

**Titre**

La variabilité de la fréquence cardiaque et de la ventilation comme biomarqueurs physiologiques innovants du conditionnement hypoxique chez l'obèse

**Responsables de l'étude ; affiliations**

Julien V Brugniaux<sup>1</sup>, Hervé Dubouchaud<sup>2</sup>, Samuel Vergès<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université Grenoble Alpes, HP2 – Inserm U1042, 38000 Grenoble, France

<sup>2</sup>Université Grenoble Alpes, LBFA – Inserm U1055, 38000 Grenoble, France

**Contexte scientifique**

L'obésité a atteint une échelle pandémique. Au niveau national, l'étude ObEpi-Roche (1) a déterminé que 32.3% de la population française adulte est en surpoids et 15% est obèse. Un des corollaires de l'obésité est un risque de mortalité plus élevé que le reste de la population du fait de la prévalence de plusieurs maladies notamment cardiovasculaires, rénales, ou encore le diabète ou le cancer (2). L'obésité résulte toujours d'un déséquilibre chronique de la balance énergétique (apports > dépenses) mais dont les causes sont multiples et incluent des facteurs environnementaux et comportementaux, des facteurs biologiques / génétiques et endocrinologiques, ainsi que des facteurs socio-économiques et psychologiques (3, 4). Pour le traitement de l'obésité, les approches dites « classiques » associent généralement une restriction calorique à un programme d'activité physique (5).

D'un autre côté, l'hypoxie (définie comme une baisse du niveau d'oxygène tissulaire) peut avoir des effets bénéfiques notamment sur le système cardiovasculaire (6) et hormonal (7, 8), le développement du diabète (9), le risque de maladie coronaire et d'accident vasculaire cérébral (10, 11), ainsi que sur le métabolisme (7, 12, 13). De façon plus générale, un certain nombre d'études ont démontré que les personnes (notamment obèses) résidant en altitude tendent à perdre davantage de poids que ceux vivant au niveau de la mer (14-17). De ce fait, l'hypoxie, couplée ou non à un programme d'activité physique, en augmentant la dépense énergétique, constitue une approche « innovante » dans le traitement de l'obésité (18).

La notion de conditionnement consiste à appliquer un stimulus potentiellement délétère à un niveau proche mais inférieur au seuil détriminaire pour l'organisme ; les tissus répondent alors à ce stimulus aigu, leur conférant un certain degré de protection contre les futurs stimuli nocifs (18). Dans le cadre de l'hypoxie, le conditionnement hypoxique (CHx) consiste à soumettre un individu à un stimulus hypoxique afin de déclencher une réponse adaptative supérieure à ce qui serait observé sans l'ajout de l'hypoxie. Par exemple, la combinaison de l'hypoxie et de l'entraînement physique est une méthode largement utilisée par les athlètes qui peut induire des améliorations de performance supérieures à un entraînement conduit uniquement au niveau de la mer (19).

Dans le cadre de la thèse de doctorat STAPS de Samarmar Chacaroun, notre équipe a notamment démontré que différentes modalités de CHx (au repos et/ou combiné à de l'exercice physique) peuvent induire des adaptations cardio- et cérébro-vasculaires positives chez le sujet sain (20). De la même façon, le CHx induit des adaptations positives chez les patients en surpoids ou obèse au niveau cardiovasculaire, cardiaque et respiratoire. Bien que très prometteurs, ces résultats ont fait émerger certaines questions concernant les modalités pratiques auxquelles il est nécessaire de répondre avant de pouvoir déployer le CHx en routine clinique à grande échelle. Notamment, de la même façon que les charges d'entraînement d'un athlète doivent être ajustées régulièrement, un des enjeux majeurs de l'utilisation du CHx réside dans la détermination de la dose hypoxique optimale à utiliser. En effet, il est bien établi que la réponse, notamment cardio-respiratoire, à l'hypoxie est largement individuelle (21). De plus, il a été démontré chez l'athlète que tous ne répondent pas de façon identique à un stage d'entraînement en hypoxique (22, 23), certains athlètes étant qualifiés de bons répondeurs alors que d'autres, au contraire, sont considérés comme mauvais

répondeurs (23). La limitation principale de l'analyse de Chapman et al. (23) est qu'elle ne peut être conduite qu'*a posteriori*, impliquant une potentielle perte de temps pour l'athlète ou le patient, ainsi qu'une possible perte de temps dans le traitement et/ou des coûts inutiles. De ce fait, l'identification de biomarqueurs physiologiques permettant d'identifier les différences inter-individuelles de réponses ainsi que les ajustements nécessaires du programme de CHx *a priori* (test aigu dans le cadre d'un screening des patients) ou après seulement quelques sessions semble primordiale.

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, qui consiste à quantifier les variations d'intervalles ainsi que l'amplitude des fluctuations entre deux battements cardiaques, est déjà couramment utilisée par les athlètes afin d'ajuster les charges d'entraînement (21), mais son application dans le cadre du CHx est inédite. De même, l'analyse des oscillations de la ventilation au cours d'une exposition à l'hypoxie est une méthodologie récente permettant d'interpréter la contribution respective des différents systèmes physiologiques dans le contrôle de la ventilation en hypoxie et/ou à l'exercice. Cette analyse des oscillations de la ventilation n'a jamais été utilisée dans le cadre du suivi des effets physiologiques du CHx.

### **Objectifs**

Les objectifs de ce projet sont d'identifier de possibles biomarqueurs physiologiques permettant i) de caractériser les patients bons et mauvais répondeurs à un programme de CHx, et ii) d'ajuster ses paramètres de façon individualisée pour en augmenter l'efficacité.

### **Méthodologie**

Les données cardiaques et respiratoires nécessaires au traitement du signal en vue d'obtenir les informations sur les variabilités respectives de ces paramètres ont été obtenues chez 80 patients au cours de 24 séances de CHx (1h d'hypoxie continue/séance) (20). L'étudiant en Master 2 recruté sur ce projet devra quantifier les oscillations de la fréquence cardiaque ou de la ventilation par le biais de différentes techniques d'analyse. L'analyse du domaine temporel, plus ancienne et simple, consiste à isoler les intervalles R-R et à mesurer leurs variations dans le temps. Elle ne donne pas d'information qualitative. Au contraire, l'analyse spectrale, plus poussée et donc informative, utilise des transformées rapide de Fourier et renseigne sur la distribution des ondes en fonction de leur fréquence. Les différentes bandes fréquentielles ainsi déterminées sont interprétées comme un indicateur de la contribution des branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome.

### **Gratification :**

3420 € (570 euros/mois x 6 mois).

### **Références bibliographiques**

*N.B* : Les travaux dans lesquels les membres de l'équipe sont directement impliqués ont été soulignés ci-dessous.

(1) ObEpi-Roche. *Enquête nationale sur l'obésité et le surpoids*. 2012. (2) Flegal et al. *JAMA*. 298:2028-2037, 2007. (3) Haute Autorité de Santé. *Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent-Actualisation des recommandations 2003, 2011*. (4) Chan et al. *Int. J. Environ. Res.* 7:765-783, 2010. (5) Stiegler and Cunliffe. *Sports Med.* 36:239-62, 2006. (6) Schobersberger et al. *Eur J Appl Physiol.* 88:506-514, 2003. (7) Kayser and Vergès. *Obesity reviews.* 14:579-592, 2013. (8) Ichiki and Sunagawa. *Trends Cardiovasc. Med.* 24:197-201, 2014. (9) Woolcott et al. *Obesity.* 22:2080-2090, 2014. (10) Ezzati et al. *J Epidemiol Community Health.* 66:e17, 2012. (11) Faeh et al. *J Epidemiol Community Health.* 70:798-806, 2016. (12) Lippl et al. *Obesity.* 18:675-681, 2010. (13) Pison et al. *Adaptations métaboliques et nutritionnelles à l'hypoxie in Traité du nutrition clinique.* 579-590, 2016. (14) Netzer et al. *Sleep and Breathing.* 12:129-134, 2008. (15) Wu et al. *High Alt Med Biol.* 8:88-107, 2007. (16) Boyer and Blume. *J Appl Physiol.* 57:180-1585, 1984. (17) Wee and Climstein. *J Sci Med Sport.* 18:56-61, 2015. (18) Vergès et al. *Front Pediatr.* 2:227-240, 2015. (19) Brugniaux et al. *J Appl Physiol.* 100:203-211, 2006. (20) Chacaroun. *Stratégies thérapeutiques par conditionnement hypoxique : modalités pratiques et effets sur la santé cardio-respiratoire et métabolique.* Thèse de doctorant soutenue le 29/06/2018. (21) Hermard et al. *J Appl Physiol.* 118:115-123, 2015. (22) Millet et al. *Sports Med.* 40:1-25, 2010. (23) Chapman et al. *J Appl Physiol.* 85:1448-1456, 1998.

## Offre de projet de recherche – Stage M2

### Pour plus d'informations :

Julien Brugniaux

Bureau A42

Téléphone : 33 (0)4 76635054

Email : [julien.brugniaux@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:julien.brugniaux@univ-grenoble-alpes.fr)