise test are presented in table 3. Peak oxygen consumption and other relevant variables suggest that exercise tolerance in our sample is comparable to age-based predicted values (22). Nineteen participants were able to complete both MICE and HIIE sessions, while one participant stopped the MICE session after 20 min of exercise. Data from this patient were excluded from the analyses.

No significant ventricular arrhythmias or abnormal blood pressure response occurred during either exercise session. Although 35% of our sample had exercise-induced ischemia during the maximal exercise stress test, neither session induced prolonged ischemia. Only three subjects had demonstrable myocardial ischemia during the HIIE session, with ST-segment depression never surpassing 2 mm and always normalizing during the 15-s passive recovery periods. Maximal ST segment depression was 1.2 ± 0.3 for HIIE. 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.

Typical VO_2 , heart rate and ventilation responses of one participant during the MICE and HIIE sessions are presented in Figure 1. This patient was a well-trained 78-year-old male without evidence of myocardial ischemia during the maximal graded exercise test. Peak oxygen consumption ($25.9 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ or 7.4 METs) and peak heart rate (125 b.min^{-1}) were reached at 150 W.

When considering the entire sample, we found a large difference in mean ventilation between MICE and HIIE sessions (58.9 ± 14.2 and $49.8 \pm 8.2 \text{ l.min}^{-1}$, respectively; $p < 0.001$, $\text{ES} = -0.81$), and a small difference in mean VO_2 (1773 ± 589 and $1604 \pm 468 \text{ l.min}^{-1}$, respectively; $p < 0.01$, $\text{ES} = 0.31$). Therefore, relative to the MICE session, the HIIE session was associated with a lower ventilatory demand and a higher metabolic rate during the 15-s exercise phases (70 and 100% of PPO, respectively). This calculation was based on total training in MICE and both 10-min sets of the HIIE session. We also calculated the total energy expenditure between both HIIE sets in order to verify if drift was present for a same power output. In the first and second sets, mean oxygen uptake and energy expenditure did not change, (16.2 ± 4.4 versus 16.1 ± 4.5 liters; 340 ± 94 versus $338 \pm 96 \text{ KJ}$, for the first and second sets respectively, $p = \text{ns}$).

All participants rated the HIIE session as their preferred one, which was also considered as less difficult than the MICE session (Borg scale ratings of 14 ± 2 and 16 ± 2 , respectively; $p < 0.05$).

Results from the isocaloric calculation are presented in table 4. We found a trivial but significant difference in energy expenditure between the MICE and HIIE sessions (988 ± 336 and 931 ± 286 KJ, respectively; $p<0.01$, $ES = -0.18$) when using the original method. However, this difference disappeared when adding total VO_2 of the 4-min passive recovery period that separated the two sets of HIIE (988 ± 336 and 983 ± 296 KJ, respectively; NS, $ES = -0.02$). The two sessions could therefore be considered as isocaloric.

Based upon oxygen uptake values obtained during a 10-min HIIE session, we found retrospectively that repeated 15-sec bouts of exercise at 100% of maximal aerobic power (MAP) interspersed by 15-sec bouts of passive recovery corresponds to approximately 60% of MAP during continuous aerobic training.

Table 3. Results from the maximal continuous graded exercise test. Results are reported as mean \pm standard deviation

VO _{2peak} (ml. min. ⁻¹ kg. ⁻¹)	28.4 \pm 9.1
VO _{2peak} (ml. min. ⁻¹)	2301 \pm 831
Exercise tolerance (METs)	8.1 \pm 2
Peak power output (Watt)	177 \pm 63
Resting heart rate (bpm)	63 \pm 11
Peak heart rate (bpm)	145 \pm 19
Heart rate at 1 min recovery (bpm)	120 \pm 20
Delta heart rate at 1 min recovery (bpm)	24 \pm 10
Resting systolic blood pressure (mmHg)	129 \pm 13
Maximal systolic blood pressure (mmHg)	176 \pm 25

VO_{2peak}: peak oxygen consumption; MET: metabolic equivalent (multiple of 3.5 ml.min⁻¹.kg⁻¹)

Figure 1. Typical VO_2 , heart rate and ventilation responses of a participant during MICE (Left) and HIIE (Right) protocols. The dashed lines represent $\text{VO}_{2\text{max}}$, HR_{max} or $V_{\text{E}\text{max}}$.

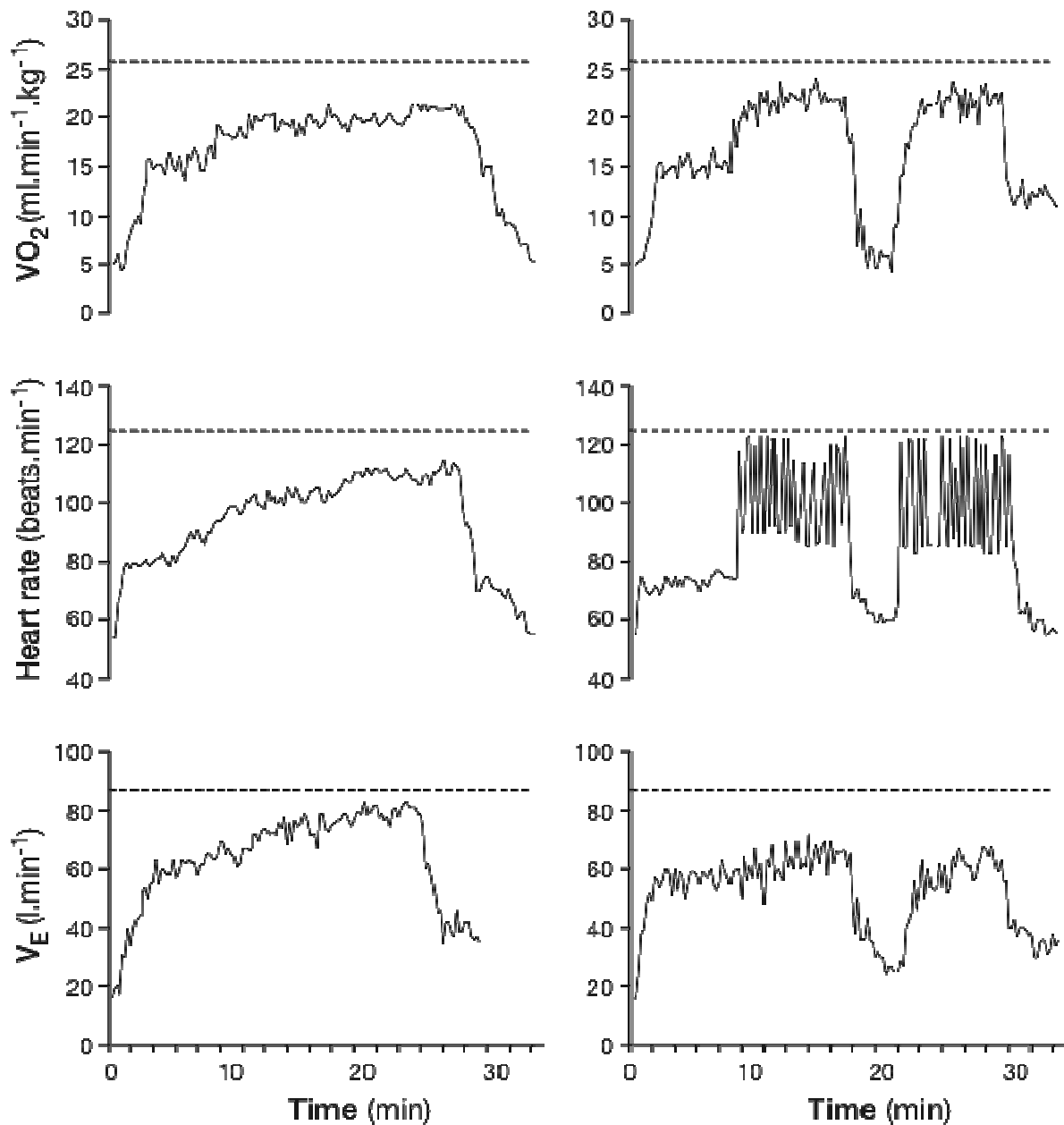


Table 4. Results of the isocaloric calculation for MICE and HIIE protocols.

	MICE	HIIE	Magnitude of the difference	
			ES	Interpretation
Method 1				
Oxygen uptake (L)	47.1 ± 16	44.4 ± 14 *	-0.18	Trivial
Energy expenditure (Kj)	988±336	931 ±286 *		
Method 2				
Oxygen uptake (L)	47.1 ± 16	46.8 ± 14	-0.02	Trivial
Energy expenditure (Kj)	988±336	983 ±296		

MICE: moderate intensity continuous exercise; HIIE: specific high-intensity interval exercise used in this study; ES: effect size. * Different from MICE ($p < 0.05$).

Total oxygen uptake and energy expenditure of HIIE protocol were calculated with (method 2) and without (method 1) oxygen uptake of the passive recovery period between the two sets of high intensity intermittent exercise.

DISCUSSION

The aim of this study was to compare the acute responses of coronary patients to a HIIE and a MICE training sessions of similar energy expenditure. Our main finding was that the high-intensity interval exercise session was safe and induced acute physiological adaptations that could potentially be used to improve adherence of stable coronary patients to a cardiac rehabilitation program while improving its efficiency.

Paragraph 1

Current guidelines encourage the accumulation of 20-30 minutes per day of moderate-intensity physical activity on most, and preferably all, days of the week to promote or maintain health (4, 12, 14). Notwithstanding the huge body of knowledge that supports this recommendation, it is important to note that contemporary exercise training studies have often employed a quantitative vision of exercise prescription, the increase in energy expenditure being generally obtained by an increase in exercise duration and frequency (2). Interval training is an alternative form of exercise that is occasionally used in cardiac rehabilitation, and that is known to affect positively both endothelial (27) and cardiac function (31). The uniqueness of the high-intensity interval exercise session used in the present study is the use of very short bouts of maximal-intensity exercise. This inevitably raises questions regarding safety. We found no evidence of severe or prolonged ischemia, significant arrhythmias or abnormal blood pressure responses. Moreover, cardiac troponin T levels at 20 minutes and 24 hours after exercise remained well within normal limits thereby excluding any myocardial injury. This HIIE session therefore appears safe and very well tolerated for selected stable coronary patients. In accordance with our results, two recent studies showed that continuous training above the ischemic threshold is safe and well tolerated without evidence of myocardial damage, significant arrhythmias, or left ventricular dysfunction (16, 17). In theory, HIIE might be safer than continuous aerobic training above the ischemic threshold, resulting in intermittent rather than prolonged periods of ischemia. Furthermore, intermittent periods of ischemia might lead to ischemic preconditioning as is witnessed during warm-up angina (28, 29). Brief, repetitive episodes

of ischemia have also been shown to promote collateral formation in animals (10).

Paragraph 2

Interestingly, all patients rated the HIIE session as their preferred one. A possible explanation for this result is the lower sensation of breathlessness associated with HIIE. In comparison with the MICE session, mean and peak ventilation were lower during the HIIE session. Knowing that 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. Furthermore, the very short (15-second) intervals with a 1:1 exercise – recovery ratio imposed a rhythm that was appreciated by the patients.

From a practical standpoint, it is worth noting that the prescription of exercise intensity using the high-intensity interval training session is based on mechanical power output instead of heart rate. It is now accepted that monitoring exercise intensity with heart rate, as is often done in cardiac rehabilitation programs (30, 31), suffers from several limitations, in particular during high intensity exercises. Besides the difficulty in predicting maximal heart rate (24), the major drawback is the tendency for heart rate to level off before the attainment of VO_2max (1). Consequently, it is not possible to estimate heart rate at maximal intensity from the submaximal heart rate – VO_2 linear relationship. The minimum power output that allows eliciting during a maximal graded exercise test has been shown to be a good alternative for the purpose of monitoring exercise intensity (5). This enables subjects to obtain maximum benefit for minimum work. Our finding showed that with respect to energy expenditure, repeated bouts of 15 s at 100% of PPO interspersed by 15 s of passive recovery (0% of PPO) corresponds to approximately 60% of PPO in continuous mode. Therefore, this specific HIIE session appears to be more efficient.

Paragraph 3

In a recent study, Ades et al. (2) modeled a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. This study was based on high-calorie expenditure exercise (3000 to 3500 Kcal/wk). This new approach promotes greater weight loss and more favorable cardiometabolic risk

profiles than standard cardiac rehabilitation. They showed significant weight loss, fat mass loss and waist reduction accompanied by an improvement of metabolic components using high-calorie expenditure exercise training combined with a hypocaloric diet. In this study, patients were told to walk often and walk far. This approach requires a significant time commitment and willpower on the part of patients, both limiting the application of this training program to most individuals with coronary disease. We believe that shorter periods of higher intensity aerobic interval training may be an alternative to achieve similar benefits.

It is well established that exercise intensity is the key factor for the improvement of VO_2 peak in cardiac patients by resulting from both peripheral and central adaptations (20, 30, 31). Even if training volume is important for cardiovascular health factors, aerobic interval training seems to have also a favorable effect for the improvement of VO_{2peak} , insulin sensitivity and endothelial function in metabolic syndrome patients (27). When comparing to moderate intensity, vigorous intensity seems to be superior for reducing risk of CHD (21, 25), and appears to convey greater cardioprotective benefits (23). The studies that form the basis for modern rehabilitation programs were conducted several decades ago when metabolic syndrome was less common. For this reason, it is important to propose a cardiac rehabilitation training program based on a different type of exercise, which promotes both the improvement of fitness, the metabolic profile and possibly compliance.

Limitations of the current study include the small, predominantly male, sample. However, we have no reason to believe that our results would have differed in women. In addition, the sample was selected among a cohort of stable coronary patients who were followed closely and performed exercise on a regular basis.

CONCLUSION

The finding of the present study suggests that a high-intensity interval exercise session employing very short periods of exercise interspersed by short periods of passive recovery appears safe for selected stable coronary patients. Future studies will require comparing long-term HIIIE training sessions to MICE training sessions for safety and efficacy purposes. Ultimately, HIIIE could potentially be incorporated into phase III cardiac rehabilitation for selected, stable patients should it prove safe while providing similar cardiovascular benefits to conventional cardiac rehabilitation while improving patient comfort and compliance.

REFERENCES

1. Achten J, and Jeukendrup AE. Heart rate monitoring: applications and limitations. *Sports Med.* 2003;33(7):517-538
2. Ades PA, Savage PD, Toth MJ, et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation.* 2009;119(20):2671-2678
3. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, and Bassand JP. 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):959-969
4. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, 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):2675-2682
5. Billat LV, and Koralsztein JP. Significance of the velocity at VO₂max and time to exhaustion at this velocity. *Sports Med.* 1996;22(2):90-108
6. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381
7. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Vol. ed. Hillsdale, New Jersey 1988. p.
8. Daniels J, and Scardina N. Interval training and performance. *Sports Med.* 1984;1(4):327-334

9. Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, 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):377-383
10. Duncker DJ, and Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008;88(3):1009-1086
11. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-1740
12. Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1273-1278
13. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, et al. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol*. 2009
14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1423-1434
15. Helgerud J, Hoydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):665-671
16. Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif J, and Larivée L. Exercise training above the ischemic threshold and myocardial damage. *Can J Cardiol*. 2008:In press.
17. Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, and Bogaty P. Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J*. 2007;28(13):1559-1565
18. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80(2):234-244

19. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, and Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*. 1988;260(7):945-950
20. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, and Slordahl SA. 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):216-222
21. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., and Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-980
22. Shvartz E, and Reibold RC. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. *Aviat Space Environ Med*. 1990;61(1):3-11
23. Swain DP, and Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol*. 2006;97(1):141-147
24. Tanaka H, Monahan KD, and Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-156
25. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, and Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*. 2002;288(16):1994-2000
26. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-692
27. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-354
28. Tomai F. Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart*. 2002;87(2):99-100

29. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al. Mechanisms of the warm-up phenomenon. *Eur Heart J.* 1996;17(7):1022-1027
30. Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1080-1084
31. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-3094

Article 4**Endothelial Microparticules are not Increased After a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise in Coronary Heart Disease Patients**

THIBAUT GUIRAUD,^{1,4,6} MATHIEU GAYDA,¹ PHILIPPE MEYER,¹ LAURENT BOSQUET,⁴
ERIC THORIN,³ ERIC RHEAUMES,³ JEAN-CLAUDE TARDIF,³ MICHEL GALINIER,⁶
ANNA NOZZA,⁵ JEAN LAMBERT,⁵ MARTIN JUNEAU,^{1,2,3} *and* ANIL NIGAM,^{1,2,3}

Circulation

(En cours de finalisation)

From the ¹Cardiovascular Prevention Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Medicine; ³Research Center; ⁴Department of Kinesiology, ⁵MHICC and "Université de Montréal", Montreal, Quebec, Canada. ⁶Inserm U858 Toulouse, France.

Background: We recently showed that a single bout of high-intensity interval exercise (HIIE) consisting of repeated 15-s intervals of exercise at 100% of peak power output (PPO) interspersed by recovery periods of equal duration, represents the optimal HIIE training mode in coronary heart disease (CHD) patients with respect to time spent at a high percentage of VO_2 , while also being safe, well-tolerated and more efficient than an isocaloric continuous aerobic exercise session. The aim of this study was to measure the effects of single bouts of HIIE and continuous exercise (CE) on circulating endothelial microparticules (EMPs), a novel marker of endothelial injury and vascular damage. Our secondary objective was to document the safety and security of HIIE on cardiac ischemia and ECG parameters.

Method: Twenty patients with stable CHD (19 males, 1 female, 62 ± 11 years) were assigned in random order to a single session of HIIE corresponding to 15s intervals at 100% of peak power output (PPO) and 15s passive recovery intervals, and two weeks later to an isocaloric CE session corresponding to 70% of PPO. EMP parameters (EMP, EMP31, EMP62, EMP42b, EMP62/31), nitrates/nitrites, prostacycline and Troponin T were measured 10 min before exercise and 20 min, 24h and 72 h after both exercise sessions.

Results: No significant ventricular arrhythmias or abnormal blood pressure responses occurred during either exercise session. EMP parameters, nitrates/nitrites and prostacycline remained unchanged after exercise irrespective of type of session (HIIE vs. CE). Serum concentration of cTnT was normal ($<0.04 \text{ mg.l}^{-1}$) in all participants at baseline and did not increase in the post-exercise period thus excluding the presence of myocardial injury.

Conclusion: A single bout of HIIE employing very short periods of exercise interspersed by short periods of passive recovery appears safe, well-tolerated and does not induce deleterious effects on endothelial or vascular function. Future studies are required to determine whether a HIIE training program may be implemented into phase III cardiac rehabilitation.

INTRODUCTION

Regular exercise is widely promoted to improve functional capacity and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). Exercise may potentially improve prognosis through multiple mechanisms, one of which is improved endothelial function¹. Moderate-intensity continuous exercise (MICE) training has been shown to improve endothelial function in patients with CHD, chronic heart failure (CHF), or CHD risk factors²⁻⁴. There is growing interest in the use of high-intensity interval exercise (HIIE) training in subjects with cardiovascular risk factors⁵ and cardiovascular disease⁵⁻¹⁰. Two recent studies highlight the superior cardiovascular effects of interval exercise training compared to continuous exercise training in patients with CHD^{7, 8}. Despite this fact, no data is available regarding the acute effects of HIIE on endothelial function in individuals with CHD; whether a single bout of HIIE can have deleterious consequences on endothelial function in this population is currently unknown. Acute exercise has been shown to improve endothelial function in the immediate post-exercise period¹¹ and on the morning after a high-intensity interval exercise (HIIE), but not on the morning after moderate intensity exercise¹² in healthy men. Recently, we reported that the optimal HIIE in CHD patients with respect to safety, patient comfort and time spent at a high percentage of VO₂ consisted of repeated 15-s bouts of exercise at 100% of peak power output (PPO) interspersed by recovery intervals of equal duration¹³. This mode of exercise was safe, well tolerated and more efficient with respect to energy expenditure than a single bout of continuous exercise (MICE) (Guiraud et al. unpublished manuscript, 2009).

The development of new blood markers associated with endothelial cell dysfunction and/or injury is of great clinical relevance. Specifically, there has been considerable interest in endothelial microparticles (EMPs) as a novel surrogate marker of endothelial injury, dysfunction and apoptosis¹⁴⁻¹⁶. Endothelial microparticles are small membrane-shed vesicles <1.5 µm in size released from endothelial cells in response to either cellular injury/dysfunction or apoptosis¹⁶. Previous studies demonstrated that EMPs possess procoagulant and inflammatory properties and process and can

directly affect endothelial function^{14, 17}. Circulating EMP levels are increased in patients with cardiovascular disease^{16, 18-20} or its risk factors^{15, 21-26}. Finally, EMP levels have been shown to correlate with endothelial function measured *in vivo* in subjects with CHD^{16, 20} or its risk factors^{15, 16, 22}. Currently, there is no data on the acute effects of a single bout of exercise on circulating EMP levels in subjects with CHD. The objectives of the present study were 1) to document the reproducibility of EMP measurements in healthy controls and 2) to measure the effects of single bouts of HIIE and MICE on circulating EMP levels in a sample of subjects with stable documented CHD.

MATERIAL AND METHODS

Participants. Twenty patients with stable coronary heart disease providing written informed consent were recruited at the cardiovascular prevention centre of the Montreal Heart Institute. Inclusion criteria consisted of documented CHD (history of $\geq 70\%$ arterial diameter narrowing of at least one major coronary artery, prior coronary revascularization, documented prior myocardial infarction and/or perfusion defect on myocardial scintigraphy). Exclusion criteria were: 1) recent acute coronary syndrome (≤ 3 months), 2) recent coronary bypass surgery (≤ 3 months), 3) recent percutaneous coronary intervention (≤ 3 months), 4) significant resting ECG abnormality, 5) history of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, 6) automated implantable cardioverter defibrillator or pacemaker, 7) left ventricular ejection fraction $< 45\%$, 8) chronic congestive heart failure, 8) uncontrolled hypertension (systolic blood pressure ≥ 180 mmHg or diastolic pressure ≥ 110 mmHg), 9) recent modification of cardiovascular medications (≤ 2 weeks), and 10) musculoskeletal conditions making exercise on ergocycle difficult or contra-indicated. Demographic and baseline characteristics are presented in Table 1. The research protocol was approved by the Montreal Heart Institute Ethics Committee.

Table 1. Patients characteristics and medication use. Results are reported as mean \pm SD or row value (% of the sample).

Anthropometrics	
Age (years)	62 \pm 11
Men	19 (95%)
Body mass index (kg/m ²)	27 \pm 4
Waist circumference (cm)	97 \pm 10
Body fat (%)	27 \pm 4
Cardiovascular Risk factors	
Diabetes Mellitus	2 (10%)
Hypertension	5 (25%)
Dyslipidemia	17 (85%)
Smoking	0 (0%)
Medical history	
Symptoms of angina pectoris	8 (40%)
Myocardial ischemia (ST-depression)	7 (35%)
Ejection fraction (%)	59 \pm 5
Previous myocardial infarction	10 (50%)
PCI	7 (35%)
CABG	7 (35%)
Medications	
Anti platelets agents	19 (95%)
Betablockers	10 (50%)
Calcium channel blockers	0 (0%)
ACE inhibitors	3 (15%)
Angiotensin receptor antagonist	6 (30%)
Statins	17 (85%)
Nitrates	0 (0%)

PCI = percutaneous coronary intervention

CABG = coronary artery bypass grafting surgery

ACE = angiotensin-converting enzyme

Experimental Design. On the first visit, patients underwent a complete medical evaluation which included measurement of height, weight, body composition, resting ECG and a maximal continuous graded exercise test. During two subsequent weeks, in random order, subjects performed the two exercise sessions (interval and continuous) under the supervision of an exercise physiologist, a nurse and a cardiologist. All tests were conducted on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Ergoline 800S, Bitz, Germany). Cycling position, which is known to affect energy expenditure, was standardized by adopting a top bar position. Saddle height was adjusted according to the participant's inseam leg length. Each participant used toe-clips and was instructed to stay seat down.

Exercise Testing. After a 3-minute warm-up at 20 W, a VO_2 peak test was performed. Initial power was set at 60W and increased by 15 W every minute. Verbal encouragements were given throughout the test. Criteria for exercise test cessation were volitional exhaustion, significant ECG abnormalities (ST-depression > 2 mm or ventricular arrhythmias), or abnormal blood pressure response. Oxygen uptake (VO_2) was determined continuously on a 15-s basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Oxycon Alpha, Jaegger, Germany). Gas analyzers were calibrated before each test, using a gas mixture of known concentration (5% CO_2) and ambient air. Participants breathed through a facemask connected with the turbine. The turbine was calibrated before each test using a 3-liter syringe at several flow rates. Electrocardiographic activity was monitored continuously using a 12-lead ECG (Marquette, Missouri) and blood pressure was measured manually every two minutes using a sphygmomanometer. The highest VO_2 over a 15-s period and the highest heart rate over a 5-s period during the test were considered as peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$, in $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) and peak heart rate (HR_{peak} , in $\text{b}\cdot\text{min}^{-1}$). Power of the last completed stage was considered as the peak power output (PPO, in W).

Table 2. Results from the maximal continuous graded exercise test. Results are reported as mean \pm standard deviation

VO _{2peak} (ml. min. ⁻¹ kg. ⁻¹)	28.4 \pm 9.1
VO _{2peak} (ml. min. ⁻¹)	2301 \pm 831
Exercise tolerance (METs)	8.1 \pm 2
Peak power output (Watt)	177 \pm 63
Resting heart rate (bpm)	63 \pm 11
Peak heart rate (bpm)	145 \pm 19
Heart rate at 1 min recovery (bpm)	120 \pm 20
Delta heart rate at 1 min recovery (bpm)	24 \pm 10
Resting systolic blood pressure (mmHg)	129 \pm 13
Maximal systolic blood pressure (mmHg)	176 \pm 25
VO _{2peak} : peak oxygen consumption; MET: metabolic equivalent (multiple of 3.5 ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	

Exercise Sessions. Participants were asked to arrive fully hydrated to the laboratory, at least three hours after their last meal. No attempt was made to control meal size or content. The MICE protocol consisted of cycle during 28.7 min at 70% of PPO. The HIIE session started by a 10-min warm-up at 50% of PPO, followed by two sets of 10 min composed of repeated bouts of 15 s at 100% of PPO interspersed by 15 s of passive recovery. Four minutes of passive recovery were allowed between the two sets, as well as a 5-min cool-down after the last 15-s exercise bout. Both exercise sessions were isocaloric, as detailed previously (Guiraud et al. unpublished manuscript, 2009). Oxygen consumption (Oxycon Alpha, Jaegger, Germany) and electrocardiographic activity (Marquette, Missouri) were monitored continuously during both sessions according to the same modalities as for the maximal continuous graded exercise test. Blood pressure was measured manually every two minutes with a sphygmomanometer. Perceived exertion was measured every three minutes with the 20-point Borg scale²⁷. Feedback on elapsed time and verbal encouragement were given throughout the sessions, which were interrupted when ECG or blood pressure abnormalities were observed. Participants were monitored for at least 5 minutes after exercise cessation in a sitting position.

Blood analyses. Citrated venous blood samples were collected at different time points for a total of 8 blood samples: 10 min before exercise (blood sample 1) and 20 min (blood sample 2), 24h (blood sample 3) and 72 h (blood sample 4) after both exercise sessions (figure 1). Patients were asked not to exercise between blood samples 1 and 2. Samples were centrifuged immediately after collection and separated serum was stored at -80°C for subsequent analysis.

Endothelial microparticles (EMP) measurement

Platelet-free plasma (PFP) was obtained by centrifugation at 1500 g for 15 minutes followed by 13 000 g for 2 minutes to avoid platelets contamination. The PFP was then aliquoted and stored at - 80 °C until analysis by flow cytometry¹⁴. Flow cytometry analysis: 100 µL of PFP in a TruCOUNT

tube (BD Biosciences) was incubated with anti-CD31 PE, anti-CD62E APC and anti-CD42 FITC (BD Biosciences) antibodies at room temperature for 30 minutes. IgG1-PE, IgG1-APC and IgG1-FITC (BD Biosciences) were used for fluorescence minus one (FMO) negative controls. Acquisition of flow cytometry data was obtained using a LSRII flow cytometer (BD Biosciences). Events with diameter $\leq 0.9 \mu\text{m}$ were identified in forward scatter and side scatter intensity dot representation, gated as MP and then plotted on one- or two-color histograms. Endothelial microparticles were defined as particles with a diameter $< 0.9 \mu\text{m}$ as estimated using Megamix size beads (Biocytex), negative for CD42b and positive for CD31 and/or CD62E. Microparticle numbers are expressed as counts per μL of plasma.

Endothelial vascular markers measurement

NO metabolites (NOx) and prostacycline were measured in plasma in all subjects. The former was measured by the Greiss reagent, while prostacycline (6-keto-PGF) was measured using a commercially available ELISA kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI).

Cardiac troponin T measurement

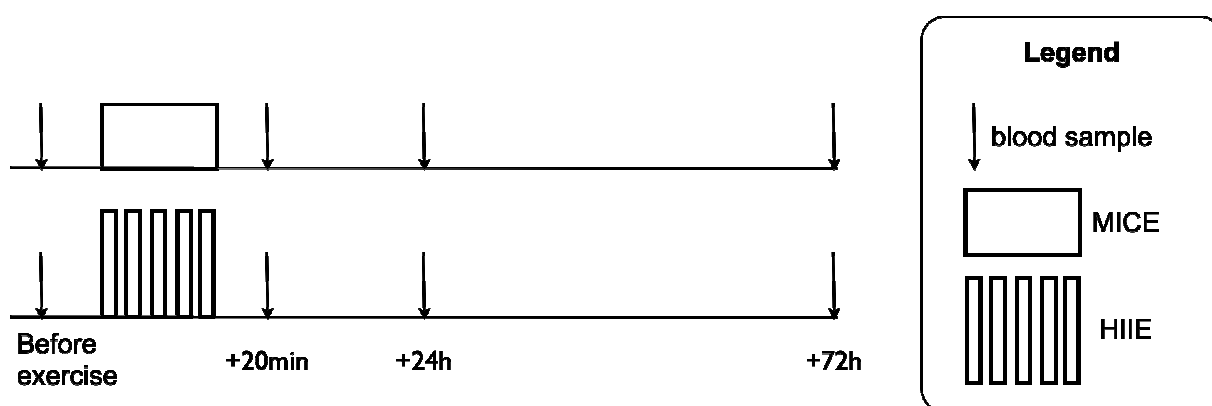
Measurement of cardiac troponin T were performed in the hospital clinical laboratory using the only available commercial assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The decision limit for myocardial injury was set at 0.04 mg.l-1^{28} .

Reproducibility of EMP measurement.

No previous study has evaluated the reproducibility of EMP measurements. In order to avoid a methodological bias, we measured EMP levels in 21 healthy subjects free of cardiovascular disease or risk factors. Blood samples were collected during 4 visits: before (visit 1) and 20 min after a standard breakfast (visit 2). Visit 3 and 4 were done at the same time of the day (11 h AM), 24h

(visit3) and 72h (visit 4) after the second measure. The breakfast was composed of one orange juice, one coffee, one muffin.

Figure 1. Experimental design.



Statistical analysis

Baseline characteristics and exercise parameters are expressed as percentages for categorical variables as mean values \pm SD for continuous variables (Tables 1 & 2). The level of consistency for EMP measurements between repeated measurements (visits 2, 3 & 4) was calculated by the estimation of the intraclass correlation (ICC) and its 95% CI. In addition to the ICC, summary statistics such as the mean \pm SD or the median (Q1 & Q3) were reported depending on the normality of the distribution of the data for visits 2, 3 & 4 (Table 3). A one-way repeated analysis of variance including visit as the sole factor was done to assess differences over time.

To compare the response profiles of both types of exercise, a repeated measures analysis of variance model, including time (visits) and type of exercise (MICE, HIIE) and the interaction term (time*exercise) was performed for endothelial microparticles, metabolites (NOx) and prostacycline.

Due to the lack of normality for EMP42b, p-values were calculated from log-transformed data. As such, the median (Q1,Q3) is reported as summary statistics at visits 1, 2 , 3 & 4 (Table 4). Spearman correlation was also presented to show the relationship between EMP parameters and risk factors/exercise parameters (Table 5). All analyses were performed with SAS version 9.1 (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina) and conducted at the 0.05 significance level.

RESULTS

Reproducibility of EMP levels.

Data from visit 2, 3 and 4 in the 21 healthy subjects are presented in Table 3. EMP levels were reproducible with intra class correlation coefficients for [0.307-0.638]. In contrast, several EMP parameters levels changes significantly after a standard breakfast (between visit 1 and 2), respectively 15.9 ± 7 versus 21.2 ± 11 ($p < 0.02$) in EMP, 11.9 ± 6 versus 16.4 ± 9 in EMP31 ($p < 0.02$), 4.4 ± 2 versus 5.3 ± 2 in EMP62.

Exercise stress testing data

Results from the maximal graded exercise test are presented in table 2. Peak oxygen consumption and other relevant variables suggest that exercise tolerance in our sample is comparable to age-based predicted values (Shvartz et al. 1990).

Exercise sessions and ECG safety parameters

No significant ventricular arrhythmias or abnormal blood pressure response occurred during either exercise session. Although 35% of our sample had exercise-induced ischemia during the maximal exercise stress test, neither session induced prolonged ischemia. Only three subjects had demonstrable myocardial ischemia during the HIIE session, with ST-segment depression never surpassing 2 mm and always normalizing during the 15-s passive recovery periods. Maximal ST segment depression were 1.2 ± 0.3 mm for HIIE session.

EMP, vascular biomarkers and cardiac troponin T.

Biomarkers are presented in Table 4. EMP parameters, nitrates/nitrites and prostacycline remained unchanged after exercise irrespective of mode of training. 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, 24 h and 72h after the exercise sessions, thus excluding the presence of any exercise-induced myocardial injury in our patients.

Associations between EMP and risk factors/exercise parameters: We also evaluated the relationship between the baseline levels of EMP, risk factors and exercise parameters. We found positive correlation between diabetes, antecedents and EMP parameters.

Table 3. Reproducibility of EMP parameters measurement in a 21 healthy group subjects.

	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	ICC	95% IC
EMP (counts. μL^{-1})	15.9 \pm 7.8	21.2 \pm 11.1	20.9 \pm 9.8	15.9 \pm 8.5	0.307	[0.040, 0.590]
EMP31 (counts. μL^{-1})	11.9 \pm 6.3	16.4 \pm 9.6	15.4 \pm 6.2	11.8 \pm 6.3	0.153	[-0.093, 0.457]
EMP62E (counts.μL^{-1})	4.0 (2.7,5.4)	4.7 (3.8,5.8)	4.5 (3.2,6.1)	3.4 (2.7,4.5)	0.638	[0.404, 0.817]
EMP42b (counts.μL^{-1})	3432.8 \pm 2786.3	3769.5 \pm 2467.1	3115.6 \pm 1835.7	3147.5 \pm 2604.9	0.445	[0.177, 0.693]
EMP62E/EMP 31 Ratio	0.431 \pm 0.223	0.374 \pm 0.178	0.394 \pm 0.221	0.483 \pm 0.378	0.234	[-0.025, 0.530]

Values are presented as means and standard deviation or median (Q1, Q3). ICC, intra-class correlation coefficient; IC, interval of confidence

Table 4. Endothelial microparticules (EMP), NO metabolites (NOx) and prostacycline response to a single bout of MICE or HIIE. Values are mean \pm SD, or median (Q1, Q3).

	MICE				HIIE				p value
	Baseline	20 min post-exercise	24h post-exercise	72h post-exercise	Baseline	20 min post-exercise	24h post-exercise	72h post-exercise	
EMP	27.04 \pm 22.49	26.27 \pm 18.51	25.06 \pm 17.31	25.70 \pm 18.29	31.14 \pm 25.53	23.56 \pm 12.66	25.14 \pm 13.19	29.04 \pm 17.53	ns
EMP31	17.29 \pm 12.87	17.62 \pm 9.76	16.62 \pm 11.61	17.33 \pm 11.90	18.67 \pm 12.37	16.03 \pm 7.47	18.31 \pm 11.06	21.91 \pm 14.51	ns
EMP62	10.88 \pm 10.54	9.92 \pm 10.13	9.75 \pm 8.14	9.50 \pm 8.56	13.69 \pm 15.62	8.72 \pm 7.54	8.00 \pm 5.67	8.30 \pm 4.41	ns
EMP42b	912.03 (447.25, 2779.55)	1496.58 (404.22, 3023.21)	937.50 (648.52, 2443.64)	850.19 (595.34, 1489.35)	828.13 (433.19, 3089.56)	1211.06 (715.82, 2342.48)	939.04 (357.34, 1981.22)	1135.32 (537.16, 2135.73)	ns
EMP62E/EMP31 Ratio	0.59 \pm 0.32	0.52 \pm 0.26	0.61 \pm 0.39	0.63 \pm 0.36	0.65 \pm 0.48	0.54 \pm 0.37	0.54 \pm 0.40	0.46 \pm 0.22	ns
Nitrites	1.06 \pm 0.42	0.88 \pm 0.46	1.05 \pm 0.49	0.74 \pm 0.38	1.00 \pm 0.69	0.87 \pm 0.52	1.00 \pm 0.38	1.00 \pm 0.26	ns
Nitrates	37.1 \pm 41.83	26.89 \pm 9.67	32.26 \pm 15.61	22.29 \pm 9.53	26.52 \pm 16.85	28.19 \pm 18.15	27.46 \pm 12.94	25.39 \pm 11.57	ns
6-keto-PGF₁	94.22 \pm 47.39	107.14 \pm 39.66	94.96 \pm 45.93	94.37 \pm 38.31	109.62 \pm 51.85	110.21 \pm 46.97	104.31 \pm 53.58	100.50 \pm 49.11	ns

No significant p-values for time (visit) nor group (type of exercise) and group & time were found.

Tableau 5. Correlations between EMP parameters and risk factors/exercise parameters

		Weight	Waist circumference	VO ₂ max	SBP	HTA	Diabetes	Dy lipidemia	Obesity	Antecedents
EMP	MICE	-0.25	-0.37	0.30	-0.12	0.03	0.06	0.16	-0.39	0.01
		0.28	0.11	0.21	0.62	0.90	0.81	0.51	0.09	0.97
	HIIE	-0.29	-0.23	-0.15	0.16	0.37	0.09	0.18	-0.27	-0.04
		0.22	0.33	0.53	0.49	0.11	0.72	0.44	0.25	0.85
EMP 31	MICE	-0.21	-0.27	-0.14	-0.33	0.25	0.52	0.13	-0.01	0.32
		0.37	0.24	0.57	0.16	0.29	0.02	0.57	0.97	0.17
	HIIE	0.09	0.13	-0.19	-0.47	0.01	0.43	0.08	0.17	0.46
		0.71	0.59	0.45	0.03	0.97	0.06	0.72	0.47	0.04
EMP 62	MICE	-0.33	-0.27	-0.32	-0.21	0.19	0.52	0.18	-0.03	0.50
		0.15	0.25	0.18	0.38	0.42	0.02	0.44	0.90	0.03
	HIIE	0.05	-0.00	-0.07	-0.38	-0.11	0.52	-0.04	0.05	0.55
		0.82	0.99	0.76	0.09	0.64	0.02	0.88	0.83	0.01
EMP 42b	MICE	-0.46	-0.29	-0.26	-0.02	0.11	0.12	0.13	0.12	0.60
		0.05	0.22	0.29	0.94	0.66	0.61	0.59	0.63	0.006
	HIIE	-0.06	0.03	-0.18	-0.39	0.13	-0.06	0.01	0.37	0.39
		0.81	0.89	0.45	0.09	0.58	0.81	0.96	0.11	0.09
EMP 31+62	MICE	-0.22	-0.20	0.08	-0.14	0.19	0.40	0.33	-0.03	0.15
		0.35	0.40	0.74	0.56	0.42	0.08	0.16	0.90	0.53
	HIIE	0.09	0.076	0.22	-0.05	0.23	0.41	-0.04	0.05	0.39
		0.70	0.78	0.37	0.84	0.33	0.08	0.88	0.83	0.09

VO₂max: maximal oxygen uptake, SBP : rest systolic blood pressure, HTA : hypertension, Obesity is defined as body mass index > kg/m² . Values are presented as correlation coefficient (first row) and p value (second row).

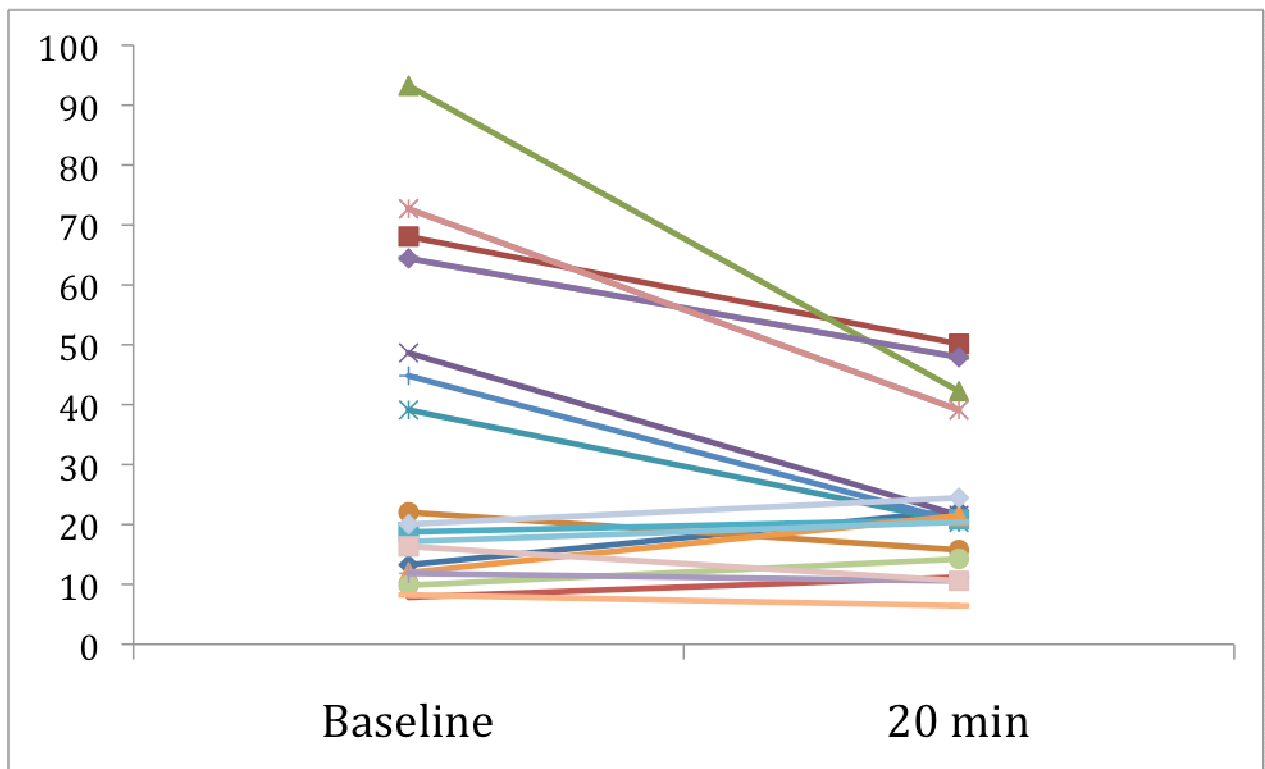
DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to examine the influence of acute exercise on circulating EMP levels and vascular parameters in subjects with stable CHD patients with and without exercise-induced ischemia. We hypothesised that a single bout of HIIE could lead to vascular damage and increasing numbers of circulating EMPs.

We found that irrespective of exercise intensity or mode (MICE or HIIE), neither levels of circulating EMPs or vascular biomarkers were increased after a single bout of exercise. Furthermore, mean levels of these biomarkers remained unchanged during the subsequent 72 hours. We did however note differences in response of circulating EMPs to HIIE in different individuals (figure 2). EMP levels increased from 19 to 79% in 7 patients, remained unchanged in 3 patients and decreased from 22 to 55% in 10 patients between pre and post exercise. Based upon our results, we cannot conclude that HIIE had acute deleterious effects on the endothelium.

Chronic exercise has consistently been shown to improve endothelial function⁴. The effects of acute exercise on the vasculature, however, are less clear, and may vary according to exercise duration and intensity. A study in rats revealed an impairment in endothelial function immediately following a single exercise training session, which subsequently improved by 45% 12 to 24 hours later²⁹. The acute impairment in endothelial function was thought to be due to an increased release of pro-oxidant metabolites²⁹. Following a symptom-limited maximal exercise test, circulating endothelial progenitor cells EPCs were shown to either increase^{30, 31} or remain unchanged³² in healthy individuals. Following a longer exercise (marathon), circulating EPCs either decreased³³ or remained unchanged³⁴. Recently, a 246-km foot race was shown to be associated with acute inflammation, tissue injury, and a 10-fold increase in circulating EPC levels in healthy athletes. Finally, a 4-hour long endurance exercise was shown to increase circulating EPC levels in healthy athletes³⁵.

Figure 2. Individual responses of EMP at baseline and after HIIE



This increase was thought to be a physiological healing response to an acute endothelial injury and elevated levels of VEGF.

Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles during activation and apoptosis³⁶. Whereas in endothelial cell apoptosis, EMP are enriched in constitutive markers such as CD31, during endothelial cell activation, the EMP released express increased level of CD62E. In patients with heart failure, a switch occurs from endothelial cell activation-derived microparticles to apoptosis-derived microparticles and this switch can be detected as a decrease of the ratio of CD62E+ EMP to CD31+ EMP³⁷.

As described in two recent studies of our group, the HIIE allowed to sustain a high percentage of VO₂ by alternating high-intensity exercise phases and passive recovery phases¹³ associated with a lower ventilatory demand than MICE (Guiraud et al. unpublished manuscript, 2009). The repeated bouts of vascular laminar shear stress imposed by repeated bouts of high-intensity exercise phases may lead to an important stimulus to the endothelium. Shear stress is a potent physiological stimulus for NO release³⁸ but repeated short bouts of shear stress do not represent a long period that could lead to a detachment of mature endothelial cells.

Exercise training has been shown to improve endothelial function in patients with cardiovascular disease³. In a recent study, Rognum et al. (2009) have determined the influence of HIIE on endothelial function and total oxide nitric in highly-endurance trained men and sedentary controls⁷. Flow-mediated dilatation was reduced 1 hour after the training session when compared to baseline. Authors explained impaired endothelial function by oxidative radicals that cause local vascular stress during and after strenuous stress. In contrast of this, they found increased bioavailability of NO and improved antioxidant status at the same time. This finding showed that other mechanisms than NO antioxidant levels are responsible for impaired flow-mediated dilatation.

Padilla et al. (2008) have studied the modifications of brachial artery shear stress during the 3-hour period following single bouts of low (25%), moderate (50%), and high-intensity (75% de VO₂peak) walking exercise³⁹. They found that high intensity exercise elicited the greatest magnitude of shear

stress compared to lower exercise intensity in post-exercise period. It has been shown that acute and long-term high-intensity exercise provoke oxidative stress⁴⁰, but not at moderate or low exercise intensity⁴¹. In view of this findings and our results, it is logical to anticipate that repeated bouts of high-intensity exercise interspersed by passive recovery periods would elicit a positive effect of shear stress without negative effect of oxide nitric.

Endothelial dysfunction can be assessed in plasma by measuring circulating markers of NO metabolism (nitrate/nitrite)⁴². Mean baseline plasma of nitrites were 1.06 ± 0.4 and 0.86 ± 0.52 , and nitrates were 37 ± 41 and 28.1 ± 18 respectively for MICE and HIIE. The NOx levels did not change after both sessions until 72-h. Our results are in accordance with the study⁴³ of Brinkley et al. (2009). They studied the effects of a 24-week exercise training intervention (40 min at 70% of VO_{2max} / day) on plasma levels of NOx in older individuals. The mean change overall was not significant. Interestingly, Zaros et al. (2009) have examined the effects of 6 months of exercise training on NOx in hypertensive postmenopausal women⁴⁴. They observed an increase of NOx levels accompanied by a significant reduction in blood pressure that seems to show that NOx levels are sensible to long-term exercise training rather than acute exercise irrespective of intensity.

Our results on MICE session are in accordance with a recently published study. Mobius-Winkler et al. (2009) studied the time-dependent release of progenitor cells and EMP during strenuous exercise in eighteen healthy subjects³⁵. In this study no change was observed for microparticles and endothelial microparticles. Two hundred and forty minutes of cycle at moderate intensity is not accompanied by a massive irreversible endothelial damage (Mobius-Winkler et al. 2009). In a study⁴⁵ on healthy, active young men, Harrisson et al. (2009) examined changes in EMP levels following a high fat meal, consumed with and without prior exercise consisting of 100 min at 70% of peak VO_2 . Levels of EMPs (CD31+/42b) increased postprandially but remained unchanged after exercise and non-exercise. These results are in accordance with our finding concerning the reproducibility of EMP measurements. A single meal had a major effect on several circulating EMP parameters while a single bout of high-intensity exercise has no effect. Presumably, food induces higher stress or

stimulates other mechanism than exercise. In view the moderate positive association between EMP parameters and diabetes, it should be interesting to verify the impact of exercise in a diabetes group of patients.

Even if the number of subjects in our study is larger than in previously published papers, we had limited power to detect EMP changes following the type of exercise.

The high inter-individual variation and the small sample size induced a high standard deviation that limits our results. Further studies are needed to understand the changes of EMPs during the HIIE.

The findings of the present study suggest that a high-intensity interval exercise session employing very short periods of exercise interspersed by short periods of passive recovery is safe, well-tolerated and does not induce deleterious effects on the vascular wall. Further studies are required to determine whether this type of training could be implemented in phase III cardiac rehabilitation for selected patients.

REFERENCES

1. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116(10):682-692.
2. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003;107(25):3152-3158.
3. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation.* 2004;109(11):1371-1378.
4. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32(4):129-134.
5. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008;118(4):346-354.
6. Deljanin Ilic M, Ilic S, Lazarevic G, Kocic G, Pavlovic R, Stefanovic V. Impact of interval versus steady state exercise on nitric oxide production in patients with left ventricular dysfunction. *Acta Cardiol.* 2009;64(2):219-224.
7. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA. 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):216-222.

8. Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, Ignaszewski AP, Chan SY. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1080-1084.
9. Wisloff U, Ellingsen O, Kemi OJ. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(3):139-146.
10. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-3094.
11. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98(3):256-262.
12. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, Wisloff U. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(2):200-206.
13. Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard F, Bosquet L. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol.* 2009.
14. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;104(22):2649-2652.
15. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3676-3679.
16. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Jinnouchi H, Ogawa H. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial

microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1622-1630.

17. Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(5):H1910-1915.
18. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension*. 2006;48(2):180-186.
19. Simak J, Gelderman MP, Yu H, Wright V, Baird AE. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1296-1302.
20. Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Kosiol S, Nickenig G. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):112-116.
21. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, Jy W, Horstman L, Jimenez JJ, Mendez A, Ferreira A, de Marchena E, Ahn YS. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):70-74.
22. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Pioglitazone reduces endothelial microparticles in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1926.
23. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Iwasaka T. Effects of losartan and simvastatin on monocyte-derived microparticles in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(2):133-141.
24. Omoto S, Nomura S, Shouzu A, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T. Detection of monocyte-derived microparticles in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002;45(4):550-555.
25. Pirro M, Schillaci G, Paltriccia R, Bagaglia F, Menecali C, Mannarino MR, Capanni M, Velardi A, Mannarino E. Increased ratio of CD31+/CD42- microparticles to endothelial

- progenitors as a novel marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(11):2530-2535.
26. Sabatier F, Darmon P, Hugel B, Combes V, Sanmarco M, Velut JG, Arnoux D, Charpiot P, Freyssinet JM, Oliver C, Sampol J, Dignat-George F. Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. *Diabetes.* 2002;51(9):2840-2845.
 27. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-381.
 28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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):959-969.
 29. Haram PM, Adams V, Kemi OJ, Brubakk AO, Hambrecht R, Ellingsen O, Wisloff U. Time-course of endothelial adaptation following acute and regular exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):585-591.
 30. Shaffer RG, Greene S, Arshi A, Supple G, Bantly A, Moore JS, Parmacek MS, Mohler ER, 3rd. Effect of acute exercise on endothelial progenitor cells in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006;11(4):219-226.
 31. Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, Hoymans VY, Conraads VM. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol.* 2008;104(4):1006-1013.
 32. Wardyn GG, Rennard SI, Brusnahan SK, McGuire TR, Carlson ML, Smith LM, McGranaghan S, Sharp JG. Effects of exercise on hematological parameters, circulating side population cells, and cytokines. *Exp Hematol.* 2008;36(2):216-223.
 33. Adams V, Linke A, Breuckmann F, Leineweber K, Erbs S, Krankel N, Brocker-Preuss M, Woitek F, Erbel R, Heusch G, Hambrecht R, Schuler G, Mohlenkamp S. Circulating

progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(5):602-607.

34. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, Pagano M, Cascio L, Bonanno A, Abate P, Mirabella F, Profita M, Insalaco G, Gioia M, Vignola AM, Majolino I, Testa U, Hogg JC. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol.* 2002;93(5):1691-1697.
35. Mobius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, Adams V. Time Dependent Mobilization of Circulating Progenitor Cells During Strenuous Exercise in Healthy Individuals. *Journal of Applied Physiology. In press.* 2009.
36. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Soderland C, Horstman LL, Ahn YS. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb Res.* 2003;109(4):175-180.
37. Garcia S, Chirinos J, Jimenez J, Del Carpio Munoz F, Canoniero M, Jy W, Horstman L, Ahn Y. Phenotypic assessment of endothelial microparticles in patients with heart failure and after heart transplantation: switch from cell activation to apoptosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(12):2184-2189.
38. Miller VM, Vanhoutte PM. Enhanced release of endothelium-derived factor(s) by chronic increases in blood flow. *Am J Physiol.* 1988;255(3 Pt 2):H446-451.
39. Padilla J, Harris RA, Rink LD, Wallace JP. Characterization of the brachial artery shear stress following walking exercise. *Vasc Med.* 2008;13(2):105-111.
40. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999;222(3):283-292.
41. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003;108(5):530-535.

42. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000;32(5):293-304.
43. Brinkley TE, Fenty-Stewart NM, Park JY, Brown MD, Hagberg JM. Plasma nitrate/nitrite levels are unchanged after long-term aerobic exercise training in older adults. *Nitric Oxide.* 2009;21(3-4):234-238.
44. Zaros PR, Pires CE, Bacci M, Jr., Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health.* 2009;9:17.
45. Harrison M, Murphy RP, O'Connor PL, O'Gorman DJ, McCaffrey N, Cummins PM, Moyna NM. The endothelial microparticle response to a high fat meal is not attenuated by prior exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(4):555-562.

Discussion Générale

L'exercice intermittent à haute intensité a fait l'objet d'un intérêt croissant dans la littérature scientifique (pour une revue voir (Billat 2001)). Au cours de la dernière décennie, plusieurs groupes de recherche ont utilisé ce type d'exercice avec succès dans les programmes de réadaptation cardiaque. Wisloff et al. (2007), Warburton et al. (2005), et Rognmo et al. (2004) ont ainsi pu montrer que l'exercice intermittent à haute intensité est plus efficace que l'exercice continu d'intensité modérée pour induire des adaptations cardiovasculaires chez le patient coronarien (voir Tableau 7).

Partant de ce constat, l'American Heart Association recommande depuis 2007 l'utilisation de ce mode d'exercice pour ré-entraîner les patients cardiaques (Balady et al. 2007). Nous avons pu mettre en évidence dans la revue de littérature que les protocoles d'exercice intermittent à haute intensité sont multiples (Saltin et al. 1976), la modification d'un seul paramètre modifiant de façon significative la réponse physiologique aiguë (Billat et al. 2001; Dupont et al. 2003). La justification de ce travail de thèse reposait sur l'absence de données expérimentales permettant de justifier l'utilisation d'un protocole particulier par rapport aux autres. A ce titre, la plupart des études qui ont établi la plus grande efficacité de l'exercice intermittent à haute intensité en comparaison à l'exercice continu à intensité modérée (Warburton et al. 2005, Rognmo et al. 2004; Wisloff et al. 2007) présentaient des limites méthodologiques dans les protocoles utilisés. La réponse aiguë aux exercices utilisés n'étant pas documentée, il ne pouvait en être autrement. Nous savons par exemple que la prescription et le contrôle de l'intensité d'exercice basés sur la fréquence cardiaque peuvent induire une sous-estimation du coût métabolique réel. De plus, les phases d'exercices (4 minutes) et de récupération (2 à 3 minutes) semblent être trop longues pour ce type de population, ce qui pourrait nuire à l'observance de l'activité physique et surtout à l'adhérence à long terme de patients parfois peu enclins à faire de l'activité physique (Wisloff et al. 2007).

Il nous est donc apparu nécessaire de proposer un protocole d'exercice intermittent à haute intensité optimisé pour les patients coronariens stables à partir de leur réponse aiguë. La méthode que nous avons utilisée, visait à identifier un mode d'exercice intermittent qui permettait de passer un maximum de temps à un haut pourcentage de $VO_2\text{max}$, comme proposée par Dupont et al. (2002), Millet et al. (2003), en tenant compte du temps limite d'exercice et du confort du patient. Pour cela, nous avons manipulé deux variables, la longueur des phases d'exercice et de récupération (15s ou 1min) et le type de récupération (active ou passive). Nos résultats ont montré que les temps limites d'exercice intermittent entrecoupés de récupération passive sont significativement plus longs que ceux qui sont entrecoupés d'une récupération active. Lorsque les exercices sont réalisés jusqu'à épuisement, le temps passé à un haut pourcentage de $VO_2\text{max}$ est indépendant de la modalité de récupération, ce qui corrobore les résultats de Dupont et al. (2003) chez l'individu sain. Nous avons pu établir que le mode A (alternance de phases d'exercice et de récupération de 15s, avec récupération passive) est le mode optimal parmi les 4 modes testés. Le temps limite d'exercice est significativement plus long par rapport aux trois autres modes, la difficulté perçue est moindre et le temps passé proche de $VO_2\text{max}$ était similaire aux autres modes.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à avoir utilisé des phases d'exercice à une telle intensité (100% de la PMA) chez les patients coronariens. Cette intensité d'exercice a été très bien tolérée, notamment avec les modes utilisant la récupération passive, ce qui a permis de réaliser un temps limite d'exercice de 1724 ± 482 secondes. À l'aide de la récupération passive, le sujet se fatigue moins car il ne travaille pas pendant la phase de récupération, ce qui permet au muscle de se ré-oxygéner afin de régénérer les stocks de phosphorylcréatine. L'étude de résonance magnétique nucléaire réalisée par Yoshida et al. (1996) a d'ailleurs montré que la déplétion de la phosphorylcréatine pendant la phase d'exercice est rapide, mais que la récupération passive permet de régénérer une proportion beaucoup plus importante du niveau initial que la récupération active. L'oxyhémoglobine (HbO_2) diminue plus lentement lors de l'exercice intermittent avec récupération

passive, ce qui permet donc une plus grande resynthèse de la phosphorylcréatine (Dupont et al. 2004).

Suivant le type d'exercice intermittent utilisé, cette étude a montré que les patients coronariens pouvaient passer entre 223 et 337 secondes au dessus de 95% de VO_2 max et 585 à 819 secondes >80% de VO_2 max. Sachant que le pic de VO_2 est le facteur pronostique indépendant de morbi-mortalité le plus robuste (Keteyian et al. 2008) et que pour l'améliorer il faut s'entraîner à des intensités proches de celui-ci (Wenger et Bell 1986), notre étude a définitivement montré l'intérêt de ce type d'exercice en réadaptation cardiaque.

Dans un deuxième temps, notre but a été de comparer les réponses aiguës de l'exercice intermittent optimisé (dans le premier volet) à celles d'un exercice continu à 70% de la PMA dont la durée était ajustée pour que la dépense calorique soit identique (séances isocaloriques). Nos résultats ont montré qu'à quantité d'énergie dépensée égale, l'alternance de phases de 15s d'exercice à 100% de la PMA et de phases de 15s en récupération passive (0% de la PMA) correspond approximativement à 60% de la PMA en continu. Il est important de noter que tous les patients ont préféré le protocole d'exercice intermittent. Ceci peut s'expliquer par la sensation d'essoufflement moins importante, puisque le VE moyen était largement inférieur ($58,9 \pm 14,2$ et $49,8 \pm 8,2$ l.min⁻¹ pour l'exercice continu et l'exercice intermittent, respectivement $p < 0,001$, ES = -0,81), alors que la différence de VO_2 moyen, bien que significative, était relativement faible (respectivement, 1773 ± 589 et 1604 ± 468 l.min⁻¹; $p < 0,01$, ES = 0,31). Ainsi, l'exercice intermittent est associé à une demande ventilatoire plus basse et à une plus grande demande métabolique pendant les phases de 15 d'exercice. Sachant que la sensation d'essoufflement est la raison majeure d'arrêt de l'exercice ou de réduction de l'intensité, l'exercice intermittent pourrait être utilisé pour améliorer l'adhérence à long terme du programme de réadaptation cardiaque. Parallèlement, nous avons pu établir la pertinence de notre méthode de calcul pour estimer avec précision la quantité d'énergie dépensée pendant l'exercice en tenant compte du fait qu'en récupération passive, le sujet

ne pédale pas mais continue à dépenser de l'énergie. Cette étude a donc permis d'amener un élément de réponse aux cliniciens qui prescrivent l'exercice intermittent en utilisant la récupération passive. De plus, ce type d'exercice a montré son efficacité en terme de difficulté perçue. L'utilisation de l'échelle de Borg a mis en évidence que les multiples et courtes périodes de récupération permettent au patient de mieux tolérer l'effort. Ceci doit s'expliquer par une récupération au niveau métabolique (baisse de VO_2 , reconstitution des stocks énergétiques), mais aussi par une minoration de l'effort perçu. En effet, le changement de rythme imposé par l'exercice est perçu comme ludique par le patient ce qui peut parfois lui faire oublier la quantité d'effort à fournir. Nous restons persuadé que, outre les bénéfices physiologiques indéniables et supérieurs de ce type d'exercice sur l'exercice continu, l'exercice intermittent reste un moyen d'améliorer l'observance.

La notion d'intensité d'exercice a été le point central de nos travaux. Ceci questionne inévitablement l'aspect sécuritaire de l'exercice intermittent à haute intensité.

Nous n'avons trouvé aucune évidence d'ischémie prolongée, d'arythmies significatives ou de réponses anormales de la pression artérielle. Aucune élévation de Troponine T (marqueurs spécifiques de dommages myocardiques) n'a été observée 20 min, 24h et 72h après les deux exercices. En concordance avec nos résultats, deux études récentes ont montré que l'exercice au-dessus du seuil ischémique est sécuritaire et bien toléré. Ces deux études n'ont constaté aucune élévation de Troponine T, aucune arythmie significative ni aucune dysfonction ventriculaire gauche (Juneau et al. 2008; Noel et al. 2007). Si l'ischémie prolongée induite par un exercice continu est sécuritaire, on se doute bien que l'exercice intermittent devrait être plus sécuritaire que l'exercice continu car l'ischémie est elle aussi intermittente et non prolongée.

Il est généralement admis que l'intensité d'exercice chez les patients présentant une cardiopathie ischémique doit correspondre à une fréquence cardiaque fixée à $10 \text{ b}\cdot\text{min}^{-1}$ en-dessous du seuil ischémique (Gibbons et al. 2003; Gibbons et al. 1999). Cette recommandation ne permet pas aux

patients ischémiques de bénéficier des avantages de l'exercice intermittent à haute intensité (Swain et Franklin 2006). Or, il est bien établi aujourd'hui que l'exercice à intensité élevée (85-100% de $VO_2\text{max}$) est plus efficace que l'exercice à intensité modérée pour améliorer, les facteurs de risque cardiovasculaires (O'Donovan et al. 2005b), la sensibilité à l'insuline (DiPietro et al. 2006; O'Donovan et al. 2005a), $VO_2\text{max}$ (Duncan et al. 2004) et induire des bénéfices cardioprotecteurs (Swain et Franklin 2006). Les recommandations citées précédemment (Gibbons et al. 2003; Gibbons et al. 1999) ne reposent que sur une seule étude. Hoberg et al. (1990) ont en effet suggéré que l'ischémie induite par l'exercice confère un risque rythmique au myocarde. Dans cette étude, 21 patients coronariens ischémiques pédalaient 10 min à 75% de la fréquence cardiaque maximale, 2/semaines pendant 12 semaines. À l'aide d'un Holter-24h, les auteurs ont identifié 10 épisodes ischémiques qui étaient associés à des arythmies ventriculaires (extra-systoles, 3 doublets et un épisode de flutter ventriculaire non soutenu) chez 5 patients. Cependant, un certain nombre de limites dans cette étude suggère de minimiser les risques d'arythmies relatifs à l'ischémie induite par l'exercice. D'ailleurs, le protocole d'exercice utilisé prévoyait d'atteindre 75% de la fréquence cardiaque maximale dans les deux premières minutes d'exercice. Ce démarrage rapide peut être à l'origine de ces troubles du rythme quand on sait l'importance de l'échauffement chez les patients coronariens, notamment ischémiques. L'échauffement permet d'atténuer l'ischémie myocardique (Bogaty et al. 1998; Bogaty et al. 2003) et pourrait aussi protéger contre les arythmies (Tuomainen et al. 2005).

Dans nos travaux, nous avons présenté les réponses aiguës cardiopulmonaires d'un patient ischémique et angineux lors d'un temps limite d'exercice sous forme intermittente. L'exercice consistait à répéter des phases d'exercice de 15s à 100% de la PMA, alternées avec des phases de récupération passive de 15s. L'exercice a été bien toléré et a duré 34-min. Aucun trouble du rythme n'a été constaté pendant et après l'exercice ni aucune élévation de Troponin T. Après 24 minutes d'exercice, nous avons observé une disparition complète des symptômes (angor d'effort) et des signes d'ischémie myocardique (normalisation du segment ST), et ce, jusqu'à la fin de l'exercice.

Cette observation est similaire au phénomène de « warm-up angina », démontré dans de nombreuses études, qui se réfère à une diminution significative des signes d'ischémie du myocarde à l'ECG sur le deuxième test d'effort, après 2 tests consécutifs réalisés dans un bref délai (Tomai 2002). En outre, des périodes intermittentes d'ischémie pourraient conduire à un préconditionnement ischémique comme en témoigne le phénomène de « warm-up angina ». Le premier exercice (qui sert de réchauffement) permet d'atténuer l'ischémie myocardique à condition que l'intensité d'exercice soit assez haute à la fin du test et que la période entre les deux tests d'effort soit assez courte (Bogaty et al. 1998; Bogaty et al. 2003; Tuomainen et al. 2005). Ceci pourrait expliquer pourquoi les phases successives d'exercice à haute intensité entrecoupées de phases de repos, spécifique à l'exercice intermittent, pourrait induire une adaptation optimale du myocarde à l'ischémie. Le phénomène de « warm up angina » reste mal compris, mais plusieurs mécanismes sous-jacents ont été proposés: 1) une amélioration de l'approvisionnement en oxygène par le recrutement des vaisseaux collatéraux ou de redistribution de perfusion du myocarde, 2) une réduction de la consommation d'oxygène du myocarde, et 3) une forme d'adaptation du myocarde à l'ischémie. Sur la base récente de données, il est postulé que l'exercice intermittent à haute intensité induit une augmentation du débit coronaire en améliorant la fonction endothéliale (Tyldum et al. 2009; Wisloff et al. 2007). En ce qui concerne les effets à long terme, l'ischémie intermittente induite par l'exercice permet de favoriser la formation d'un réseau de collatérales coronaires chez le modèle animal (Lu et al. 2008) sans provoquer de dommages myocardiques par mesure des Troponin I. Ces bénéfices sont associés à l'augmentation des niveaux de VEGF et de l'expression de la protéine Flk-1 (Lu et al. 2008).

Enfin, ce phénomène de « warm-up angina » pourrait être considéré comme la manifestation du préconditionnement ischémique (Edwards et al. 2005). Le préconditionnement ischémique se réfère au phénomène par lequel l'exposition à de brefs épisodes d'ischémie et de reperfusion avant une période ischémique prolongée, diminue la taille de l'infarctus (Domenech 2006; Yellon et Downey 2003). Ce phénomène a d'abord été décrit avec le modèle animal en 1978 et a depuis été confirmé

dans une série d'études, même si les mécanismes sous-jacents à ce phénomène demeurent obscurs (McElroy et al. 1978; Starnes et Taylor 2007). Des données convergentes indiquent que ce phénomène se produit également chez l'être humain. Lors d'une intervention par angioplastie coronaire, plusieurs occlusions successives de l'artère par gonflement du ballonnet permettent par exemple d'obtenir une diminution progressive du sus-décalage du segment ST (Cribier et al. 1992). Ceci pourrait donc expliquer pourquoi les phases successives d'exercice à haute intensité entrecoupées de phases de repos peuvent induire des adaptations bénéfiques du myocarde à l'ischémie.

Par la suite, nous avons tenté de documenter l'impact de l'exercice à haute intensité sur la paroi vasculaire. On sait que l'entraînement régulier permet d'améliorer la fonction endothéliale chez les patients cardiaques (Walther et al. 2004). Or, il semblerait qu'un seul exercice, à condition qu'il soit à haute intensité, ait un impact bénéfique sur l'endothélium (Tyldum et al. 2009). Nous avons donc utilisé des marqueurs biologiques spécifiques comme les microparticules endothéliales (EMP) associés à la dysfonction, l'apoptose et/ou aux dommages des cellules endothéliales (Boulangier et al. 2006; Boulangier et al. 2001; Esposito et al. 2006; Koga et al. 2005). Il s'agit de la première étude qui a examiné l'influence de l'exercice sur les niveaux des EMP et des paramètres vasculaires chez le patient coronarien ischémiques et non-ischémiques. Quelque soit le mode d'exercice (continu ou intermittent), nous n'avons trouvé aucune modification de ces biomarqueurs 20 minutes, 24h et 72h après le test. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Mobius-Winkler et al. 2009) qui ont montré que 4h de vélo à 70% du seuil anaérobie ne modifiait pas la quantité de microparticules endothéliales.

La répétition de forces de cisaillement vasculaire imposée par la répétition de phases d'exercice à haute intensité doit provoquer un important stimulus au niveau de l'endothélium. Même si la force de cisaillement est responsable de la libération de NO (Hudlicka et Brown 2009), la répétition de courtes phases de forces de cisaillement ne représente pas un stimulus suffisamment important pour

provoquer un détachement des cellules endothéliales matures. Il semblerait donc que les deux protocoles d'exercice aient un impact similaire sur la paroi vasculaire. Cette étude renforce donc l'hypothèse selon laquelle l'exercice intermittent n'a pas d'effets délétères sur la paroi vasculaire.

Conclusion et perspectives

Les travaux menés dans cette thèse ont permis de documenter les réponses aiguës à l'exercice intermittent à haute intensité chez le patient coronarien. Les études présentées ont permis de répondre aux questions cliniques sur l'utilisation de ce type de protocole à l'heure où la notion d'intensité fait encore débat, nous avons pu mettre en évidence le caractère optimal et l'innocuité d'un exercice intermittent alternant des phases d'exercice de 15s d'exercice à 100% de la puissance aérobie maximale et des phases de récupération passive de 15s.

Le caractère ludique et rythmé de cet exercice intermittent fait preuve d'une alternative intéressante pour le maintien des acquis. On sait aussi que le profil psychologique du patient coronarien est un facteur indépendant de mortalité à un an (Frasure-Smith et al. 2000), d'où l'intérêt de la mise en place d'un programme d'exercice adapté qui pourrait passer par la mise en place de séances d'exercice intermittent pour rompre avec la routine, étant donné les bienfaits de l'exercice intermittent sur la qualité de vie (Wisloff et al. 2007).

En revanche, la communauté clinique et scientifique a besoin d'une large étude multi-centrique appliquée à l'exercice intermittent pour mieux connaître l'impact de celui-ci sur le nombre d'évènements indésirables et l'impact sur la morbi-mortalité.

De plus, l'exercice intermittent a montré son intérêt sur des patients coronariens stables à distance de l'infarctus du myocarde (>3 mois), il reste aujourd'hui à définir la durée minimale à respecter entre l'évènement aigu et son implantation dans un programme de réadaptation de phase II.

Enfin, la majorité des études a montré l'intérêt de l'exercice intermittent sur plusieurs semaines d'entraînement. Il serait intéressant dans de prochaines études de mieux comprendre les adaptations

induites par l'exercice intermittent sur les 24-72 heures qui suivent l'effort (système nerveux autonome, tension artérielle). Ceci permettrait d'expliquer si le phénomène de surcompensation est supérieur dans les jours qui suivent l'exercice intermittent par rapport à un exercice continu. Enfin, cela permettrait de mieux planifier la fréquence des séances d'exercice intermittent dans la semaine pour avoir un effet dose-réponse optimal.

Références bibliographiques

- ACSM (1994) American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc* 26: i-v
- Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G, Hambrecht R (2004) Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 684-690
- Ades PA (2001) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 345: 892-902
- Ades PA, Savage PD, Toth MJ, Harvey-Berino J, Schneider DJ, Bunn JY, Audelin MC, Ludlow M (2009) High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 119: 2671-2678
- Ades PA, Waldmann ML, Meyer WL, Brown KA, Poehlman ET, Pendlebury WW, Leslie KO, Gray PR, Lew RR, LeWinter MM (1996) Skeletal muscle and cardiovascular adaptations to exercise conditioning in older coronary patients. *Circulation* 94: 323-330
- Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE (2000) Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 343: 1355-1361
- Alpert JS, Thygesen K (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21: 1502-1513
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) 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* 36: 959-969
- Amundsen BH, Rognmo O, Hatlen-Rebhan G, Slordahl SA (2008) High-intensity aerobic exercise improves diastolic function in coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J* 42: 110-117

- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S (2008) Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 29: 932-940
- Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB (1997) Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 133: 596-598
- Arvan S (1988) Exercise performance of the high risk acute myocardial infarction patient after cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 62: 197-201
- Arveiler D, Wagner A, Ducimetiere P, Montaye M, Ruidavets JB, Bingham A, Ferrieres J, Amouyel P, Haas B (2005) Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12: 209-215
- Astrand I, Astrand PO, Christensen EH, Hedman R (1960) Intermittent muscular work. *Acta Physiol Scand* 48: 448-453
- Åstrand PO, Rodhal K (1986) Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise. McGraw-Hill, New York
- Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T (2000) Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 102: 1069-1073
- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D (2007) 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* 115: 2675-2682

- Baldari C, Videira M, Madeira F, Sergio J, Guidetti L (2005) Blood lactate removal during recovery at various intensities below the individual anaerobic threshold in triathletes. *J Sports Med Phys Fitness* 45: 460-466
- Billat LV (2001) Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports Med* 31: 13-31
- Billat LV, Koralsztein JP (1996) Significance of the velocity at VO₂max and time to exhaustion at this velocity. *Sports Med* 22: 90-108
- Billat VL, Bocquet V, Slawinski J, Laffite L, Demarle A, Chassaing P, Koralsztein JP (2000a) Effect of a prior intermittent run at vVO₂max on oxygen kinetics during an all-out severe run in humans. *J Sports Med Phys Fitness* 40: 185-194
- Billat VL, Slawinski J, Bocquet V, Chassaing P, Demarle A, Koralsztein JP (2001) Very short (15s-15s) interval-training around the critical velocity allows middle-aged runners to maintain VO₂ max for 14 minutes. *Int J Sports Med* 22: 201-208
- Billat VL, Slawinski J, Bocquet V, Demarle A, Lafitte L, Chassaing P, Koralsztein JP (2000b) Intermittent runs at the velocity associated with maximal oxygen uptake enables subjects to remain at maximal oxygen uptake for a longer time than intense but submaximal runs. *Eur J Appl Physiol* 81: 188-196
- Billman GE (2002) Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol* 92: 446-454
- Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH (1984) Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 252: 487-490
- Boden WE (2007) Interpreting the COURAGE trial. It takes COURAGE to alter our belief system. *Cleve Clin J Med* 74: 623-625, 629-633
- Boden WE, O'Rourke R A, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Spertus JA, Shaw L, Chaitman BR, Mancini GB, Berman DS, Gau G,

- Weintraub WS (2007) The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 99: 208-212
- Bogaty P, Kingma JG, Jr., Robitaille NM, Plante S, Simard S, Charbonneau L, Dumesnil JG (1998) Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel. *J Am Coll Cardiol* 32: 1665-1671
- Bogaty P, Poirier P, Boyer L, Jobin J, Dagenais GR (2003) What induces the warm-up ischemia/angina phenomenon: exercise or myocardial ischemia? *Circulation* 107: 1858-1863
- Borg GA (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14: 377-381
- Bosquet L, Leger L, Legros P (2002) Methods to determine aerobic endurance. *Sports Med* 32: 675-700
- Bouhoure JP, Puel J (décembre, 2006) *Après l'infarctus du myocarde*. Éditions Privat
- Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A (2006) Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 48: 180-186
- Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, Mallat Z (2001) Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 104: 2649-2652
- Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2005) Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes Care* 28: 108-114
- Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Fragnoli-Munn K, Ross S, Ades PA (2000) Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* 20: 180-188
- Broustet JP, Douard H, Parrens E, Labbe L (1998) [Rehabilitation by physical exercise in chronic heart failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91: 1399-1405

Brown A, Taylor RS, Noorani H, Stone JA, Skidmore B (2003) Étude méthodique de l'utilité clinique et économique de la réadaptation cardiovasculaire axée sur l'exercice physique au regard de la coronopathie. In: santé Ocdcdldétdl (ed). Rapport technologique no 34, Ottawa

Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, Cannon CP, Ellrodt G, Liang L, Peterson ED, Pina IL, Safford MM, Fonarow GC (2009) Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol* 54: 515-521

Burgomaster KA, Heigenhauser GJ, Gibala MJ (2006) Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *J Appl Physiol* 100: 2041-2047

Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, Macdonald MJ, McGee SL, Gibala MJ (2008) Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol* 586: 151-160

Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ (2005) Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol* 98: 1985-1990

Cambou JP, Danchin N, Boutalbi Y, Hanania G, Humbert R, Clerson P, Vaur L, Gueret P, Blanchard D, Genes N, Lablanche JM (2004) [Evolution of the management and outcomes of patients admitted for acute myocardial infarction in France from 1995 to 2000: data from the USIK 1995 and USIC 2000 nationwide registries]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 53: 12-17

Cambou JP, Ferrieres J, Ruidavets JB, Ducimetiere P (1996) [Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA project]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 89 Spec No 3: 13-18

Cambou JP, Genes N, Vaur L, Dubroca I, Etienne S, Ferrieres J, Danchin N (1998) [Epidemiology of myocardial infarction in France. One-year survival in the Usik study]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91: 1103-1110

- Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N (2007a) The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 100: 524-534
- Cambou JP, Vicaut E, Papadopoulos-Degrandsart A, Danchin N (2007b) [Therapeutic management of heart failure and left ventricular dysfunction following acute myocardial infarction in French intensive care units]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 56: 36-41
- Capron L (2000) [Atherosclerosis: risks and challenges]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*: 87-93
- Casillas J, Gremeaux V, Damak S, Feki A, Pérennou D (2007) Entraînement à l'effort au cours des pathologies cardiovasculaires *Annales de réadaptation et de médecine physique* 50: 386-402
- Christensen EH (1960) [Interval work and interval training.]. *Int Z Angew Physiol* 18: 345-356
- Christensen EH, Hedman R, Saltin B (1960) Intermittent and continuous running. (A further contribution to the physiology of intermittent work.). *Acta Physiol Scand* 50: 269-286
- Christmass MA, Dawson B, Arthur PG (1999a) Effect of work and recovery duration on skeletal muscle oxygenation and fuel use during sustained intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 436-447
- Christmass MA, Dawson B, Passeretto P, Arthur PG (1999b) A comparison of skeletal muscle oxygenation and fuel use in sustained continuous and intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 423-435
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA (2005) Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 143: 659-672
- Comet M, Machecourt J, Fagret D, Vanzetto G (1999) Physiopathologie de l'ischémie myocardique. *Cardiopathies ischémiques et médecine nucléaire. Médicales Internationales*, Cachan
- Cribier A, Korsatz L, Koning R, Rath P, Gamra H, Stix G, Merchant S, Chan C, Letac B (1992) Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 20: 578-586

Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, Piquard F, Richard R (2007) Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol* 101: 377-383

Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Geny B, Richard R (2008) Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*

Deljanin Ilic M, Ilic S, Lazarevic G, Kocic G, Pavlovic R, Stefanovic V (2009) Impact of interval versus steady state exercise on nitric oxide production in patients with left ventricular dysfunction. *Acta Cardiol* 64: 219-224

Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC (2005) Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 26: 967-974

DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neuffer PD (2006) Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol* 100: 142-149

Domenech RJ (2006) Preconditioning: a new concept about the benefit of exercise. *Circulation* 113: e1-3

Duncan GE, Perri MG, Anton SD, Limacher MC, Martin AD, Lowenthal DT, Arning E, Bottiglieri T, Stacpoole PW (2004) Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Prev Med* 39: 894-902

Duncan GE, Howley ET, Johnson BN (1997) Applicability of VO₂max criteria: discontinuous versus continuous protocols. *Med Sci Sports Exerc* 29:273-278

Duncan JJ, Farr JE, Upton SJ, Hagan RD, Oglesby ME, Blair SN (1985) The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *JAMA* 254: 2609-2613

- Dupont G, Berthoin S (2004) Time spent at a high percentage of VO₂max for short intermittent runs: active versus passive recovery. *Can J Appl Physiol* 29 Suppl: S3-S16
- Dupont G, Blondel N, Berthoin S (2003) Performance for short intermittent runs: active recovery vs. passive recovery. *Eur J Appl Physiol* 89: 548-554
- Dupont G, Blondel N, Lensel G, Berthoin S (2002) Critical velocity and time spent at a high level of VO₂ for short intermittent runs at supramaximal velocities. *Can J Appl Physiol* 27: 103-115
- Dupont G, Bosquet L (2007) *Méthodologie de l'entraînement*. Ellipses
- Dupont G, Moalla W, Guinhouya C, Ahmaidi S, Berthoin S (2004) Passive versus active recovery during high-intensity intermittent exercises. *Med Sci Sports Exerc* 36: 302-308
- Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD (2002) Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 22: 385-398
- Edwards RJ, Redwood SR, Lambiase PD, Marber MS (2005) The effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a K⁺(ATP) channel opener on warm up angina. *Eur Heart J* 26: 598-606
- Ehsani AA, Martin WH, 3rd, Heath GW, Coyle EF (1982) Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 50: 246-254
- Emmerich J (1996) [Mechanisms and risk factors of venous thromboembolic disease]. *Rev Prat* 46: 1203-1210
- Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, Giannetti G, Giugliano D (2006) Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3676-3679
- Essen B (1978) Glycogen depletion of different fibre types in human skeletal muscle during intermittent and continuous exercise. *Acta Physiol Scand* 103: 446-455
- Essen B, Kaijser L (1978) Regulation of glycolysis in intermittent exercise in man. *J Physiol* 281: 499-511

- Fagard RH (2006) Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33: 853-856
- Falk E (1992) Why do plaques rupture? *Circulation* 86: III30-42
- Ferguson RJ, Taylor AW, Cote P, Charlebois J, Dinelle Y, Peronnet F, De Champlain J, Bourassa MG (1982) Skeletal muscle and cardiac changes with training in patients with angina pectoris. *Am J Physiol* 243: H830-836
- Ferrieres J (1999) Changing incidence and mortality of coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 6: 59-61
- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T (2001) Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104: 1694-1740
- Foster C, Costill DL, Daniels JT, Fink WJ (1978) Skeletal muscle enzyme activity, fiber composition and VO₂ max in relation to distance running performance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 39: 73-80
- Fox EL, Bartels RL, Billings CE, Mathews DK, Bason R, Webb WM (1973) Intensity and distance of interval training programs and changes in aerobic power. *Med Sci Sports* 5: 18-22
- Fox KM, Davies GJ (1996) Pathophysiology, investigation and treatment of chronic stable angina. In: W S (ed) *Diseases of the heart*, London
- Franchini E, Yuri Takito M, Yuzo Nakamura F, Ayumi Matsushigue K, Peduti Dal'Molin Kiss MA (2003) Effects of recovery type after a judo combat on blood lactate removal and on performance in an intermittent anaerobic task. *J Sports Med Phys Fitness* 43: 424-431
- Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC (1998) Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 114: 902-906

- Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG (2000) Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 101: 1919-1924
- Froelicher V, Jensen D, Genter F, Sullivan M, McKirnan MD, Witztum K, Scharf J, Strong ML, Ashburn W (1984) A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* 252: 1291-1297
- Froelicher V, Jensen D, Sullivan M (1985) A randomized trial of the effects of exercise training after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 145: 689-692
- Froelicher V, Myers J (2006) *Exercise and the heart*. Saunders-Elsevier
- Fuster V, Lewis A (1994) Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 90: 2126-2146
- Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, Brooks S (1993) Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol* 75: 712-719
- Gastin PB (2001) Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med* 31: 725-741
- Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore L, Hambrecht R, Hellemans I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G (2003) Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24: 1273-1278
- Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, Raha S, Tarnopolsky MA (2006) Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol* 575: 901-911
- Gibbons ES, Jessup GT, Wells TD, Werthmann DA (1983) Effects of various training intensity levels on anaerobic threshold and aerobic capacity in females. *J Sports Med Phys Fitness* 23: 315-318

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 107: 149-158

Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV (1999) ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 99: 2829-2848

Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchel JF, Hirst JA, McKay RG, Waters DD (1999) Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA* 282: 1731-1736

Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, O'Malley C, Keaney JF, Jr., Balady GJ (2002) Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 90: 124-127

Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M (2005) Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 100: 93-99

Gorostiaga EM, Walter CB, Foster C, Hickson RC (1991) Uniqueness of interval and continuous training at the same maintained exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 63: 101-107

Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL (2004) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 173: 363-369

- Green HJ, Jones LL, Houston ME, Ball-Burnett ME, Farrance BW (1989) Muscle energetics during prolonged cycling after exercise hypervolemia. *J Appl Physiol* 66: 622-631
- Green HJ, Sutton JR, Coates G, Ali M, Jones S (1991) Response of red cell and plasma volume to prolonged training in humans. *J Appl Physiol* 70: 1810-1815
- Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM (2003) Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 163: 1440-1447
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-2752
- Guiraud T, Gayda M, Curnier D, Juneau M, Talajic M, Fortier A, Nigam A (2010) Long-Term Exercise-Training Improves QT Dispersion in the Metabolic Syndrome. *Int Heart J* Jan; 5(1)41-6
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G (2003) Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107: 3152-3158
- Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G (2004) Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 109: 1371-1378
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G (2000) Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 342: 454-460
- Hanania G, Cambou JP, Gueret P, Vaur L, Blanchard D, Lablanche JM, Boutalbi Y, Humbert R, Clerson P, Genes N, Danchin N (2004) Management and in-hospital outcome of patients with acute

myocardial infarction admitted to intensive care units at the turn of the century: results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Heart* 90: 1404-1410

Haram PM, Adams V, Kemi OJ, Brubakk AO, Hambrecht R, Ellingsen O, Wisloff U (2006) Time-course of endothelial adaptation following acute and regular exercise. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 585-591

Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA (2001) The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 38: 478-485

Helgerud J, Engen LC, Wisloff U, Hoff J (2001) Aerobic endurance training improves soccer performance. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1925-1931

Helgerud J, Hoydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, Simonsen T, Helgesen C, Hjorth N, Bach R, Hoff J (2007) Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc* 39: 665-671

Hickson RC, Rosenkoetter MA (1981) Reduced training frequencies and maintenance of increased aerobic power. *Med Sci Sports Exerc* 13: 13-16

Hill DW, Rowell AL (1997) Responses to exercise at the velocity associated with VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* 29: 113-116

Hill DW, Williams CS, Burt SE (1997) Responses to exercise at 92% and 100% of the velocity associated with VO₂max. *Int J Sports Med* 18: 325-329

Hoberg E, Schuler G, Kunze B, Obermoser AL, Hauer K, Mautner HP, Schlierf G, Kubler W (1990) Silent myocardial ischemia as a potential link between lack of premonitoring symptoms and increased risk of cardiac arrest during physical stress. *Am J Cardiol* 65: 583-589

Hosokawa S, Hiasa Y, Takahashi T, Itoh S (2003) Effect of regular exercise on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Circ J* 67: 221-224

- Hudlicka O, Brown MD (2009) Adaptation of skeletal muscle microvasculature to increased or decreased blood flow: role of shear stress, nitric oxide and vascular endothelial growth factor. *J Vasc Res* 46: 504-512
- Hung C, Daub B, Black B, Welsh R, Quinney A, Haykowsky M (2004) Exercise training improves overall physical fitness and quality of life in older women with coronary artery disease. *Chest* 126: 1026-1031
- Iellamo F, Legramante J, Massaro M (2000) Effects of residential exercise training on baro reflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized controlled study. *Circulation*: 2588-2592
- Jensen BE, Fletcher BJ, Rupp JC, Fletcher GF, Lee JY, Oberman A (1996) Training level comparison study. Effect of high and low intensity exercise on ventilatory threshold in men with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 16: 227-232
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S (2001) Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001800
- Jones AM, Carter H (2000) The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 29: 373-386
- Juneau M, Colles P, Theroux P, de Guise P, Pelletier G, Lam J, Waters D (1992) Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 20: 927-933
- Juneau M, Roy N, Nigam A, Tardif J, Larivée L (2008) Exercise training above the ischemic threshold and myocardial damage. *Can J Cardiol*: In press.
- Kahn R (1998) Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 21: 1551-1559
- Karvonen J, Vuorimaa T (1988) Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med* 5: 303-311

Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, Gagnon J, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2001) Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism* 50: 841-848

Kelley DE, Goodpaster BH (2001) Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 33: S495-501; discussion S528-499

Kelley GA (1999) Aerobic exercise and resting blood pressure among women: a meta-analysis. *Prev Med* 28: 264-275

Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U (2008a) Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 145-148

Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, Wisloff U (2007) Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *J Mol Cell Cardiol* 43: 354-361

Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U (2008b) Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. *Front Biosci* 13: 356-368

Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, Ellingsen O (2005) Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res* 67: 161-172

Kemi OJ, Haram PM, Wisloff U, Ellingsen O (2004) Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. *Circulation* 109: 2897-2904

Kemi OJ, Loennechen JP, Wisloff U, Ellingsen O (2002) Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 93: 1301-1309

Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA (2008) Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 156: 292-300

- Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Jinnouchi H, Ogawa H (2005) Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 45: 1622-1630
- Koivisto VA (1992) Interferon alfa and development of type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 340: 1236
- Kokkinos PF, Papademetriou V (2000) Exercise and hypertension. *Coron Artery Dis* 11: 99-102
- Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D (2008) Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis* 197: 710-717
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U (2009a) Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 373: 929-940
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U (2009b) EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16: 121-137
- Kragel AH, McIntosh CM, Roberts WC (1989a) Morphologic changes in coronary artery seen late after endarterectomy. *Am J Cardiol* 63: 757-759
- Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT, Roberts WC (1989b) Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 80: 1747-1756
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA (2002) Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 347: 1483-1492
- Laursen PB, Shing CM, Peake JM, Coombes JS, Jenkins DG (2005) Influence of high-intensity interval training on adaptations in well-trained cyclists. *J Strength Cond Res* 19: 527-533

- Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. (2003) Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 107: 1110-1116
- Lee KW, Lip GY (2003) Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med* 163: 2368-2392
- Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS (2005) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 111: 369-376
- Leon AS, Sanchez OA (2001) Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 33: S502-515; discussion S528-509
- Linke A, Erbs S, Hambrecht R (2006) Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 48: 270-284
- Lipke EA, West JL (2005) Localized delivery of nitric oxide from hydrogels inhibits neointima formation in a rat carotid balloon injury model. *Acta Biomater* 1: 597-606
- Lu X, Wu T, Huang P, Lin S, Qiu F, Meng X, Gao J, Li J (2008) Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 803-814
- Malfatto G, Facchini M, Bragato R, Branzi G, Sala L, Leonetti G (1996) Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 17: 532-538
- McElroy CL, Gissen SA, Fishbein MC (1978) Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. *Circulation* 57: 958-962
- Medbo JJ, Mohn AC, Tabata I, Bahr R, Vaage O, Sejersted OM (1988) Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ deficit. *J Appl Physiol* 64: 50-60

- Meyer K (2001) Exercise training in heart failure: recommendations based on current research. *Med Sci Sports Exerc* 33: 525-531
- Meyer K, Foster C, Georgakopoulos N, Hajric R, Westbrook S, Ellestad A, Tilman K, Fitzgerald D, Young H, Weinstein H, Roskamm H (1998) Comparison of left ventricular function during interval versus steady-state exercise training in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 82: 1382-1387
- Meyer K, Lehmann M, Sunder G, Keul J, Weidemann H (1990) 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* 13: 851-861
- Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, Lehmann M, Roskamm H (1997) Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc* 29: 306-312
- Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Lehmann M, Essfeld D, Roskamm H (1996a) Physical responses to different modes of interval exercise in patients with chronic heart failure--application to exercise training. *Eur Heart J* 17: 1040-1047
- Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Gornandt L, Lehmann M, Roskamm H (1996b) Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 78: 1017-1022
- Millet GP, Millet GY, Candau RB (2001) Duration and seriousness of running mechanics alterations after maximal cycling in triathletes. Influence of the performance level. *J Sports Med Phys Fitness* 41: 147-153
- Mimura J, Yuasa F, Yuyama R, Kawamura A, Iwasaki M, Sugiura T, Iwasaka T (2005) The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 127: 1108-1115
- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE (1993) Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular

exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 329: 1677-1683

Mobius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K, Golla E, Burman A, Schuler G, Adams V (2009) Time Dependent Mobilization of Circulating Progenitor Cells During Strenuous Exercise in Healthy Individuals. *Journal of Applied Physiology* In press

Munk PS, Staal EM, Butt N, Isaksen K, Larsen AI (2009) 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* 158: 734-741

Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF (1991) Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 17: 1334-1342x

Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE (2002) Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346:793-801

NCEP (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497

Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner PI (1986) Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 2: 473-476

Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, Guertin MC, Tardif JC (2006) The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 151: 514-521

Noel M, Jobin J, Marcoux A, Poirier P, Dagenais GR, Bogaty P (2007) Can prolonged exercise-induced myocardial ischaemia be innocuous? *Eur Heart J* 28: 1559-1565

- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80: 234-244
- O'Donovan G, Kearney EM, Nevill AM, Woolf-May K, Bird SR (2005a) The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. *Eur J Appl Physiol* 95: 522-528
- O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill AM, Jones DW, Woolf-May K (2005b) Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* 98: 1619-1625
- Oberman A, Fletcher GF, Lee J, Nanda N, Fletcher BJ, Jensen B, Caldwell ES (1995) Efficacy of high-intensity exercise training on left ventricular ejection fraction in men with coronary artery disease (the Training Level Comparison Study). *Am J Cardiol* 76: 643-647
- Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA (1988) Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *Jama* 260: 945-950
- Padilla J, Wallace JP, Park S (2005) Accumulation of physical activity reduces blood pressure in pre- and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 37: 1264-1275
- Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC (1986) Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314: 605-613
- Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT, Jung DL (1983) Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol* 117: 245-257
- Park S, Rink LD, Wallace JP (2006) Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens* 24: 1761-1770
- Park S, Rink LD, Wallace JP (2008) Accumulation of physical activity: blood pressure reduction between 10-min walking sessions. *J Hum Hypertens*
- Parolin ML, Chesley A, Matsos MP, Spriet LL, Jones NL, Heigenhauser GJ (1999) Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol* 277: E890-900

Pate R, Blair S, Durstine J (1991) Metabolic calculations. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Lea & Febiger, Philadelphia

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. (1995) Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 273: 402-407

Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S (2006) Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. Arch Intern Med 166: 2329-2334

Peronnet F, Aguilaniu B (2006) Lactic acid buffering, nonmetabolic CO₂ and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. Respir Physiol Neurobiol 150: 4-18

Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA (2004) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc 36: 533-553

Peschel T, Sixt S, Beitz F, Sonnabend M, Muth G, Thiele H, Tarnok A, Schuler G, Niebauer J (2007) High, but not moderate frequency and duration of exercise training induces downregulation of the expression of inflammatory and atherogenic adhesion molecules. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 14: 476-482

Pollock M, Gaesser G, Butcher J, Després J, Dishman R, Franklin B, Garber C (1998) ACSM Position Stand: The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and Flexibility in Healthy Adults.

Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, Macdonald MJ (2008) Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow mediated dilation in healthy humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol

Reindell H, Roskamm H (1959) Ein Beitrag zu den physiologischen Grundlagen des Intervall training unter besonderer Berücksichtigung des Kreilaufes. Schweiz Z Sportmed: 1-8

- Ridker PM (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-369
- Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA (2004) 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* 11: 216-222
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F (2006) Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368: 666-678
- Romijn JA, Klein S, Coyle EF, Sidossis LS, Wolfe RR (1993) Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J Appl Physiol* 75: 108-113
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sittiamorn C, Sato H, Yusuf S (2004a) Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 953-962
- Rosengren A, Wilhelmsen L, Orth-Gomer K (2004b) Coronary disease in relation to social support and social class in Swedish men. A 15 year follow-up in the study of men born in 1933. *Eur Heart J* 25: 56-63
- Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126
- Rotstein A, Falk B, Einbinder M, Zigel L (1998) Changes in plasma volume following intense intermittent exercise in neutral and hot environmental conditions. *J Sports Med Phys Fitness* 38: 24-29
- Rozenek R, Funato K, Kubo J, Hoshikawa M, Matsuo A (2007) Physiological responses to interval training sessions at velocities associated with VO₂max. *J Strength Cond Res* 21: 188-192
- Saltin B, Essen B, Pedersen P (1976) Intermittent exercise: its physiology and some practical applications. In: Joekle E, Anand R, Stoboy H (eds) *Advances in exercise physiology Medicine sport series*. Basel: Karger Publishers, pp. 23-51

Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al. (1992) Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 86: 1-11

Shantsila E (2009) Endothelial microparticles: a universal marker of vascular health? *J Hum Hypertens* 23: 359-361

Shantsila E, Blann AD, Lip GY (2008) Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice. *J Thromb Haemost* 6: 865-868

Shantsila E, Lip GY (2008) Circulating endothelial cells in health and disease: how do we best quantify them? *J Thromb Haemost* 6: 1021-1024

Shantsila E, Lip GY (2009) Endothelial function and endothelial progenitors: possible mediators of the benefits from physical exercise? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16: 401-403

Shantsila E, Watson T, Lip GY (2007) Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 49: 741-752

Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T (1984a) The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 311: 874-877

Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Schoenbach VJ, Wagner EH (1984b) Habitual vigorous exercise and primary cardiac arrest: effect of other risk factors on the relationship. *J Chronic Dis* 37: 625-631

Smith SC, Jr., Amsterdam E, Balady GJ, Bonow RO, Fletcher GF, Froelicher V, Heath G, Limacher MC, Maddahi J, Pryor D, Redberg RF, Roccella E, Ryan T, Smaha L, Wenger NK (2000a) Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 101: E12-16

Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM (2000b) AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. American Heart Association. *Circulation* 101: 111-116

- Somers VK, Conway J, Johnston J, Sleight P (1991) Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet* 337: 1363-1368
- Stahle A, Mattsson E, Ryden L, Unden A, Nordlander R (1999) Improved physical fitness and quality of life following training of elderly patients after acute coronary events. A 1 year follow-up randomized controlled study. *Eur Heart J* 20: 1475-1484
- Starnes JW, Taylor RP (2007) Exercise-induced cardioprotection: endogenous mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1537-1543
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, Penka M, Wolzt M, Huber K, Wojta J, Minar E, Kopp CW (2005) Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 181: 305-310
- Stone JA, Arthur HM (2005) Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and cardiovascular disease prevention, second edition, 2004: executive summary. *Can J Cardiol* 21 Suppl D: 3D-19D
- Swain DP, Franklin BA (2006) Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol* 97: 141-147
- Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, Yamamoto K (1996) Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* 28: 1327-1330
- Tabet JY, Meurin P, Teboul F, Tartiere JM, Weber H, Renaud N, Massabie R, Driss AB (2008) Determination of exercise training level in coronary artery disease patients on beta blockers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 67-72
- Takeda M, Tanaka K, Unno H, Hiyama T, Asano K (1996) Changes in aerobic capacity and coronary risk factors during long-term exercise training in women with ischemic heart disease: a 36-month follow-up. *Appl Human Sci* 15: 115-121

- Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL (2007) Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *J Appl Physiol* 102: 1439-1447
- Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB (2002) Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 288: 1994-2000
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 116: 682-692
- Thevenet D, Tardieu M, Zouhal H, Jacob C, Abderrahman BA, Prioux J (2007) 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* 102: 19-26
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107: 3109-3116
- Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U (2008) Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 118: 346-354
- Tokmakidis SP, Volaklis KA (2003) Training and detraining effects of a combined-strength and aerobic exercise program on blood lipids in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 23: 193-200
- Tomai F (2002) Warm up phenomenon and preconditioning in clinical practice. *Heart* 87: 99-100

- Tran V, Brammel H (1989) Effects of exercise training on serum lipid and lipoprotein levels in post myocardial infarction patients: a meta-analysis. *J Cardiol Pulm Rehabil*: 250-255
- Tunstall-Pedoe H (1985) Monitoring trends in cardiovascular disease and risk factors: the WHO "Monica" project. *WHO Chron* 39: 3-5
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A (1994) Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90: 583-612
- Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U (2000) Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 355: 688-700
- Tuomainen P, Hartikainen J, Vanninen E, Peuhkurinen K (2005) Warm-up phenomenon and cardiac autonomic control in patients with coronary artery disease. *Life Sci* 76: 2147-2158
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350
- Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, Wisloff U (2009) Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* 53: 200-206
- Ueshima K, Suzuki T, Nasu M, Saitoh M, Kobayashi N, Yamazaki T, Hiramori K (2005) Effects of exercise training on left ventricular function evaluated by the Tei index in patients with myocardial infarction. *Circ J* 69: 564-566
- Verges BL, Patois-Verges B, Cohen M, Casillas JM (1998) Comprehensive cardiac rehabilitation improves the control of dyslipidemia in secondary prevention. *J Cardiopulm Rehabil* 18: 408-415

- Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, Cobelli F (2004) Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J* 147: 1039-1046
- Walther C, Gielen S, Hambrecht R (2004) The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 32: 129-134
- Walther C, Mobius-Winkler S, Linke A, Bruegel M, Thiery J, Schuler G, Halbrecht R (2008) Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 107-112
- Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L (2002) Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 105: 1785-1790
- Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, Ignaszewski AP, Chan SY (2005) Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 95: 1080-1084
- Wenger HA, Bell GJ (1986) The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. *Sports Med* 3: 346-356
- Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, Nickenig G (2003) Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res* 93: e17-24
- Weston AR, Karamizrak O, Smith A, Noakes TD, Myburgh KH (1999) African runners exhibit greater fatigue resistance, lower lactate accumulation, and higher oxidative enzyme activity. *J Appl Physiol* 86: 915-923
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136: 493-503
- Wisloff U, Ellingsen O, Kemi OJ (2009) High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? *Exerc Sport Sci Rev* 37: 139-146

- Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O (2001a) Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂ max) and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1301-1310
- Wisloff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, Currie S, Smith G, Ellingsen O (2001b) Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 50: 495-508
- Wisloff U, Nilsen TI, Droyvold WB, Morkved S, Slordahl SA, Vatten LJ (2006) 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* 13: 798-804
- Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjaerpe T (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115: 3086-3094
- Wood RH, Wood WA, Welsch M, Avenal P (1998) Physical activity, mental stress, and short-term heart rate variability in patients with ischemic heart disease. *J Cardiopulm Rehabil* 18: 271-276
- Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83: 1113-1151
- Yoshida T, Watari H, Tagawa K (1996) Effects of active and passive recoveries on splitting of the inorganic phosphate peak determined by ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 9: 13-19
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366: 1640-1649
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952

Zinman B, Perlman K, Rodin G, Steiner G, Caron D, Albisser AM (1984) Long term open loop intravenous insulin infusion in type I diabetes: feasibility, problems and promise. Clin Invest Med 7: 199-204

ANNEXES

Autres publications :

Guiraud T, Leger L, Long A, Thebault N, Tremblay J, Passelergue P (2008) VO₂ requirement at different displayed power outputs on five cycle ergometer models - A preliminary study. *British Journal of Sports Medicine*.

Guiraud T, Gayda M, Curnier D, Juneau M, Nigam A (2010). Long-term exercise- training program improves QT dispersion in the metabolic syndrome. *International Heart Journal*.

Meyer P, Guiraud T, Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Nigam A (2010). High-Intensity Aerobic Interval Training in a Patient with Stable Angina Pectoris. *Am J Phys Med Rehabil*.

Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Guiraud T, Lambert J, Nigam A (2010). Comparison of gas exchange data using the AquaTrainer system and the facemask with Cosmed K4B2 during exercise in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*.

Meyer P, Guiraud T, Juneau M, Gayda M, Curnier C, Nigam A (2010). Exposure to extreme cold lowers the ischemic threshold in coronary artery disease patients. *Can J Cardiol*.

Gayda M, Juneau M, Guiraud T, Lambert J, Nigam A (2010). Optimization and reliability of deep water running test in healthy adults >45 years. *Am J Phys Med Rehabil*.

Meyer P, Gayda M, Normandin E, Guiraud T, Juneau M, Nigam A (2009). Letter to the editor : « 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*

Curnier D, Guiraud T, Juneau M, Roncalli J, Pathak A, Queyreaux JM, Fauvel JM, Galinier M. Impact of Acute Exercise on QT Dispersion During Recovery. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*: July/August 2006 - Volume 26 - Issue 4 - p 254

Travaux présentés lors de congrès scientifiques

Guiraud T, Gayda M, Curnier D, Juneau M, Nigam A. Effect of a long-term exercise-training program on the QT dispersion parameters in metabolic syndrome patients. (*Circulation*. 2007;116:II_803. abstract). Travail présenté au congrès de l'American Heart Association en novembre 2007 à Orlando (USA).

Guiraud T, Gayda M, Curnier D, Juneau M, Nigam A. Effect of a long-term exercise-training program on the QT dispersion parameters in metabolic syndrome patients. (*Can J Cardiol* October 2007 : Supplement SE). Travail présenté au Canadian Cardiovascular Congress en Octobre 2007 à Québec (Canada).

Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard F, Curnier D, Bosquet L. High intensity interval training in CHD patients: optimization of time spent near VO₂max. *Can J Cardiol* October 2008;24: Supplement SE. Travail présenté par Dr. Philippe Meyer au Canadian Cardiovascular Congress en octobre 2008 à Toronto (Canada).

Meyer P, Guiraud T, Juneau M, Curnier D, Gayda M, Nigam A. Effects of extreme cold exposure on ischemic threshold in patients with coronary heart disease. Canadian Cardiovascular Congress, le 27 octobre 2008, Toronto, Canada.

Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Bosquet L. High intensity interval training in CHD patients: optimization of time spent near VO_2 max. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(10):A1-A520. Travail présenté au congrès de l'American College of Cardiology en Mars 2009 à Orlando (USA).

Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard F, Curnier D, Bosquet L. High intensity interval training in CHD patients: optimization of time spent near VO_2 max. Travail présenté par Laurent Bosquet au World Congress of Gerontology and Geriatrics en juillet 2009 à Paris (France).

Richard L, Bousquet M, Babin T, Guiraud T. Évaluation de la prise en charge éducative: une étude pilote. *Éducation thérapeutique du patient/therapeutic patient education (ETP/TPE)* Septembre 2009. Travail présenté au 3^{ème} congrès européen d'éducation thérapeutique à Toulouse (France).

Gayda M, Juneau M, Bosquet L, Guiraud T, Lambert J, Nigam A. AquaTrainer system and facemask comparison in cardiopulmonary data measurement during exercise. *Applied Physiology, nutrition and metabolism* 2009; Supplement SE. Travail présenté par Mathieu Gayda au congrès de la société canadienne de physiologie de l'exercice en novembre 2009 à Vancouver (Canada).

Gayda M, Juneau M, Guiraud T, Lambert J, Nigam A. Optimization and reliability of deep water running test in healthy adults over 45 years. *Applied Physiology, nutrition and metabolism* 2009; Supplement SE. Travail présenté par Mathieu Gayda au congrès de la société canadienne de physiologie de l'exercice en novembre 2009 à Vancouver (Canada).