

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II**

**Faculté de Médecine Henri Warembourg**

ANNEE 2012

**THESE**

**pour l'obtention du titre de**

**Docteur de l'université du droit et de la santé de Lille II**

Discipline : Pharmacologie Clinique

**Présentée et soutenue publiquement par**

**Abeer SHAIKH AL ARAB**

**le 11 juillet 2012**

**Intérêt de la variabilité du rythme cardiaque comme  
marqueur de risque**

**JURY**

**Monsieur le Professeur Pierre BOUTOUYRIE (Paris)**

**Monsieur le Professeur Vincent DUBOIS (Bruxelles)**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA (Lille)**

**Monsieur le Professeur Christian LIBERSA (Lille)**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Examineur**

**Directeur**

Cette thèse a été préparée au Centre d'Investigation Clinique de Lille  
CIC PT et IT - CHRU-Inserm-Hôpital cardiologique. Service de pharmacologie Hospitalière  
CHRU de Lille

## Remerciements

Ce mémoire est le résultat de travaux menés au Centre d'Investigation Clinique de Lille CIC PT et IT - CHRU-Inserm-Hôpital cardiologique. Service de pharmacologie Hospitalière CHRU de Lille.

Je remercie Monsieur Guillaume VAIVA, Professeur à l'Université de Lille II, Département de Psychiatrie, pour ses conseils, ses commentaires précieux et pour l'honneur qu'il me fait de participer à ce jury.

Je remercie Monsieur Pierre BOUTOUYRIE, Professeur à l'Université de Paris V et Monsieur Vincent DUBOIS, Professeur à l'Université Catholique de Louvain, Cliniques Saint Luc, Bruxelles de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de ce travail.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à Monsieur Régis LOGIER, Docteur ingénieur au CHRU de Lille pour son aide et ses remarques et pour l'honneur qu'il me fait de participer à ce jury.

Je remercie Madame le Docteur Laurence GUEDON-MOREAU, département de pharmacologie, CHRU de Lille, pour ses conseils, ses commentaires précieux et son encouragement permanent dans l'évolution de ce travail, qui m'ont permis de surmonter mes difficultés et de progresser. Elle n'a économisé ni son temps ni ses efforts pour m'apporter son aide.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Christian LIBERSA, Professeur à l'Université de Lille 2, qui m'a accueillie, il y a quatre ans dans son équipe au Centre d'Investigation Clinique de Lille CIC PT et IT - CHRU-Inserm-Hôpital cardiologique. Il a accepté de diriger ce travail de thèse. Je le remercie pour sa présence attentive, sa gentillesse, sa patience, son aide et sa clairvoyance dans la direction de ce travail.

Je remercie Jeanne MATHIEU, Docteur anesthésiste réanimateur au CHRU de Lille pour son aide et sa coopération.

Ma reconnaissance va également à Messieurs Stéphane Laurent et Pierre BOUTOUYRIE, Professeurs à l'Université de Paris V pour toutes les aides qu'ils m'ont apportées durant mon Master 2 au laboratoire de Pharmacologie clinique et Inserm UMRS 872 à l'hôpital Européen Georges Pompidou.

J'adresse aussi mes remerciements aux membres du personnel du Centre d'Investigation Clinique de Lille CIC PT et IT - CHRU-Inserm-Hôpital cardiologique, qui, chacun à leur manière, m'ont apporté leur aide et leur soutien. J'ai une pensée spéciale pour le Docteur Ilham MOUMNA qui a volontiers accepté de relire ce travail.

Je voudrais également exprimer mes remerciements sincères à mes parents et à l'ensemble de ma famille pour le soutien pendant ces années passées loin d'eux, ainsi qu'à la famille de mon époux.

Enfin, je tiens à exprimer mes sentiments les plus sincères et les plus profonds à mon époux, Walid SHAIKH AL ARAB, qui m'a soutenue tout au long de ce travail. Je le remercie pour sa patience et son encouragement permanent.

## Table de matières

Liste des abréviations-----	V-VI
Table des figures-----	VII-IX
Liste des tableaux-----	X
Introduction générale-----	1
Chapitre I : généralités de l'HRV-----	2-61
1. Introduction.....	3
2. Système nerveux autonome et cœur.....	3-8
2.1. Description anatomique.....	3-4
2.2. Aspects physiologiques.....	4-5
2.3. Mécanismes de modulation de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome.....	5-8
3. Variabilité de la fréquence cardiaque.....	8-30
3.1. Techniques de mesure de l'HRV.....	9-25
3.1.1. <i>Analyse temporelle (time domain)</i> .....	10-14
3.1.1.1. <i>Recommandations pour l'analyse temporelle de l'HRV</i> .....	12-14
3.1.2. <i>Analyse fréquentielle (frequency domain)</i> .....	14-23
3.1.2.1. <i>Recommandations pour l'analyse fréquentielle de l'HRV</i> .....	22
3.1.2.2. <i>Assimilation entre les analyses temporelle et fréquentielle de l' HRV</i> ....	22-23
3.1.3. <i>Analyse géométrique</i> .....	23
3.1.4. <i>Analyse non linéaire</i> .....	23-25
3.2. Reproductibilité des mesures de l'HRV.....	25-29
3.3. Facteurs influençant l'HRV chez le sujet sain.....	29-30
3.3.1. <i>Age et FC</i> .....	29
3.3.2. <i>Sexe</i> .....	29
3.3.3. <i>Poids</i> .....	30
3.3.4. <i>Exercice physique</i> .....	30
4. Revue de la littérature des études de l'HRV.....	30-61
4.1. Données expérimentales.....	30-33
4.2. Etudes pharmacologiques.....	33-43
4.2.1. <i>Effets sur l'HRV par des Parasymphomimétiques</i> .....	33-36
4.2.2. <i>Effets sur l'HRV des Parasympatholytiques</i> .....	36-40
4.2.3. <i>Effet sur l'HRV du blocage du système sympathique</i> .....	40-43
4.3. Domaines d'application cliniques de l'HRV.....	44-61
4.3.1. <i>Diabète sucré</i> .....	44-47
4.3.2. <i>Neurologie</i> .....	47-49
4.3.3. <i>Traumatisme crânien et état de mort encéphalique</i> .....	49
4.3.4. <i>Sepsis</i> .....	50
4.3.5. <i>Anesthésie</i> .....	50-51
4.3.6. <i>Applications en cardiologie</i> .....	51-61
4.3.6.1. <i>Etude de l'HRV dans l'infarctus du myocarde</i> .....	52-57
4.3.6.2. <i>Etude de l'HRV dans l'insuffisance cardiaque</i> .....	58-59
4.3.6.3. <i>Hypertension artérielle</i> .....	60

4.3.6.4. <i>Transplantation cardiaque</i> .....	60
4.3.6.5. <i>Syncope</i> .....	60-61
<b>Chapitre II : analyse temporelle de la variabilité du rythme cardiaque comme facteur de risque du syndrome de stress post-traumatique chez des victimes d'accidents de la voie publique-----</b>	<b>62-91</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>63-75</b>
1.1. Lien entre la fréquence cardiaque et le PTSD.....	65-70
1.2. Lien entre l'HRV et le PTSD.....	70-75
<b>2. Rationnel de notre étude.....</b>	<b>75</b>
<b>3. Plan expérimental.....</b>	<b>76</b>
<b>4. Objectifs.....</b>	<b>76</b>
<b>5. Sujets et méthodes.....</b>	<b>76-79</b>
5.1. Sujets.....	76-77
5.1.1. <i>Critères d'inclusion</i> .....	76
5.1.2. <i>Critères de non inclusion</i> .....	76-77
5.1.3. <i>Critères d'exclusion spécifiques pour l'exploitation des mesures de l'HRV</i> .....	77
5.2. Outils d'évaluation.....	77-78
5.2.1. <i>Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV</i> .....	77
5.2.2. <i>Peritraumatic Distress Inventory</i> .....	77-78
5.2.3. <i>Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire</i> .....	78
5.2.4. <i>Injury severity score</i> .....	78
5.2.5. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> .....	78
5.3. Méthode de mesure de l'HRV.....	78-79
5.4. Méthodes statistiques.....	79
5.4.1. <i>Analyses statistiques</i> .....	79
<b>6. Résultats.....</b>	<b>79-86</b>
6.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	79-82
6.2. Résultats à 2 mois.....	82-84
6.3. Résultats à 6 mois.....	84-86
<b>7. Discussion.....</b>	<b>87-91</b>
7.1. Limites de l'étude.....	90-91
<b>8. Conclusion.....</b>	<b>91</b>
<b>Chapitre III : effet de la douleur et de l'analgésie péridurale sur la variabilité sinusale du rythme cardiaque maternel au cours de l'accouchement-----</b>	<b>92-117</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>93-99</b>
1.1. Evaluation de la douleur.....	93-94
1.2. Lien entre la douleur et la variabilité du rythme cardiaque.....	94-99
<b>2. Hypothèse de travail.....</b>	<b>99</b>
<b>3. Plan expérimental.....</b>	<b>99</b>

<b>4. Objectifs de l'étude</b> .....	<b>100</b>
<b>4.1. Objectif principal</b> .....	<b>100</b>
<b>4.2. Objectifs secondaires</b> .....	<b>100</b>
<b>5. Sujets et méthodes</b> .....	<b>100-106</b>
<b>5.1. Sujets</b> .....	<b>100-101</b>
<b>5.1.1. Critères d'inclusion</b> .....	<b>100-101</b>
<b>5.1.2. Critères d'exclusion</b> .....	<b>101</b>
<b>5.2. Méthodes</b> .....	<b>101-106</b>
<b>5.2.1. Déroulement pratique de l'étude</b> .....	<b>101-102</b>
5.2.1.1. Paramètres relevés aux différents temps de l'étude ont compris.....	101-102
5.2.1.1.1. Paramètres de surveillance de routine.....	101-102
5.2.1.1.2. Indices issus de l'analyse de la variabilité sinusale du rythme cardiaque.....	102
5.2.1.2. Les temps de recueil des paramètres cliniques et paracliniques.....	102
<b>5.2.2. Protocole analgésique</b> .....	<b>102</b>
<b>5.2.3. Acquisition et traitement de signaux ECG</b> .....	<b>102-105</b>
<b>5.2.4. Analyse Statistique</b> .....	<b>105-106</b>
5.2.4.1. Tests statistiques.....	105
5.2.4.2. Analyse de l'influence des différents effets sur les indices HRV.....	106
<b>6. Résultats</b> .....	<b>106-113</b>
<b>7. Discussion</b> .....	<b>113-117</b>
7.1. Limites de l'étude.....	115-116
<b>8. Conclusion et perspective</b> .....	<b>117</b>

<b>Chapitre IV : polymorphismes génétiques des récepteurs beta adrénergiques et variabilité de la fréquence cardiaque dans le contexte de troubles du rythme ventriculaires graves sur dysfonction ventriculaire gauche</b> -----	<b>118-168</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>119-146</b>
<b>1.1. Incidence de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>119</b>
<b>1.2. Pathogenèse de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>119-120</b>
<b>1.3. Mécanismes physiopathologiques des arythmies ventriculaires et donc de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>120-121</b>
<b>1.4. Causes de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>121-122</b>
<b>1.5. Prévention de la mort subite cardiaque par le défibrillateur automatique implantable</b> .....	<b>122-129</b>
<b>1.5.1. Prévention primaire de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>124-128</b>
1.5.1.1. Prévention primaire de la mort subite dans le post-Infarctus.....	125-126
1.5.1.2. Prévention primaire de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques.....	126-127
1.5.1.3. Prévention primaire de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque...	127-128
<b>1.5.2. Prévention secondaire de la mort subite</b> .....	<b>128-129</b>
<b>1.6. Facteurs de risque et de prédiction de la mort subite cardiaque</b> .....	<b>129-132</b>
<b>1.6.1. Evidence de susceptibilité génétique</b> .....	<b>129-131</b>
1.6.1.1. Agrégation familiale.....	129

1.6.1.2. <i>Maladies héréditaires arythmiques rares</i> .....	130-131
1.6.2. <b>Polymorphisme génétique et arythmie ventriculaire</b> .....	131-132
1.7. <b>Polymorphisme génétique des récepteurs <math>\beta</math> adrénergiques</b> .....	132-146
1.7.1. <b>Polymorphisme génétique du récepteur <math>\beta</math>1 adrénergique</b> .....	133-134
1.7.2. <b>Polymorphisme génétique du récepteur <math>\beta</math>2 adrénergique</b> .....	134-135
1.7.3. <b>Importance clinique du polymorphisme des récepteurs <math>\beta</math>-AR</b> .....	136-137
1.7.4. <b>Lien entre le polymorphisme génétique des récepteurs <math>\beta</math> adrénergiques et les bêtabloquants</b> .....	137-139
1.7.5. <b>Rôle du system nerveux autonome dans l'arythmogénèse</b> .....	139-146
1.7.5.1. <b>Lien entre l'HRV et la mort subite</b> .....	140-143
1.7.5.2. <b>Lien entre la fréquence cardiaque, l'HRV et le polymorphisme génétique de récepteur <math>\beta</math>-AR</b> .....	144-146
2. <b>Rationnel de l'étude</b> .....	146
3. <b>Plan expérimental</b> .....	146
4. <b>Objectifs</b> .....	146
5. <b>Sujets et méthodes</b> .....	146-148
5.1. <b>Sujets</b> .....	146-147
5.1.1. <b>Critères d'inclusion</b> .....	147
5.1.2. <b>Critères de non inclusion</b> .....	147
5.2. <b>Méthode de mesure de l'HRV</b> .....	147-148
5.3. <b>Biologie</b> .....	148
5.4. <b>Méthodes statistiques</b> .....	148
6. <b>Résultats</b> .....	148-161
6.1. <b>Caractéristiques de la population étudiée</b> .....	148-151
6.2. <b>Polymorphismes génétiques et HRV</b> .....	151-158
6.3. <b>Associations des polymorphismes génétiques et HRV</b> .....	159-160
6.4. <b>Facteurs prédictifs de récidence d'arythmie ventriculaire</b> .....	161
7. <b>Discussion</b> .....	161-168
8. <b>Conclusion</b> .....	168
<b>Conclusion générale et perspectives</b> -----	169-170
<b>Références bibliographiques</b> -----	171-198
<b>Annexe</b> -----	199

## Liste des abréviations

AC	: Adénylate Cyclase
ACh	: Acétylcholine
ANI	: Analgésie / Nociception Index
APD	: Analgésie Péridurale
Arg	: Arginine
ASA	: American Society of Anesthesiologists score
ASDNN	: Moyenne des écarts des intervalles R-R sur 5 min
ASR	: Arythmie Sinusale Respiratoire
ATP	: Adénosine Triphosphate
AUC	: Areas Under the Curve
AVC	: Accident Vasculaire Cérébrale
AVP	: Accidents sur la Voie Publiques
$\beta$ -AR	: Récepteur Bêta Adrénergique
BF	: Basse Fréquence
BFnu	: Basse Fréquence Normalisée
BPM	: Battements Par Minute
BRS	: Baroreflex Sensitivity
cAMP	: Adénosine Monophosphate cyclique
CAPS	: Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV
CI	: Intervalle de Confiance
CMD	: Cardiomyopathie Dilatée non ischémique
DAI	: Défibrillateur Cardiaque Implantable
DVDA	: Dysplasie Ventriculaire Droite Arythmogène
ECG	: Electrocardiogramme
ESB	: Encéphalopathie Spongiforme Bovine
ESV	: Extrasystole Ventriculaire
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FA	: Fibrillation Auriculaire
FC	: Fréquence Cardiaque
FE	: Faction d'Ejection
FEVG	: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FR	: Fréquence Respiratoire
FV	: Fibrillation Ventriculaire
GABA	: Acide Gamma-Aminobutyrique
GDP	: Guanine Biphosphates
Gly	: Glycine
GTP	: Guanine Triphosphate
HF	: Haute Fréquence

HFnu	: Haute Fréquence Normalisée
HRV	: Heart Rate Variability « Variabilité du Rythme Cardiaque »
IC	: Insuffisance Cardiaque
IDM	: Infarctus du Myocarde
IEC	: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ISS	: Injury Severity Score
IV	: Intraveineuse
LD	: Linkage Dysequilibrium
MINI	: Mini International Neuropsychiatric Interview
MP	: Maladie de Parkinson
Ms	: Millisecondes
MSC	: Mort Subite Cardiaque
MSNA	: Activité Sympathique du Nerf Musculaire
NA	: Noradrénaline
NAC	: Neuropathie Autonome Cardiovasculaire
NAD	: Neuropathie Autonome Diabétique
NSVT	: Tachycardie Ventriculaire non Soutenue
NYHA	: New York Heart Association
PA	: Pression Artérielle
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PCEA	: Patient Controlled Epidural Analgésie (Analgésie Péridurale Contrôlée par le Patient)
PDEQ	: Pritraumatic Dissociative Experience Questionnaire
PDI	: Peritraumatic Distress Inventory
PKA	: Protéine Kinase A
pNN50	: Pourcentage de Différences > 50 ms entre les intervalles R-R successifs
RMSSD	: Racine Carrée de la Moyenne des Différences au Carré entre les Intervalles R-R successifs
SAECG	: Enregistrement Moyenné et Amplifié de l'ECG de Surface
SAP	: Seringue Auto Pulsée
SBR	: Sensibilité des Barorécepteurs
SDANN	: Ecart type des R-R moyennés/5 min
SDNN	: écart type des intervalles R-R normaux
SNA	: Système Nerveux Autonome
SNPs	: Single Nucleotide Polymorphism
TBF	: Très Basse Fréquence
TFR	: Transformation de Fourier Rapide
TV	: Tachycardie Ventriculaire
UBF	: Ultra Basse Fréquence



**Table des figures****Chapitre I**

Figure 1	: schéma de l'organisation générale du SNA.....	5
Figure 2	: contrôle du nœud sinusal par le SNA .....	8
Figure 3	: histogramme de 24 h évalué chez un sujet normal.....	13
Figure 4	: mesure de l'indice sNN50 chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.....	14
Figure 5	: représentation schématique de l'analyse spectrale de l'HRV (a) sur une courte durée (5 min) et (b) sur une longue durée (24 h).....	19
Figure 6	: représentation typique de l'analyse spectrale de l'HRV sur une courte durée, obtenue au cours d'un examen orthostatique modifié.....	20
Figure 7	: résultats de l'analyse spectrale sur une courte durée de l'HRV obtenus au cours d'un test orthostatique.....	21
Figure 8	: HRV illustrée par Poincaré plot.....	25
Figure 9	: Bland-Altman pour la reproductibilité des indices SDNN et RMSSD d'HRV mesurés sur une courte période, au repos (décubitus), et au cours d'une activité physique (vélo).....	28
Figure 10	: analyse spectrale des intervalles R-R, MSNA, pression artérielle systolique (SAP) et respiration, chez un sujet avant et après l'atropine...	35
Figure 11	: effet du blocage parasympathique par atropine (40 µg / kg) et l'évolution des paramètres de l'HRV à T=0 et pendant la récupération, en position decubitus, assise et orthostatique.....	38
Figure 12	: analyse spectrale de l'HRV chez un sujet au cours d'un test orthostatique actif pendant lequel le sujet est assis pendant 5 min, debout pendant 3 min.....	39
Figure 13	: analyse spectrale de l'HRV et la MSNA.....	43
Figure 14	: analyse spectrale de la pression artérielle systolique (SBP, en haut) et de l'HRV (en bas) indiquant une variabilité plus importante (puissance totale, TBF, BF et HF) chez les sujets sains comparées aux (n=10) diabétiques (n=11).....	46
Figure 15	: analyse spectrale de l'HRV.....	48
Figure 16	: courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez des patients ayant présenté un IDM, en fonction de la valeur de SDNN.....	53
Figure 17	: courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez des patients atteints d'angor instable en fonction de la composante BF (LF) et le rapport BF/HF (LF/HF).....	54
Figure 18	: courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez des patients d'IC en fonction de la valeur de SDNN.....	58
<b>Chapitre II</b>		
Figure 19	: FC en fonction du diagnostic d'un PTSD « étude de méta-analyse ».....	65

Figure 20	: distribution de la FC évaluée au service d'urgence en fonction de la survenue du PTSD pendant la période de suivi.....	70
Figure 21	: tertiles d'ASR et les FC correspondant déjà documentées dans la littérature en fonction de diagnostic du PTSD.....	73
Figure 22	: schéma des patients participants à l'étude.....	81
Figure 23	: paramètres de l'HRV en fonction du diagnostic du PTSD à 2 et à 6 moi..	86

### Chapitre III

Figure 24	: moniteur PhysioDoloris.....	96
Figure 25	: ANI est plus faible pendant T2 et T3 (périodes douloureuses) par rapport à T1 et T4 (pas de douleur).....	97
Figure 26	: diminution de l'ANI après l'incision chirurgicale (période douloureuse)....	98
Figure 27	: augmentation d'ANI après une analgésie tronculaire (période indolore)..	98
Figure 28	: monitoring MetroDoloris.....	104
Figure 29	: série R-R normalisée : surface générée (surface quadrillée) par les cycles respiratoires importante indiquant un tonus parasympathique élevé.....	104
Figure 30	: série R-R normalisée : diminution de la surface générée (surface quadrillée) par les cycles respiratoires indiquant un tonus parasympathique faible.....	104
Figure 31	: interface du moniteur MetroDoloris affichant : ANI instantané en jaune; ANI moyenné sur 4 minutes en orange.....	105
Figure 32	: schéma de l'étude.....	108
Figure 33	: influence de douleur (pendant T1) et d'analgésie (pendant T2 et T2bis) sur ANI.....	111
Figure 34	: influence de douleur (pendant T1) et d'analgésie (pendant T2 et T2bis) sur ANI.....	112
Figure 35	: reproductibilité intra-individuelles d'ANI ( $p < 0, 0001$ ).....	113

### Chapitre IV

Figure 36	: pathogenèse de la mort subite cardiaque.....	120
Figure 37	: causes et physiopathologie de MSC .....	122
Figure 38	: défibrillateur automatique implantable (DAI).....	123
Figure 39	: exemple d'un choc délivré par un défibrillateur automatique implantable..	123
Figure 40	: aspect électrocardiographique du syndrome du QT long congénital montrant un allongement de l'intervalle QT corrigé .....	130
Figure 41	: torsade de pointes compliquant un syndrome du QT long congénital.....	130
Figure 42	: enregistrement électrocardiographique d'une TV polymorphe dégénérant en FV chez un patient présentant un syndrome de Brugada.....	131
Figure 43	: polymorphisme génétique des récepteurs $\beta_1$ adrénergiques .....	134
Figure 44	: polymorphisme génétique des récepteurs adrénergiques $\beta_2$ .....	135
Figure 45	: HRV pendant les minutes précédant une TV, indiquant une prédominance de la composante BF (LF) alors que celle des HF est presque indétectable	141

Figure 46	: courbe de Kaplan-Meier stratifiant la survenue de MSC en fonction de la réduction de la composante TBF (VLF) de l'HRV.....	142
Figure 47	: schéma des patients participants à l'étude.....	149
Figure 48	: paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur $\beta$ 2-AR-Arg16Gly.....	158

**Liste des tableaux****Chapitre I**

Tableau 1	: mesures temporelles de l'HRV calculée sur 24 heures.....	12
Tableau 2	: correspondance entre les mesures temporelles et les mesures fréquentielles de l' HRV.....	23
Tableau 3	: tableau récapitulatif de l'étude de l'HRV dans le contexte d'IDM.....	57
Tableau 4	: tableau récapitulatif de l'étude de l'HRV dans l'insuffisance cardiaque (IC).....	59

**Chapitre II**

Tableau 5	: caractéristiques de la population de l'étude (patients ayant eu un AVP et ayant des enregistrements Holter dans les 3 jours suivant l'accident).....	82
Tableau 6	: caractéristiques des groupes avec et sans PTSD évaluées à 2 mois et à 6 mois après l'accident.....	83
Tableau 7	: mesures de l'HRV chez les patients sans et avec un PTSD comprenant les patients présentant un PTSD subsyndromique évalués à 2 mois au décours de l'AVP.....	84
Tableau 8	: mesures de l'HRV chez les patients sans et avec un PTSD évalués à 6 mois au décours de l'AVP.....	85
Tableau 9	: corrélation de la CAPS en fonction des paramètres de l'HRV de base.....	86

**Chapitre III**

Tableau 10	: caractéristiques de la population de l'étude.....	109
Tableau 11	: les données cliniques, les scores de douleur par EVA et les mesures d'ANI évaluées lors des phases de contractions utérines avant l'APD et après l'induction de l'APD.....	110

**Chapitre IV**

Tableau 12	: études principales de prévention primaire de mort subite cardiaque par DAI.....	124
Tableau 13	: caractéristiques de la population de l'étude.....	150
Tableau 14	: prévalence de polymorphismes génétiques testés.....	151
Tableau 15	: caractéristiques des patients en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur $\beta$ 1 adrénergique.....	153
Tableau 16	: caractéristiques des patients en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur $\beta$ 2 adrénergique.....	154
Tableau 17	: paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur $\beta$ 1 adrénergique.....	155
Tableau 18	: paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur $\beta$ 2 adrénergique.....	156
Tableau 19	: paramètres de l'HRV en fonction de combinaisons des polymorphismes génétiques des récepteurs $\beta$ adrénergiques.....	160

## Introduction générale

La variabilité du rythme cardiaque («Heart Rate Variability» ou HRV pour les Anglo-saxons) consiste en des fluctuations perpétuelles du rythme cardiaque autour de sa fréquence moyenne. L'analyse de l'HRV permet une étude indirecte du tonus du système nerveux autonome (SNA) par l'intermédiaire de ses effets sur le cœur. La mesure de l'HRV basée sur le Holter électrocardiogramme (ECG) est une technique simple, non invasive et peu onéreuse. Elle utilise la réponse du nœud sinusal aux stimulations plus ou moins intenses des activités des deux composantes, sympathique et parasympathique, du SNA.

L'HRV permet d'analyser le fonctionnement, normal ou pathologique, du SNA. Une HRV élevée témoigne d'un bon fonctionnement du SNA et une faible HRV est reconnue comme marqueur de risque cardiovasculaire. De ce fait, la mesure de l'HRV rend possible le dépistage d'une perturbation du fonctionnement du SNA, ainsi que le suivi de l'évolution de cette perturbation.

Nous nous proposons d'élargir le champ d'investigation de l'HRV à divers domaines d'application, qu'il s'agisse de pathologies cardiaque ou extra cardiaque. Nous ciblerons des contextes pathologiques dans lesquels le SNA joue un rôle important. L'HRV peut être affectée soit par une dysfonction primaire du SNA, soit par une sollicitation anormale de ce dernier par des perturbations environnementales, psychiques ou physiques. Ces différentes situations physiopathologiques font l'objet de cette thèse qui comporte 3 modèles expérimentaux qui les illustrent :

- Les Accidents sur la Voie Publique (AVP) et le risque de développement de troubles psychopathologiques.
- L'effet de la douleur et de l'analgésie péridurale sur l'HRV maternelle au cours de l'accouchement.
- La récurrence de troubles du rythme ventriculaire graves chez des patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche en relation avec un infarctus du myocarde (IDM) ou une cardiomyopathie dilatée (CMD) à coronaires saines.

L'objectif principal de cette série de travaux est de vérifier la fiabilité et la cohérence des mesures de l'HRV en tant que marqueur de risque dans différentes situations cliniques.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES SUR L'HRV**

## 1. Introduction

L'HRV présente une technique prometteuse qui fournit des informations essentielles sur le fonctionnement du SNA de l'organisme et donc d'apprécier le pronostic dans des situations physiologiques et pathologiques.

L'intérêt clinique de l'analyse de l'HRV est démontré pour la première fois en 1965 quand Hon et Lee ont remarqué que la souffrance fœtale était précédée par une modification des intervalles R-R avant toute altération du rythme cardiaque lui-même [Hon EH et Lee ST, 1965]. Par la suite, d'autres études se sont intéressées à l'étude de l'HRV dans de nombreux contextes pathologiques [Lahiri MK et al, 2008]. Les deux domaines dans lesquels l'étude de l'HRV s'est révélée particulièrement intéressante sont celui des suites de l'infarctus du myocarde (IDM) et celui de l'insuffisance cardiaque (IC). Dans ces contextes pathologiques, un certain nombre de travaux ont prouvé que la diminution de l'HRV est liée à un mauvais pronostic [Bigger JT et al, 1992 ; Chattipakorn N et al, 2007]. De plus, une amélioration de l'HRV chez les patients atteints d'une IC a été mise en évidence sous l'effet des bêtabloquants [McGavin JK, Keating GM, 2002] ainsi que sous l'effet des inhibiteurs du système rénine angiotensine [Shehab A et al, 2008], médicaments dont on sait qu'ils influencent très positivement le pronostic des patients.

Par ailleurs, de grandes études épidémiologiques réalisées sur la population générale ont mis en évidence une relation entre la diminution de l'HRV et les risques d'insuffisance coronaire, de mortalité totale et de mortalité cardiaque [Dekker J et al, 2000 ; De Bruyne M et al, 1999; Tsuji H et al, 1996].

## 2. Système nerveux autonome et cœur

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle de manière dynamique la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA), qui varient instantanément en réponse à divers stimuli, externes et internes, afin d'adapter l'organisme à l'environnement tout en assurant l'homéostasie de l'individu.

### 2.1. Description anatomique

Le SNA comporte des voies afférentes et efférentes. Les voies afférentes prennent naissance au niveau du cœur et convergent vers le système nerveux central [Guize L et al, 1990]. Les afférences relayent des informations sensorielles provenant des barorécepteurs et des chémorécepteurs, relatives par exemple à la PA ou à la teneur en oxygène du sang. Ces informations sont transmises au niveau d'un centre intégrateur au niveau du bulbe

rachidien situé dans le tronc cérébral. Celui-ci envoie des réponses par les voies efférentes, parasympathiques et sympathiques, vers le système cardiovasculaire pour réguler certains paramètres tels que la FC, l'inotropisme et les résistances périphériques.

De plus, il existe des interactions complexes entre le SNA et le système limbique (groupe de structures cérébrales impliqué dans les émotions). Ainsi, les stimulations émotionnelles entraînent une réponse adaptative du SNA, le plus souvent sous la forme d'une activation sympathique.

## 2.2. Aspects physiologiques

Le SNA comporte deux composantes qui s'opposent la plupart du temps, l'une sympathique l'autre parasympathique (figure 1). D'une façon générale, et par référence à leur neurochimie (catécholamines et acétylcholine respectivement), la fonction de chacun des 2 systèmes est la suivante :

- La partie sympathique : elle intéresse des territoires étendus sur la quasi totalité de l'organisme, elle est ergotrope, c'est-à-dire qu'elle assume la dépense d'énergie.
- La partie parasympathique: elle n'intéresse qu'une région spécifique et localisée, elle est trophotrope, c'est-à-dire animatrice de fonctions métaboliques et restauratrices d'énergie

Alors, les deux parties apparaissent antagonistes, mais en fait elles sont complémentaires pour créer un équilibre malgré les variations des paramètres physiques ou psychiques de l'organisme.

Dans le cas du système cardiovasculaire, l'homéostasie dont la finalité est le maintien d'une pression suffisante au fonctionnement des différents organes, est préservée par l'implication du SNA dans le contrôle de la FC, de la PA, de l'inotropisme et des résistances périphériques qui réagissent rapidement à une série de stimuli internes et externes. Parmi ces stimuli, l'ischémie aiguë, les déséquilibres métaboliques et les changements dans l'activité physique ou mentale. Ainsi, la FC varie de manière complexe et de façon réactive et cela même pendant le repos de l'organisme.

Le SNA permet à tout instant à l'organisme de s'adapter aux variations de l'environnement externe ou interne. Cette adaptation s'effectue par l'interaction de trois facteurs : l'intégration nerveuse centrale, l'inhibition, et l'excitation périphériques de différents arc-réflexes (le baroréflexe artériel, le chemoréflexe artériel périphérique et le chemoréflexe



artériel central), qui maintiennent l'équilibre entre les systèmes parasympathique et sympathique [Perini R, Veicsteinas A, 2003].

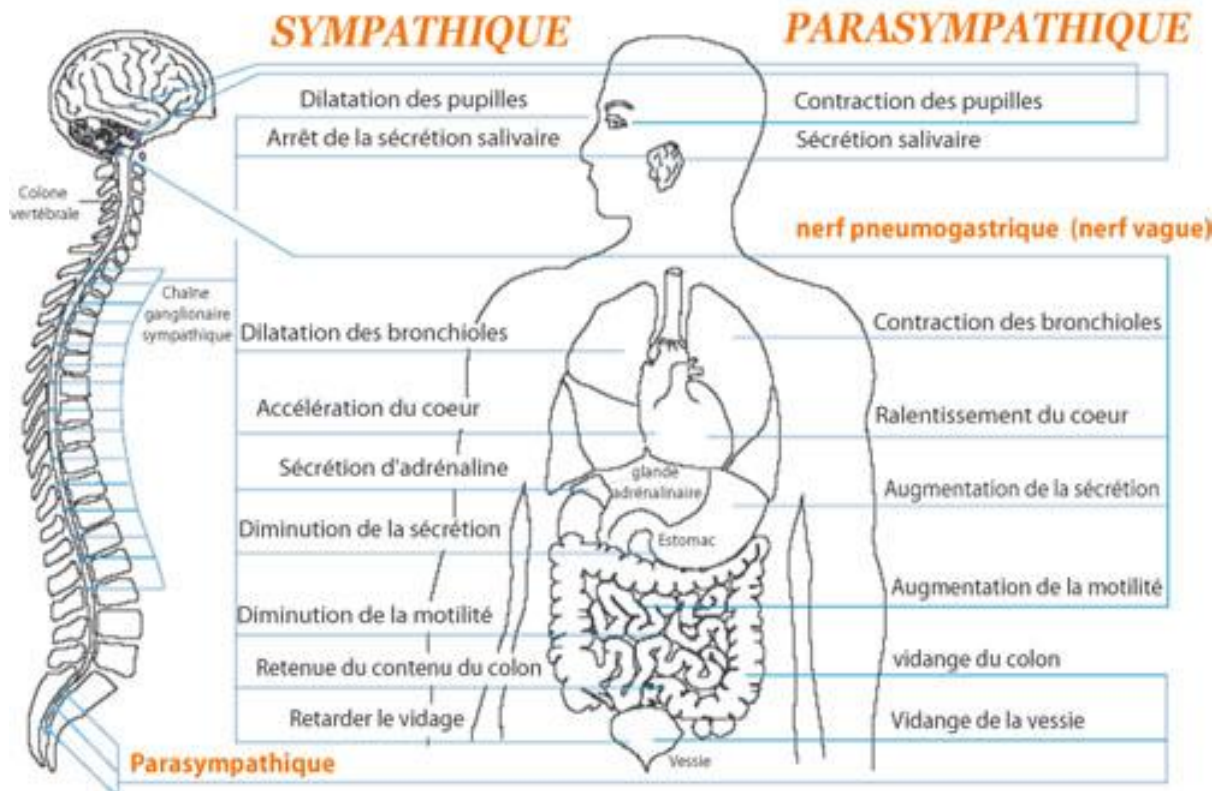


Figure 1 : schéma de l'organisation générale du SNA [www.heartmath.fr].

### 2.3. Mécanismes de modulation de la fréquence cardiaque par le système nerveux autonome

En dehors de toute influence du SNA et des catécholamines circulantes, le cœur possède un rythme régulier imposé par un pace maker naturel : le nœud sinusal dont la fréquence intrinsèque se situe aux environs 100 bpm. Celui-ci est abondamment innervé par les deux composantes, sympathique et parasympathique, du SNA. Ainsi, les fluctuations du rythme cardiaque sont le reflet de l'activité plus ou moins importante du SNA sur l'activité intrinsèque des cellules du nœud sinusal (figure 2). Le SNA occupe une part prépondérante, presque exclusive, dans la modulation de la FC comme en témoigne le double blocage autonome de la FC.

Il existe une modulation centrale du SNA médiée essentiellement par les centres respiratoires ainsi qu'une modulation périphérique médiée essentiellement par le système baroréflexe, principal modulateur du SNA. L'activité de ce dernier est régulée par des afférences provenant de deux arcs réflexes qui font synapse au niveau du noyau du tractus solitaire :

- les barorécepteurs cardio-pulmonaires, à basse pression, sensibles aux variations des pressions atrio-ventriculaires,
- les barorécepteurs artériels sino aortiques (bifurcations carotidiennes et croisée aortique), à haute pression, sensibles aux variations de pression artérielle (récepteurs sensibles à l'étirement pariétal lié aux variations de volémie et de tension transmurale)

L'activation parasympathique ralentit le rythme cardiaque. Cet effet est médié par la libération d'acétylcholine (ACh) au niveau des synapses des neurones cholinergiques. L'ACh va se fixer aux récepteurs membranaires muscariniques aboutissant à l'augmentation des courants potassiques repolarisants transmembranaires ainsi qu'à l'inhibition du courant  $I_f$  des cellules du nœud sinusal. Le délai d'action de l'ACh est très court, car après sa libération, elle est dégradée en choline et en acétate par les acétylcholinestérases de la fente synaptique. Sa demi-vie dans la fente synaptique est très courte, de 1 à 2 millisecondes (ms). La rapidité de ce mécanisme biochimique permet au système parasympathique de réguler le rythme cardiaque d'un battement à l'autre.

A l'inverse, l'activation sympathique accélère la FC (effet chronotrope positif), augmente la vitesse de conduction (effet dromotrope positif) ainsi que la force de contraction (effet inotrope positif). Ces effets sont médiés par la libération de catécholamines au niveau des synapses des neurones adrénergiques. Les catécholamines activent les récepteurs bêta-adrénergiques ( $\beta_1$ -AR), ce qui entraîne une cascade de signaux intracellulaires conduisant à l'augmentation de la perméabilité membranaire au sodium et au calcium, et ainsi augmente l'excitabilité cellulaire du nœud sinusal. Ces catécholamines sont capturées et métabolisées lentement, d'où une réponse plus prolongée du nœud sinusal à l'activation sympathique.

Au repos, la FC est essentiellement sous le frein vagal. L'ACh libérée par les neurones parasympathiques diminue la fréquence de décharge au niveau du nœud sinusal. De plus, l'ACh exerce un effet négatif sur la libération de noradrénaline et atténue la réponse à la stimulation adrénergique. L'administration d'un parasympatholytique comme l'atropine supprime le frein vagal et induit une tachycardie.

La relation statique entre la FC et l'activité de chacune des deux composantes du SNA (nerfs vagal ou sympathique) est presque linéaire dans le cadre des variations physiologiques de la FC. Le contrôle dynamique de la FC par les nerfs autonomes se caractérise par un délai fixe entre le début du signal nerveux et l'apparition de son effet sur la FC. Ce délai est beaucoup plus long pour le nerf sympathique que pour le nerf vague. Ces différences peuvent être secondaires à des différences du temps de conduction nerveuse, de la largeur de la fente synaptique, de la cinétique d'activation des récepteurs et du signal post-récepteurs [Elghozi JL, Julien C, 2007].

La modulation CV par le système parasympathique est très rapide, le pic de l'activité vagale est atteint en 0,6 seconde (sec) et le retour à l'état de base se fait en 1 sec. Par contre, la modulation cardiovasculaire par le système sympathique nécessite un temps plus long avec un pic en 4 sec et un retour à l'état de base en 20 sec.

En raison de cette différence de délai d'action des neurotransmetteurs, les deux composantes du SNA ont tendance à fonctionner à différentes fréquences ; les variations de tonus parasympathique sont mesurées dans une zone de haute fréquence (HF), tandis que celles du tonus sympathique sont mesurées dans une zone de basse fréquence (BF). De ce fait, la modulation du rythme cardiaque par le SNA peut être identifiée et quantifiée par l'analyse fréquentielle de l'HRV.

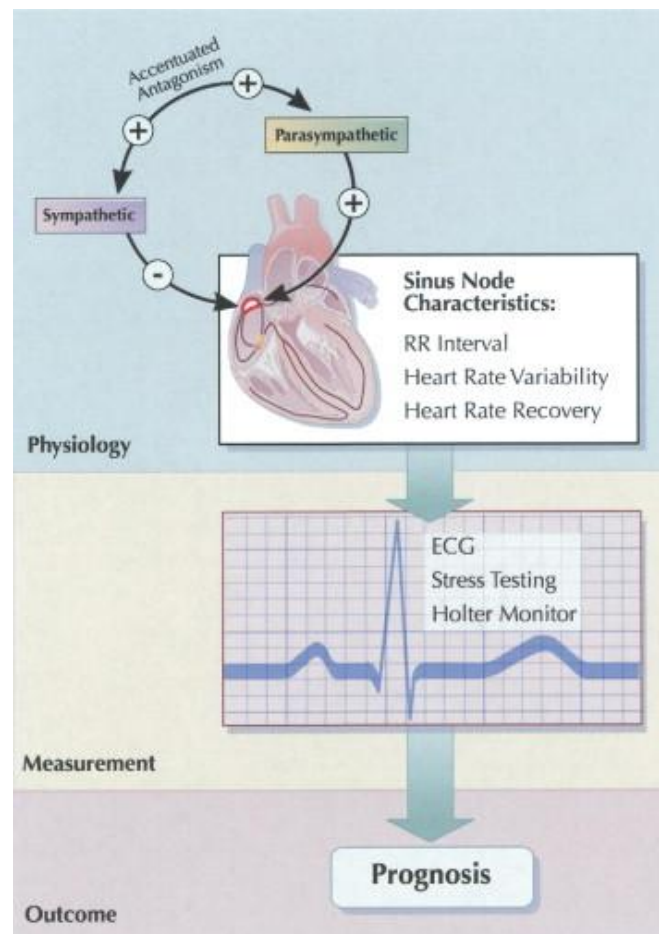


Figure 2 : contrôle du nœud sinusal par le SNA [Lahiri MK et al, 2008].

### 3. Variabilité de la fréquence cardiaque

Les intervalles temporels entre les battements cardiaques successifs sur un ECG sont décrits comme une série numérique en 1773, dont la variabilité pourrait être analysée; d'où vient le terme "HRV" [Hales S, 1773]. Pourtant, ce terme n'est pas précis car l'HRV signifie plutôt la variabilité des intervalles temporels entre des contractions cardiaques. L'HRV comporte des variations de premier ordre (associées à la respiration, variations rapides entre 2 et 5 secondes), de deuxième ordre (associées au baroréflexe artériel, variations moins rapides entre 7 et 15 secondes), de troisième ordre (variations lentes sur plusieurs minutes) et en variations jour-nuit (variations circadiennes sur plusieurs heures). L'effecteur de l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) est médiée par le système parasympathique comme en témoigne son inhibition par l'atropine à forte dose. L'intérêt clinique de l'analyse de l'HRV est apparu en 1965 quand Hon et Lee ont remarqué que la souffrance fœtale était précédée

par une modification des intervalles R-R avant toute altération du rythme cardiaque lui-même [Hon EH et Lee ST, 1965].

L'HRV peut être considérée comme un témoin du transfert d'information entre le SNA et le cœur. Ainsi une HRV élevée permet une meilleure transmission de l'information au cœur ce qui lui permet une meilleure adaptation à l'environnement externe et l'état psychique. Par conséquent, les personnes ayant des valeurs élevées d'HRV sont en état de bonne vitalité fonctionnelle car leur SNA est en bon équilibre. Par contre, un cœur qui réagit mal aux facteurs internes et externes et dont les battements sont parfaitement réguliers, ne répercute pas les informations essentielles liées aux changements environnementaux et fait courir un danger mortel [Lahiri MK et al, 2008].

Bien qu'il semble difficile d'apprécier le fonctionnement du SNA dans des circonstances variées, le double blocage autonome indique que l'HRV est presque exclusivement due à la contribution du SNA au nœud sinusal. Alors, l'étude de l'HRV constitue un moyen d'investigation non invasive et semi quantitative de l'activité du SNA. Cependant, l'interprétation de ce type de données exige une certaine prudence en raison de la complexité des interactions entre le vague et le sympathique [Pumprla J et al, 2002].

Les variations de tonus du SNA s'expriment au niveau du nœud sinusal par des variations de l'intervalle de temps séparant deux ondes P et par analogie deux ondes R de l'ECG. La suite des intervalles R-R normaux (issus d'un cycle cardiaque sinusal et non d'une extrasystole) constitue le tachogramme [Kleiger RE et al, 2005].

L'analyse de l'HRV exige un rythme sinusal et une bonne qualité du signal ECG afin d'assurer une bonne précision de la détection des ondes R, permettant l'obtention d'une série R-R de bonne qualité, à défaut de quoi l'analyse de l'HRV risque d'être biaisée, ce qui rend son interprétation impossible. De ce fait, la fibrillation atriale (FA), la dysfonction sinusale, et les complexes ectopiques (> 20%), qui ne traduisent pas une modification du SNA mais des phénomènes intracardiaques indépendants, empêchent son utilisation [Task Force, 1996].

### **3.1. Techniques de mesure de l'HRV**

L'étude de l'HRV peut être réalisée grâce à la technologie d'analyse informatique de l'enregistrement Holter. L'analyse repose sur la mesure des intervalles RR consécutifs du rythme cardiaque. Plusieurs méthodes ont été développées et validées depuis longtemps pour permettre de réaliser différents types d'analyse :

- Une analyse temporelle (time domain)
- Une analyse fréquentielle (frequency domain)
- Une analyse géométrique
- Une analyse non linéaire

De plus, l'analyse de la sensibilité du baroréflexe peut également être considérée comme un moyen de mesure quantitative de l'HRV. En fait, l'analyse de l'HRV peut être réalisée soit au cours d'un ECG de longue durée par la méthode de Holter (24h) pendant laquelle les sujets accomplissent leurs activités quotidiennes habituelles, soit à partir d'enregistrements ECG conventionnels de courte durée (5-15 min). L'analyse de l'HRV sur une courte durée est réalisée dans des conditions standardisées, permettant de détecter les influences de certains tests ou interventions sur le SNA. Ces interventions sont par exemple, le test d'inclinaison, le stress psychologique, l'intervention pharmacologique (médicament bêta-bloquant, anticholinergique) ou la ventilation contrôlée [Kleiger RE et al, 2005].

Il convient de préciser qu'aucune de ces méthodes n'a été identifiée comme étant supérieure aux autres, car il n'existe pas de gold standard pour la mesure de l'HRV. Ces techniques peuvent être considérées comme complémentaires l'une de l'autre [Lahiri MK et al, 2008].

### **3.1.1. Analyse temporelle (time domain)**

L'analyse de l'HRV peut être effectuée dans le domaine temporel en mesurant les durées entre les intervalles R-R normaux et leur déviation standard sur l'ECG. Les valeurs obtenues des intervalles R-R sont ensuite représentées graphiquement en fonction du temps, ce qui donne une courbe appelée Tachogramme ou Histogramme de FC, où chaque unité temporelle  $n$ ,  $S(n)$  désigne le temps entre le  $n^{\text{ème}}$  et le  $n^{\text{ème}}+1$  pic de l'onde R du tracé de l'ECG. L'analyse du Tachogramme est l'un des fondements de l'étude de l'HRV. L'analyse temporelle offre un reflet global de la balance vagosympathique et s'applique essentiellement aux longues périodes (24 heures) [Pumprla J et al, 2002].

L'analyse temporelle est influencée à la fois par les activités sympathique et parasympathique. Elle représente un outil clinique utile pour la détection globale des perturbations de l'activité autonome (figure 1). Une analyse statistique est effectuée pour décrire les données, soit à partir des intervalles R-R directement, soit à partir des différences entre les intervalles R-R [Kleiger RE et al, 1992 ; Malik M, Camm J, 1990]. Les indices calculés à partir des différences entre les intervalles R-R normaux sont fortement corrélés à

la modulation parasympathique en relation avec la ventilation et quantifient celle-ci. Ce type d'analyse englobe plusieurs variables (tableau 1) dont :

**Le SDNN (msec)** est l'écart type de tous les intervalles RR normaux pendant une période de 24 heures. C'est la mesure la plus couramment utilisée pour évaluer l'HRV. Le rythme circadien (jour/nuit) attribue un impact majeur sur la magnitude de sa valeur (environ 30-40%). Le calcul exact du SDNN nécessite l'exclusion des extra systoles, des artéfacts, et des données manquantes, car ces événements peuvent modifier significativement sa valeur. Il convient d'avoir au moins 18 heures de données exploitables pour calculer précisément le SDNN sur un enregistrement 24 heures.

**Le SDANN (msec)** est l'écart type des intervalles R-R moyennés sur des périodes de 5 minutes (min). Le SDANN mesure les fluctuations de la FC sur une longue durée comme le SDNN, pourtant il est moins affecté par les erreurs d'édition que le SDNN parce que le moyennage des intervalles R-R sur 5 min minimise les effets éventuels des artéfacts de détection des ondes R.

**L'ASDNN (msec)** est la moyenne des écarts types des intervalles R-R sur 5 min. Il reflète la moyenne des changements de R-R qui se produisent dans 5 min. Cet indice est fortement corrélé avec le SDNN et le SDANN.

**Le NN50** est le nombre absolu de différences de plus de 50 ms, entre les intervalles R-R successifs.

**Le pNN50** est le pourcentage de différences de plus de 50 ms, entre les intervalles R-R successifs (figure 2).

**La RMSSD (msec)** est la racine carrée de la moyenne des différences au carré entre les intervalles R-R successifs. La RMSSD mesure essentiellement l'évolution moyenne des intervalles R-R.

Bien que toutes ces mesures permettent d'étudier l'HRV, elles ne sont pas interchangeables et ne reflètent pas nécessairement une physiologie similaire. Par exemple, le SDNN est liée à la puissance totale (variance), alors que les deux RMSSD et pNN50 détectent des oscillations à haute fréquence (HF). Toutefois, il faut noter que toutes les valeurs de l'HRV sont sensiblement déprimées par le blocage parasympathique [Lahiri MK et al, 2008].

Tableau 1 : mesures temporelles de l'HRV calculée sur 24 heures.

SDNN	: Ecart type des intervalles R-R normaux
SDANN	: Ecart type des R-R moyennés/5 min
ASDNN	: Moyenne des écarts des intervalles R-R sur 5 min
NN50	: Somme de différences > 50 ms entre les intervalles R-R successifs
pNN50	: Pourcentage de différences > 50 ms entre les intervalles R-R successifs
RMSSD	: Racine carrée de la moyenne des différences au carré entre les intervalles R-R successifs
Index Variabilité	: Pourcentage des différences de R-R ( $\text{Diff R-R} = \text{R-R}(i) - \text{R-R}(i-1)$ )
Nuit-jour différence	: Différence entre la moyenne des intervalles R-R nocturnes et la moyenne des intervalles R-R diurnes

### 3.1.1.1. Recommandations pour l'analyse temporelle de l'HRV

Les diverses mesures de l'HRV dans le domaine temporel sont résumées dans le tableau 1. Alors que ces nombreuses mesures sont en corrélation étroite les unes avec les autres, les quatre mesures suivantes sont recommandées pour l'évaluation temporelle de l'HRV (1) SDNN (estimation globale de l'HRV), (2) l'indice triangulaire de l'HRV (estimation globale de l'HRV), (3) SDANN (estimation des composantes à long terme de l'HRV), et (4) RMSSD (estimation des composantes à court terme l'HRV). Deux paramètres, RMSSD et pNN50, sont recommandés pour évaluer le tonus parasympathique, mais la RMSSD est préférée au pNN50 et au NN50 parce qu'elle a de meilleures propriétés statistiques [Task force, 1996].

Les paramètres exprimant l'ensemble de l'HRV et ses composantes à court et à long terme ne sont pas interchangeables. Le choix de la méthode utilisée doit correspondre à l'objectif envisagé.

La distinction doit être faite entre les paramètres dérivés de mesures directes des intervalles R-R ou instantanés de la FC et ceux dérivés des différences entre les intervalles R-R.

Il est inapproprié de comparer les mesures temporelles, en particulier celles qui expriment l'ensemble de l'HRV, obtenues à partir d'enregistrements de différentes durées parce que le SDNN augmente avec la durée d'enregistrement.



L'analyse de l'HRV par les méthodes temporelles nécessite un enregistrement de longue durée (au moins 18 heures de données ECG exploitables) qui comprend toute la nuit, car le rythme circadien (jour/nuit) représente une partie substantielle de l'HRV à long terme.

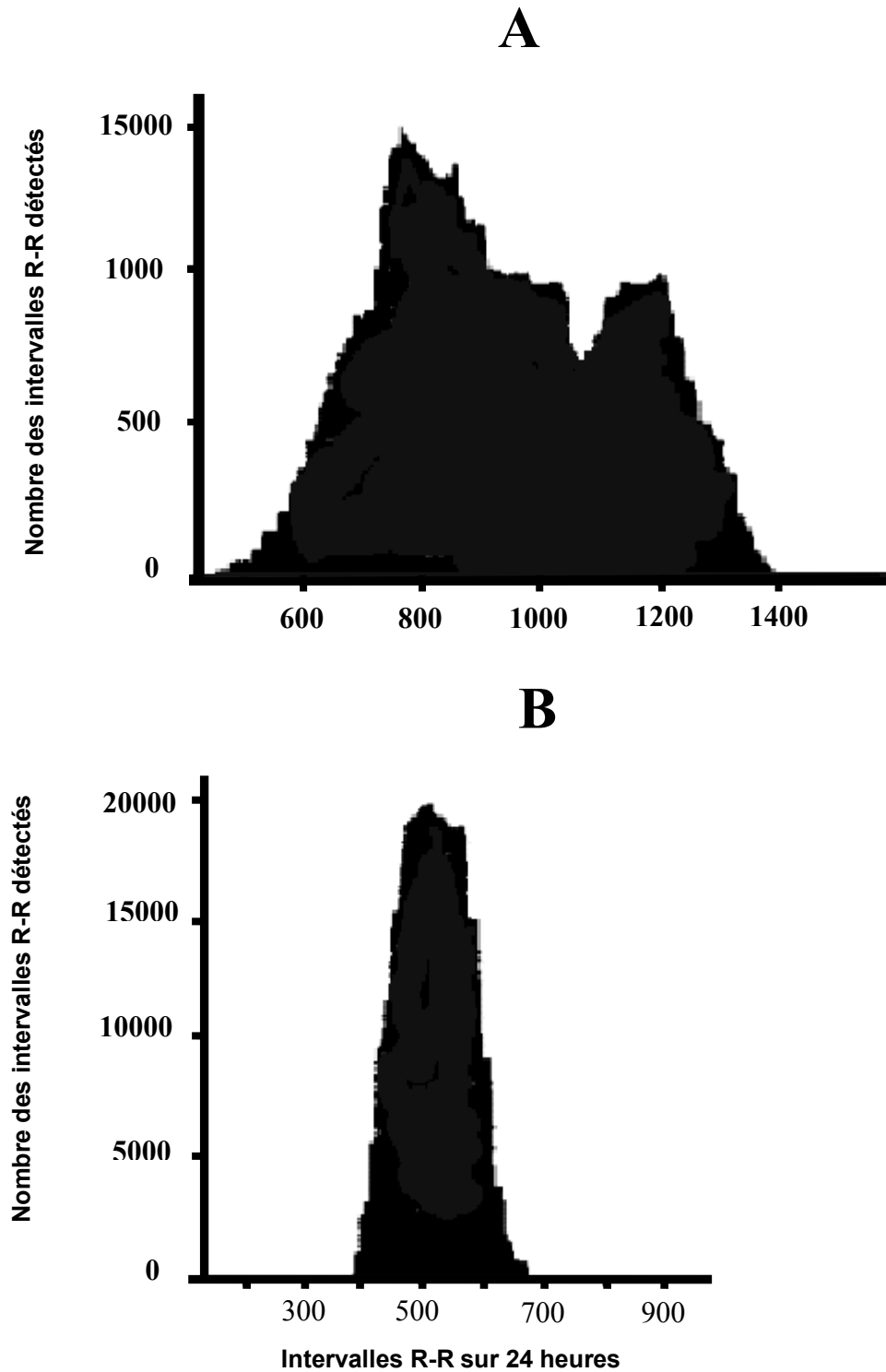


Figure 3 : histogramme de 24 h évalué chez un sujet normal (A) montre une élévation considérable du SDNN par rapport à celui obtenu chez un patient atteint

d'insuffisance cardiaque (B), ce qui traduit la présence d'une perturbation autonome dans l'insuffisance cardiaque [Pumprla J et al, 2002].

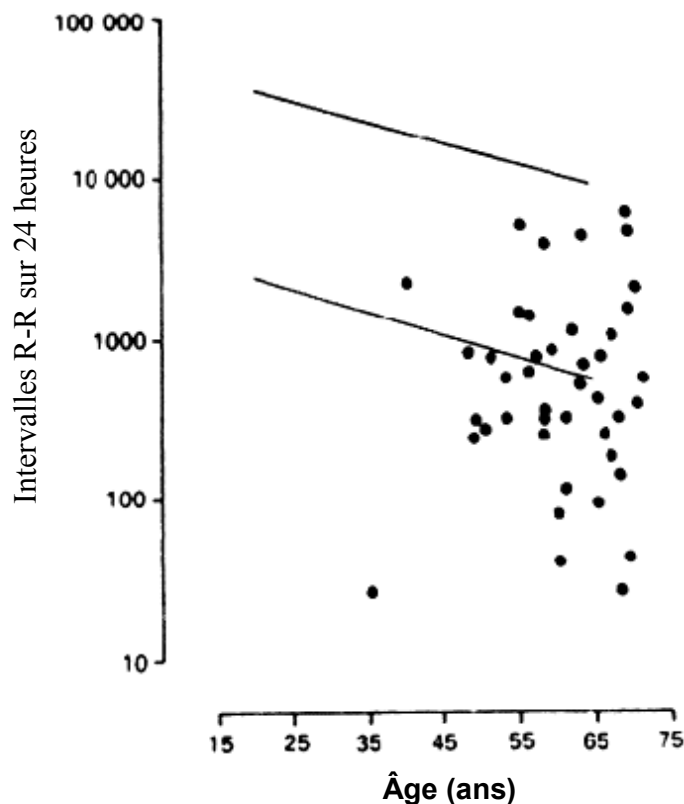


Figure 4 : mesure de l'indice sNN50 chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique. Les lignes représentent 95% des intervalles de confiance (95% d'IC) chez les sujets normaux. Plus de la moitié des patients présente des mesures inférieures à la borne inférieure de l'intervalle de confiance, ce qui indique l'altération du système parasympathique [Pumprla J, et al, 2002].

### 3.1.2. Analyse fréquentielle (frequency domain)

L'analyse fréquentielle est le calcul du contenu spectral d'une série chronologique des intervalles R-R consécutifs. En 1981, Akselrod et al. sont les premiers auteurs à utiliser l'analyse spectrale de la série R-R pour quantifier les effets cardiovasculaires du SNA. Cette méthode d'analyse consiste à imaginer les courbes d'intervalle R-R comme une combinaison d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences qui peuvent être extraites de la courbe. Cela fournit des informations sur la distribution de la puissance (la variance des intervalles R-R) en fonction de la fréquence.

Il existe deux grandes méthodes pour cette d'analyse, paramétrique et non paramétrique. Les techniques non paramétriques sont caractérisées par leur simplicité et

leur rapidité. L'analyse non paramétrique est réalisée à l'aide de la technique de la Transformation de Fourier Rapide (TFR) et plus récemment à l'aide de la transformée en ondelettes.

La TFR divise la courbe des intervalles R-R en extrayant les ondes sinusoïdales qui la composent et affiche les résultats en fonction de la densité de puissance spectrale [Task Force, 1996]. Plusieurs oscillations se superposent ainsi les unes aux autres, certaines bandes de fréquence d'intérêt physiologique ont été identifiées chez l'homme (figure 5).

L'analyse par transformé en ondelettes est radicalement différente des techniques classiques d'analyse du signal, au premier rang desquelles se trouve la transformée de Fourier. La différence majeure réside dans la capacité des ondelettes à réaliser une analyse du contenu fréquentiel du signal au cours du temps alors que la TFR perd le repérage temporel des événements fréquentiels qui surviennent dans la fenêtre analysée. La transformée en ondelettes est utilisée pour filtrer la série R-R en respectant la variabilité sinusale respiratoire.

L'analyse spectrale, quant à elle, permet d'analyser aussi bien des enregistrements de longue durée (24 h) que des périodes de temps beaucoup plus courtes (de 2 à 5 min) sur des tracés ECG conventionnels, en permettant l'acquisition de données fiables et exploitables pour la mesure de l'HRV. En l'occurrence, il est important de noter que les mesures de l'HRV effectuées sur des enregistrements ECG de longue durée (au cours desquels les rythmes circadiens sont présents et l'activité physique du patient n'est pas contrôlée) fournissent différentes informations physiologiques qui ne peuvent pas être fournies par les mesures de l'HRV effectuées sur des enregistrements ECG de courte durée (au cours desquels les conditions sont généralement stables ou contrôlées).

L'analyse spectrale permet d'identifier des oscillations périodiques en séparant les composantes en :

- Composante de haute fréquence (HF, entre 0,15 Hz et 0,45 Hz),
- composante de basse fréquence (BF, entre 0,04 Hz et 0,15 Hz),
- composante de très basse fréquence (TBF, entre 0,003 Hz et 0,04 Hz),
- composante de ultra basse fréquence (UBF <0,003 Hz), qui ne peut être obtenue qu'à partir d'enregistrements de longue durée (figure3).

Ces différentes composantes fréquentielles où s'exprime l'HRV sont chacune sous l'influence d'un mécanisme physiologique sous jacent sous le contrôle du SNA. De plus, la

Puissance Totale ou Total Power (TP) et le rapport mathématique BF / HF (rapport entre Basses Fréquences et Hautes Fréquences en unités normalisées) peuvent être calculés.

Les HF et BF sont exprimées soit en unités absolues (ms<sup>2</sup>), soit en unités normalisées (relatives ou fractionnées; %), qui représentent la valeur relative de chaque fréquence en proportion de la puissance totale en général, d'où l'on soustrait la composante TBF, le but étant de réduire au minimum l'effet des variations de la puissance totale sur la valeur des composantes HF et BF.

$$\text{BF ou BF norm (nu)} = \frac{\text{HF ou BF (ms}^2\text{)} \times 100}{\text{TP (ms}^2\text{)} - \text{TBF (ms}^2\text{)}}$$

Bien que l'interaction entre la contribution sympathique et parasympathique soit impliquée au niveau de chaque composante spectrale de l'HRV, il apparaît que les effets parasympathiques influencent de façon importante l'ensemble des HF, BF, et TBF. L'influence sympathique est presque réservée à la composante TBF de l'HRV, mais l'effet chronotrope négatif de la stimulation vagale prédomine généralement sur l'effet chronotrope positif de la stimulation sympathique dans cette bande de fréquence. Pourtant, les oscillations de l'activité sympathique contribuent aux variations de la FC avec une période aux alentours de 10 sec (la composante BF voisine de 0,1 Hz), au moins en position de décubitus dorsal. Dans ce dernier cas, les oscillations de FC sont principalement établies par l'intermédiaire du baroréflexe [Elghozi JL, Julien C, 2007].

Les techniques paramétriques peuvent être employées sur des échantillons de petites tailles, mais il faut bien noter la complexité du modèle et la nécessité de vérifier sa validité.

### ***Densité spectrale de haute fréquence***

En terme de fonction autonome, les fréquences de type HF sont principalement liées à la composante parasympathique du SNA. Cette composante reflète la modulation de tonus vagal induite par chaque cycle respiratoire. En fait, elle correspond à l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) qui est définie en tant qu'entraînement du rythme cardiaque par la respiration. L'ASR se produit principalement sous l'influence du parasympathique et sa mesure par l'HRV représente un bon reflet de l'activité parasympathique.

La FC augmente pendant l'inspiration et diminue pendant l'expiration. Un changement de la fréquence respiratoire dans les conditions anormales modifie la composante des HF de l'HRV de la même manière qu'un rythme respiratoire normal [Brown RB et al, 1993].

L'amplitude du pic de puissance spectrale renseigne sur le niveau d'effet des cycles respiratoires sur l'intervalle R-R.

Le test d'inclinaison diminue les HF de même que le blocage parasympathique par l'atropine, aboutissant à une baisse de plus de 90% de leur puissance [Goldberger J, Kadish A, 1995]. Par contre, un bêtabloquant (propranolol) n'a pas d'influence significative [Ahmed M et al, 1994]. Une augmentation des HF est induite par la respiration contrôlée, la stimulation de la face par le froid et les stimuli de rotations [Pumprla J, et al, 2002].

### ***Densité spectrale de basse fréquence***

Les BF sont en relation avec l'activité du système baroréflexe (suite à la fluctuation de la PA). Le baroréflexe est la réponse déclenchée par la stimulation des barorécepteurs. Les barorécepteurs sont majoritairement situés sur les gros vaisseaux, aorte et carotides. Lorsqu'ils sont activés par une distension des parois artérielles, ils envoient des signaux qui stimulent le nerf vague et inhibent en même temps le système sympathique. Le réflexe entraîne une diminution de la tension artérielle.

L'interprétation des BF reste controversée. Les BF sont considérées par certains comme des paramètres qui reflètent essentiellement l'activité sympathique pour deux raisons :

- 1- Les BF peuvent être sensiblement modifiées par les antagonistes sympathiques [Keselbrener L, Akselrod S, 1998; Sleight P et al, 1995], plus précisément, les bêtabloquants empêchent l'élévation des BF lors du test d'inclinaison.
- 2- Il existe également une étroite corrélation entre cette composante et les mesures directes de l'activité sympathique musculaire [Pagani M et al, 1997].

Cependant, d'autres études ont montré que l'atropine réduisait la puissance des BF suggérant qu'il existe également une contribution parasympathique à cette fréquence [Ahmed M et al, 1994; Pomeranz B, 1985]. De plus, les différents moyens d'activation bêta adrénergique (l'exercice physique, les perfusions des catécholamines ou le test d'inclinaison) provoquent des résultats divergents sur l'évolution de cet indice [Ahmed M et al, 1994]. En raison de cette double modulation, les BF autour de 0.1Hz représentent une zone d'influence des deux branches du SNA, avec une prédominance de l'activité sympathique [Bootsma M et al, 1994].

Une augmentation des BF (exprimées en unités normalisées) est observée dans différentes conditions telles que le test d'inclinaison, l'orthostatisme, le stress mental ou l'exercice physique modéré chez les sujets sains [Malliani A et al, 1991; Goldberger J,

Kadish A, 1995]. Cette augmentation est également observée en cas d'hypotension modérée et d'occlusion d'une artère coronaire ou d'une artère carotide commune chez les chiens conscients [Rimoldi O et al, 1990].

Au cours du test d'inclinaison, le tonus sympathique augmente [Malliani A et al, 1991], et on assiste à une légère augmentation de la puissance BF ainsi qu'à une diminution de la puissance HF et des mesures temporelles de l'HRV [Vybiral T et al, 1989 ; Bloomfield DM et al, 1997], tandis qu'un bêtabloquant supprime ces modifications [Pagani M et al, 1986].

### ***Rapport BF / HF***

Le rapport des valeurs du spectre des BF sur celles du spectre des HF pourrait décrire l'état d'équilibre vagosympathique. Sa valeur est comprise entre 1 et 2 chez le sujet sain. Mais cette approche n'est pas validée en raison de plusieurs critiques méthodologiques [Eckberg D, 1997].

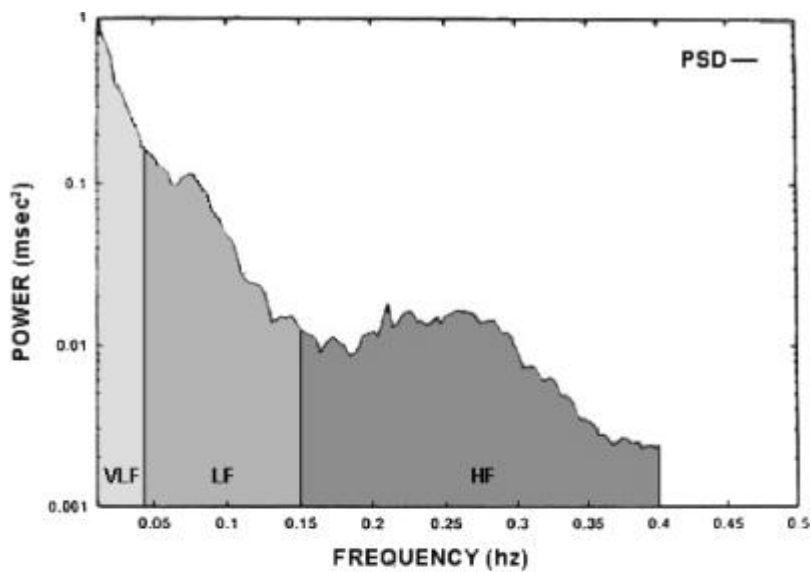
### ***Densité spectrale de très basse fréquence***

La base physiologique sous tendant ce type de variation n'est pas bien caractérisée, mais le blocage parasympathique (par l'atropine) est capable de réduire sa puissance de l'ordre de 92% [Taylor JA et al, 1998]. Elle est également réduite d'environ 20% par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ce qui suggère que, au moins en partie, la composante TBF reflète l'activité du système rénine angiotensine aldostérone [Bonaduce D et al, 1994 ; Lombardi F et al, 1989]. D'autres études ont suggéré que la composante TBF reflète l'évolution de l'activité autonome liée aux mécanismes de thermorégulation ou du tonus vasomoteur [Kitney RI, 1980]. De plus, une étude a montré que l'activité physique peut exercer un effet important sur la puissance des TBF [Bernardi L et al, 1996]. En outre, les troubles respiratoires du sommeil peuvent influencer la puissance des TBF avec comme résultat des valeurs exagérées au cours de la nuit [Shiomi T et al, 1996].

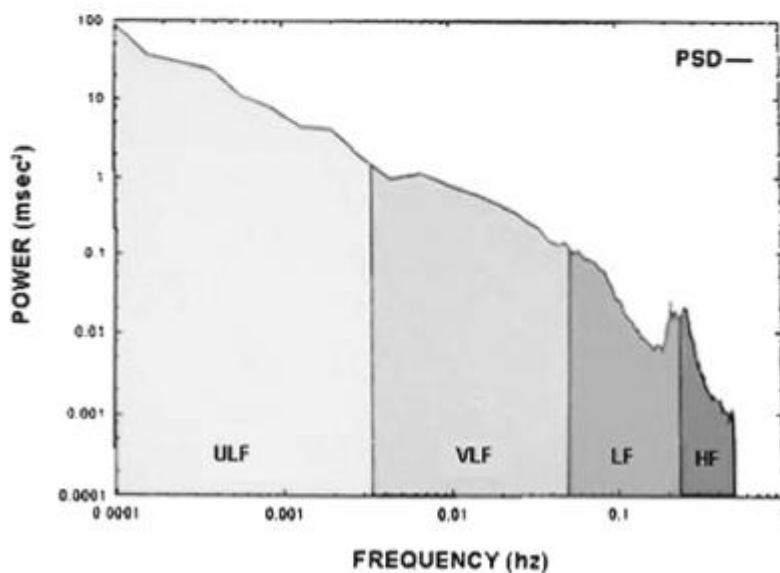
### ***Densité spectrale d'ultra basse fréquence***

Alors qu'elle représente la plupart du spectre d'enregistrement au cours des 24 heures, la base physiologique des UBF n'est pas encore claire et nécessite des investigations supplémentaires. Ses mesures sont sensibles aux modifications de la FC dues aux changements de position et à l'activité physique [Serrador JM et al, 1999]. Ses variations sont réduites par l'atropine alors qu'elles ne sont pas affectées par les bêtabloquants [Pumprla J, et al, 2002]. En outre, elles sont réduites ou bien absentes chez les sujets ayant une neuropathie parasympathique [Valensi P et al, 1997]. Chez l'animal, ces variations des

intervalles R-R sont abolies par la section vagale, mais reviennent avec la stimulation directe du nerf sectionné. Ainsi, il a été suggéré que ces variations qui se produisent constamment chez l'homme sont plutôt dues au système parasympathique. Les variations spontanées dans les efférences parasympathiques cardiaques, qui génèrent ces constantes variations, sont une réponse physiologique normale aux afférences provenant de la périphérie, des centres cérébraux, et d'autres systèmes neuroendocriniens. Il convient de noter que la composante UBF est fortement liée au SDANN [Bigger JT et al, 1992].



(a)



(b)

Figure 5 : représentation schématique de l'analyse spectrale de l'HRV (a) sur une courte durée (5 min) et (b) sur une longue durée (24 h) [Kleiger RE et al, 2005].

L'analyse spectrale de l'HRV sur une courte durée pendant la manipulation orthostatique permet l'identification rapide d'une dysfonction autonome [Howorka K et al, 1998]. En temps normal, il y a une nette prédominance de l'activité parasympathique (HF) en décubitus dorsal. En revanche, l'activité sympathique (BF) prédomine accompagnée d'une réduction de l'activité parasympathique (HF) en orthostatisme (figure 6).

Dans un stade précoce de la dysfonction autonome, on a constaté une réduction de l'activité parasympathique (HF) avec une préservation de l'activité sympathique (BF). Lorsque la dysfonction devient plus sévère, l'ensemble des activités parasympathique (HF) et sympathique (BF) est réduite avec une réaction minimale à la manipulation orthostatique (figure 7 a - c).

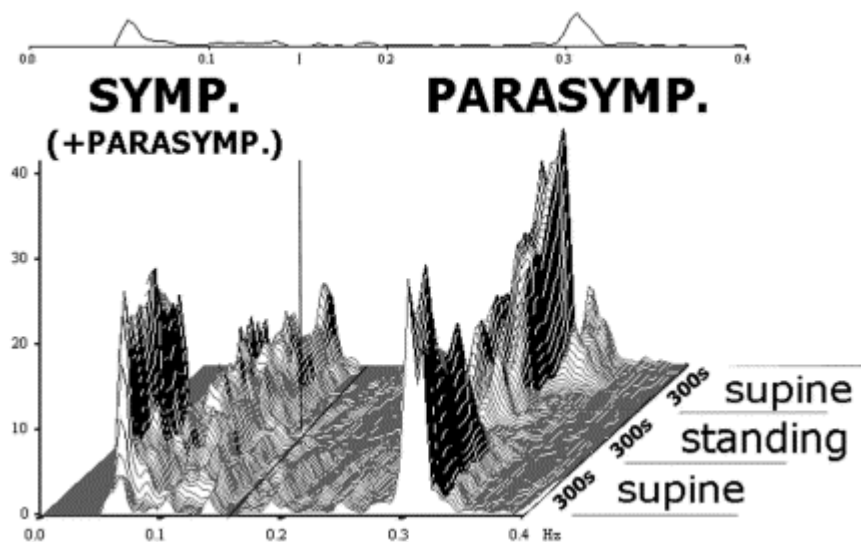


Figure 6 : représentation typique de l'analyse spectrale de l'HRV sur une courte durée, obtenue au cours d'un examen orthostatique modifié. L'examen consiste à analyser l'HRV en trois positions (décubitus, orthostatisme, décubitus) qui durent 5 min chacune. Les résultats montrent une nette prédominance de tonus vagal (HF) dans les positions décubitus et également une activation sympathique (BF) et une réduction du tonus vagal au moment de l'orthostatisme [Pumprla J, et al, 2002].



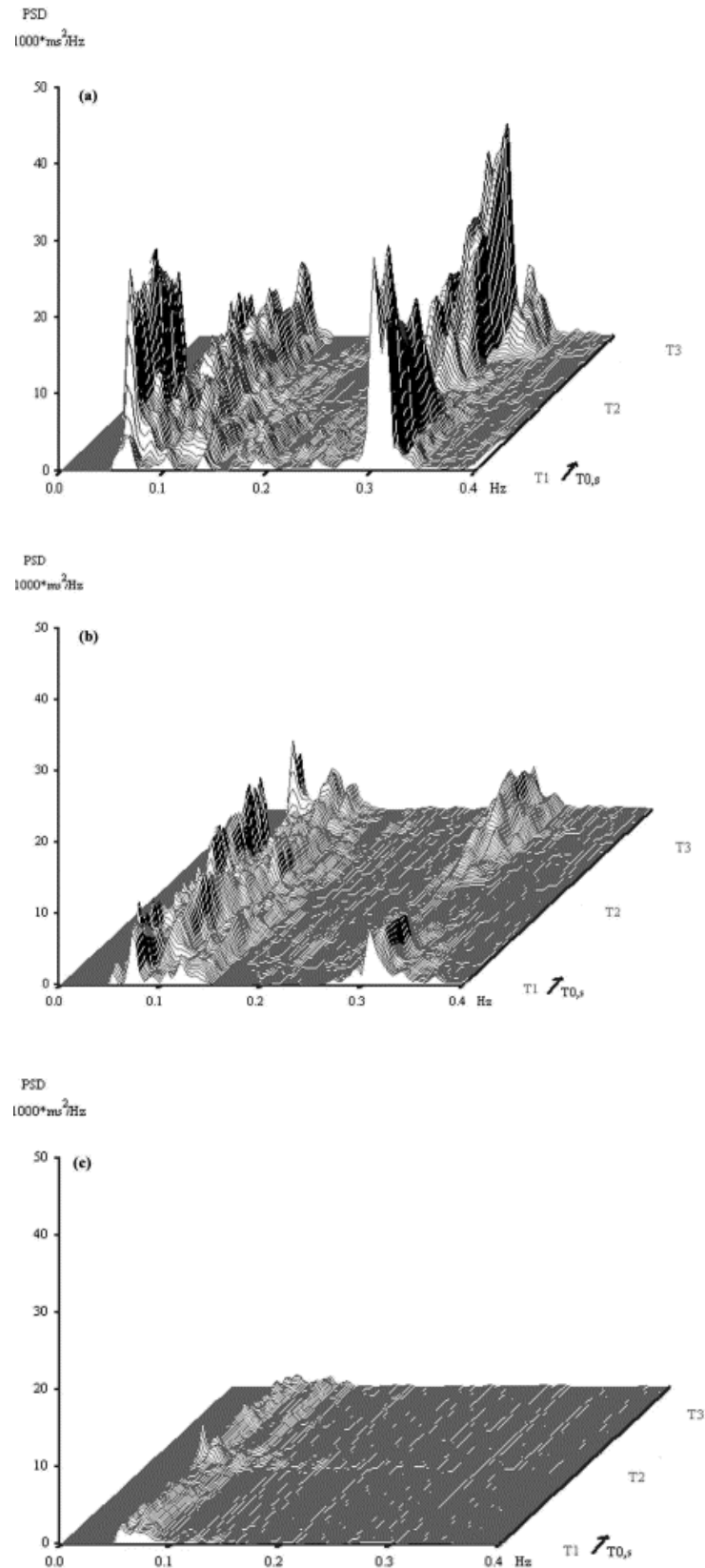


Figure 7 : résultats de l'analyse spectrale sur une courte durée de l'HRV obtenus au cours d'un test orthostatique modifié chez des patients (a) sans dysfonction du système nerveux autonome, (b) à un stade précoce de dysfonction (diminution des HF), et (c) à un stade sévère de dysfonction du système nerveux autonome (réduction des HF et BF) [Pumpřla J et al, 2002].

### *3.1.2.1. Recommandations pour l'analyse fréquentielle de l'HRV*

La plupart des techniques spectrales nécessitent que le signal analysé soit stationnaire. Pour avoir des résultats fiables, l'analyse fréquentielle exige des données de bonne qualité, car les bruits, les extra systoles, les événements arythmiques et les données manquantes peuvent modifier l'estimation de la densité spectrale de l'HRV. Ces conditions peuvent être obtenues lorsque les sujets étudiés sont enregistrés dans des conditions bien standardisées.

L'analyse fréquentielle doit être préférée à l'analyse temporelle lorsque des enregistrements de courte durée sont envisagés. Afin de standardiser les études de l'HRV sur des courtes durées (5 min), l'enregistrement à partir d'un appareil ECG est préférable à un appareil ECG ambulatoire (Holter), à moins que la nature de l'étude exige ce dernier.

### *3.1.2.2. Assimilation entre les analyses temporelle et fréquentielle de l'HRV*

Les analyses temporelle et fréquentielle sont tout simplement des méthodes différentes pour étudier les mêmes données. Par conséquent, il n'est pas surprenant qu'il y ait une forte corrélation entre certains paramètres temporels et fréquents de l'HRV (tableau 2) [Bigger JT et al, 1992]. La technique choisie pour étudier l'HRV pour une étude définie dépend de plusieurs facteurs.

En général, l'analyse temporelle est idéale pour étudier des enregistrements de longue durée. En revanche, l'analyse fréquentielle doit être préférée pour des enregistrements de courte durée car la moindre stabilité de la modulation de la FC au cours des enregistrements de longue durée rend les résultats de l'analyse fréquentielle moins interprétables.

Les mesures fréquentielles nécessitent plus particulièrement des enregistrements de courte durée libres d'ectopie, de données manquantes et de bruit. Tandis que les mesures temporelles, qui n'ont pas de telles exigences et qui ne nécessitent pas de standardisation des conditions d'examen, sont plus faciles à appliquer à une étude clinique à l'aide d'enregistrements Holter (24h). L'analyse de l'HRV sur une longue durée peut être d'une importance particulière, car certaines études ont montré que l'activité physique est un contributeur majeur à la composant UBF de l'HRV [Serrador JM et al, 1999].

L'analyse fréquentielle est une technique d'évaluation plus précise de la direction et de l'amplitude de l'évolution de l'équilibre vagosympathique, alors que l'analyse temporelle permet une évaluation plus globale du SNA.

Tableau 2 : correspondance entre les mesures temporelles et les mesures fréquentielles de l' HRV.

<b>Paramètres temporels</b>	<b>Paramètres fréquentiels</b>
SDNN	Puissance totale
HRV indice triangulaire	Puissance totale
SDANN	UBF
ASDNN ou SDNN index	TBF, La moyenne de la PT/ 5 min
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50 count	HF
pNN50	HF

### **3.1.3. Analyse géométrique**

Des transformations mathématiques peuvent également être réalisées afin d'étudier les intervalles R-R sur 24h. C'est une approche alternative qui est basée sur l'analyse géométrique en créant l'indice triangulaire de l'HRV (indice de St George) [Task Force, 1996 ; Malik M, Camm J, 1990]. Les intervalles NN sont comptabilisés par des histogrammes dont la base fait 7,8 ms. Un triangle est adapté à chaque histogramme par la méthode des moindres carrés. Deux mesures sont alors effectuées : la largeur du triangle en millisecondes, et l'indice triangulaire de l'HRV qui est défini par le ratio du nombre total d'intervalles sur le nombre d'intervalles compté dans la tranche modale. Cet indice est fortement corrélé avec l'indice SDNN. Cette technique a l'avantage d'être moins sensible aux complexes ectopiques et aux erreurs de détection et donc de réduire la nécessité d'une édition précise (la classification des différents complexes QRS) de l'ECG ambulatoire.

### **3.1.4. Analyse non linéaire**

Cette technique a été proposée récemment pour analyser la structure et quantifier la complexité des intervalles R-R. Compte tenu que la série R-R est complètement aléatoire, différentes séries R-R pourraient avoir des écarts types identiques à l'indice SDNN, alors que leur structure ou organisation serait différente. La méthode consiste en l'application de techniques mathématiques complexes dérivées de la théorie du chaos. Cette théorie est

habituellement employée pour analyser des phénomènes physiologiques très irréguliers mais qui ne sont pas aléatoires, comme ici HRV [Task Force, 1996]. Les indices non linéaires ont été beaucoup moins étudiés dans l'analyse de l'HRV que ceux des méthodes temporelles et fréquentielles. Plusieurs approches ont été proposées, parmi celles-ci :

- Un indice non linéaire, souvent cité, est issu de l'analyse fractale des intervalles R-R. Une étude clinique a porté sur un échantillon aléatoire de 347 sujets âgés de plus de 65 ans. Dans cette étude, cet indice non linéaire était le meilleur prédicteur de la mortalité toutes causes (risque relatif (RR) = 7,9,  $p < 0,001$ ), mais dans une analyse multivariée, le RR a diminué à 1,74 [Huikuri HV et al, 1998].
- **Poincaré plot** : la construction des diagrammes de Poincaré représente une méthode simple consistant à tracer les points correspondant à chaque espace R-R d'un enregistrement Holter ECG de 24h, en fonction de son intervalle précédent sur un graphique. Ainsi, l'acquisition d'une figure, comparée à une comète ayant une grosse extrémité supérieure et une extrémité inférieure plus allongée peut être établie. A partir de ce graphe, SD12 peut être calculé selon l'équation suivante ;  $SD12 = SD1/SD2$  (SD1 est le petit axe et SD2 le grand axe de l'éclipse).

SD1 est l'indice de variabilité à court terme, reflet de l'activité parasympathique sur le nœud sinusal. SD2 est l'indice de variabilité à long terme et reflète à la fois l'activité sympathique et parasympathique sur le nœud sinusal. On peut également obtenir les indices SD1nu et SD2nu, qui correspondent aux indices SD1 et SD2 en unité normalisée, car ils prennent en compte l'évolution de la FC de repos [Tulppo MP et al, 1998].

Cette méthode n'a pas fait sa preuve pour la stratification du risque cardiovasculaire, mais elle semble être intéressante pour neutraliser des erreurs de détection et des signaux parasites. Cette méthode permet lors de sa représentation graphique de pouvoir faire des distinctions entre des groupes de populations différentes [Mourot L et al, 2004]. En effet, on peut distinguer des modèles types, caractérisés par les valeurs de SD1 et SD2, ainsi que par la distribution des valeurs (figure 8).

L'analyse de l'HRV en utilisant les diagrammes de Poincaré a montré que la mauvaise condition physique est associée à une altération de la fonction vagale au cours de l'exercice, alors que le vieillissement se traduit par une dégradation plus évidente de la fonction vagale au repos [Tulppo MP et al, 1998].

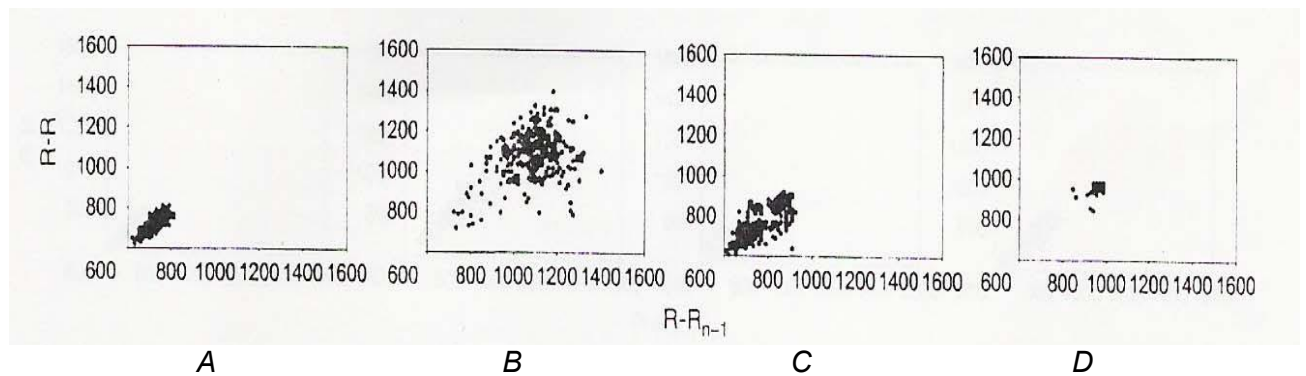


Figure 8 : HRV illustrée par Poincaré plot. A: Sujet considéré comme sédentaire. B: Répartition de SD1 et SD2 relativement importante. Ce sujet est considéré comme un sujet ayant une activité physique régulière. C: Répartition moins importante des indices SD1 et SD2, ce qui peut être considéré comme un sujet souffrant de syndrome de surentraînement. D: athlète sévèrement atteint de syndrome de surentraînement [Mourot L et al, 2004].

- **L'indice  $\alpha$  1** : il s'agit d'un indice calculé à partir de l'analyse de fluctuation filtrée (detrended fluctuation analysis). Cette indice mesure le niveau d'organisation d'une série R-R entre 0,5 (totalement aléatoire) et 1,5 (totalement prédictible car suit un cycle fixe). Une étude prospective portant sur 446 patients ayant un antécédent d'IDM et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 36%, suivis pendant deux ans, a montré que la diminution de cet indice, calculé sur une période courte, est un facteur de mauvais pronostic. En outre, cet indice avait une meilleure valeur prédictive que les indices temporels chez ces patients [Huikuri HV et al, 2000]. D'autres techniques ont été décrites pour l'analyse non linéaire de l'HRV [Stein PK et al, 2005 ; Guzzetti S et al, 2000].

En résumé, cette approche par analyse non linéaire n'a pas seulement montré qu'elle pourrait être un facteur pronostique indépendant des paramètres traditionnels de l'HRV, mais aussi qu'elle avait une meilleure valeur prédictive que les paramètres classiques. Des études à plus grande échelle seront nécessaires pour déterminer si cette méthode est réellement porteuse d'espoir pour la stratification du risque.

### 3.2. Reproductibilité des mesures de l'HRV

La reproductibilité à court terme des mesures des paramètres temporels de l'HRV (SDNN et SDANN) a été étudiée à partir de l'analyse de deux Holters ECG (24h) successifs [Van Hoogenhuyze D, 1991]. L'étude a concerné 33 sujets sains (âge  $34 \pm 7$  ans, groupe I)

et 22 patients présentant une coronaropathie stable et une IC congestive (âge  $59 \pm 7$  ans, groupe II). Cette étude a montré que les mesures de l'HRV étaient reproductibles, que ce soit chez les sujets sains ou chez les patients atteints d'IC stable, avec une forte corrélation entre les jours 1 et 2 (SDANN,  $r = 0,87, 0,87$ ; SD,  $r = 0,93, 0,97$  en groupes I et II, respectivement).

Dans le même but, une étude s'est intéressée à 30 patients atteints d'une maladie coronaire stable (25 hommes et 5 femmes âgés de  $62 \pm 8$  ans) et qui ont bénéficié de deux enregistrements Holter ECG (24 h) consécutifs [Pardo Y et al, 1996]. La reproductibilité des valeurs d'HRV intra et inter-observateur était excellente, avec des corrélations allant de 0,990 à 0,999 ( $p < 0,0001$ ). De fortes corrélations entre les indices d'HRV dans le domaine temporel et le domaine fréquentiel ont été observées (de 0,912 à 0,963,  $p < 0,0001$ ). Les mesures d'HRV étaient reproductibles dans le temps avec des coefficients de corrélation de 0,871 à 0,983 ( $p < 0,0001$ ).

La reproductibilité inter observateur est élevée pour les mesures d'HRV dans le domaine temporel et le domaine spectral [Kroll DJ et al, 1996]. La densité spectrale des BF ainsi que le SDANN ont une meilleure reproductibilité que la composante des HF. La variabilité inter-observateur pour ces mesures était de moins de 8%. Cette variabilité inter-observateur est due, dans 50% à 75% des cas, à la différence d'annotation d'extrasystole supraventriculaire et d'arythmie sinusale.

Une autre étude s'est intéressée à la reproductibilité de l'HRV sur un plus long terme (deux semaines d'intervalle), chez 17 patients (moyenne d'âge  $52 \pm 9$  ans, 5 hommes et 12 femmes) atteints d'une IC stable [Stein PK et al, 1995]. Les mesures de l'HRV, réalisées sur des Holters ECG (24 h), étaient reproductibles avec des coefficients de corrélation intra-classe de 0,86 pour les indices temporels mesurés sur 24 heures, de 0,73 pour les mêmes indices pendant la journée, de 0,72 pour les mêmes indices pendant la nuit et de 0,86 à 0,91 pour les indices fréquentiels. Cette étude a montré que le SDANN, le PNN50 et les indices fréquentiels étaient reproductibles avec des coefficients de corrélation de 0,85, 0,67 et 0,91 respectivement.

De même, dans une autre étude portant sur 173 sujets (19 sujets normaux, 67 patients présentant une cardiopathie ischémique et 87 patients diabétiques), les mesures répétées de l'HRV (PNN50) réalisées à plusieurs semaines d'intervalle (2 à 16 semaines), ont été reproductibles pour les trois groupes avec des coefficients de corrélation intra-classe supérieurs à 0,8 [Nolan J et al, 1996].

La reproductibilité des mesures des paramètres de l'HRV évaluées sur une courte durée, a été étudiée chez 18 volontaires sains à partir d'enregistrements ECG de 10 minutes [Pitzalis MV et al, 1996]. Les mesures de l'HRV ont été réalisées dans le domaine temporel et le domaine spectral deux semaines et sept mois après une analyse de référence. Toutes les mesures de l'HRV dans le domaine temporel étaient reproductibles avec des coefficients de corrélation supérieurs ou égaux à 0,75, sauf pour le SDNN, qui avait un coefficient de corrélation de 0,57. Les paramètres du domaine spectral ont montré une reproductibilité similaire. La composante de BF était reproductible dans toutes les trois conditions, la puissance spectrale totale était reproductible seulement au repos et la composante HF était reproductible seulement pendant la respiration contrôlée.

De même, une étude a examiné la reproductibilité des indices d'HRV dans le domaine temporel à sept jours d'intervalle, chez 26 sujets normaux (18 femmes et 8 hommes âgés de  $28 \pm 6$  ans et  $34 \pm 12$  ans, respectivement) [Guijt AM et al, 2007]. Le SDNN et le RMSSD ont été mesurés au repos (10 min) et lors une activité physique légère (15 min) à l'aide d'un appareil portable. Les mesures de l'HRV étaient reproductibles, avec un coefficient de corrélation intra-classe compris entre 0,74 et 0,85 pour le SDNN et 0,75 et 0,98 pour la RMSSD (figure 9).

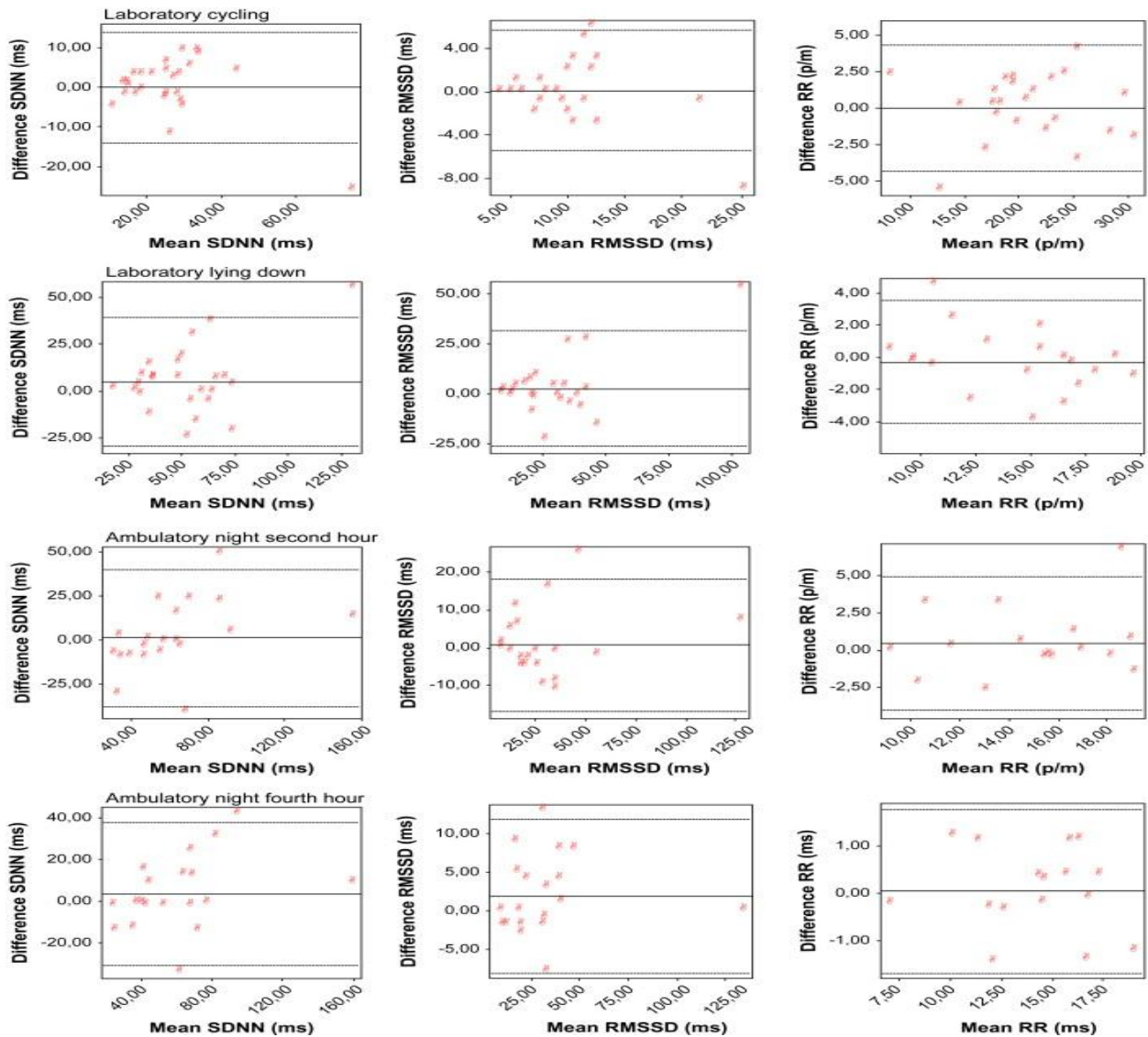


Figure 9 : Bland-Altman pour la reproductibilité des indices SDNN et RMSSD d’HRV mesurés sur une courte période, au repos (décubitus), et au cours d’une activité physique (vélo). Différences moyennes (trait plein), IC de 95% (lignes pointillées) [Guijt AM et al, 2007].

Plus récemment, une étude s’est intéressée à évaluer la reproductibilité de l’HRV chez 15 patients ayant présenté un accident vasculaire cérébrale (AVC) [Ginsburg P et al, 2011]. Un mois après la survenue de l’AVC, deux mesures de l’HRV ont été réalisées à 4 jours d’intervalle. Les mesures ont eu lieu sous 3 conditions : au repos, au cours d’une respiration contrôlée et au cours d’une activité physique légère à modérée. Les mesures de l’HRV étaient reproductibles, avec un coefficient de corrélation intra classe de 0,86 à 0,91 pour le SDNN, de 0,81 à 0,87 pour le RMSSD et de 0,91 à 0,94 pour les HF dans les trois conditions.



Ces données montrent que les mesures des paramètres de l'HRV, temporels ou fréquentiels, sont reproductibles dans différentes situations cliniques.

### **3.3. Facteurs influençant l'HRV chez le sujet sain**

Les déterminants cliniques influençant les valeurs de l'HRV ont été évalués à partir de l'étude de Framingham [Tsuji H et al, 1996]. Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective ayant inclu plus de 10 000 sujets sains qui ont bénéficié d'un suivi biannuel pour évaluer les différents paramètres cliniques. L'analyse de l'HRV a été réalisée à partir d'enregistrements Holter ECG (24h), pratiqués entre 1983 et 1987 chez 2278 sujets. Cette étude a révélé que l'âge et la FC étaient les deux principaux déterminants de l'HRV chez les sujets sains, à côté du sexe et du tabagisme.

#### **3.3.1. Age et FC**

A partir des données de l'étude de Framingham, on a trouvé qu'il existe une relation inverse entre l'HRV et l'âge d'une part et l'HRV et la FC d'autre part. Les valeurs normales de l'HRV ont été établies en fonction de ces deux variables.

#### **3.3.2. Sexe**

Une comparaison des valeurs de l'HRV a été effectuée, chez des sujets sains d'âge moyen, entre 2 groupes composés de 186 femmes et 188 hommes respectivement [Huikuri HV et al, 1996]. Il a été démontré une différence significative entre les valeurs de l'HRV en fonction du sexe. Le SDNN, les BF ainsi que le rapport BF/HF sont plus bas chez les femmes. Ces différences restent significatives après ajustement à la FC, à la PA et au tabagisme par une analyse multivariée. De même, la sensibilité du baroréflexe est diminuée chez les femmes comparées aux hommes. En outre, dans une étude récente menée sur la population générale, l'HRV a été évaluée à court terme (100 sec) par enregistrement ECG au cours d'une respiration profonde contrôlée (0.1 Hz). Cette étude a rapporté une diminution plus rapide des valeurs de l'HRV, témoignant d'une meilleure modulation vagale du cœur chez les femmes comparées aux hommes dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> décennies [Berntsen RF et al, 2011].

### **3.3.3. Poids**

Karason a observé l'effet de l'obésité sur les valeurs de l'HRV [Karason K et al, 1999]. Il a étudié l'HRV ainsi que le taux plasmatique de norépinephrine chez 52 sujets obèses et 28 sujets témoins (minces). Cette étude a montré que le SDNN, le SDANN et le SDNN index sont significativement diminués chez les sujets obèses comparés aux sujets témoins. Ces résultats indiquent une activité sympathique plus élevée, concordante avec des taux plasmatiques de norépinephrine retrouvés plus élevés chez les obèses.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Grassi [Grassi G et al, 2007] qui a démontré l'altération de la sensibilité du baroréflexe, aboutissant à la modification de l'équilibre vagosympathique dans l'obésité. Il a montré une augmentation de l'activité sympathique mesurée par microneurographie chez les sujets obèses, qu'ils soient insuffisants cardiaques ou non.

### **3.3.4. Exercice physique**

Les effets de l'exercice physique sur les valeurs de l'HRV sont controversés. Les sujets exerçant une activité physique régulière semblent avoir une HRV plus importante mais cette différence pourrait simplement être attribuée à la modification de la FC de repos induite par l'exercice physique régulier. D'ailleurs, Tuomainen a étudié l'effet de l'exercice physique régulier sur l'évolution des paramètres de l'HRV [Tuomainen P et al, 2005]. Il s'est agit d'une étude randomisée comparative portant sur un groupe de 46 sujets sains, du sexe masculin et âgés de 53 à 63 ans, pratiquant un exercice physique régulier d'une intensité de faible à modérée (pendant 6 ans) et sur un autre groupe contrôle constitué de 54 hommes. Cette étude a montré une amélioration significative du seuil aérobie de ventilation, en revanche, aucune différence significative n'a été trouvée dans les paramètres de l'HRV. Toutefois, l'augmentation observée du seuil aérobie (16%) était significativement corrélée avec l'amélioration des paramètres de l'HRV. Ces résultats suggèrent que l'exercice physique régulier améliore la capacité cardiorespiratoire sous-maximale, mais possiblement aussi la fonction du SNA cardiaque.

## **4. Revue de la littérature des études de l'HRV**

### **4.1. Données expérimentales**

L'HRV à court terme se retrouve chez l'animal [Kuwahara M et al, 1996]. L'analyse spectrale de l'HRV montre un pic des HF (lié à la respiration) et des BF chez les souris, les chiens et les chevaux ainsi qu'un pic des TBF, décrit uniquement chez le rat et le lézard.

L'HRV de différentes espèces animales a fait l'objet de nombreuses études, dans le but de savoir si certains paramètres pouvaient avoir une valeur pronostique et si des interventions pharmacologiques pouvaient influencer la variabilité et le pronostic. Une étude a montré que la vagotomie bilatérale ainsi que l'atropine réduisent fortement les valeurs de l'HRV chez le poisson et le lézard [Axelsson M, 1988 ; De vera L, González J, 1997].

Dans une étude réalisée chez le rat conscient [Kuwahara M et al, 1994], l'analyse spectrale de l'HRV (dans les conditions de base) indique que la densité spectrale des BF est plus élevée que celle des HF. Le blocage du SNA [Japundzic N et al, 1990] par l'atropine (2 mg / kg par voie intra-péritonéale) réduit significativement l'ensemble des densités spectrales des HF et BF. Le propranolol (4 mg / kg par voie intra-péritonéale) réduit la puissance des BF; toutefois, il n'a aucun effet significatif sur la puissance des HF. En outre, la diminution de l'effet parasympathique produite par l'atropine se traduit par une légère augmentation du ratio BF / HF. Ce dernier est diminué lors de la réduction de l'activité sympathique induite par le propranolol. Ainsi, cette étude réalisée chez le rat confirme des observations antérieures chez l'homme, le chien conscient et d'autres espèces de rat [Murphy CA et al, 1991; Cerutti C et al, 1991; González J et al, 1995]. Ces résultats sont aussi en concordance avec ceux d'autres études réalisées chez d'autres espèces (par exemple, la souris et les porcs de Guinée) [Ishii K et al, 1996; Akita M et al, 2002]. Ainsi, les études de blocage du SNA indiquent que la composante HF reflète l'activité parasympathique et le ratio BF / HF apparaît être un indice reflétant l'équilibre neurovégétatif [Akselrod S et al, 1985].

L'analyse spectrale de l'HRV a été réalisée chez deux groupes de rats adultes conscients : Un groupe génétiquement normotendu (LN), un groupe génétiquement hypertendu (LH) [Cerutti C et al, 1991]. Le pic des HF de l'HRV est aboli par le blocage du système parasympathique. Le pic des BF pourrait être attribué à l'influence du système nerveux sympathique car il disparaît après destruction des nerfs sympathiques ou blocage combiné des récepteurs alpha et bêta adrénergiques, alors qu'il est plus élevé après blocage du système parasympathique.

Une étude récente a été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'atropine sur les mesures temporelles et spectrales de l'HRV chez la souris [Laude D et al, 2008]. L'atropine diminue significativement l'ensemble des paramètres de l'HRV, ce qui illustre la prédominance de l'influence vagale sur la FC au repos. L'indice pNN8 ainsi que le gain dans la densité spectrale des BF permettent de quantifier la contribution vagale à l'HRV.

Les études menées chez l'animal ont montré que les interventions ayant pour objectif d'améliorer le profil de l'HRV n'induisent pas forcément une diminution du risque de mort

subite cardiaque (MSC). Une étude portant sur des chiens en post IDM, à haut risque de fibrillation ventriculaire (FV) au cours de l'exercice physique et de l'ischémie, a été réalisée. Ces chiens ont été traités par voie intraveineuse par la scopolamine qui possède un effet parasympathomimétique à faible dose. La scopolamine engendre une augmentation des valeurs des indices temporels et fréquentiels de l'HRV, cependant, elle ne diminue pas le risque de survenue d'une FV [Hull Jr et al, 1995]. En revanche, l'entraînement physique (pendant 6 semaines) dans le même modèle expérimental augmente les valeurs de l'HRV mais aussi confère une protection contre la MSC lors de l'ischémie myocardique aiguë [Hull Jr et al, 1994].

L'action vagomimétique de la pirenzépine intra veineuse à faible dose (une analogue de l'atropine mais dépourvue d'action centrale) a été étudiée chez des chiens conscients dans des conditions contrôlées: au repos pendant une occlusion coronaire aiguë, et pendant un exercice physique à distance d'un IDM [Pedretti RF et al, 2003]. En utilisant une dose de 0,1 mg / kg de pirenzépine, une augmentation, de 40 à 50%, de toutes les valeurs de l'HRV est observée dans le domaine temporel. Toutefois, l'action vagomimétique et anti-arythmique de la pirenzépine disparaît en cas d'ischémie légère induite par l'exercice, alors que la pirenzépine inhibe efficacement la tachycardie induite par l'ischémie aiguë au repos avec un effet comparable à celui de l'aténolol.

Une récente étude portant sur un modèle d'IC congestive chez le chien a été réalisée [Zhou SX et al, 2009]. Le but de cette étude était d'évaluer la corrélation entre d'une part les caractéristiques électrophysiologies ventriculaires et d'autre part les paramètres de l'HRV et de la sensibilité des barorécepteurs (SBR). L'ensemble des paramètres de l'HRV et de la SBR est significativement diminué dans le groupe IC comparé au groupe contrôle. Une forte corrélation positive est observée entre l'HRV et la SBR dans le groupe IC. L'HRV et la SBR sont négativement corrélées avec la dispersion du temps de récupération ventriculaire (la somme du temps d'activation ventriculaire et la période réfractaire absolue d'un même cycle cardiaque) et sont positivement corrélées avec le seuil de FV dans le groupe IC.

De plus, l'étude de l'HRV chez des animaux ayant une suspicion d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a montré une différence significative entre les bovins exposés à l'ESB comparés aux bovins témoins pour ce qui est des mesures fréquentielles de l'HRV. Cette étude a fourni également des arguments supplémentaires en faveur d'une infection avérée [Austin AR et al, 1996; Pomfrett CJ et al, 2004 ; Pomfrett CJ et al, 2007].

En résumé, l'étude de l'HRV chez l'animal contribue à mettre au clair les bases physiologiques de ses différents paramètres au moyen du blocage pharmacologique, et que

ces paramètres pouvaient avoir une valeur pronostique dans différents contextes pathologiques tels que l'IDM et l'IC.

## **4.2. Etudes pharmacologiques chez l'homme**

L'analyse spectrale de l'HRV en utilisant la TFR est une technique simple qui permet d'identifier des zones de fréquences d'intérêt particulier pour quantifier les apports sympathique et parasympathique du SNA. L'interprétation physiologique des puissances spectrales des HF, BF et TBF, repose sur des différentes études pharmacologiques.

### **4.2.1. Effets sur l'HRV par des Parasympathomimétiques**

L'atropine est communément classée comme médicament anticholinergique (parasympatholytique), mais elle a également une action parasympamimétique quand elle est administrée à faible dose. Une faible dose d'atropine provoque une bradycardie, soit par action directe au niveau du nœud sinusal, soit par ses effets sur les récepteurs muscariniques centraux qui engendrent une augmentation de l'activité vagale. Les effets muscariniques centraux de l'atropine à forte dose sur les intervalles R-R sont masqués par le blocage des récepteurs muscariniques périphériques au niveau du nœud sinusal, ce qui provoque une tachycardie. Ce sujet a fait l'objet de plusieurs études pharmacologiques.

Une faible dose d'atropine (120 µg) administrée en perfusion continue sur 15 min provoque des effets parasympathomimétiques résultant en un ralentissement de la FC et en une augmentation de l'HRV. Par contre, la perfusion du glycopyrrolate (anticholinergique sans effets centraux) à une dose de 50 µg entraîne un effet parasympathomimétique moins marqué que celui de l'atropine, ne différant pas significativement de l'effet du placebo [Ali-Melkkilä T et al, 1991].

L'administration d'atropine en perfusion intraveineuse à une dose de 0,5 µg / kg / min chez 16 femmes saines a été étudiée [Ikuta Y et al, 1995]. Elle entraîne un état vagotonique transitoire à la phase initiale suivi par un état vagolytique bien connu. L'état vagotonique se manifeste par une bradycardie et une augmentation des HF. Ces dernières augmentent de  $1,11 \pm 0,18 \text{ ms}^2$  (valeur de base) à  $1,37 \pm 0,19 \text{ ms}^2$  ( $p < 0,05$ ) dans 4 min et atteignent une valeur maximum de  $1,48 \pm 0,14 \text{ ms}^2$  dans 5-9 min. Les auteurs de l'étude suggèrent que l'atropine à faible dose (moins de 5 µg/Kg) facilite la boucle réflexe responsable de l'ASR.

Ces résultats sont en accord avec ceux d'une autre étude qui a examiné les effets de l'atropine à faible dose et à dose plus importante (2 µg / kg et 15 µg / kg par voie

intraveineuse) sur les valeurs de l'HRV ainsi que sur l'activité sympathique du nerf musculaire (MSNA, mesurée au nerf péronier par microélectrodes percutanées). L'administration de l'atropine à faible dose entraîne une bradycardie avec une augmentation significative des HF et des HFnu, associée à une diminution des BFnu et donc du ratio BF / HF. Ces effets sont accompagnés par des variations similaires de la MSNA. En général, l'administration de l'atropine à faible dose induit une bradycardie en stimulant directement le noyau du nerf vague dans le tronc cérébral et en diminuant l'influx sympathique. Par ailleurs, l'atropine à dose plus importante entraîne une diminution significative des HF et des BF en raison du blocage des récepteurs muscariniques au niveau du nœud sinusal, alors que l'augmentation relative des HF de la MSNA est nette (figure 10). Cette étude permet de conclure que l'atropine induit une activation parasympathique centrale quelle que soit la dose administrée, accompagnée d'une inhibition sympathique [Montano N et al, 1998].

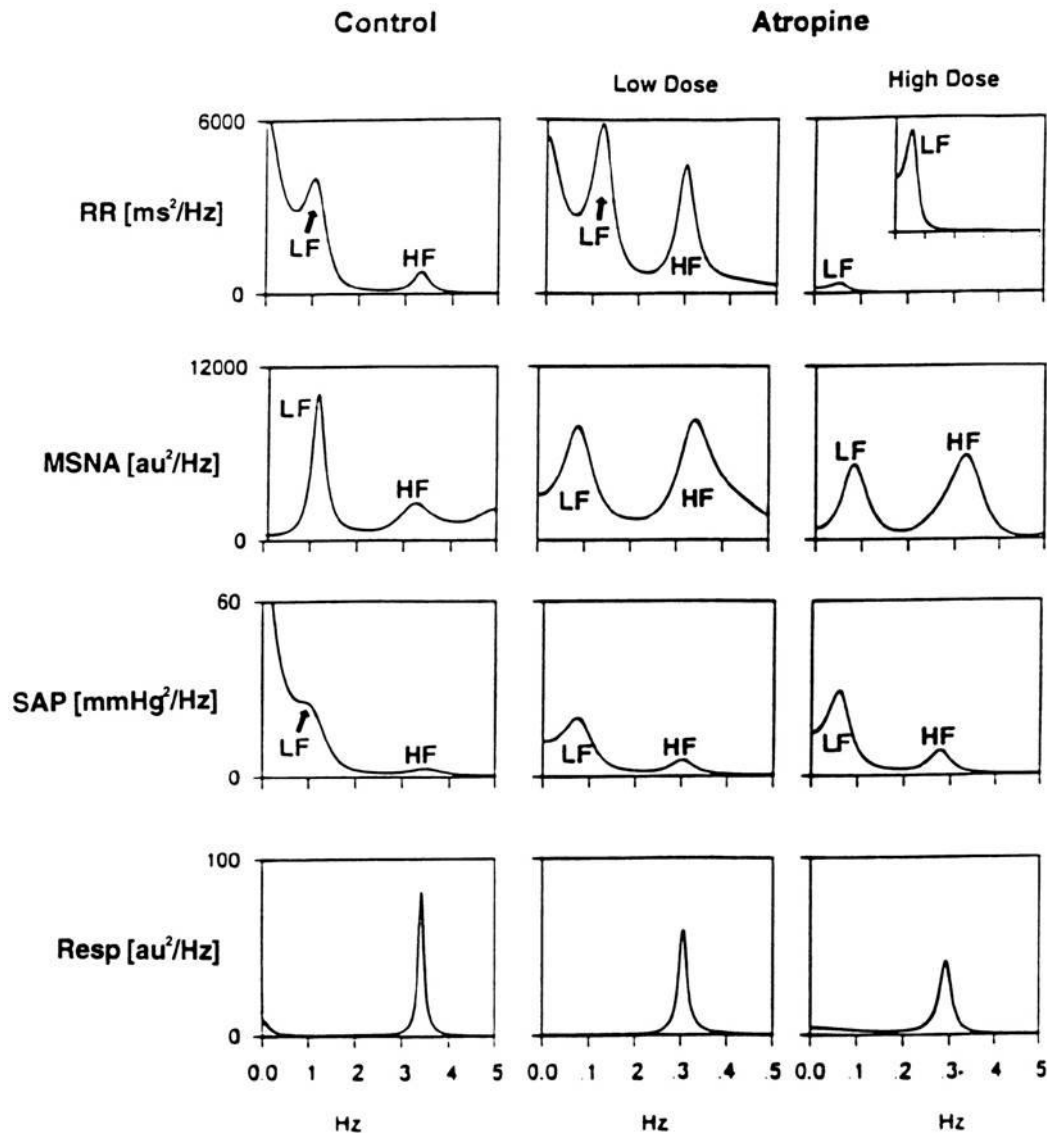


Figure 10 : analyse spectrale des intervalles R-R, MSNA, pression artérielle systolique (SAP) et respiration, chez un sujet avant et après l'atropine. À gauche: Mesures de base. Au centre: après atropine à faible dose ( $2 \mu\text{g} / \text{kg IV}$ ), qui induit une augmentation des HFnu et une diminution des BFnu des intervalles R-R et de MSNA. À droite: après atropine à forte dose ( $15 \mu\text{g} / \text{kg IV}$ ), qui provoque une baisse des HF et des BF des intervalles R-R, une augmentation relative des HFnu de MSNA. Il n'y a pas de changements significatifs concernant aussi bien la mesure de la variabilité de la SAP que celle de fréquence centrale de respiration [Montano N et al, 1998].

Dans le même contexte, des résultats comparables ont été constatés chez 13 volontaires sains [Yuasa T et al, 2000]. L'administration de l'atropine  $1 \mu\text{g} / \text{kg}$  augmente la densité spectrale des HF des intervalles R-R sans avoir d'effet sur la MSNA; à la dose de  $2 \mu\text{g} / \text{kg}$  l'atropine diminue le niveau global de la MSNA sans avoir d'effet sur les HF des intervalles R-R. Les auteurs suggèrent qu'il est possible que l'atropine possède des effets

centraux différents sur le sympathique et le parasympathique. Cependant, les mécanismes exacts de ces effets selon la dose ne sont pas encore définis.

En ce qui concerne les effets de la scopolamine transdermique à faible dose sur l'activité parasympathique, une étude a été réalisée chez 30 patients atteints d'un IDM et qui ont été randomisés versus placebo. Les patients recevant de la scopolamine transdermique ont présenté une augmentation significative de l'activité parasympathique cardiaque, traduite par l'amélioration des indices de l'HRV [Wang L, et al 2002].

#### **4.2.2. Effets sur l'HRV des Parasympatholytiques**

Le tonus vagal cardiaque peut être estimé par la diminution des intervalles R-R suite au blocage vagal complet par des parasympatholytiques (en particulier, l'atropine). La durée d'action de deux médicaments anticholinergiques à doses équipotentes a été comparée, dans une étude randomisée en double aveugle, par l'évaluation de leur effet sur le baroréflexe et la composante HF de l'HRV [Parlow JL et al, 1997]. Des volontaires sains ont reçu une seule dose intraveineuse de l'atropine 20 µg / kg et du glycopyrrolate 8 µg / kg au cours de deux sessions différentes au cours de l'étude. Ces deux médicaments entraînent une diminution marquée de la sensibilité du baroréflexe et des HF. Le temps de retour aux valeurs initiales, après l'administration de l'atropine est presque le double de celui après l'administration du glycopyrrolate (177 ± 22 vs 82 ± 8 min pour la sensibilité du baroréflexe, 212 ± 16 vs 111 ± 14 min pour les HF).

Dans une autre étude [Ali-Melkkilä T et al, 1991], des fortes doses de l'atropine (720 µg) et du glycopyrrolate (300 µg), administrées en perfusion continue pendant 15 min, provoquent des effets comparables (dus à un blocage vagal) sur le cœur caractérisé par une tachycardie et une diminution significative de l'ensemble de paramètres de l'HRV. Les fortes doses de l'atropine et du glycopyrrolate, deux antagonistes muscariniques, entraînent presque le même effet sur l'influx vagal cardiaque chez des volontaires sains du sexe masculin.

L'effet parasympatholytique de trois médicaments anticholinergiques a été étudié en utilisant l'analyse spectrale de l'HRV [Scheinin H et al, 1999]. Dans une étude randomisée croisée et en double-aveugle, Une seule dose administrée par voie intraveineuse de l'atropine (10 µg / kg), du glycopyrrolate (5 µg / kg), de la scopolamine (5 µg / kg) et du placebo a été étudiée chez 8 volontaires sains. Des enregistrements ECG ont été réalisés avant et après l'administration du médicament, pendant une période d'une respiration contrôlée à une fréquence 0,25 Hz. À l'exception de deux sujets qui ont reçu de la



scopolamine et qui ont montré un effet parasymphomimétique dominant, les trois médicaments, diminuent les HF en augmentant le ratio BF / HF de l'HRV. L'atropine, le glycopyrrolate et la scopolamine diminuent les HF d'une valeur proche de 99%, 94% et 82% respectivement. Ces résultats révèlent des activités parasympholytique et au même temps des modifications correspondantes dans l'équilibre sympatho-vagal.

De même, la relation quantitative intra individuelle entre l'HRV et le blocage vagal complet par atropine 40 µg / kg lors des positions différentes est étudiée [Martinmäki K et al, 2006]. Des enregistrements ECG ont été réalisés chez 18 sujets sains (8 athlètes endurants et 10 participants avec une activité sportive classique) en décubitus dorsal, en position assise et en orthostatisme. Les enregistrements ECG sont réalisés avant et pendant le blocage vagal et ensuite 4 fois au cours de 150 min de récupération de l'effet médicamenteux. Le blocage vagal complet diminue de façon significative tous les paramètres de l'HRV, en particulier les HF ( $p < 0,001$ ). La diminution par rapport aux valeurs de base est de  $98 \pm 2 \%$  pour la moyenne des intervalles R-R, de  $74 \pm 11 \%$  pour le logarithme népérien (ln) des BF, de  $83 \pm 8\%$  pour les lnHF, et  $73 \pm 9 \%$  pour les lnTP. Ces variables ont augmenté linéairement au cours de la récupération dans toutes les positions (figure 11). Cette étude confirme que l'ensemble des paramètres spectrales de l'HRV, en particulier les HF, est essentiellement du au contrôle vagal du cœur.

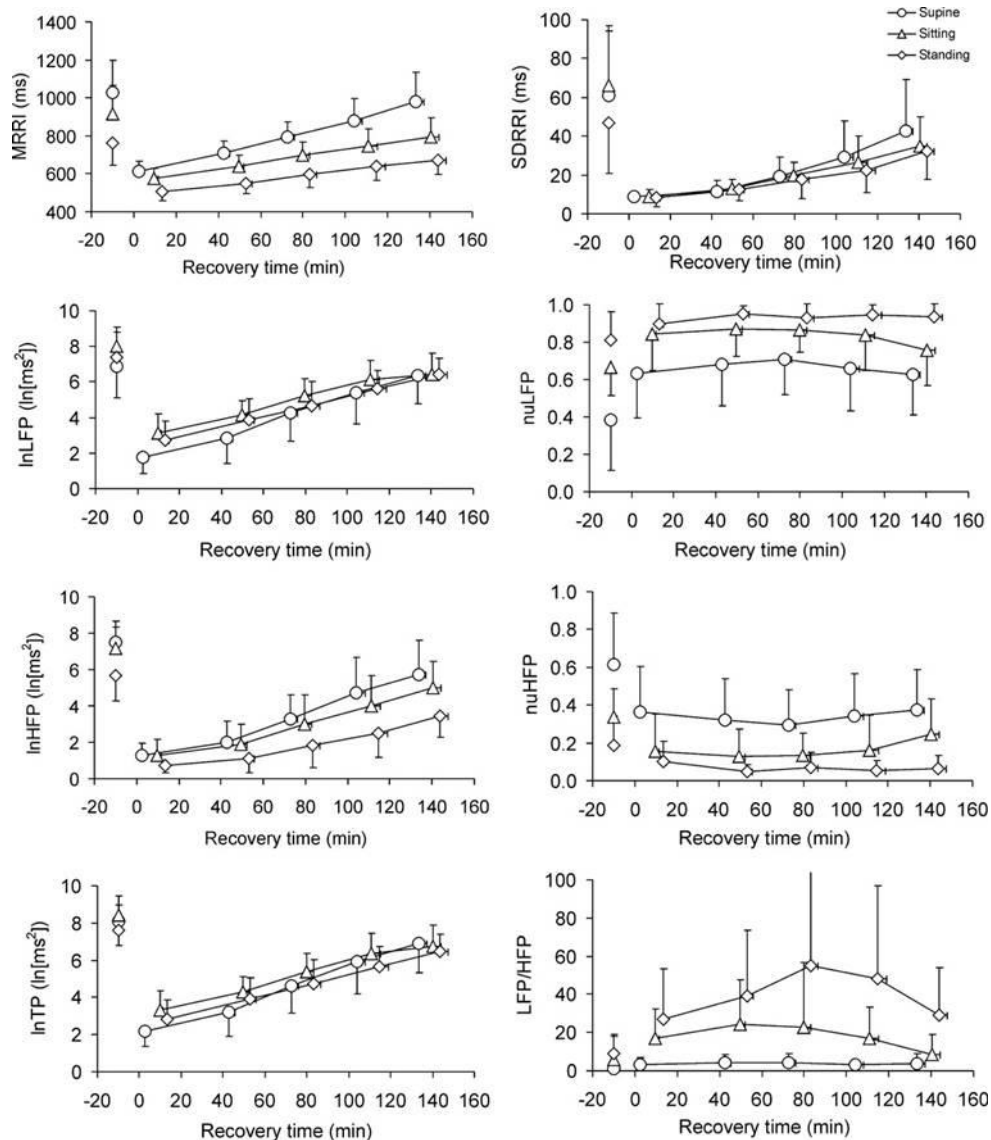


Figure 11 : effet du blocage parasympathique par atropine (40  $\mu\text{g}$  / kg) et l'évolution des paramètres de l'HRV à T=0 et pendant la récupération, en position decubitus, assise et orthostatique. En haut: moyen des intervalles R-R (MRR1) et écart type (SD). Au milieu et en bas: Logarithmes népériens (ln) et valeurs normalisées (nu) des BF et des HF [Martinmäki K et al, 2006].

Ces résultats corroborent avec ceux d'une autre étude [Hayano J et al, 1991], qui indiquent une forte corrélation entre les paramètres temporels et fréquentiels de l'HRV en fournissant une mesure précise et commune du tonus vagal cardiaque au repos.

De même, les effets du blocage du SNA par l'atropine et le métoprolol (40  $\mu\text{g}$  / kg et 200  $\mu\text{g}$  / kg par voie IV, respectivement) sont évalués chez 11 volontaires masculins sains, lors d'un test orthostatique actif [Martinmäki K et al, 2006]. Pendant ce test, le sujet reste assis pour une durée de 5 min et ensuite debout pour une durée de 3 min. Cette étude

montre qu'en l'absence de l'atropine et du métoprolol, la densité spectrale des HF diminue immédiatement après la position debout ( $p < 0,001$ ), puis augmente progressivement vers le niveau caractéristique de la position debout ( $p < 0,001$ ), mais en restant toujours inférieur à celui mesuré lors de la position assise de base ( $p < 0,001$ ) (figure 12). Les réponses rapides et lentes des HF lors de ce test sont abolies par le blocage vagal par l'atropine ( $p < 0,001$ ) et ne sont pas affectées par le blocage sympathique par le métoprolol. Ces résultats indiquent que la puissance des HF fournit un outil de suivi chronologique de l'ampleur des changements transitoires de l'activité vagale sur le cœur.

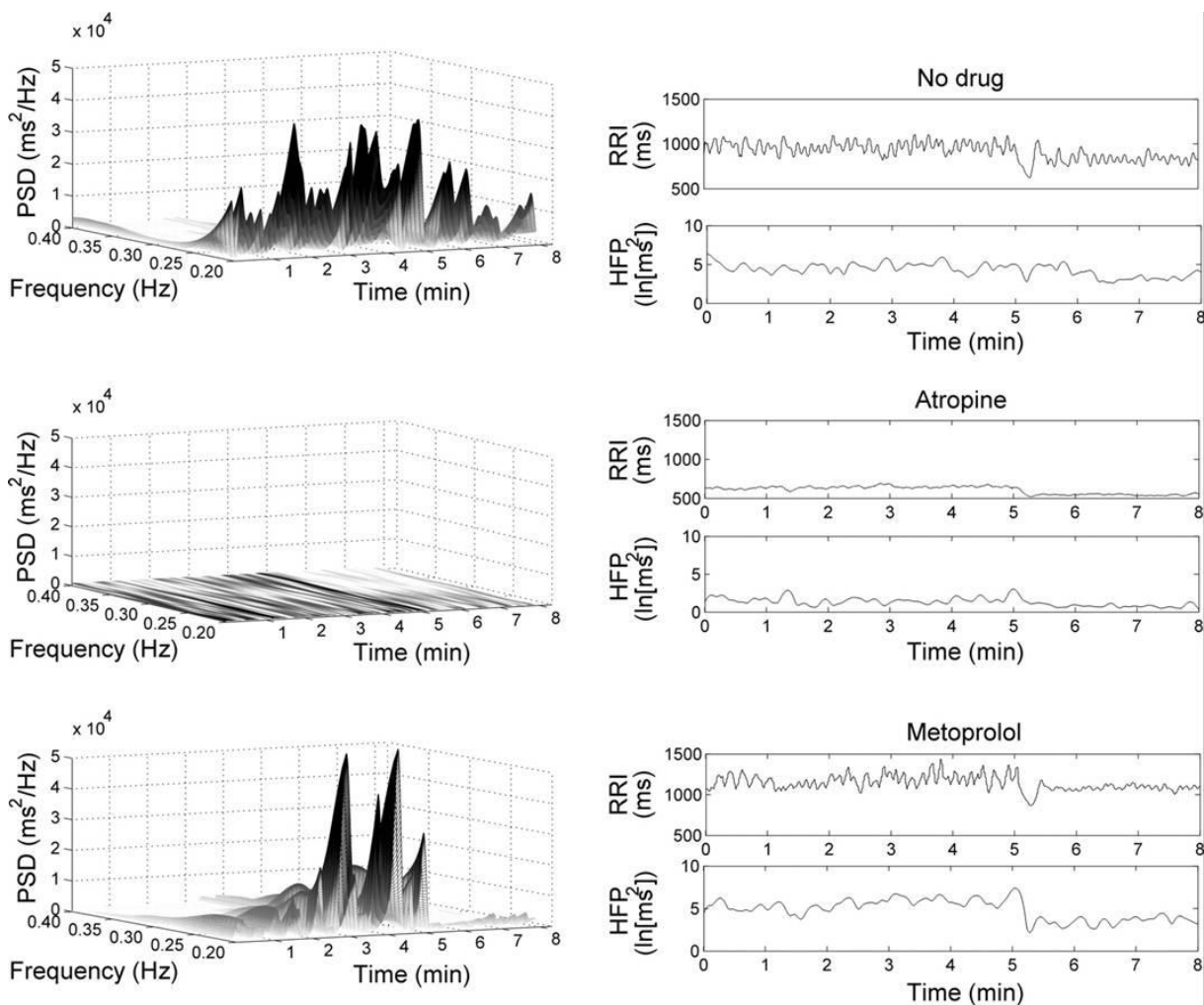


Figure 12 : analyse spectrale de l'HRV chez un sujet au cours d'un test orthostatique actif pendant lequel le sujet est assis pendant 5 min, debout pendant 3 min. À droite: Analyse spectrale de l'HRV avant et après le blocage vagal (par atropine) et sympathique (par métoprolol). À gauche: Intervalle R-R (RRI) et la puissance de haute fréquence (HFP) en fonction du temps et selon le médicament correspondant. PSD, densité de puissance spectrale [Martinmäki K, 2006].

En résumé, ces études indiquent que le blocage parasympathique par l'atropine engendre une diminution de l'ensemble des paramètres spectrales de l'HRV, en particulier les HF qui reflète essentiellement la modulation parasympathique du cœur.

#### **4.2.3. Effet sur l'HRV du blocage du système sympathique**

Un certain nombre d'études plaide en faveur de l'utilisation de la composante BF de l'HRV en tant qu'un indice de l'activité sympathique. L'analyse spectrale de l'HRV est réalisée chez 57 sujets sains (âgés de 20 à 60 ans) avant et après le blocage des récepteurs bêta adrénergiques lors des conditions suivantes; le décubitus dorsal (repos), le test d'inclinaison et la respiration contrôlée [Pagani M et al, 1986]. Au cours du test d'inclinaison, une prédominance des BF ( $90 \pm 1\%$ ) et donc une augmentation du rapport BF/HF ( $21 \pm 4$ ) sont observées. Le blocage aigu des récepteurs bêta adrénergiques par le propranolol (0,2 mg / kg par voie IV) augmente l'HRV au repos et inhibe l'augmentation des BF et donc du ratio BF/HF induits par l'inclinaison. Le blocage chronique des récepteurs bêta adrénergiques par le propranolol (0,6 mg / kg per os, tid) augmente la puissance des HF et diminue celle des BF au repos, en inhibant au même temps l'augmentation des BF et du ratio BF/HF induits par l'inclinaison. La respiration contrôlée (au repos) provoque une forte augmentation des HF ainsi qu'une réduction de celle des BF et du ratio BF/HF ( $0,7 \pm 0,1$ ). Au cours de l'inclinaison, une augmentation du ratio BF/HF ( $8,3 \pm 1,6$ ) est significativement plus faible que celle observée avant le traitement par le propranolol. Dans la même étude, l'influence du système sympathique sur l'HRV est étudiée chez des chiens conscients. L'analyse spectrale de l'HRV est effectuée avant et après une stellectomie bilatérale. Dans les conditions de base après l'intervention chirurgicale, les HF sont prédominantes et les BF sont très faibles voire absentes, indiquant un tonus vagal prédominant. Avant l'intervention chirurgicale, une baisse de la PA de 9% obtenue suite à l'injection de la nitroglycérine IV, provoque une activation sympathique par un mécanisme réflexe résultant en une forte augmentation des BF. Cette augmentation des BF est absente après l'intervention chirurgicale. Ainsi, les résultats de cette étude indiquent que le système sympathique cardiaque contribue considérablement à la composante BF qui peut être employée comme un reflet de son activité, et donc du ratio BF / HF qui peut être considéré comme un indice de l'équilibre sympatho-vagal.

Cette hypothèse est renforcée par un certain nombre d'études expérimentales réalisées chez le rat et la souris, où une diminution de la puissance des BF suite à l'administration d'un bêtabloquant est observée [Japundzic N et al, 1990 ; Murphy CA et al, 1991; González J et al, 1995; Ishii K et al, 1996].

En revanche, d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires en concluant que l'utilisation de la composante BF comme un indice de l'activité sympathique apparaît discutable [Akselrod S et al, 1985]. Dans une étude portant sur 16 volontaires sains, les effets du blocage par l'atropine et le propranolol sur les composantes spectrales de l'HRV (en décubitus dorsal) sont évalués [Jokkel G et al, 1995]. Le blocage cholinergique complet par l'atropine (40 µg / kg, IV) supprime pratiquement la puissance des HF et des BF. La puissance des BF est réduite de 94%. L'administration subséquente du propranolol (200 µg / kg, IV) est sans effet. Le propranolol, si il est administré comme premier médicament, induit une augmentation significative de l'ensemble des puissances des HF et des BF ( $p < 0,05$  pour les deux). Cette réponse est probablement le résultat de l'activation du nerf vague. L'administration subséquente de l'atropine réduit la puissance des BF et des HF à un niveau très bas comparable à celui obtenu lorsque l'atropine est injectée en premier.

De plus, une étude portant sur 20 volontaires sains ( $28 \pm 2$  ans) a pour but d'évaluer l'effet de l'administration chronique des bêtabloquants sur l'HRV en particulier l'ASR [Pitzalis MV et al, 1998]. Les sujets sont randomisés pour recevoir le nadolol 80 mg/jour (bêtabloquant hydrophile), le métoprolol 200 mg/jour (bêtabloquant lipophile) ou un placebo. Après une semaine de traitement, une analyse spectrale est réalisée pour évaluer l'HRV pendant une respiration contrôlée à 16 cycles / min. le blocage bêta-adrénergique chronique améliore la composante HF (mesure de l'ASR) ainsi que le gain du baroréflexe. Ces effets sont essentiellement dus à une action périphérique, d'autant plus qu'aucune différence n'est observée entre les bêtabloquants hydrophiles et lipophiles.

L'effet des bêtabloquants sur l'HRV est certainement complexe car le blocage des récepteurs bêta adrénrgiques cardiaques est associé à l'augmentation de la modulation vagale de la FC [Wargon M et al, 1998]. Les mécanismes possibles sous tendant la facilitation de l'activité vagale suite à un blocage bêta adrénrgiques sont discutés [Kollai M et al, 1994]. En bref, ces mécanismes pourraient se produire à trois niveaux: (i) une interaction périphérique où la stimulation vagale est plus prononcée lorsque l'influence sympathique est supprimée; (ii) une interaction centrale entre les neurones génératrices des nerfs sympathique et parasympathique, et (iii) un mécanisme réflexe résultant d'une altération de la fonction du baroréflexe. Les effets des bêtabloquants sur la sensibilité du baroréflexe spontanée sont étudiés chez des sujets hypertendus. L'analyse de l'HRV, à partir des enregistrements Holter ECG (24h), révèle que l'administration de bêtabloquants potentialise la sensibilité des barorécepteurs, qui contrôlent la FC dans la vie quotidienne [Parati G et al, 1994].

Les résultats obtenus avec les bêtabloquants sont confirmés par d'autres études qui utilisent d'autres moyens du blocage sympathique tels que le blocage préganglionnaire sympathique cardiaque (par l'anesthésie épidurale segmentaire) [Hopf HB et al, 1995] ainsi que la sympathectomie thoracique bilatérale effectuée au niveau des ganglions sympathiques thoraciques [Tedoriya T et al, 1999]. Ces études concluent que la modulation sympathique du cœur ne contribue pas de façon importante à la composante BF de l'HRV, plus particulièrement en décubitus dorsal. Ce résultat indique que la puissance des BF de l'HRV ne présente pas un marqueur spécifique de la modulation sympathique cardiaque.

Bien que la densité des BF de l'HRV soit proposée comme une mesure non invasive de l'activité sympathique, ce principe ne tient suffisamment pas face à une comparaison avec des techniques connus de mesure de l'état du système sympathique. Les techniques connues pour évaluer l'état du système sympathique sont fiables mais invasives [Grassi G, Esler M, 1999]. Ces techniques sont représentées par : (1) la technique du spillover utilise la noradrénaline marquée injectée par voie intraveineuse et qui permet d'apprécier la sécrétion de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses (2) la micro-neurographie qui permet d'enregistrer les décharges électriques dans le contingent sympathique d'un nerf périphérique (habituellement le nerf péronier) en utilisant des électrodes per cutanées [Sinski M et al, 2006].

Plusieurs études indiquent que la composante BF n'est liée ni à la micro-angiographie ni à la mesure du spillover de noradrénaline soit au niveau cardiaque soit au niveau musculaire [Kingwell BA et al, 1994]59. De plus, les patients atteints d'une IC, qui sont caractérisés par l'élévation du spillover de noradrénaline cardiaque, présentaient une faible HRV [Notarius CF et al, 1999]. Cette étude souligne également que le manque de concordance entre les estimations directes et indirectes (la puissance des BF) de l'activité du système nerveux sympathique indique que la composante BF ne peut pas être utilisée comme un reflet du tonus sympathique (figure 13).

Le vieillissement est une autre situation où l'élévation du taux du spillover de noradrénaline cardiaque [Esler MD et al, 1995] et de l'activité sympathique du nerf musculaire [Matsukawa et al, 1996] sont associées à une forte réduction de l'HRV. Ce phénomène peut être expliqué comme une conséquence de la désensibilisation des récepteurs bêta adrénergiques et / ou une altération de la transduction des signaux post récepteurs suite à l'élévation des catécholamines libérées et circulantes.

En résumé, des résultats contradictoires ont été rapportés concernant la mesure du tonus sympathique par l'analyse spectrale de l'HRV.

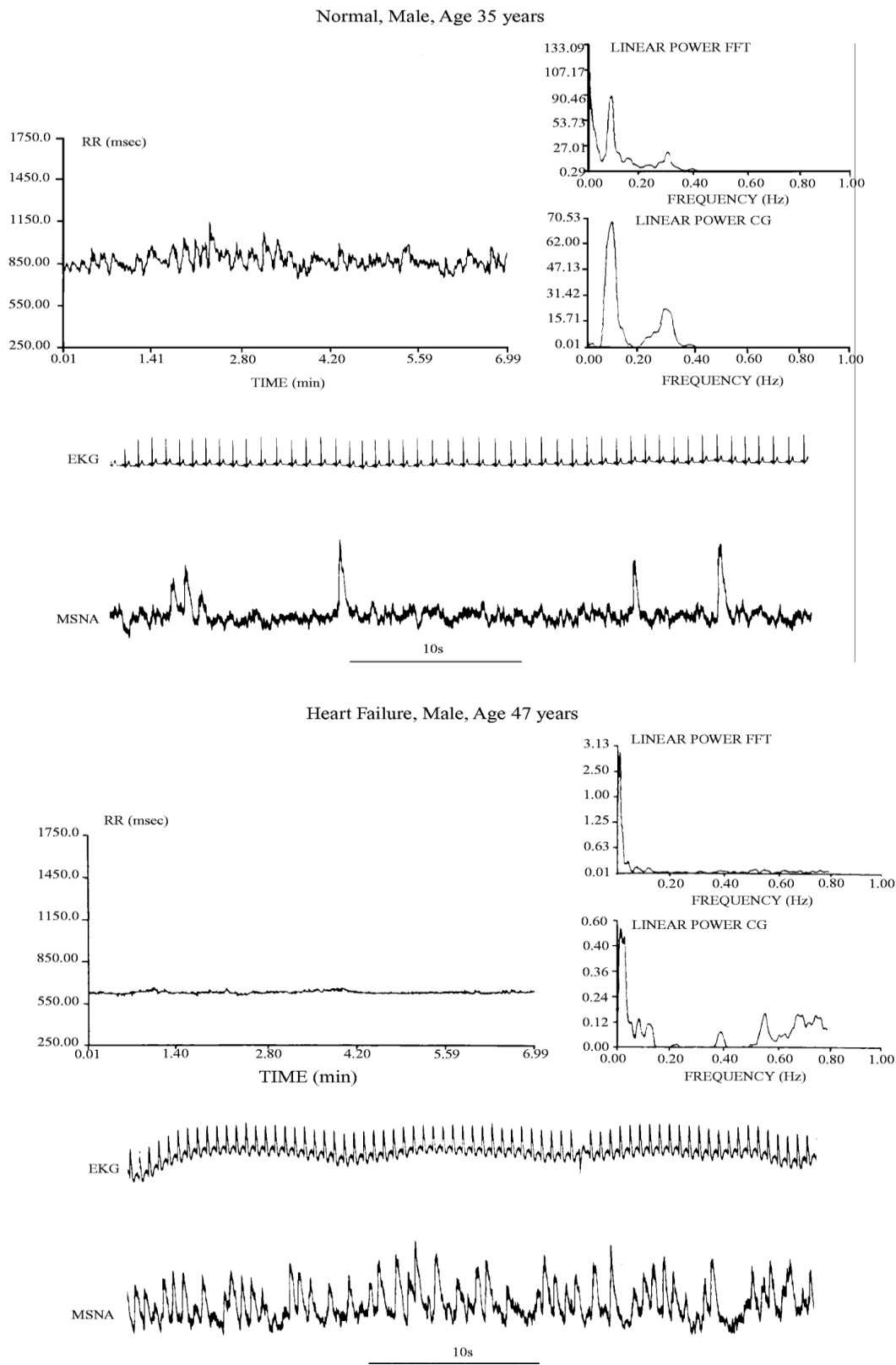


Figure 13 : analyse spectrale de l'HRV et la MSNA. En haut : chez un sujet sain. En bas : chez un patient insuffisant cardiaque. En dépit d'une augmentation de la MSNA, il existe une faible HRV avec une prédominance relative des BF comparées aux HF chez le patient [Notarius CF et al, 1999].

### **4.3. Domaines d'application clinique de l'HRV**

#### **4.3.1. Diabète sucré**

La neuropathie autonome diabétique (NAD) est définie par l'atteinte du système nerveux végétatif. Elle est l'une des principales complications à long terme du diabète, contribuant de manière significative à la morbidité et la mortalité de la maladie [Vinik AI et al, 2003].

La NAD se traduit par une tachycardie au repos, une intolérance à l'effort, une hypotension artérielle orthostatique, une constipation, une gastroparésie, une dysfonction érectile. Souvent, la NAD est diagnostiquée quand il y a des symptômes cliniques déjà sévères [Vinik AI et al, 2003].

La neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) est l'une des formes les plus importantes de la NAD, elle est donc la plus étudiée. La NAC est liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique. L'atteinte orthosympathique est plus tardive et correspond à un grade plus sévère, associé à l'apparition de symptômes plus invalidants. L'atteinte parasympathique peut être responsable d'une tachycardie sinusale permanente, avec perte de l'adaptation de la FC à l'effort. L'atteinte orthosympathique induit souvent une hypotension artérielle orthostatique et une asthénie marquée.

La NAC, due aux lésions micro-vasculaires des fibres nerveuses de petit calibre (parasympathique et sympathique), prédit une augmentation des risques cardiovasculaire tels que les troubles du rythme, la MSC, l'IDM chez l'adulte diabétique. Depuis les années 1970, la relation prédictive entre la NAC et la mortalité cardiaque chez les adultes atteints de diabète de type 1 a été démontrée [Ewing DJ et al, 1980]. Plus récemment, une étude portant sur des adultes atteints de diabète de type 2 a également constaté une mortalité accrue chez les sujets atteints de CAN [Gerritsen et al, 2000].

Ewing et coll. [Ewing et al, 1985] ont mis au point des tests simples utilisant des variations des intervalles R-R sur des courtes périodes afin de détecter la dysautonomie chez les patients diabétiques. L'altération des mesures de l'HRV dans le cadre de la NAC diabétique précède les signes cliniques en particulier lors du test d'inclinaison [Lefrandt JD et al, 2010]. Les méta-analyses des données publiées démontrent que la réduction de la régulation cardiovasculaire autonome, mesurée par l'HRV, est fortement associée à une augmentation du risque (risque relatif doublé) d'IDM silencieux et de décès cardiovasculaire. Le diagnostic de la NAC est généralement basé sur une batterie de tests standardisés plutôt que sur un seul test, explorant les réflexes cardiovasculaires qui dépendent de façon mixte de l'activité sympathique et de l'activité parasympathique. Le consensus de 1992 a



recommandé trois examens ; l'analyse de l'HRV, la manœuvre de Valsalva et l'épreuve d'orthostatisme actif ou l'investigation longitudinale du SNA cardiovasculaire. L'épreuve de Valsalva est plus rarement perturbée que les épreuves respiratoires et d'orthostatisme. On peut considérer que la NAC est ; débutante si une seule de ces épreuves est anormale, confirmée si deux de ces épreuves sont anormales et sévère si les trois épreuves sont anormales [Spallone V, 2011].

L'analyse de l'HRV repose sur des enregistrements ECG de longue durée en ambulatoire ou sur des enregistrements ECG de quelques minutes pour évaluer l'adaptation de la FC à la ventilation contrôlée. Dans cette dernière épreuve, il est demandé au patient d'adapter sa ventilation à une fréquence de 5 ou 6 cycles respiratoires profonds par minute, en décubitus. L'ASR est calculée par la différence entre la FC maximale atteinte en inspiration et la FC minimale atteinte en expiration ou le rapport de ces 2 valeurs [Valensi P et al, 1997].

L'analyse spectrale de l'HRV est un moyen diagnostique très sensible et un marqueur prédictif de la NAC. De plus, elle permet le suivi de la progression de la maladie. Chez les diabétiques atteints de NAC sévère, l'analyse spectrale de l'HRV révèle que les pics des HF et des BF sont très atténués voire supprimés [Bellavere F et al, 1992 ; Valensi P et al, 1993]. De plus, il a été mis en évidence une diminution des valeurs absolues des HF et des BF chez les patients diabétiques avant l'apparition des symptômes de la neuropathie, mais les valeurs relatives étaient normales [Pagani M, 2000]. Alors, il est licite de considérer l'analyse spectrale de l'HRV comme un marqueur cliniquement pertinent pour la détection de la NAC débutante chez les patients diabétiques (figure 14) [Ducher M et al, 1999].

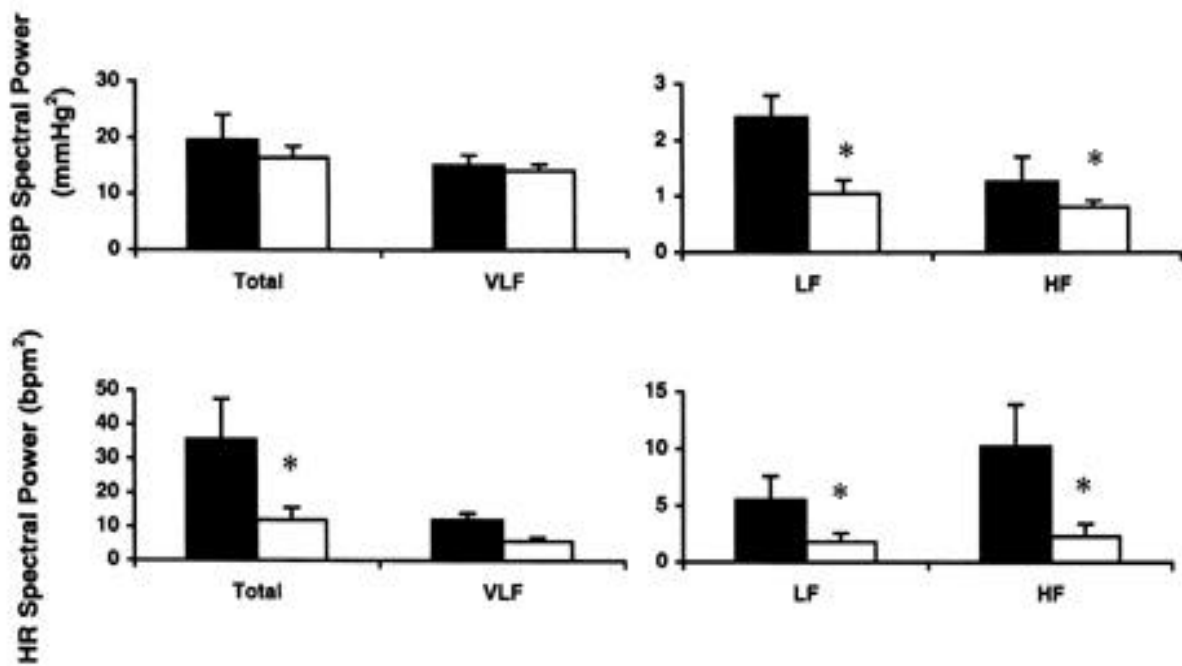


Figure 14 : analyse spectrale de la pression artérielle systolique (SBP, en haut) et de l'HRV (en bas) indiquant une variabilité plus importante (puissance totale, TBF, BF et HF) chez les sujets sains comparées aux (n=10) diabétiques (n=11) [Ducher M et al, 1999].

Toutefois, il convient de noter que si cette méthode est séduisante pour rechercher une neuropathie parasympathique ou sympathique avec une meilleure spécificité que les épreuves standardisées, et une neuropathie sympathique avec une plus grande sensibilité que ces mêmes épreuves, il faut insister sur la nécessité de tenir compte de l'âge dans l'interprétation des résultats.

Une réduction de l'HRV est démontrée chez les adolescents atteints de diabète de type I comparés aux sujets sains [Boysen A et al, 2007; Faulkner et al, 2001]. De même, une réduction significative de la puissance des HF de l'HRV est constatée chez des jeunes diabétiques de type 1 comparés aux témoins, ce qui indique l'altération du contrôle parasympathique de la FC chez ces patients. D'un autre côté, aucune différence significative entre les deux groupes n'est observée pour la puissance des BF de la variabilité de la PA (prise comme un marqueur de l'activité sympathique). Les auteurs suggèrent que la perturbation de la régulation parasympathique cardiaque chez les sujets diabétiques précède celle du système sympathique [Javorka M et al, 2005].

Une autre étude indique que les mesures de l'HRV sont plus faibles chez les sujets jeunes porteurs d'un diabète de type 2 comparés à ceux porteurs d'un diabète de type 1 [Faulkner MS et al, 2005].

Par conséquent, l'analyse de l'HRV, en tant que le signe le plus précoce, est recommandée dans le dépistage de la CAN. D'ailleurs, l'association américaine du diabète recommande l'analyse de l'HRV comme partie du diagnostic de la neuropathie autonome [Diabetic Neuropathies, 2005].

Les complications, la valeur pronostique de la NAC et les possibilités de stabilisation de ces complications avec un meilleur contrôle glycémique, justifient sa recherche chez tous les diabétiques. Le suivi régulier de l'HRV permet le suivi de la NAC et donc guide les interventions thérapeutiques. La mesure de l'HRV peut également être utile au diagnostic étiologique différentiel de certains symptômes tels que la dysfonction érectile. Enfin, un diagnostic précoce de NAC incite à un contrôle métabolique intensif et à une prise en charge par les IEC et les bêtabloquants qui sont efficaces chez patients avec CAN [Vinik AI et al, 2003].

#### **4.3.2. Neurologie**

Dans la maladie de parkinson (MP), l'étude de l'HRV peut fournir des données plus précises et reproductibles que d'autres tests classiques cardiovasculaires sur le dysfonctionnement du SNA. L'étude de l'HRV chez les sujets atteints d'une MP modérée montre une diminution globale des valeurs fréquentielles de l'HRV, en décubitus dorsal, comparés aux sujets témoins (figure 15) [Rodríguez M et al, 1996].

Une diminution significative des valeurs de l'HRV, évaluées sur 24 heures, quelles soient fréquentielles ou temporelles, est mise en évidence chez les patients avec MP non traités [Haapaniemi TH et al, 2001], ainsi que chez les patients présentant une MP avancée [Mastrocola C et al, 1999]. Le dysfonctionnement du SNA chez les patients atteints d'une MP est plus prononcé la nuit [Pursiainen V et al, 2002].

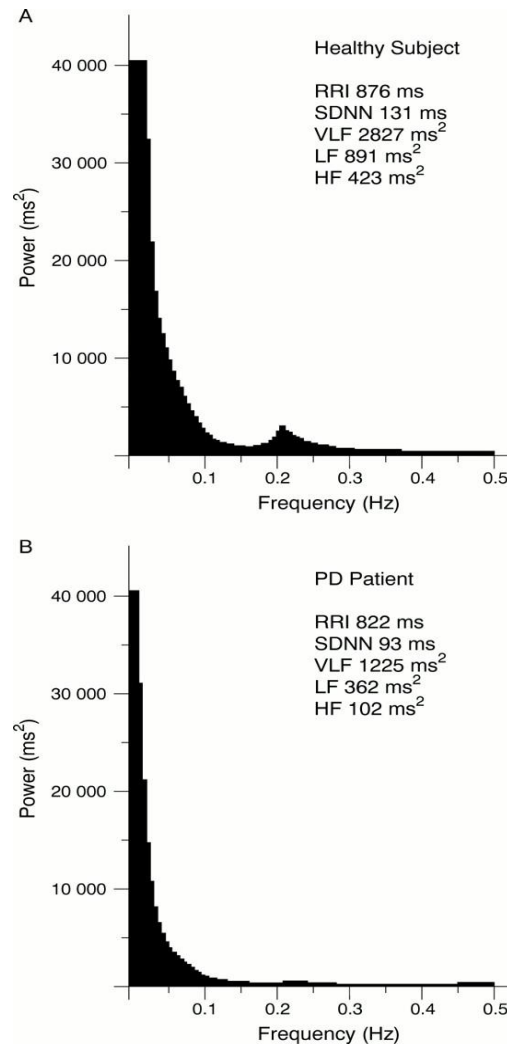


Figure 15 : analyse spectrale de l'HRV. (A) chez un sujet sain (élevée), (B) chez un patient atteint de la MP (faible) [Rodríguez M et al, 1996].

Une étude réalisée au sein de notre service [Devos D et al, 2003], a analysé les paramètres fréquentiels et temporels de l'HRV, à partir de Holters de 24 heures, dans 3 groupes de patients parkinsoniens ayant une sévérité différente de la maladie, comparés à un groupe contrôle. L'enregistrement ECG a été réalisé dans des conditions standards avec une mesure standardisée et en continu de l'activité motrice. Les auteurs ont montré une diminution de la puissance des BF diurnes et du ratio BF/HF dans les 2 groupes présentant une MP avancée. Les paramètres reflétant l'activité vagale, la puissance des HF et le pNN50 nocturne, étaient diminués dans le groupe ayant le degré le plus sévère de la maladie. Ces paramètres ont été négativement corrélés avec le handicap moteur chez les patients atteints de MP non traitée ce qui n'était pas le cas chez les patients sous traitement ou n'ayant pas de handicap moteur. Ces résultats suggèrent que la dégradation évolutive des paramètres

de l'HRV coïncide avec la sévérité de la maladie. Par conséquent, l'HRV apparaît être un marqueur de l'évolution de cette maladie.

D'ailleurs, l'étude de l'HRV réalisée chez des patients atteints de maladie de Huntington à un stade modéré a montré la diminution de la puissance des HF avec une augmentation du ratio BF/HF, indiquant une prédominance de l'activité sympathique, comparés aux sujets sains [Andrich J et al, 2002].

De même, des patients atteints de sclérose en plaque ont présenté une diminution des paramètres temporels de l'HRV, évalués à partir d'enregistrements Holter de 24 heures [Tombul T et al, 2011].

La puissance des BF a été trouvée nulle chez des patients tétraplégiques suite à une lésion de la moelle épinière au niveau des voies reliant l'efférence sympathique. Toutefois, après un certain délai, la composante BF peut à nouveau être détectée, ce qui indique une réapparition de l'activité sympathique cardiaque [Guzzetti S et al, 1994]. De même, il y a une atténuation de la réponse cardiaque chez des patients tétraplégiques pendant le test d'inclinaison, ce qui confirme la diminution de la modulation cardiaque par le système sympathique [Wecht JM et al, 2006].

#### **4.3.3. Traumatisme crânien et état de mort encéphalique**

Dans le traumatisme crânien, les paramètres de l'HRV ont été associés à la sévérité du traumatisme [Su CF et al, 2005]. Ces paramètres, chez les patients ayant le traumatisme le moins sévère, ont été comparables à ceux de sujets sains. Les index spectrales de l'HRV (BF, HF et BF/HF) ont diminué progressivement en fonction de la gravité du traumatisme et les valeurs les plus basses ont été constatées dans le groupe ayant le traumatisme crânien le plus grave avec un score de Glasgow très bas.

Les patients en mort encéphalique présentent une disparition quasi-complète de l'HRV mesurée dans les domaines temporel et fréquentiel. Le gain du baroréflexe chez ces patients est proche de zéro [Conci F et al, 2001]. Ces altérations sont moins graves chez les patients en coma profond ayant une fonction normale du tronc cérébral. [Vakilian AR et al, 2011]. L'analyse de l'HRV peut être considérée comme un marqueur précoce d'un passage en état de mort encéphalique de patients en coma. Cependant, les index de l'HRV sont moins précis que l'échelle de coma de Glasgow pour prédire l'issue de ces patients ; ils ont une spécificité inférieure à 30%, mais ils sont facilement accessibles et peuvent fournir des informations sur le statut neurologique [Rapenne T et al, 2000].

#### **4.3.4. Sepsis**

L'analyse spectrale de l'HRV peut fournir des informations sur le pronostic des patients de réanimation en sepsis grave [Werdan K et al, 2009]. Au cours du choc septique il y a une altération précoce de l'HRV avec une récupération sympathique plus rapide chez les survivants. La perte de contrôle autonome cardiaque correspondrait à une perte des interconnexions entre le coeur et les autres organes du fait du syndrome inflammatoire et de la défaillance multiviscérale. Les patients décédés avaient une diminution progressive de la composante BF de l'HRV [Moriguchi T et al, 2004]. Cette diminution multiplie par 13 le risque de décéder en réanimation ; un ratio BF/HF < 1,5 multiplierait par 7 le risque de décès en réanimation. Une étude récente a montré que la modulation cardiaque par le SNA dans la phase initiale des patients ressuscités d'un arrêt cardiaque ressemble à celle de patients en sepsis sévère [Chen WL et al, 2012]. Les 2 groupes de patients ont montré une diminution globale de l'HRV (SDNN, TP, TBF, BFnu et BF/HF), comparés aux sujets sains.

#### **4.3.5. Anesthésie**

Au cours de l'anesthésie générale, le SNA subit les influences des médicaments anesthésiques et des stimuli chirurgicaux. Une étude montre que les fluctuations du rythme cardiaque diminuent au cours de l'induction anesthésique (les bandes des BF et des HF de l'HRV sont atténuées), le rapport BF/HF croît au moment de l'intubation indiquant que la balance sympathovagale penche du côté sympathique lors de l'intubation trachéale [Huang HH et al, 1997]. De ce fait, malgré une induction anesthésique correcte, l'activité sympathique change au cours de l'intubation. Il paraît que l'altération de l'équilibre sympathique/parasympathique se prolonge plusieurs jours après l'intervention chirurgicale [Paris A et al, 2001]. Il existe un lien fort entre l'HRV et les complications péri opératoires. Une étude a montré que la diminution pré opératoire de l'HRV était associée à une mortalité accrue à long terme en post-opératoire [Laitio T et al, 2007].

Les fluctuations du rythme cardiaque peuvent différer selon la technique anesthésique. D'une manière générale, les agents anesthésiques et analgésiques, diminuent la variabilité à court terme de la FC et réduisent le gain du baroréflexe. [Mazzeo AT et al, 2011]. Ainsi, le propofol et le thiopental diminuent les valeurs globales de l'HRV, mais n'altèrent pas la balance sympathovagale [Yang CH et al, 1995]. La kétamine induit une altération de la relation sympathovagale qui se traduit par une augmentation de la composante BF et une diminution de la composante HF [Komatsu T et al, 1995]. Le midazolam, le diazépam et le flunitrazépam atténuent l'activité sympathique, en diminuant le rapport BF/HF et réduisent la variabilité à court terme [Marty J et al, 1986]. En revanche, l'altération du baroréflexe paraît

moins marquée avec le flunitrazépam qu'avec le diazépam ou le midazolam. Les agents anesthésiques inhalés entraînent une diminution de l'activité globale du SNA, traduite par une diminution des puissances spectrales HF et BF [Fleisher LA, 1996].

Pour les morphiniques, le sufentanil diminue la valeur absolue de la composante HF, alors que le rapport HF/HF+BF augmente [Latson TW et al, 1992]. Cet effet a été attribué à l'effet vagotonique des morphiniques. En revanche, le fentanyl ne modifie pas le niveau d'activité du SNA mesuré par les puissances spectrales des HF et BF de l'HRV [Galletly DC et al, 1994].

Un nombre croissant de données de la littérature intègre la notion de l'HRV dans le monitoring de la profondeur de l'anesthésie. L'anesthésie générale déprime l'HRV d'où l'intérêt d'utiliser des index reflétant cette variabilité pour monitorer la profondeur de la narcose [Pichot V et al, 2001]. Cependant, la sensibilité et la spécificité de cette technique (70 et 60%, respectivement) sont inférieures à celles de méthodes bien connues comme l'index bispectral (97 et 95%, respectivement), ou d'autres méthodes dérivées de l'électro-encéphalogramme [Sleigh JW et al, 1999].

Dans une étude menée chez les sujets âgés à haut risque coronarien, des auteurs ont comparé les effets de l'anesthésie générale (thiopental, fentanyl, isoflurane) et de la rachianesthésie (bupivacaïne 0,5 %, 20 mg) sur l'HRV lors d'une chirurgie vasculaire périphérique ou lors d'une arthroplastie de hanche [Backlund M et al, 1999]. Dans cette étude la balance sympathovagale paraît être mieux préservée après une rachi-anesthésie qu'après une anesthésie générale (diminution significative dans les bandes TBF et BF et dans le rapport BF/HF). Mais il existe une diminution importante de l'activité du SNA proportionnelle au niveau de blocage.

#### **4.3.6. Applications en cardiologie**

Il est bien établi que l'analyse de l'HRV est un facteur de risque cardiovasculaire. De grandes études épidémiologiques réalisées sur la population générale ont mis en évidence une relation entre la diminution de l'HRV et le risque accru d'insuffisance coronaire, de mortalité totale et de mortalité cardiaque [Tsuji H et al, 1996; De Bruyne M, 1999 ; Dekker J et al, 2000].

#### 4.3.6.1. *Etude de l'HRV dans l'infarctus du myocarde*

Le SNA joue un rôle important dans la genèse et la physiopathologie des maladies cardiaques ischémiques. L'étude de l'HRV a été très utilisée comme facteur pronostique dans l'IDM (tableau 3). Il a été démontré que la diminution de l'HRV est un facteur prédictif de mortalité et d'arythmie grave, indépendant des autres facteurs [Lombardi F et al, 1987 ; Bigger JT, 1993].

La première étude qui a souligné l'intérêt de l'étude de l'HRV dans le contexte de l'IDM a été réalisée en 1977 [Wolf et al, 1978]. Cette étude a montré que la réduction de l'HRV après IDM était associée à une diminution de survie de ces patients. Ce constat a été confirmé par l'étude MPIP (Multicentre Post Infarction Program) [Kleiger RE et al, 1987]. Les auteurs ont analysé l'HRV, à partir d'enregistrements Holter de 24 heures, chez environ 800 patients ayant présenté un IDM récent. Les enregistrements ont été réalisés 11 jours en moyenne après l'IDM. La période de suivi était d'environ 31 mois. Une analyse temporelle a été appliquée pour déterminer le SDNN. Ce travail a montré que les patients ayant un SDNN inférieur à 50 ms avaient un risque de mortalité 5.3 fois plus élevé que ceux ayant un SDNN plus élevé, supérieure à 100 ms (figure 16). Même après ajustement sur la FEVG, l'HRV reste un indice prédictif significatif, indiquant que l'HRV représente un marqueur de risque relativement indépendant de la FEVG. D'autres études ont également montré que le SDNN et le pNN50 ont une valeur prédictive de mortalité indépendante. Quand le SDNN est supérieure à 100 ms, il y a un taux de survie supérieur [Bigger JT et al, 1992; Ponikowski P et al, 1997]. Pour le pNN50, les patients avec une valeur supérieure à 2 % présentent un taux de mortalité plus bas [Szabo BM et al, 1997].



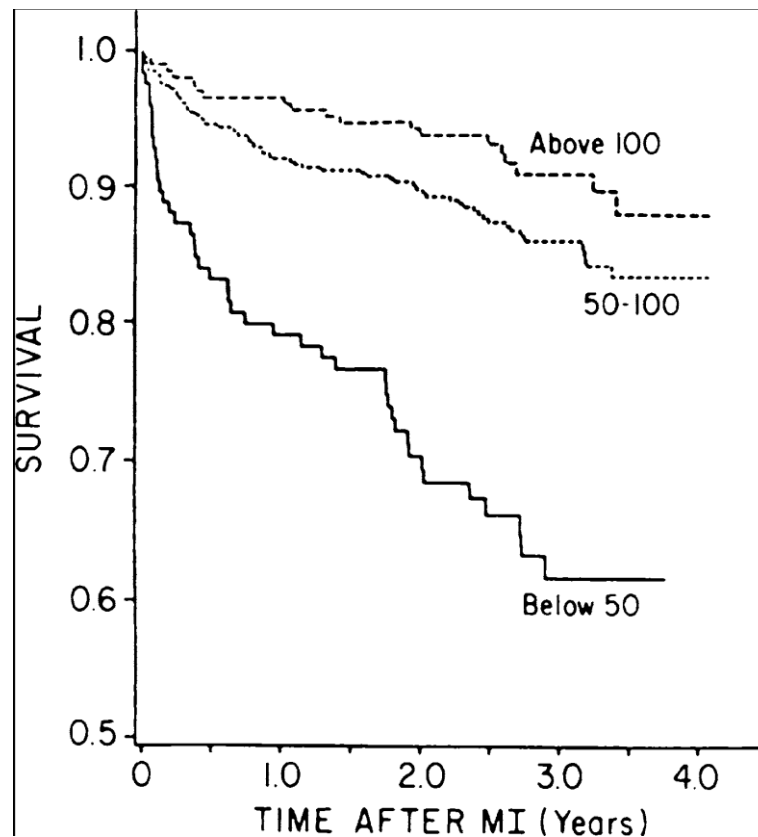


Figure 16 : courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez des patients ayant présenté un IDM, en fonction de la valeur de SDNN [kleiger et al, 1987].

Ces résultats sont confirmés par une autre étude qui a utilisé l'analyse spectrale de l'HRV [Bigger et al, 1992]. La densité spectrale a été calculée à partir d'enregistrements ECG sur 24 h, un an après un IDM chez 715 patients qui ont été suivis pendant 4 ans. La faible densité spectrale a une forte et significative corrélation avec la mortalité, avec des risques relatifs allant de 2,5 à 5,6. Après ajustement des données sur l'âge, la classification fonctionnelle de la NYHA, la présence de râles à l'auscultation dans l'unité de soins coronariens, la FEVG et les arythmies ventriculaires, certains paramètres fréquentiels (TBF, UBF) de l'HRV sont toujours restés significatifs avec une forte corrélation avec la mortalité de toutes causes.

Les résultats d'une autre étude ont également montré une forte association entre l'HRV et la mortalité, dans une série de 239 patients ayant survécu à un IDM récent, avec une sensibilité accrue en faveur de l'analyse fréquentielle. Cependant, l'HRV n'ajoute pas de

valeur pronostique indépendante aux facteurs pronostiques classiques comme la FEVG et les arythmies ventriculaires [Lanza GA et al, 1998].

Dans une étude prospective multicentrique [Lanza GA, 2006], la valeur pronostique de l'HRV a été étudiée chez 543 patients souffrant d'angor instable avec une fonction myocardique préservée. L'analyse de l'HRV a été réalisée à partir d'enregistrements Holter ECG de 24 heures. Cette étude a montré que les indices de l'HRV étaient des facteurs prédictifs indépendants de la mortalité globale et cardiaque pendant l'hospitalisation et à 6 mois (figure 17).

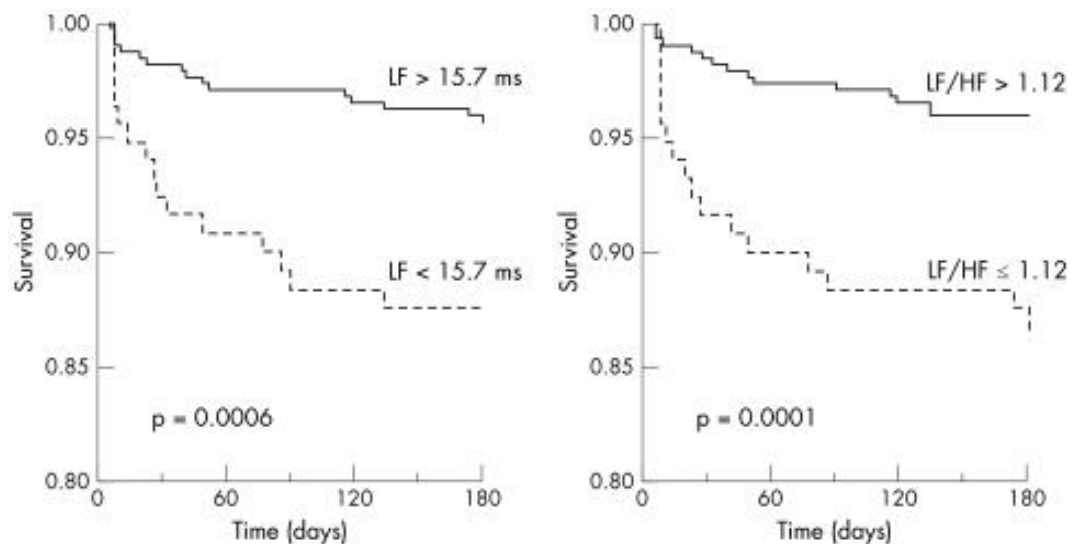


Figure 17 : courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez de patients atteints d'angor instable en fonction de la composante BF (LF) et le rapport BF/ HF (LF/HF) [Lanza GA, 2006].

Une comparaison entre la valeur pronostique de l'HRV et des autres indices pronostiques a été réalisée chez 416 survivants à un IDM [Farrell TG et al, 1991]. La présence de potentiels tardifs, la présence de formes répétitives au Holter et la FEVG ont été identifiées comme des facteurs prédictifs de la survenue d'événements arythmiques. Lorsque ces variables ont été analysées en utilisant un modèle de régression de Cox par étapes, seuls la faible HRV puis la présence de potentiels tardifs et puis la présence de formes répétitives ventriculaires sont restés indépendants pour la prédiction des événements arythmiques. La combinaison des deux premiers indices permet d'obtenir une sensibilité de

58%, une valeur prédictive positive de 33% et un risque relatif de 18,5 pour la survenue des événements arythmiques. Cette combinaison a été supérieure à d'autres combinaisons, y compris ceux intégrant la fonction ventriculaire gauche, l'ECG à l'effort, les ESV répétitives. Ces résultats suggèrent que l'HRV représente le meilleur indice prédictif de MSC dans cette population de patients. En outre, l'HRV peut être utilisée pour définir un petit sous-groupe de survivants à un IDM à haut risque de survenue des arythmies et de MSC.

Une analyse rétrospective dans le cadre de l'étude ATRAMI (Autonomic Tone and Reflex after MI) a été effectuée [La Rovere MT, 1998]. Cette étude a porté sur 1284 patients ayant présenté un IDM aigu. La SBR et l'HRV, les deux marqueurs les plus connus du SNA, ont été étudiés afin de tester leur valeur prédictive sur la mortalité cardiaque au cours d'une durée de deux ans de suivi. Le SDNN inférieure à 70 ms a été présenté comme un facteur prédictif de mortalité CV indépendant et puissant (RR 3,2, 95% CI 1.6-6.3). La combinaison de SDNN, BRS et tachycardie ventriculaire non soutenue (NSVT) est associée à un risque relatif supérieur à 22 pour la mortalité cardiaque. Cette combinaison est associée à un risque relatif plus important que celui obtenu par la combinaison des autres facteurs avec la FEVG. Les combinaisons de SDNN et NSVT, qui sont fournis par l'ECG, ont également une forte valeur prédictive (RR de 17, 95% CI 7.2-40.5). Toutefois, la combinaison de FEVG et SDNN n'ont aucune valeur prédictive de mortalité cardiaque (RR 4,1, 95% CI 1.3-12.2).

L'évaluation précoce de l'HRV est prédictive de la mortalité hospitalière et des principales complications au cours des premières 48 heures suivant l'IDM. Dans une étude prospective multicentrique, les données ont été obtenues à partir d'enregistrements ECG de 24 heures réalisés à l'admission pour 413 patients et à la sortie de l'hôpital pour 349 patients. Les indices de l'HRV ont été déterminés via des analyses temporelles et fréquentielles. Une réduction marquée des indices de l'HRV était évidente à l'admission. Neuf patients sont décédés pendant l'hospitalisation, 13 ont été réanimés à la suite d'une FV, 91 patients ont eu des événements cardiaques variés. Ce travail a démontré une corrélation entre la diminution de l'HRV, évaluée à l'admission et à la sortie, et le pronostic négatif à court terme avec un risque relatif de 2,01 et 1,84 respectivement ( $p < 0,003$ ). Chez les survivants, les indices de l'HRV ont sensiblement augmenté au cours de l'hospitalisation tout en restant au-dessous des valeurs de référence [Carpegianni C et al, 2004].

Dans le cadre de l'étude EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial), une analyse rétrospective a été réalisée [Malik M et al, 2000]. Le SDNN inférieure à 50 ms et l'HRV index inférieure à 20 ont été présentés comme des facteurs prédictifs indépendants de mortalité totale chez 1216 patients ayant eu un IDM avec FEVG inférieure à 40%. Cette

étude a aussi suggéré que les patients présentant une faible HRV pourraient bénéficier d'un traitement prophylactique anti-arythmique avec l'amiodarone.

Des données moins anciennes proviennent de l'étude ALIVE (Azimilide post-infarctus Survival Evaluation) [Camm AJ et al, 2004]. Cette étude prospective randomisée et contrôlée (placebo) a été menée chez 3717 patients ayant présenté un IDM aigu avec une dysfonction du ventricule gauche. Les patients ont été divisés en deux groupes selon le risque (faible et haut risque) en s'appuyant sur la base de l'indice triangulaire de l'HRV. Bien que l'essai ait été conçu pour examiner les effets d'un médicament anti-arythmique (azimilide) sur la survie, les données sur l'importance pronostique de l'HRV ont également été signalées. Les auteurs ont démontré que l'HRV index <20 U était un facteur prédictif indépendant de mortalité totale sur une durée de 1 an (15% versus 9,5%,  $p < 0,0005$ ). Une faible HRV était liée au risque de mortalité toutes causes mais n'a pas permis de prédire la mortalité arythmique.

L'analyse rétrospective des données recueillies à partir de l'étude CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) a montré que l'analyse traditionnelle ainsi que l'analyse non linéaire de l'HRV, effectuées à 1an après un IDM, étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité cardiaque. Cette étude a mis en évidence une valeur prédictive plus importante en faveur des indices de l'analyse non linéaire de l'HRV [Stein PK et al, 2000].

Tableau 3 : tableau récapitulatif de l'étude de l'HRV dans le contexte d'IDM

Auteurs & Année	Nombre de patients	Type de l'étude	La durée de suivi	Les résultats principaux
Kleiger RE et al, 1987	800	Rétrospective	31 mois	Les patients ayant une faible HRV (SDNN $\leq$ 50 ms) avaient un risque de mortalité toutes causes 5.3 fois plus élevé que ceux ayant une HRV plus élevée (SDNN $\geq$ à 100 ms).
Bigger JT et al, 1992	715	Prospective	4 ans	PT, UBF et TBF ont une forte association avec la mortalité toutes causes.
Farrell et al, 1991	416	Prospective	612 jours	Une faible HRV était le meilleur indice de la mort subite dans cette population des patients
La Rovere MT et al, 1998 (ARTAMI)	1284	Prospective	21 $\pm$ 8 mois	Une faible HRV (SDNN <70) était un fort prédicteur de la mortalité cardiaque, indépendamment de la FEVG et de l'arythmie ventriculaire
Stein PK et al, 2000 (CAST)	769	Rétrospective	NM <sup>1</sup>	Une faible HRV ne permettait pas de prédire la mortalité pour l'ensemble de l'étude. Dans un sous-groupe du pontage coronarien, une faible HRV n'était pas associée à une mortalité accrue. Chez les patients sans pontage coronarien ni diabète, la diminution du SDANN a prédit la mortalité cardiaque.
Malik M et al, 2000 (EMIAT)	1216	Rétrospective	NM	Les patients avec une FEVG $\leq$ 40%, SDNN<50 et HRV index<20) bénéficient d'un traitement prophylactique par l'amiodarone.
La Rovere MT et al, 2001	1071	Prospective	21 $\pm$ 8 mois	Une faible HRV (SDNN<70) est associée à une mortalité accrue.
Carpeggiani C et al, 2004	413	Prospective	48 heures	Il y avait une corrélation entre la diminution de l'HRV et le pronostic péjoratif à court terme.
Camm AJ et al, 2004 (ALIVE)	3717	Prospective	1 an	Une faible HRV est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes.

HRV, heart rate variability; IDM, infarctus du myocarde; SDNN, écart type des intervalles R-R normaux; SDANN, écart type des R-R moyennés/5 min; PT, puissance totale; BF, basse fréquence; TBF, très basse fréquence; UBF, ultra basse fréquence; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche.

<sup>1</sup> NM : non mentionné

#### 4.3.6.2. Etude de l'HRV dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'IC, secondaire à une cardiopathie dilatée, plusieurs travaux ont démontré que certains paramètres de l'HRV étaient des facteurs pronostiques de survie [Yi G et al, 1997]. Dans une étude menée chez des sujets atteints d'une IC et suivis pendant environ 50 mois, le SDNN était un facteur pronostic avec 80 % de survie à 50 mois pour les patients ayant un SDNN > 100 ms contre seulement 40 % quand celui-ci était inférieur à 100 ms [Fauchier L et al, 1997]. D'autres travaux vont dans le même sens (figure 18) (tableau 4).

De plus, dans l'IC, une augmentation de l'HRV a été mise en évidence sous l'effet des bêtabloquants [McGavin JK, Keating GM et al, 2002], ainsi que sous l'effet des inhibiteurs du système rénine angiotensine [Shehab A et al, 2008].

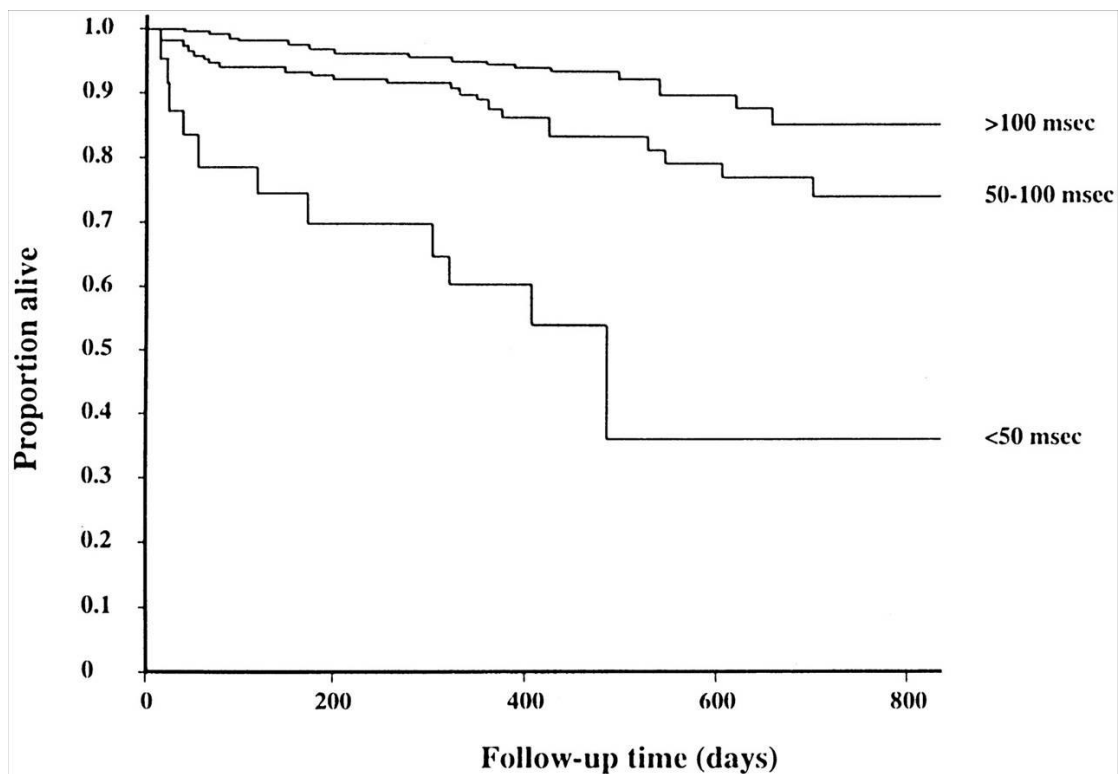


Figure 18 : courbe de Kaplan-Meier montrant la survie chez des patients d'IC en fonction de la valeur de SDNN.  $p < 0,0001$  pour la différence dans la survie entre les sous groupes [Nolan J et al, 1998].

Tableau 4 : tableau récapitulatif de l'étude de l'HRV dans l'insuffisance cardiaque (IC).

étude	Nombre de patients	Type de l'étude	La durée de suivi	Les résultats principaux
Nolan J et al, 1998 (UK-heart)	433	Prospective	482±161 jours	Une diminution de SDNN était un facteur prédictif de la mortalité due à une progression de l'IC.
Fauchier L et al, 1999	116	Prospective	53±39mois	Une diminution de SDNN est un facteur prédictif indépendant de la mort subite et des événements arythmiques
La Rovere MT et al, 2003	202	Rétrospective	–	Une diminution des BF lors de la respiration contrôlée était un facteur prédictif de mort subite chez des patients atteints d'IC.
Grimm W, 2003. (Marburg Cardiomyopathy Study)	343 <sup>2</sup>	Prospective	52±21 mois	Une diminution de l'HRV n'a pas prédit la survenue des troubles arythmiques.
Aronson D et al, 2004	199 <sup>3</sup>	Prospective	312±150 jours	Le SDNN, le SDANN, la PT et les UBF étaient des facteurs prédictifs de la mortalité totale après la sortie de l'hôpital.
Anastasiou-Nana MI et al, 2005	52 <sup>4</sup>	Prospective	2 ans	Les paramètres de l'HRV n'ont pas été associés à la mortalité toutes causes.
Rashba EJ et al, 2006 (DEFINITE)	274 <sup>5</sup>	Prospective	3 ans	Les patients présentant une HRV élevée (SDNN>113 ms) avaient un meilleur pronostic, comparés aux patients ayant une faible HRV et aux patients exclus de l'analyse (à cause de FA ou fréquentes ESV).

HRV, heart rate variability; SDNN, écart type des intervalles R-R normaux; SDANN, écart type des R-R moyennés/5 min; PT, puissance totale; BF, basse fréquence; FA, fibrillation auriculaire; ESV, extrasystole ventriculaire; CMD, cardiomyopathie dilatée.

<sup>2</sup> Patients d'une CMD

<sup>3</sup> IC décompensée

<sup>4</sup> IC secondaire à cardiomyopathie dilatée idiopathique ou ischémique

<sup>5</sup> Patients d'une CMD

#### 4.3.6.3. Hypertension artérielle

L'étude de sujets hypertendus a montré une augmentation de la puissance des BF de l'HRV comparés aux sujets normotendus [Fagard RH et al, 2007]. La détection précoce de l'hypertension et l'étude de l'HRV permettraient d'apporter des informations et de réduire les manifestations cliniques de l'hypertension [Siche JP et al, 1995].

#### 4.3.6.4. Transplantation cardiaque

Chez les transplantés cardiaques, l'analyse spectrale a été utilisée pour tester la réinnervation des greffons [Fallen EL et al, 1988]. En effet, immédiatement après la transplantation cardiaque il y a une disparition des pics des HF et des BF de l'HRV, traduisant la dénervation cardiaque. Une réduction marquée du taux de noradrénaline dans le myocarde a été trouvée chez les patients récemment transplantés [Guzzetti S et al, 1996]. Au fil du temps, une récupération partielle de la puissance spectrale de BF a été mise en évidence chez les transplantés cardiaques, surtout en orthostatisme. Ces données sur l'HRV, accompagnée d'un retour du taux de noradrénaline à la normale dans le muscle cardiaque, soutiennent le concept de réinnervation sympathique cardiaque après une transplantation cardiaque chez l'homme. La signification clinique de cette réinnervation n'est pas actuellement bien établie mais la simplicité et l'innocuité des méthodes d'analyse spectrale permettent d'ores et déjà le suivi de ces patients.

#### 4.3.6.5. Syncopes

L'objectif commun des études est la recherche d'un profil de variabilité particulier chez les patients présentant des syncopes vagues reproduites par le test d'inclinaison. L'étude de l'HRV chez les volontaires sains et chez les patients présentant des syncopes montre des réponses hétérogènes et met en évidence des modèles différents en fonction du type de syncope (cardio-inhibitrice ou vaso-dépressive). Les patients présentant des syncopes vaso-dépressives ont des valeurs de RMSSD plus basses ainsi qu'une diminution des variations circadiennes du rapport BF/HF comparés aux sujets témoins et aux sujets présentant des syncopes cardio-inhibitrices [Lazzeri C et al, 2000].

Une étude récente menée chez 35 patients présentant des syncopes cardio-inhibitrices s'est intéressée à l'HRV avant et après la provocation d'une syncope par le test d'inclinaison [Mehlsen J et al, 2008]. Cette étude a montré une augmentation significative de la puissance totale et de la composante BF de l'HRV, associée à une diminution de la composante HF juste avant la syncope. Cela rend compte d'une accentuation marquée du tonus sympathique précédant la syncope, suivie de manière soudaine par une domination vagale



produisant l'asystolie et / ou la syncope. De même, une autre étude s'est intéressée à étudier l'HRV lors d'un test d'inclinaison chez 69 patients présentant une syncope inexplicée. Une diminution du rapport BF/HF au décours immédiat de l'orthostatisme est observée dans le groupe positif [de 2,7 (1,5) à 2,4 (1,2)] pour le test d'inclinaison, comparé au groupe négatif [de 2,8 (1,5) à 3,1 (1,7)],  $P= 0,02$  [Kouakam C et al, 1999].

## **CHAPITRE II**

**ANALYSE TEMPORELLE DE LA VARIABILITE DU RYTHME CARDIAQUE  
COMME FACTEUR DE RISQUE DU SYNDROME DE STRESS POST-  
TRAUMATIQUE CHEZ DES VICTIMES D'ACCIDENTS DE LA VOIE PUBLIQUE**

## 1. Introduction

Généralisant un grand nombre de blessés, les Accidents de la Voie Publiques (AVP) posent un réel problème de Santé Publique. Les victimes nécessitent le déploiement de moyens pré-hospitaliers et hospitaliers importants au décours de l'accident. Les hospitalisations sont fréquentes et peuvent être prolongées dans le temps, le recours aux soins de rééducation et de réadaptation est également fréquent. Enfin, les sujets concernés sont susceptibles de présenter des séquelles et un handicap considérable, qui posent à leur tour le problème d'un coût socio-économique non négligeable.

Les séquelles physiques post-AVP sont maintenant bien connues. Les AVP sont aussi à l'origine de modifications profondes de la personnalité aboutissant à des désordres psychopathologiques, aigus et/ou chroniques, dont certains génèrent un authentique handicap. Les AVP sont ainsi probablement l'événement traumatique le plus commun précipitant le Syndrome de Stress Post-Traumatique (post-traumatic stress disorder, PTSD) dans les pays industriels, tant chez l'adulte que chez l'enfant. La prévalence de l'apparition d'un PTSD dans les mois suivant un accident de la route est comprise entre 20 et 40% chez les conducteurs et les passagers [Blanchard EB, 2002; Bryant RA, 2000].

Le PTSD est un trouble anxieux psychotraumatique dont l'intensité et le retentissement fonctionnel sont variables, allant jusqu'au handicap, qui est souvent sérieux [Blanchard EB, 2002; Harvey AG, 1999]. Les victimes ont souvent des phénomènes de reviviscences diurnes et nocturnes (la scène traumatique est revécue sans cesse), avec fréquemment des cauchemars, une insomnie tenace. Elles présentent également une hypertonie neurovégétative avec des sueurs, une tachycardie et surtout des réactions caractéristiques de sursaut au moindre imprévu. Les troubles s'accompagnent enfin de comportements d'évitement extrêmement fréquents : peur ou impossibilité de reprendre le volant, évitement de tous les déplacements, etc... Ces conduites d'évitement génèrent à leur tour un handicap évident sur le plan social, relationnel et professionnel. Enfin, le traumatisme psychique contemporain de l'AVP peut être à l'origine de modifications profondes de la personnalité : existence centrée sur l'AVP (avant l'accident et après l'accident), impression d'incommunicabilité des sentiments vécus, repli affectif, désinvestissement des objets de plaisir antérieurs, professionnels voire conjugaux. Certains patients ayant subi ce traumatisme qui a changé leur vie, ne parlent pas de leur expérience vécue « d'avoir eu l'impression de frôler la mort » et pensent que l'autre ne peut pas comprendre. Enfin, le PTSD peut être à l'origine de modifications profondes de la personnalité aboutissant à des séquelles sérieuses pour la victime mais aussi à un impact réel sur la société. A l'évidence, le repérage de facteurs prédictifs constitue un moyen substantiel d'identifier les sujets ayant

survécu à un AVP qui sont à haut risque de développer un PTSD à court ou à long terme. Cette détection permettrait une prévention ainsi qu'une prise en charge précoce de ces individus, afin de réduire la fréquence et l'intensité de symptômes du PTSD.

Au regard des nombreuses études portant sur le devenir des sujets psychotraumatisés, plusieurs facteurs prédisposant à la survenue d'un PTSD ont été identifiés [Blanchard EB et al, 2002; Harvey AG, 1999]. La plupart de ces facteurs est d'ordre clinique et se montre peu spécifique et peu sensible, en outre ils nécessitent beaucoup de temps de mesure. Citons les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux au moment du traumatisme, les antécédents de trouble mental sur l'Axe I du DSM IV et les antécédents de PTSD.

Le modèle du conditionnement de la peur propose que le traumatisme psychique contemporain d'un AVP provoque une activation noradrénergique à la phase aiguë. Cela conduit à un conditionnement de la peur et à une consolidation des souvenirs traumatiques qui contribuent à la pathogenèse du PTSD. Selon ce modèle, l'intensité et la prolongation de l'hyper-activation adrénérgique centrale après un traumatisme psychique (réaction biologique au stress traumatique) prédisposeraient à l'éclosion de troubles psychiques plus durables, du moins sur le plan théorique [Pittman RK, 1989 et 2000]. Cependant, il s'avère difficile en recherche clinique de vérifier cette hypothèse (difficultés à objectiver le phénomène par des mesures biologiques). Les études évaluant le taux de cortisol sanguin et urinaire dans les heures suivants le traumatisme ont montré une bonne corrélation entre ce taux et le risque de survenue de PTSD, en revanche ces tests se révèlent peu généralisables en pratique quotidienne [Yehuda R, 1998].

Une étude innovante a permis d'évaluer l'effet de l'administration de propanolol chez des survivants d'un traumatisme dans les premières heures suivant l'exposition au traumatisme. Cette étude a révélé que l'administration précoce de propanolol a conduit à la diminution des réponses de peur conditionnée lors de tests effectués 3 mois plus tard [Pitman RK et al, 2002]. De même, une étude ultérieure a rapporté que le propanolol administré juste après l'exposition au traumatisme aboutit à la réduction de la sévérité du PTSD évalué 3 mois plus tard [Vaiva G et al, 2003]. Bien que ces données soient considérées comme préliminaires à ce stade, elles indiquent des moyens pharmacologiques potentiellement intéressants pour limiter les réactions biologiques initiales qui peuvent contribuer au développement du PTSD.

### 1.1. Lien entre la fréquence cardiaque et le PTSD

Des études ont montré que des sujets atteints de PTSD présentaient une FC au repos plus élevée que les sujets exposés au traumatisme psychique mais indemnes de PTSD et plus élevée que ceux non exposés au traumatisme (figure 19). Cette constatation a été confirmée par une méta-analyse qui a souligné l'association positive entre la FC au repos et le PTSD [Buckley TC et Kaloupek DG, 2001].

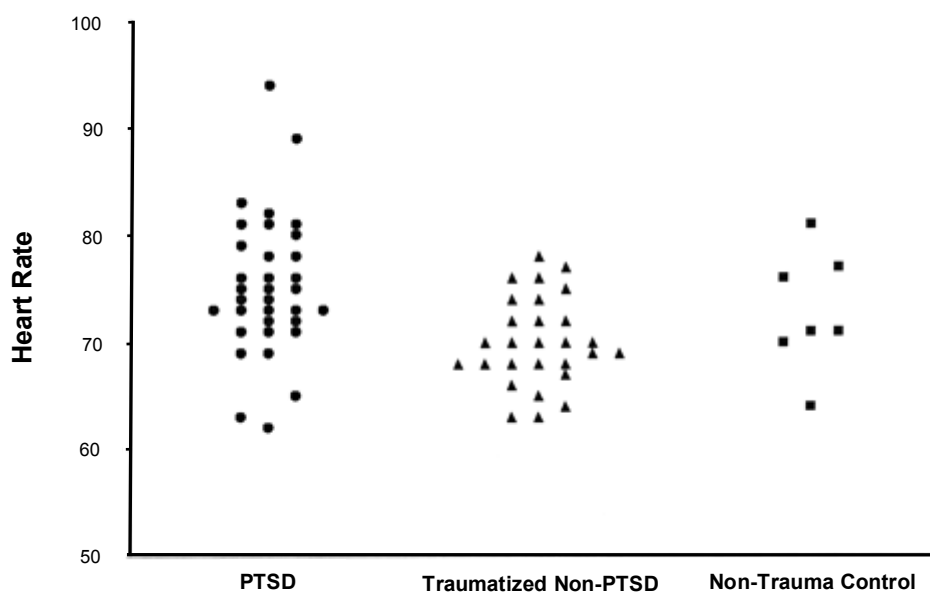


Figure 19 : FC en fonction du diagnostic d'un PTSD « étude de méta-analyse » [Buckley TC et Kaloupek DG, 2001].

Il y a une attention croissante sur les facteurs qui interviennent dans la période initiale après un traumatisme. Ces facteurs pourraient permettre de déterminer les personnes à haut risque de développer un PTSD par la suite. Par exemple, le système nerveux autonome (SNA) joue un rôle important dans la régulation d'émotions. L'élévation de la FC au repos dans la phase initiale post-traumatisme constitue la caractéristique la plus évidente liée au SNA dans le PTSD. Elle reflèterait l'intensité de la réponse noradrénergique et représenterait un marqueur initial pour identifier les sujets à risque de développement d'un PTSD. Ceci a suscité l'intérêt de la mesure de la FC dans la semaine suivant l'AVP, en tant que facteur prédictif d'un développement ultérieur du PTSD. Par conséquent, plusieurs études ont investigué cette hypothèse, avec des résultats discordants [Bryant RA, 2006].

L'évaluation de la FC au repos à la phase aiguë post-traumatique, comme marqueur de risque du PTSD, a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Dans une première étude, la FC initiale a été évaluée chez 86 survivants d'un traumatisme dans le service des urgences, et réévaluée chez ces patients 1 semaine, 1 mois et 4 mois après leur admission [Shalev AY et al, 1998]. Cette étude a rapporté que les sujets présentant un PTSD diagnostiqué au 4<sup>ème</sup> mois avaient une FC plus élevée à 1 semaine et à 1 mois (respectivement 95,5 bpm vs 83,3 bpm et 77,8 bpm vs 73,0 bpm) que ceux n'ayant pas développé de PTSD.

Dans une étude similaire, le trouble de stress aigu (acute stress disorder ou ASD) et la FC ont été évalués chez 146 patients admis à l'hôpital après un accident traumatique, dans un délai moyen de 6,9 jours après le traumatisme [Bryant RA et al, 2000]. Les patients manifestant au 6<sup>ème</sup> mois les symptômes du PTSD présentaient une FC initiale significativement plus élevée que ceux sans PTSD (82,0 bpm versus 76,3 bpm). De plus, les patients ayant un ASD sub-syndromique (sans symptômes de dissociation) présentaient une FC plus élevée que ceux ayant un ASD ou sans ASD (85,6 bpm vs 77,1, 76,1 bpm respectivement). Ces résultats signifient qu'une dissociation à la phase aiguë du traumatisme psychique, qui présente un facteur de risque de survenue de PTSD, n'est pas associée à une élévation de la FC.

Dans l'étude de Zatzick DF et al menée chez 161 patients blessés physiquement et hospitalisés dans un service d'urgences, la FC a été évaluée afin d'étudier son intérêt dans le dépistage du PTSD. Chez ces patients le PTSD a été évalué à 1 mois, entre 4 et 6 mois, et à 12 mois en post-traumatisme. En choisissant un seuil supérieur ou égal à 95 bpm pour la FC, cette étude a révélé que les patients ayant atteints ce seuil ont montré une incidence plus élevée du PTSD à chacune des étapes du suivi que ceux ayant une FC inférieure à ce seuil. L'analyse de la régression a également montré que ce seuil de FC a prédit de manière significative le PTSD à 4-6 mois et à 12 mois, indépendamment de la sévérité du traumatisme, des caractéristiques cliniques et démographiques des patients. Cependant, ce seuil de FC ( $\geq 95$  bpm) présentait seulement une sensibilité de 65% et une spécificité de 63% pour prédire le PTSD à 4-6 mois, et une sensibilité de 60% et une spécificité de 49% à 12 mois.

Une étude suisse a évalué la FC à l'admission aux urgences et durant l'hospitalisation chez 255 victimes d'une blessure traumatique qui ont été ensuite évaluées pour le PTSD à 1, 4, 6 et 12 mois post-traumatisme [Schnyder U ; Moergeli H, 2004]. Les résultats ont conclu à l'absence de différence significative entre les patients ayant manifesté un PTSD et ceux sans PTSD. Cette étude a révélé que les sujets avec une FC supérieure à 85 bpm ont

manifesté des symptômes de PTSD marginalement plus élevés ( $P = 0,08$ ) que ceux sans PTSD.

Pour comparer différents types de traumatismes, la FC a été évaluée à l'admission aux urgences chez 354 survivants d'un AVP et 39 survivants d'attaques terroristes [Shalev AY, Freedman S, 2005]. Le statut de PTSD a été évalué à 1 semaine et à 4 mois post-traumatisme. Les attaques terroristes ont engendré des taux plus élevés de PTSD à 4 mois que les AVP (38% contre 19%). Bien que la FC n'ait pas été différente entre les sujets ayant développé un PTSD et ceux sans PTSD, une FC élevée a contribué de manière significative dans le modèle de régression hiérarchique prédisant le PTSD à 4 mois (ratio de vraisemblance: 1,29). Il est intéressant de noter que les survivants des attaques terroristes ont présenté une FC plus élevée, indépendamment du développement du PTSD, que ceux qui ont survécu à un AVP.

Une étude portant sur 190 enfants et adolescents, âgés de 8 à 17 ans, ayant été hospitalisés suite à un AVP, a évalué la FC à l'admission aux urgences et la survenue du PTSD à 6 mois [Kassam-Adams N et al, 2005]. Les enfants qui ont développé un PTSD typique ou un PTSD sub-syndromique présentaient une FC plus élevée que ceux qui n'ont pas développé de PTSD (109,6 bpm comparativement à 99,7 bpm) (figure 20). Afin de tenir compte de l'âge, cette étude a calculé les Z- scores pour analyser la différence entre la FC selon l'âge. Les sujets ayant une FC équivalente de 2 écart-types au dessus la norme pour l'âge ont été plus susceptibles de développer un PTSD, même après ajustement sur l'âge, le sexe et la sévérité du traumatisme (ratio de vraisemblance = 2,4).

Ces résultats sont en conformité avec l'étude de Bryant RA et al, menée chez des enfants de 7 à 12 ans ayant survécu à un AVP [Bryant RA et al, 2007]. Ils ont montré que les enfants présentant les symptômes du PTSD à 6 mois avaient une FC à la phase aiguë de l'AVP supérieure à ceux sans PTSD.

De même, 62 enfants ayant subi un traumatisme psychique et 62 enfants témoins, âgés de 20 mois à 6 ans, ont été évalués pour le PTSD et l'ASR. Les enfants ayant subi un traumatisme, atteints de PTSD ou non, ont manifesté une diminution plus importante des intervalle R-R du rythme cardiaque en réponse à un stimulus traumatisant que les enfants non traumatisés ( $p < 0,0167$ ). Cependant, il n'y avait pas d'effet principal sur le changement de l'ASR [Scheeringa MS et al, 2004].

D'autres études ont rapporté des résultats négatifs de l'utilisation de la FC comme marqueur du risque de survenue du PTSD au décours d'un AVP. Parmi elles, une étude s'est

intéressée à 76 survivants d'AVP qui ont été évalués 13 mois après le traumatisme pour le diagnostic d'un PTSD. La FC a été mesurée après l'AVP dans les service d'urgences dans lesquels les patients ont été hospitalisés [Blanchard EB et al, 2002]. Cet échantillon de patients a été obtenu grâce à une annonce via les médias pour recruter des victimes d'AVP en demande d'une prise en charge psychiatrique. Les auteurs ont rapporté un taux de prévalence du PTSD de 67%, ce qui est environ 3 à 4 fois plus élevé que les taux rapportés dans la littérature. Contrairement aux études précédentes, cette étude a rapporté que les patients ayant développé un PTSD ont présenté une FC inférieure à ceux qui n'ont pas développé de PTSD (83,4 bpm versus 89,5 bpm). Ces données doivent être interprétées avec prudence, parce qu'elles sont tirées d'un échantillon hautement sélectionné (biais de sélection) qui implique un taux de prévalence de PTSD tout à fait inhabituel.

Dans une autre étude, la FC a été mesurée chez 65 patients ayant subi une blessure traumatique au cours du transport médical d'urgence, à l'admission à l'hôpital, après l'admission et le jour de la sortie de l'hôpital [Buckley B et al, 2004]. Aucune relation entre la FC et le développement du PTSD n'a été mise en évidence. Le modèle linéaire hiérarchique a indiqué que les valeurs de FC n'étaient pas corrélées avec le PTSD à 1 mois. De même, dans une autre étude où la FC a été évaluée dans le service d'urgences chez 50 survivants d'un AVP qui ont été suivis sur une période de 6 mois après l'accident [Kuhn E et al, 2006]; il s'est avéré que la FC initiale a prédit la gravité des symptômes du PTSD à 6 mois mais pas à 1 mois ni à 3 mois.

En effet, la FC ne peut pas être considérée comme un facteur prédictif de PTSD que si ce marqueur présente une sensibilité et une spécificité suffisantes. Les études qui ont tenté de déterminer un seuil de FC pour prédire le PTSD ont abouti à des résultats médiocres. Zatzick et ses collègues ont constaté qu'un seuil de FC supérieur ou égal à 95 bpm a donné des niveaux de sensibilité de 65% et de spécificité de 63%. En utilisant le même seuil, Bryant et ses collègues ont trouvé une faible sensibilité (29%) mais une bonne spécificité (88%). En outre, l'élaboration d'un seuil approprié de FC suppose qu'il y ait une standardisation entre les différents types de traumatismes. Une étude a montré que les survivants d'attaques terroristes ont présenté une FC supérieure à ceux qui ont subi un AVP [Shalev AY, Freedman S, 2005]. Cette constatation suggère que l'élévation de la FC reflète l'ampleur d'une réponse inconditionnée plutôt que celle d'une réponse conditionnée. Pour cela la FC ne fournit pas un niveau adéquat de prédiction du PTSD chez les sujets psycho-traumatisés.



Plus récemment, 119 survivants d'un AVP et physiquement blessés ont été inclus dans une étude de cohorte prospective [Coronas R, et al, 2011]. La FC a été évaluée durant le transport ambulancier (T1) et à l'admission à l'hôpital (T2). Les patients ont été évalués pour le PTSD à 1 mois et à 4 mois après l'AVP. Un PTSD a été diagnostiqué chez 54 patients à 1 mois (45,4%) et chez 39 patients à 4 mois (32,8%). En analyse multivariée, la FC mesurée soit à T1 soit à T2 a prédit le PTSD évalué à 1 mois (OR = 1.156, 95% intervalle de confiance (CI) = [1,094; 1,221],  $p < 0,0001$ ). Mais seule la FC à T1 a prédit le PTSD à 4 mois (OR = 1.059, 95% CI = [1,013; 1,108],  $p = 0,012$ ). L'aire sous la courbe de la FC à T1 pour discriminer le PTSD à 4 mois correspondait à 0,786 (CI 95% = [0,699; 0,873]). Un seuil de 84 bpm a prouvé une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 75,0% pour le PTSD à 4 mois. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient de 51,28% et 82,61% respectivement.

En résumé, alors que de nombreuses études ont indiqué qu'une FC élevée à la phase initiale post-AVP est associée à la survenue d'un PTSD ultérieur (figure 20) [Bryant RA et al, 2008; Zatzick DF et al, 2005; Kassam-Adams N et al, 2005], d'autres études n'ont pas trouvé une telle association [Buckley B et al, 2004; Kuhn E et al, 2006]. En outre, une corrélation négative entre la FC initiale et le PTSD à distance du traumatisme a été rapportée [Blanchard EB et al, 2002], mais l'étude comportait plusieurs limites méthodologiques (travail rétrospectif, échantillon non représentatif). Il convient de noter que les grandes études qui tendent à confirmer l'association entre FC élevée et développement de PTSD montrent beaucoup de variabilité dans les niveaux de FC initiale et les conditions de mesure sont vraisemblablement déterminées. De plus, une étude récente portant sur un effectif important a conclu que la FC initiale était un facteur prédictif faible et non indépendant du PTSD, mais la prévalence du PTSD dans cette étude était faible [Kraemer B et al, 2008]. Plus récemment, une grande étude a rapporté que seulement la FC mesurée directement lors du transport ambulancier a prédit le PTSD à 4 mois [Coronas R et al, 2011]. Compte tenu de ces résultats discordants, la FC en phase aiguë de l'AVP ne peut pas être utilisée pour identifier précisément les sujets qui sont à haut risque de PTSD.

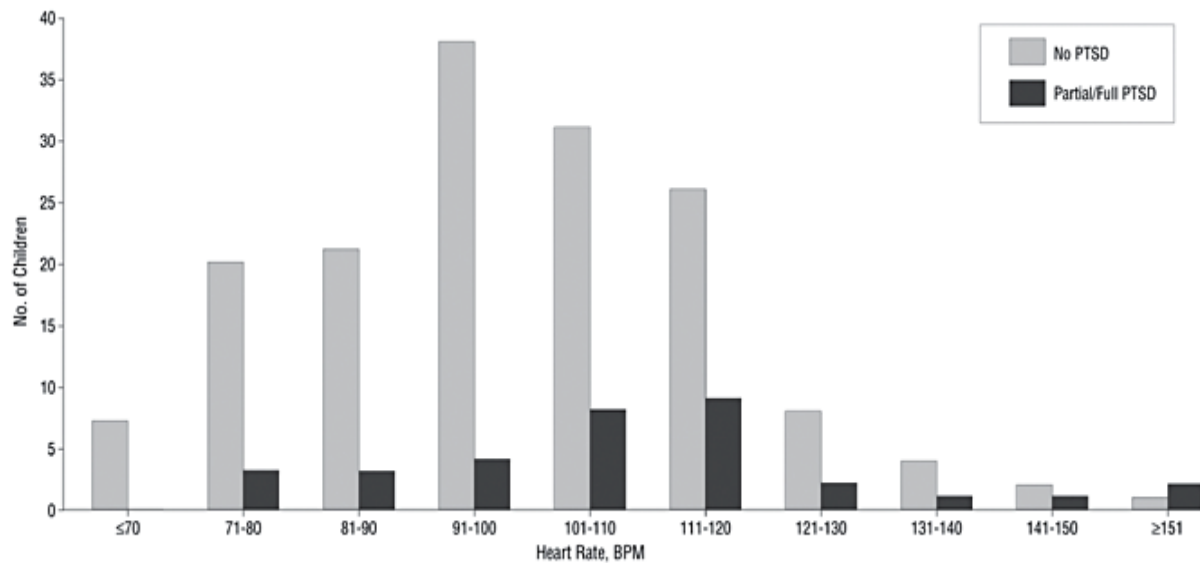


Figure 20 : distribution de la FC évaluée au service d'urgence en fonction de la survenue du PTSD pendant la période de suivi. BPM, battements par minute [Kassam-Adams N et al, 2005].

## 1.2. Lien entre l'HRV et le PTSD

Le stress traumatique induit au moment d'un AVP provoque un état d'hyperadrénergic et une modification de la balance sympathovagale du SNA. La mesure de l'HRV en tant que « biomarqueur du SNA » apparaît être un moyen d'évaluation physiologique plus fiable que la simple mesure de la FC dans un contexte de PTSD. Les fluctuations de la FC fournissent une « carte dynamique » de l'interaction entre les deux branches du SNA (sympathique et parasympathique). Alors que l'élévation de la FC reflète habituellement l'hyperstimulation sympathique, l'analyse de l'HRV témoigne quantitativement de l'influence relative et de l'interaction des deux branches du SNA sur la FC. Par ailleurs, il a été précédemment rapporté que le changement du fonctionnement du SNA avec une activité sympathique élevée et / ou une activité vagale réduite se traduit par une faible HRV. Cette modification du fonctionnement du SNA a été retrouvée dans plusieurs troubles psychiatriques comme la dépression [Kemp AH et al, 2010], l'anxiété [Miu AC et al, 2009], et l'insomnie [Bonnet MH et Arand DL, 1998], comorbidités accompagnant fréquemment le PTSD.

En ce qui concerne la dépression, une corrélation négative significative a été mise en évidence entre la sévérité des symptômes dépressifs et les indices vagues de l'HRV (mesurés au cours d'une période de 5 minutes de repos) chez des patients souffrant de dépression majeure [Agelink MW et al, 2002].

La dépression est d'ailleurs fréquente et représente un facteur de risque de mortalité cardiaque chez les patients coronariens. La plupart des études menées chez des patients ayant une maladie coronaire stable ou non, a montré une diminution significative de l'HRV chez les patients déprimés comparés aux patients non déprimés [Carney RM et Freedland KE, 2009].

De plus, une récente étude ayant évalué l'impact de la prise en charge de la dépression sur les paramètres de l'HRV, a montré une désynchronisation des rythmes circadiens (cycle jour - nuit) des paramètres de l'HRV ainsi qu'une augmentation de la puissance des BF au détriment de la puissance des HF avant traitement. En traitant les patients, la réduction des symptômes dépressifs a été suivie d'une resynchronisation des rythmes circadiens, avec une augmentation de la puissance des HF et une réduction de la puissance des BF [Andruskevicius S, 2009]. Ces résultats suggèrent que la perturbation de l'HRV peut rendre compte d'une morbi-mortalité cardiaque élevée chez les patients déprimés.

La relation entre PTSD et indices de l'HRV a fait l'objet de plusieurs études cliniques. La revue de la littérature indique une association entre le PTSD et faible HRV, soit au repos soit lors de protocoles de provocation des symptômes. La faible HRV suggère une augmentation de l'activité sympathique et une diminution du tonus parasympathique. Dans une étude portant sur 14 patients atteints de PTSD, l'analyse de l'HRV a été réalisée sur des enregistrements ECG au repos (repos 1), après provocation d'un stress psychologique (rappel du traumatisme impliqué dans le PTSD) et à nouveau au repos (repos 2) [Cohen H et al, 2000]. Les sujets témoins (sujets sains) ont été invités à se rappeler d'un événement de vie stressant pendant le rappel. Alors que les patients atteints de PTSD ont montré une FC élevée et une puissance spectrale des BF plus basse au repos, ils n'ont pas pu répondre au rappel du traumatisme comme les sujets témoins par une augmentation de la FC et de la composante des BF de l'HRV. Ces résultats sont en accord avec une autre étude suggérant que les patients ayant un PTSD éprouvent un état d'hyperactivité maximale du SNA au repos, et qu'ils ne sont pas capables de mobiliser des réponses sympathiques (une réaction de stress) suite à la survenue du traumatisme, contrairement aux sujets témoins [Cohen H et al, 1997; Cohen H et al, 1998].

L'arythmie sinusale respiratoire (ASR) est un bon reflet de l'activité vagale. Elle est associée au PTSD mais aussi à l'intensité du PTSD, indiquant l'implication du système parasympathique dans le PTSD. Certaines études ont rapporté une ASR plus faible au repos

chez les sujets atteints de PTSD comparés aux sujet témoins [Cohen H et al, 1997; Blechert J et al, 2007].

Cependant, autres études n'ont trouvé aucune différence de l'HRV au repos, y compris de l'ASR chez les sujets ayant un PTSD, mais ont montré que l'ASR a diminuait significativement suite à la provocation du stress. Dans une étude qui a concerné 14 sujets ayant un PTSD et 15 sujets ayant subis un traumatisme psychique mais indemnes de PTSD, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes en terme de l'HRV au repos, y compris pour l'ASR. Cependant, seuls les sujets indemnes de PTSD ont montré une augmentation significative de l'ASR au cours d'une tâche arithmétique de 3,5 minutes [Sahar T et al, 2001]. Cela témoigne d'une diminution de la modulation vagale cardiaque chez les patients atteints de PTSD.

De même, dans une autre étude, l'ASR au repos a été examinée chez 77 anciens combattants américains, dont 40 ont répondu aux critères de PTSD. Cette étude n'a rapporté aucune différence de l'ASR au repos chez les survivants avec ou sans PTSD [Woodward SH et al, 2004]. Malheureusement, cette étude n'a pas examiné l'ASR par provocation à l'aide des stimuli traumatisants.

Une autre étude a trouvé non seulement une diminution de l'ASR suite au rappel du traumatisme, mais aussi une association entre le faible niveau d'ASR au repos et la persistance d'un état d'excitation dans le PTSD. Ces résultats ont conduit à conclure que l'altération du tonus vagal contribue à l'excitation et au déficit de capacité à réguler les émotions liées au PTSD [Sack M et al, 2004].

Ces résultats concordent avec ceux d'une étude, menée chez 59 patients atteints du PTSD, qui offre des preuves préliminaires de l'influence du tonus parasympathique sur la FC de base dans le PTSD, indépendamment de l'activité sympathique. Les résultats montrèrent une FC de 80,5 bpm dans le tertile le plus bas d'ASR, correspondant à la FC documentée dans le PTSD dans les études précédentes, alors que les FC dans le tertile moyen et le tertile le plus élevé correspondent respectivement aux sujets ayant subi un traumatisme indemnes de PTSD et aux sujets témoins (figure 21) [Hopper JW et al, 2006].

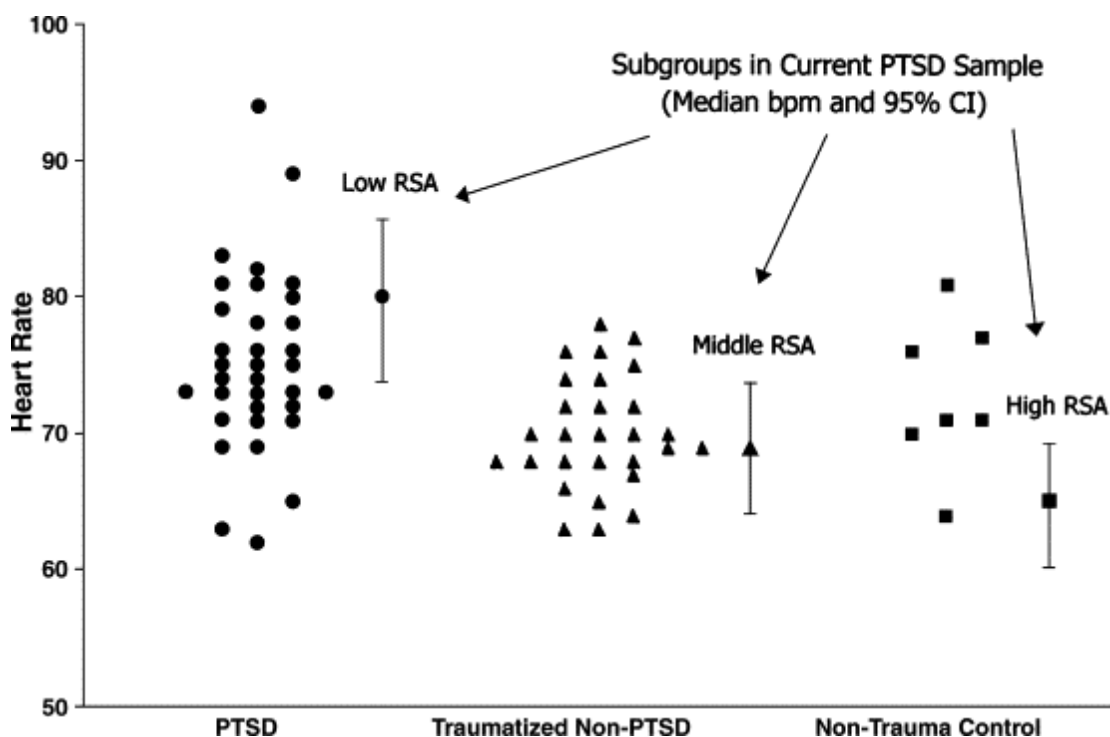


Figure 21 : tertiles d’ASR et les FC correspondant déjà documentées dans la littérature en fonction de diagnostic du PTSD [Hopper JW et al, 2006].

Une étude récente portant sur des femmes atteintes de PTSD s’est intéressée à l’HRV au cours d’une période de repos suivie par une période de 2 à 4 minutes de tests de discours. Les patientes qui présentaient un PTSD ont montré une réduction significative de la puissance des HF de l’HRV au cours des deux tests (rappel du traumatisme et calcul mental) comparées aux témoins. Ce résultat souligne l’implication du système parasympathique dans le PTSD, en suggérant une diminution de sa contribution au cours des tests de stress [Keary TA et al, 2009].

Les discordances des différentes études concernant l’ASR au repos dans le PTSD peut être expliquée à l’aide de deux études ayant investigué les patients en fonction de la sévérité de leur PTSD. Ces études ont classé les patients ayant un PTSD en fonction des valeurs de l’HRV. Seuls les patients ayant les plus faibles indices d’HRV ont montré une élévation de la FC [Hopper JW et al, 2006] ainsi qu’une excitabilité plus importante de la FC [Sack M et al, 2004]. Ces résultats suggèrent l’importance des modifications de fonctionnement du SNA qui pourraient certes influencer la FC mais aussi être en relation avec la survenue du PTSD.

Des études pilotes réalisées chez des patients présentant un PTSD ont consisté à tenter d'accroître l'HRV par différentes pratiques psychothérapeutiques ou par l'administration d'un médicament. L'intervention dans ces études était variable, certaines études ayant utilisé une thérapie par « hatha yoga » [van der Kolk BA 2006], d'autres un traitement par fluoxétine [Cohen H et al, 2000], une désensibilisation et une reprogrammation par des mouvements oculaires [Sack M et al 2004], ou encore une thérapie cognitivo-comportementale [Nishith P et al, 2003]. Ces études ont montré que l'augmentation provoquée de l'HRV était associée à l'amélioration des symptômes du PTSD.

Le biofeedback de l'ASR consiste en une respiration lente, régulière et guidée, se situant aux alentours de six cycles respiratoires par minute chez l'adulte. Le biofeedback de l'ASR produit « l'effet Vaschillo » consistant à mettre en résonance les variations dues à la respiration (HF) avec les variations dues à l'activité baroréflexe (BF) [Lehrer PM et Vaschillo E et al, 2000]. La résonance correspond donc à la façon par laquelle le sujet, au moyen du couplage du biofeedback et de la respiration profonde et régulière, accroît les fluctuations de son rythme cardiaque et de son ASR grâce à un meilleur équilibre entre le système sympathique et parasympathique, ce qui conduit à l'augmentation de l'ensemble de l'HRV. [Lehrer PM, 2003].

Une preuve dans la littérature indique que le biofeedback de l'ASR facilite à la fois l'augmentation de l'HRV et la diminution des symptômes de la dépression [Karavidas MK et al, 2007]. Récemment, l'efficacité du biofeedback de l'ASR dans le traitement des symptômes du PTSD et ses effets sur l'HRV ont été étudiés dans une étude pilote contrôlée portant sur 38 sujets atteints de PTSD. Cette étude a rapporté que la prise en charge du stress par le biofeedback de l'ASR, en augmentant la puissance des HF de l'HRV, était significativement associée à la réduction des symptômes liés au PTSD. Ces résultats fournissent une preuve préliminaire de l'efficacité du biofeedback de l'ASR dans l'amélioration de la santé physiologique et psychologique des patients atteints de PTSD [Zucker TL et al, 2009].

L'identification précoce des facteurs de risque est nécessaire pour assurer une prévention et une intervention efficace chez les sujets prédisposés au PTSD suite à un AVP. Les sujets atteints de PTSD peuvent présenter des réponses exagérées au stress liées à une hyperstimulation du système sympathique, accompagné d'une dépression du tonus système parasympathique en raison de l'action réciproque de ces deux branches du SNA [Lanius RA et al, 2006].

En résumé, une association significative a été mise en évidence entre un faible niveau d'HRV et le PTSD. Toutefois, le mécanisme sous-tendant l'association entre PTSD et diminution de l'activité vagale ne peut pas être spécifié à partir des données des études publiées. Relativement peu d'études se sont intéressées à l'implication du SNA, notamment de sa branche parasympathique, dans le fonctionnement cardiovasculaire chez les sujets atteints de PTSD. Il est plausible que le PTSD exerce un effet physiopathologique sur le système parasympathique. A l'inverse, il est aussi possible qu'une diminution de base de l'HRV (notamment des HF) puisse être un facteur de risque de développement d'un PTSD, et que cette altération soit préexistante. Les pathologies liées à un AVP représentent l'un des champs des neurosciences particulièrement intéressant dans lequel la perturbation du SNA semble jouer un rôle important et nécessite des recherches plus approfondies.

## **2. Rationnel de notre étude**

Les données actuelles montrent que la FC à la phase initiale d'un AVP ne peut pas être utilisée en tant que facteur prédictif du développement ultérieur de PTSD étant donné le manque de sensibilité et de spécificité de la méthode. Les essais cliniques ont montré une association entre PTSD et faible niveau d'HRV soit au repos, soit à la suite d'une provocation d'un stress mental.

L'étude de l'association entre HRV mesurée en domaine du temps et survenue d'un PTSD à court et à long terme n'est pas encore démontrée chez les sujets ayant subi un AVP. Le but de notre travail a été de rechercher si l'étude de l'HRV au décours d'un AVP peut apporter un bénéfice sur l'identification précoce des sujets ayant un risque accru de développement d'un PTSD.

La question posée est la suivante : L'étude de l'HRV en tant que facteur prédictif peut-elle être retenue pour identifier une population de victimes à risque de PTSD, et qui pourraient alors bénéficier d'une prise en charge psychologique ou psychiatrique spécifique à titre de prévention primaire.

Pour tester cette hypothèse, nous avons mesuré les paramètres temporels de l'HRV au décours immédiat d'un AVP dans un sous-groupe de survivants participant à un vaste projet dont le but était d'évaluer les taux plasmatiques post-traumatiques d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) comme facteur prédictif de PTSD aigu [Vaiva G et al, 2004]. Nous avons suivi les patients pour dépister un PTSD à court et à long terme (2 et 6 mois) après l'AVP.

### 3. Plan expérimental

C'est une étude prospective, multicentrique, longitudinale, sans bénéfice direct pour les patients, d'une durée totale de 6 mois de participation pour les sujets et de 5 ans pour les inclusions.

### 4. Objectifs

L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'intérêt de l'étude de l'HRV dans la prédiction de survenue des troubles psychopathologiques à court et long terme à la suite d'un AVP.

### 5. Sujets et méthodes

#### 5.1. Sujets

L'étude a intéressé des sujets victimes d'un accident de la route, blessés physiquement et orientés vers un service de traumatologie. Ce critère global est un indice indirect de la sévérité de l'accident, du moins quant au retentissement du traumatisme sur l'individu. Le recrutement des participants a été mené à partir des services de traumatologie du CHRU de Lille et du CH de Douai par les investigateurs. L'étude a reçu l'approbation du comité régional d'éthique (CPP 02/30). L'évaluation psychopathologique a été réalisée à 2 et à 6 mois après l'accident.

##### 5.1.1. Critères d'inclusion

- Hommes ou femmes, âgés de plus de 18 ans.
- Victimes d'un accident de la route.
- Hospitalisés dans un service de Traumatologie pendant une durée d'au moins 72 heures.
- Répondant au critère A1 et A2 du DSM IV pour le PTSD : « réaction immédiate de peur intense, d'impuissance ou d'horreur... », tel que mesuré par la PDI [Brunet A et al, 2001].
- Pouvant être joint par téléphone.
- Donnant leur consentement éclairé, daté et signé, à un recontact à distance de l'accident.

##### 5.1.2. Critères de non inclusion

- Patients présentant un traumatisme crânien avec perte de connaissance initiale.



- Patient présentant une pathologie cérébrale organique.
- Patient bénéficiant d'un traitement médicamenteux par benzodiazépine au long cours ou anti-convulsivants.
- Patient présentant un abus d'alcool au moment de l'accident (défini selon le MINI DSM-IV).
- Patient présentant un tableau de déficit ou de détérioration des fonctions intellectuelles supérieures.
- Patient sans domicile fixe.
- Refus ou impossibilité de donner un consentement éclairé.
- Patient incapable majeur, sous tutelle, sous protection judiciaire.

### **5.1.3. Critères d'exclusion spécifiques pour l'exploitation des mesures de l'HRV**

- Traitement avec des médicaments affectant le SNA central ou périphérique (psychotropes [hypnotiques et les anxiolytiques], médicaments antihypertenseurs [y compris les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques]).
- Maladies connues pour être associées à une réduction de l'HRV (par exemple, maladies cardiaques, AVC, diabète ou neuropathie alcoolique).
- Difficulté d'installation du dispositif de l'Holter sur la paroi thoracique antérieure.

## **5.2. Outils d'évaluation**

### **5.2.1. Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV**

Une version modifiée de la CAPS à compléter par téléphone a été utilisée [Blake DD et al, 1995; Aziz MA et Kenford S, 2004]. La CAPS est largement considérée comme le «gold standard» de l'évaluation du PTSD. Il s'agit d'une échelle de 30 items, qui évalue la fréquence et l'intensité des symptômes du PTSD selon les critères du DSM-IV. Il y a 3 sous-échelles : une sous-échelle d'intrusion, une sous-échelle d'hyper-éveil neurovégétatif et une sous-échelle d'évitement. La fiabilité inter-juges est de 0,92, et l'alpha de Cronbach's est de 0,87 [Weathers PJ et al, 1992]. En plus, il y a d'autres items pour évaluer le fonctionnement social et professionnel, la sévérité globale des symptômes de PTSD, et la validité de la réponse.

### **5.2.2. Peritraumatic Distress Inventory**

La PDI évalue les réactions émotionnelles d'un sujet, au moment de l'évènement traumatique ou immédiatement après. Chacun des 20 items est coté de 0 à 4. Le score total et le score moyen sur les 20 items sont utilisés. L'échelle fait preuve d'un alpha de Cronbach

de 0.80 [Brunet A et al, 2001] et comporte 3 facteurs principaux : émotions négatives, perception d'une menace pour sa vie et atteinte cognitive. Cette échelle a été évaluée pour déterminer si les sujets remplissaient les critères d'inclusion des A1 et A2 du DSM IV pour le PTSD.

### **5.2.3. Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire**

La PDEQ [Marmar CR et al, 1997] est une échelle à 10 items, utilisée pour évaluer rétrospectivement les éléments dissociatifs de la conscience au moment du traumatisme et dans les minutes suivantes. Les victimes cotent les items de cet auto-questionnaire de 1 à 5 en fonction de la présence ou non d'une dimension (déréalisation, amnésie, trouble de l'image du corps, etc.) et de son intensité. Les scores à la PDEQ sont stables dans le temps. La corrélation item-échelle s'échelonne de 0,41 à 0,56, et la consistance interne est de 0,80. Nous avons utilisé également le PDEQ 7 jours après l'événement traumatogène afin d'évaluer la durée des symptômes de la dissociation péritraumatique.

### **5.2.4. Injury severity score**

L'ISS [Smith T, 1990] est le calcul du score de gravité de la lésion provoquée par le traumatisme.

### **5.2.5. Mini International Neuropsychiatric Interview**

Le M.I.N.I pour le DSM IV est un questionnaire de dépistage des troubles mentaux. Il constitue une évaluation de la psychopathologie générale actuelle et ancienne du patient [Lecrubier Y et al, 1997].

## **5.3. Méthode de mesure de l'HRV**

L'étude de l'HRV a été réalisée grâce à la pose au 2<sup>ième</sup> jour de l'AVP d'un appareil Holter ECG de 24 heures, en utilisant 2 canaux ELA Medical Record<sup>TM</sup>. L'HRV a été analysée par la méthode temporelle.

Une partie substantielle des mesures de l'HRV à long terme est attribuée à des différences jour-nuit (rythme circadien). Ainsi, les enregistrements Holter devraient contenir au moins 18 heures de données d'ECG analysables enregistrées au cours de circonstances environnementales comparables chez tout les patients.

Les paramètres temporels de l'HRV ont été calculés à l'aide d'un logiciel spécifique (ELA Medical SYNETEC, version 1.21), selon les recommandations publiées [Task Force, 1996]. Une lecture automatique puis manuelle des intervalles R-R a été effectuée avec soin pour assurer l'identification correcte et la classification de chaque complexe QRS en même

temps que l'élimination des artefacts potentiels (si > 10%, l'ECG n'était pas retenu). L'analyse de l'HRV a été exécutée à l'aveugle pour les caractéristiques des patients et les diagnostics de PTSD.

#### **5.4. Méthodes statistiques**

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été réalisé en raison du grand nombre des critères d'évaluation, le nombre de 35 sujets a été considéré comme suffisant pour atteindre l'objectif de l'étude.

Des tests non paramétriques ont été nécessaires en raison du faible nombre de sujets ( $n < 30$ ). L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS (Windows 9.0 Microsoft®). L'analyse statistique a été réalisée en per-protocole. Les données sont exprimées en médiane [25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> quartiles].

##### **5.4.1. Analyses statistiques**

- Pour les comparaisons de variables qualitatives entre les groupes avec et sans PTSD, le test Exact de Fischer ou le test du chi 2 (peu probable vu la taille de notre population) ont été réalisés.
- Pour les comparaisons de variables quantitatives des mesures de l'HRV moyenne, le test non paramétrique U de Mann Whitney ( $n < 30$ ) a été utilisé.
- Pour l'analyse de corrélation, le modèle de Spearman non paramétrique a été utilisé afin de définir les paramètres de l'HRV potentiellement corrélés avec la CAPS (le score de sévérité du PTSD).

Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative. L'aire sous la courbe a été calculée afin de tester le pouvoir discriminant des paramètres prédictifs du PTSD. Les seuils optimaux ainsi que les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positive et négative ont été également calculés.

## **6. Résultats**

### **6.1. Caractéristiques de la population étudiée**

Trente-cinq victimes ont bénéficié d'un Holter ECG de 24 heures, parmi elles 5 n'ont pas répondu aux critères d'inclusion (3 intoxications alcooliques aiguës au moment de l'accident, 1 traitement bêtabloquant et 1 traitement antihypertenseur). Six sujets avec des enregistrements ECG de mauvaise qualité ont été ensuite exclus de l'analyse et 3 victimes

ont été perdues de vue lors de chaque évaluation de PTSD. Au total, 21 et 18 sujets ont été inclus dans l'analyse statistique à 2 et 6 mois respectivement (figure 22).

L'âge moyen des victimes était  $32,5 \pm 17,4$  ans, 24 (68,6 %) patients étaient de sexe masculin. Le score de sévérité de traumatisme (Injury Severity Score ; ISS) était élevé à 6 [2, 12]. Les 2 groupes (PTSD+ et PTSD-) étaient comparables pour l'âge, le sexe, les antécédents d'événements traumatiques et le tabagisme à 2 et 6 mois. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont présentées dans le tableau 5. Aucune différence n'a été mise en évidence entre la population étudiée et les sujets qui n'ont pas été inclus dans l'analyse (n = 14), en termes d'âge, de sexe, de FC initiale ou de niveau de gravité des blessures (ISS).

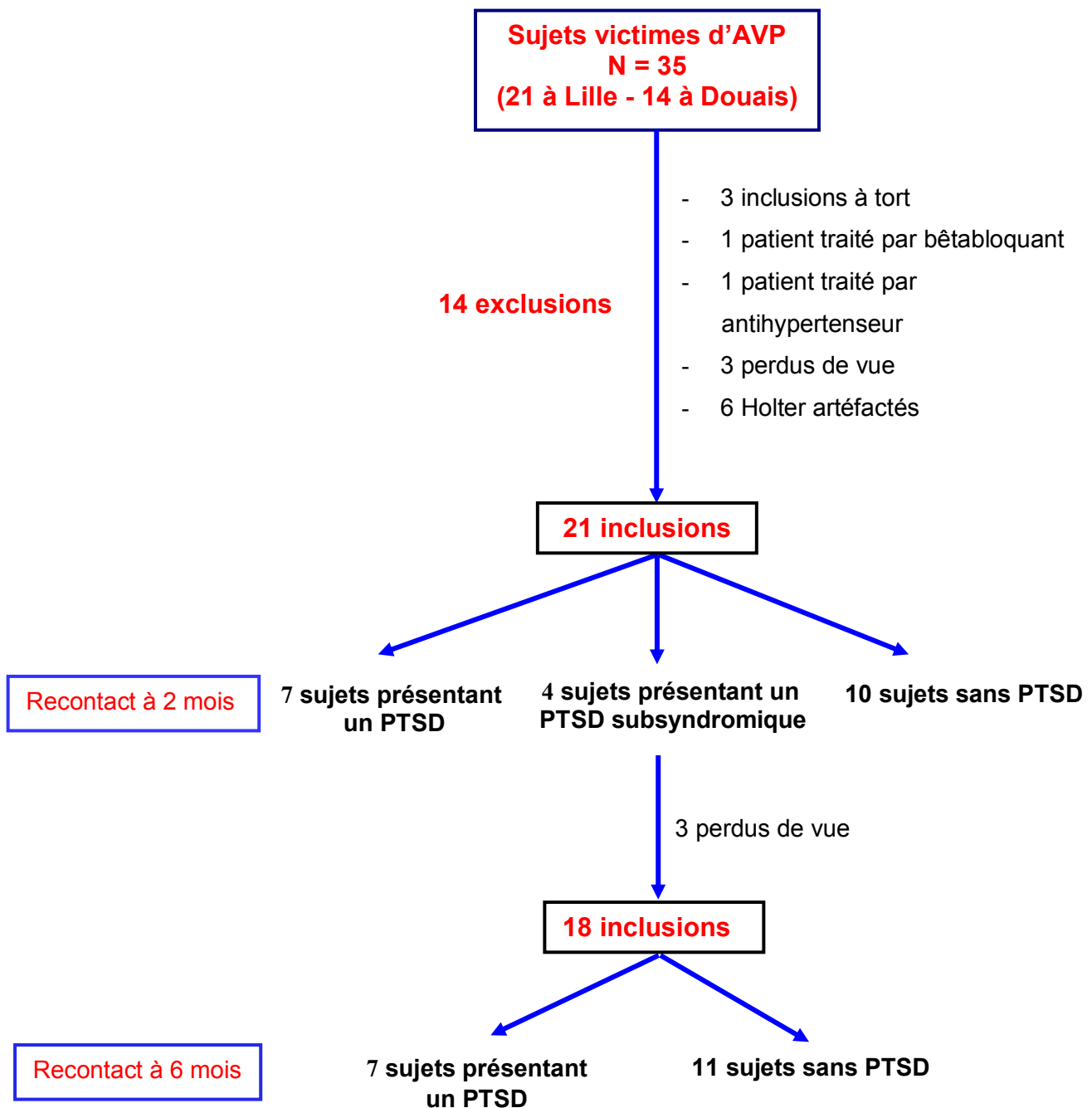


Figure 22 : schéma des patients participants à l'étude

Tableau 5 : caractéristiques de la population de l'étude (patients ayant eu un AVP et ayant des enregistrements Holter dans les 3 jours suivant l'accident)

Variables	Valeurs de base
Nombre initial de patients au départ (n)	35
Âge (moyenne en année)	32,5 ± 17,4
Sexe ratio (homme / femme)	24 / 11
AVP antérieur (oui/non)	20 / 15
Evénement traumatisant antérieur (oui/non)	18 / 17
Prise de toxique* (oui/non)	2 / 33
Traitement psychiatrique (avant l'accident) ** (oui/non)	1 / 34
Traitement par bêta- bloquant (oui/non)	1 / 34
Traitement par des antihypertenseurs (oui/non)	1 / 34
Injury Severity Score (ISS)	6 [2, 12]
Recontact à 2 mois (oui/non)	21 / 14
Recontact à 6 mois (oui/non)	18 / 17

\*Cannabis  
\*\* Zopiclone

## 6.2. Résultats à 2 mois

À 2 mois de suivi, 21 participants ont été réévalués, 7 d'entre eux répondaient à tous les critères de PTSD et 4 ont été considérés comme «subsyndromiques» car ils remplissaient le critère de reviviscence avec en plus un des 2 critères d'évitement ou d'hyperéveil (figure 22). Ces 11 patients ont été classés comme positifs pour les symptômes de PTSD (PTSD+) et ont obtenu un score CAPS moyen de 42 [28, 57], comparé à un score de 9 [4; 14] dans le groupe sans PTSD (PTSD-) (n = 10) [p <0,0001] (Tableau 6). Les participants indemnes du PTSD ont été définis comme ceux qui n'ont pas rempli tous les critères pour le diagnostic de PTSD. Les différents paramètres de l'HRV et de la FC sont présentés dans le tableau 7. L'évaluation à court terme (2 mois) a révélé que la FC était plus élevée et que tous les indices de l'HRV étaient significativement diminués dans le groupe de PTSD+ comparé au groupe de PTSD-. Les patients atteints de PTSD ont présenté des valeurs inférieures de SDNN (p = 0,02), de SDANN (p = 0,04), de l'indice de variabilité (p =

0,04), de RMSSD ( $p = 0,01$ ), et de PNN50 ( $p = 0,04$ ), mais une FC plus élevée ( $p = 0,01$ ), comparativement aux patients sans PTSD (Tableau 7).

Tableau 6 : caractéristiques des groupes avec et sans PTSD évaluées à 2 mois et à 6 mois après l'accident.

	3-6 semaines			6 mois		
	PTSD+ (n=11)	PTSD- (n=10)	$p$	PTSD+ (n=7)	PTSD- (n=11)	$p$
Âge (an)	23 [20 ; 34]	26 [20 ; 38]	0,72	29 [21; 4]	20 [20 ; 27]	0,07
Sexe ratio (homme / femme)	6 / 5	9 / 1	0,15	6 / 1	7 / 4	0,60
Consommation du Tabac	3	3	0,63	1	3	0,49
AVP antérieur	4	8	0,08	5	6	0,64
Événement traumatisant antérieur	4	5	0,67	4	4	0,63
Traitement bêtabloquant	1	0		0	1	
Traitement par analgésique narcotique	8	5	0,39	7	5	0,04*
Traitement psychologique (oui/non)	8 / 3	2 / 8	0,03*	6 / 1	2 / 9	0,00*
Etat de dépression (oui/non)	2 / 9	0 / 10		1 / 6	0 / 11	
Score de PDI initial	21 [17 ; 27]	21 [11 ; 25]		21 [15 ; 25]	24 [14 ; 26]	
Score de CAPS	42 [28 ; 57]	8 [3 ; 13] ***		51 [36 ; 58]	11 [4 ; 12] ***	

PTSD+, patients avec PTSD syndrome; PTSD-, patients indemnes du PTSD syndrome; PDI, Peritraumatic Stress Inventory; CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale. \*  $P < 0, 05$ ; \*\*\*  $P < 0, 001$  (pour la comparaison entre PTSD+ et PTSD- de chaque évaluation).

Tableau 7 : mesures de l'HRV chez les patients sans et avec un PTSD comprenant les patients présentant un PTSD subsyndromique évalués à 2 mois au décours de l'AVP.

<i>Les paramètres de l'HRV / 24 h</i>	<i>PTSD + (n=11)</i>	<i>PTSD -- (n=10)</i>	<i>P</i>
pNN50 (%)	1,59 [0,68 ; 5,67]	9,95 [2,67 ; 42,52]	0.04*
rMSSD (ms)	17,70 [16,94 ; 27,35]	49,50 [22,72 ; 93,46]	0.01*
Index Var (%)	1,91[1,49 ; 2,61]	2,84 [1,98 ; 7,04]	0.04*
SDANN (ms)	75,92 [43,08 ; 88,64]	93,57 [77,33; 112,43]	0.04*
SDNN (ms)	86,14 [67,99; 102,67]	118,32 [92,89 ; 154,60]	0.02*
FC (bpm)	93,50 [77,70; 97,70]	72,90 [66,33; 80, 80]	0.01*

PTSD, post traumatic stress disorder syndrome; PTSD+, patients avec PTSD syndrome; PTSD-, patients indemnes du PTSD syndrome; HRV, heart rate variability; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; rMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; Variability Index, percentage of R-R differences; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; ms, milliseconds; FC, Fréquence cardiaque moyenne; bpm, beats per minute. Les données sont présentées en médiane [interquartile]. \* P < 0, 05, \*\* P = 0, 01.

### 6.3. Résultats à 6 mois

À 6 mois de suivi, 18 participants ont été réévalués, 7 d'entre eux répondaient à tous les critères du PTSD (pas de cas subsyndromique) et ont obtenu un score moyen de la CAPS de 51 [36, 58], comparativement à 11 [4, 12] dans le groupe PTSD- (n = 11) [p <0,0001] (Tableau 6). Parmi ces patients atteints du PTSD, 5 avaient déjà un PTSD à 2 mois. L'évaluation à long terme (6 mois) n'a pas révélé de différences significatives pour la FC. Cependant, presque tous les indices d'HRV étaient significativement plus faibles dans le groupe de PTSD+, sauf le SDANN qui a été également réduit mais de façon non statistiquement significative (tableau 8). Les patients atteints de PTSD avaient des valeurs inférieures de SDNN (p = 0,03), de l'indice de variabilité (p = 0,004), de RMSSD (p = 0,03), et de PNN50 (p = 0,03) (figure 23).

Il y avait une corrélation négative significative entre le score global de la CAPS (indiquant la gravité du PTSD) et les indices d'HRV qui reflètent l'activité vagale (RMSSD,



PNN50, indice de variabilité) à court et à long terme (tableau 9). D'autre part, il n'y avait pas de corrélation significative entre la FC et la CAPS.

Nous avons trouvé une forte corrélation entre les différents paramètres de l'HRV, étant donné que ces paramètres examinent les mêmes données physiologiques. L'indice de variabilité était le meilleur prédicteur de PTSD à 6 mois avec une aire sous la courbe pour discriminer le PTSD à 6 mois de 0,92 (IC 95%: 0,785; 1,046). Un seuil de 2,19% a donné une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 81,8% pour le PTSD. Les valeurs prédictives positives et négatives ont été de 75% et 90% respectivement.

Tableau 8 : mesures de l'HRV chez les patients sans et avec un PTSD évalués à 6 mois au décours de l'AVP.

<i>Les variables de l'HRV / 24 h</i>	<i>PTSD + (n=7)</i>	<i>PTSD -- (n=11)</i>	<i>p</i>
pNN50 (%)	1,59 [1,16 ; 4,33]	12,91[3,10 ; 40,39]	0,03*
rMSSD (ms)	18,80 [17,34 ; 27,74]	52,66[23,72 ; 89,93]	0,03*
Index Var (%)	1,71[1,49 ; 2,18]	3,30 [2,20 ; 7,01]	0,004*
SDANN (ms)	81,32[57,82 ; 91,27]	95,87 [76,72 ; 107,95]	0,14
SDNN (ms)	93,50[78,21 ; 104, 57]	125,08[95,07 ; 144,81]	0,03*
FC (bpm)	78,60[77,70 ; 94,00]	76,10[66,50 ; 90,80]	0,23

PTSD, post traumatic stress disorder syndrome; PTSD+, patients avec PTSD syndrome; PTSD-, patients indemnes du PTSD syndrome; HRV, heart rate variability; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; rMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; Variability Index, percentage of R-R differences; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; ms, milliseconds; FC, Fréquence cardiaque moyenne; bpm, beats per minute. Les données sont présentées en médiane [interquartile]. \* P < 0, 05, \*\* P = 0, 01.

Tableau 9 : corrélation de la CAPS en fonction des paramètres de l’HRV de base.

Paramètre	6-8 semaines		6 mois	
	Coefficient de corrélation	p	Coefficient de corrélation	p
pNN50	- 0,49	0,02*	-0,47	0.05*
rMSSD	-0,51	<0,02*	-0,47	0.05*
Index Var	-0,47	0,03*	-0,55	<0,02*
SDANN	-0,38	0,09	-0,22	0,38
SDNN	-0,50	0,02*	-0,39	0,11

PTSD, post traumatic stress disorder syndrome; PTSD+, patients avec PTSD syndrome; PTSD-, patients indemnes du PTSD syndrome; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; rMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; Variability Index, percentage of R-R differences; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals.

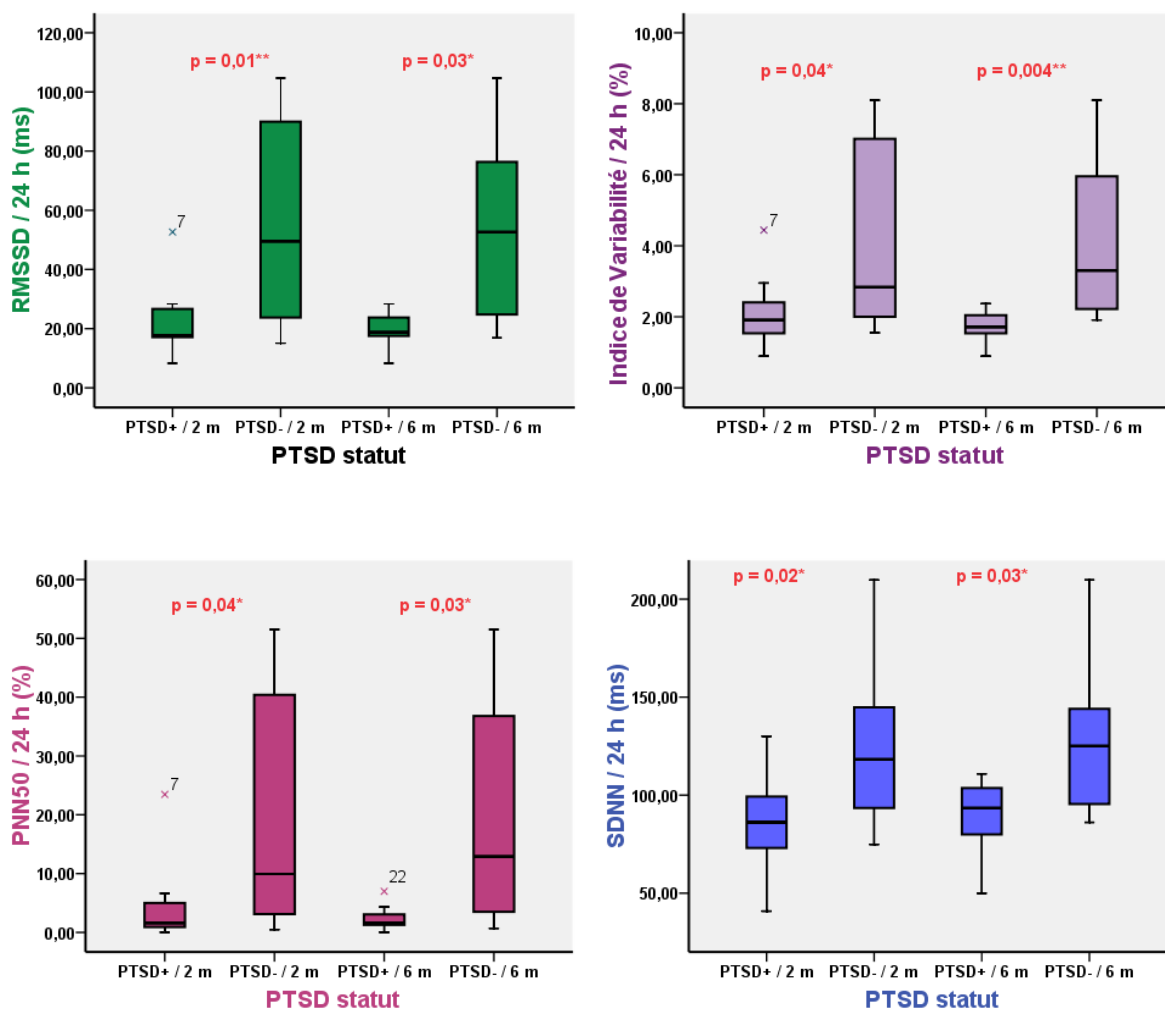


Figure 23 : paramètres de l’HRV en fonction du diagnostic du PTSD à 2 et à 6 mois.

## 7. Discussion

Cette étude est la première à investiguer l'analyse de l'HRV sur 24 heures en tant que facteur prédictif du développement du PTSD chez les victimes ayant survécu à un AVP. Les résultats semblent en accord avec notre hypothèse. Par cette étude nous avons montré que la diminution des paramètres temporaux de l'HRV pendant la phase aiguë post traumatique prédit non seulement le développement du PTSD, mais aussi la gravité de la maladie à court et à long terme. Nous nous sommes concentrés sur l'analyse temporelle de l'HRV qui est la méthode appropriée pour les enregistrements à long terme, compte tenu de la faible stabilité de la modulation de la FC lors de l'enregistrement qui rend les résultats de la méthode fréquentielle difficilement interprétables [Task Force, 1996].

Bien qu'il ait été rapporté dans la littérature une FC élevée associée au développement ultérieur d'un PTSD dans les suites d'un traumatisme psychique. Son utilisation comme facteur prédictif du PTSD n'a pas été retenue en raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes [Bryant RA, 2006]. Nous avons vérifié l'intérêt de la FC moyenne (au repos) mesurée sur 24 heures comme facteur prédictif du PTSD chez les victimes ayant subi un AVP. En ligne avec les études précédentes, nous avons trouvé une association significative entre la mesure de la FC basale et le développement du PTSD aigu (Coronas, et al, 2010; Kraemer B et al, 2008; Veazey CH et al, 2004), cependant, aucune association n'a été trouvée entre la FC initiale et le PTSD chronique [Bryant RA et al, 2008].

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la FC et la gravité du PTSD à 2 mois ni à 6. En concordance avec les données controversées des études précédentes dans ce domaine, la FC initiale mesurée dans un contexte clinique est un prédicteur faible et non indépendant du PTSD suite à un AVP. De plus, la méta analyse d'études en neuroimagerie menées chez les patients présentant un PTSD a permis d'identifier 2 modèles de sensibilité neurophysiologique provoquée par le rappel du traumatisme : un sous-type d'hyperéveil chez environ 70% des sujets ayant une FC élevée et un autre dissociatif chez 30% ayant aucune augmentation de la FC [Lanius RA et al, 2006].

Nous avons constaté que les victimes psycho-traumatisées suite à un AVP et qui ont développé un PTSD ont présenté des paramètres temporaux d'HRV nettement plus faibles que ceux sans PTSD à court et à long terme. Cependant, nous avons constaté que la FC a prédit le PTSD à court terme seulement. Sachant que les valeurs de la FC obtenues dans notre étude étaient comparables à celles des études précédentes, ayant rapporté des valeurs de FC entre 75,6 et 95,5 bpm, durant l'hospitalisation suite à un AVP, pour les

patients atteints de PTSD [Kraemer B et al, 2008]. Il est très probable que l'effet non significatif de la mesure de la FC à 6 mois pourrait être dû à la petite taille de l'effectif, et qui pourrait avoir conduit à la mauvaise estimation de la FC dans chaque groupe. Cependant, nous n'aurions pas pu suspecter cet effet, compte tenu de l'absence même d'une tendance de cette mesure de la FC à 6 mois (78,6 [77,7; 94] vs 76,10 [66,5; 90,8]) entre les 2 groupes de patients avec ou sans PTSD. De plus, cette différence ne semble pas cliniquement pertinente dans notre population d'étude. Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté des mesures similaires pour la FC mesurée à la sortie de l'hôpital; Bryant 2000, 82,9 (13,2) vs 76,3 (9,8); Buckley 2004, 75,6 (13,4) contre 76,8 (18,2); Kraemer 2008, 77.8 (11.5) vs 76,5 (10,7). Dans notre étude, nous avons évalué la FC en prenant en compte la moyenne du rythme cardiaque sur 24 heures sur les 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> jours d'hospitalisation. Cependant, dans les autres études, la FC a été obtenue à partir des dossiers médicaux des patients, par une seule ou multiples prises de la FC estimée soit à partir de l'ECG de surface ou par la prise du pouls. Il y a 2 grandes études en ligne avec la nôtre. Dans l'une [Kraemer B, 2008] qui comprenait 255 victimes d'AVP, aucun effet significatif n'a été trouvé dans la mesure de la FC à 6 mois. Dans l'autre, [Coronas R, 2010] qui comprenait 119 survivants, la FC mesurée à l'hospitalisation a seulement prédit le PTSD à 1 mois, mais ne l'a pas prédit à 4 mois. Dans cette étude, le PTSD a été diagnostiqué par la suite chez 54 patients (45,4%) à 1 mois et chez 39 patients (32,8%) à 4 mois (soit une prévalence similaire du PTSD à 2 et à 6 mois comme pour la présente étude).

Notre étude suggère que la diminution de l'HRV pourrait être un marqueur du risque fiable et précoce pour le développement du PTSD après un AVP. En effet, nos résultats semblent être liés au modèle du conditionnement à la peur de stress post-traumatique parce que l'HRV diminuée, peut refléter une réponse inconditionnée à la phase aiguë de l'exposition au traumatisme, due à une dérégulation de l'activité parasympathique, plutôt que l'activité sympathique élevée. Il est bien connu que le FC de base est essentiellement sous le contrôle du système parasympathique, une forte modulation parasympathique maintient donc le contrôle cardiovasculaire en termes d'ajustement battement par battement selon les exigences environnementales, alors que la modulation parasympathique réduite empêche la capacité individuelle d'adaptation.

La théorie dite « polyvagale » est en ligne avec notre hypothèse, elle vise à relier les processus attentionnels voire émotionnels chez les mammifères et la modulation de l'activité du système parasympathique. D'après cette théorie, le noyau ambigu du nerf vague coordonnerait non seulement la déglutition et la respiration mais jouerait également un rôle important dans la régulation cardiaque lors du stress. Par conséquent, la mesure du tonus

parasympathique pourrait être un moyen de mesurer le stress [Porges SW, 1995] ; l'HRV plus élevée favoriserait donc l'homéostasie autonome et se référerait à la capacité d'autorégulation émotionnelle. De même, la FC basse a été démontrée comme marqueur de résistance aux effets de stress environnementaux chez l'adolescent dans la vie quotidienne [Oldehinkel AJ et al, 2008].

La littérature montre souvent la présence d'une altération de l'HRV chez les sujets atteints de PTSD, aussi bien en terme de mesure de base (au repos) qu'en réponse au stress provoqué suite au rappel du traumatisme. La plupart des études antérieures ont évalué l'HRV à l'aide de courtes périodes d'analyse en domaine de fréquence, qui exige des conditions très standardisées, et surtout appliquées dans la recherche psychophysiologique de base [Kleiger et al, 2005]. Évidemment, il y a un manque d'études fondées sur des enregistrements à long terme pour évaluer l'HRV chez des patients atteints du PTSD. Bien que l'analyse temporelle de l'HRV est une méthode directe, simple et pratique pour évaluer la fonction du SNA, les indices fréquentiels sont exprimés en log transformés en raison de sa répartition très chaotique, qui à son tour conduit à la faiblesse de la puissance statistique [Kuss O et al, 2008]. Une mesure dans le domaine temporel, comme le SDNN a une plus grande précision, elle reflète aussi les influences oscillantes des systèmes sympathique et parasympathique sur le cœur. Par ailleurs, la RMSSD et le pNN50 sont fortement corrélés avec la composante haute fréquence (HF) et sont considérés comme des indicateurs plus précis de l'activité parasympathique, en offrant une autre mesure du tonus vagal [Kleiger RE et al, 1991]. Les composants de plus long terme de l'HRV sont mieux évalués à l'aide d'Holter ECG ; ce qui permet de mieux étudier la valeur pronostique de l'HRV qui intègre les modifications du tonus des 2 branches du SNA. L'HRV mesurée en terme d'enregistrements des 24 heures constitue un fort facteur de risque dans plusieurs contextes cliniques [Task Force, 1996; Lahiri MK et al, 2008].

Il est bien connu que la dépression a également été associée à la diminution de l'HRV. Pour cela, la dépression (comme état comorbide du PTSD) a été évaluée au début de notre étude, puis elle a été réévaluée à 2 et 6 mois plus tard, en utilisant le M.I.N.I. Nous avons trouvé que seulement 3 patients avaient une dépression diagnostiquée à 2 mois de l'étude (pour 2 patients) et à 6 mois de l'étude (1 patient). Etant donné cette faible incidence de la dépression dans notre étude, il est peu probable que la mesure de l'HRV chez les patients atteints de PTSD soit influencée par la dépression. Il s'avère donc peu probable que la dépression ait une influence sur les mesures d'HRV chez les sujets atteints du PTSD.

Nos résultats sont cohérents avec une étude précédente, qui avait pour objectif d'étudier le lien entre la dysrégulation du SNA pendant le sommeil et la survenue du PTSD à 2 mois. Le SNA a été évalué par l'intermédiaire de l'HRV en domaine de fréquence chez des sujets psycho-traumatisés [Mellman TA et al, 2004]. Cette étude a rapporté une association significative entre la perturbation de l'équilibre sympatho-vagale qui est évalué par le rapport BF/HF de l'HRV pendant le sommeil paradoxal dans la phase initiale suite à un AVP, et le développement du PTSD à court terme (2 mois). Cette étude avait à peu près le même effectif que notre étude ainsi que la même prévalence du PTSD (10 PTSD-, 6 PTSD+, 3 PTSD sub-syndromique). Cependant, l'enregistrement ECG nocturne pour l'analyse de l'HRV a été réalisé à des délais très variables par rapport à la survenue du traumatisme ( $18,5 \pm 8,8$  jours) alors que dans notre étude, cet enregistrement a été effectué au 2<sup>ème</sup> jour de l'accident pour tous les patients. En ce qui concerne la présente étude, tous les enregistrements Holter utilisés pour l'analyse de l'HRV ont été réalisés au même temps (2 jours après l'accident), ce qui pourrait rendre compte de l'intérêt de nos résultats et de leur donner une plus grande fiabilité.

En outre, on a mis en évidence une corrélation négative significative entre les indices de l'HRV mesurés au décours immédiat d'un AVP et le score de la CAPS (témoignant de l'intensité du PTSD) évaluée à 2 et à 6 mois après l'accident. Cette étude indique que la diminution de l'HRV a été associée à une augmentation de la sévérité des symptômes du PTSD. Cette constatation suggère la présence d'un lien entre la dysfonction du SNA et la progression de la maladie.

### **7.1. Limites de l'étude**

Les résultats de cette étude sont considérés comme préliminaires, en raison du faible effectif et les limites potentielles d'étude. Étant donné que l'âge et la FC ont été considérés comme les déterminants principaux de l'HRV selon Framingham Heart Study [Tsuji H et al, 1996], les sujets qui ont participé à notre étude étaient âgés de plus 18 ans sans aucune limite supérieure d'âge. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes en termes de l'âge.

Nous devons également noter que l'évaluation de la CAPS avec un contact téléphonique n'est pas aussi bonne que l'entretien en face à face. Toutefois, la CAPS a été administré par des cliniciens bien formés à l'évaluation du PTSD, et nous avons eu une prévalence du PTSD comparable à celle obtenue par l'entretien en face à face réalisé dans une étude récente similaire [Coronas R, et al, 2011].

Une autre limite serait l'utilisation continue d'analgésiques narcotiques (morphine) pendant l'enregistrement ECG qui pourrait influencer le SNA par le biais possible d'une atténuation noradrénergique avec une tendance vers l'activation vagale [Carter JR et al, 2002] pouvant influencer nos résultats. La morphine pourrait limiter le conditionnement à la peur, ce qui entraîne une réduction de l'incidence du PTSD ultérieur. Cependant, une étude récente a rapporté que l'administration de morphine à la suite de lésions traumatiques a montré un certain effet protecteur contre l'évolution sévère du PTSD, mais pas son développement [Bryant RA et al, 2009], cet effet protecteur pourrait être attribué à un autre mécanisme possible via l'allègement de la douleur.

Plusieurs études ont montré que l'anesthésie générale pourrait influencer la mesure de l'HRV. Dans notre étude, la plupart des participants avaient des blessures physiques ayant nécessité une intervention chirurgicale sous anesthésie générale. Il est peu probable que cette dernière ait influencé nos résultats puisque les 2 groupes de patients (PTSD+/PTSD-) avaient presque la même fréquence d'anesthésie générale et que l'enregistrement Holter de 24 heures a eu lieu après un réveil complet de l'anesthésie.

## **8. Conclusion**

Notre étude est la première à évaluer l'intérêt de la mesure de l'HRV sur 24 heures chez des victimes d'un AVP en tant que facteur prédictif du PTSD. Suivant notre hypothèse, nous avons montré que la diminution des paramètres temporeux de l'HRV à la phase aiguë post-traumatique prédit non seulement le développement du PTSD, mais aussi sa sévérité, à court et également à long terme.

Nos résultats fournissent donc un support préliminaire pour l'utilité des paramètres temporeux de la mesure de l'HRV à la suite de l'exposition au traumatisme psychique pour identifier les individus à haut risque du développement du PTSD à court et à long terme. Nous suggérons que les troubles précoces de la régulation du SNA, en particulier celle de l'activité parasympathique, contribue à la pathogenèse du PTSD.

## **CHAPITRE III**

**EFFET DE LA DOULEUR ET DE L'ANALGESIE PERIDURALE  
SUR LA VARIABILITE SINUSALE DU RYTHME CARDIAQUE  
MATERNEL AU COURS DE L'ACCOUCHEMENT**



## 1. Introduction

### 1.1. Evaluation de la douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable qui avertit l'organisme afin de se défendre. C'est une impression anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau. Elle peut varier d'un léger inconfort à de graves souffrances. Une évaluation systématique et rigoureuse du malade et de sa douleur est la première préoccupation de tout programme thérapeutique. Evaluer l'intensité de la douleur ressentie par le patient est essentiel afin de permettre son suivi dans le temps, et d'évaluer l'efficacité des interventions ciblant le soulagement de la douleur [Katz J, Melzack R, 1999].

Il existe un grand nombre d'approches pour évaluer la douleur. Cette évaluation repose sur des échelles d'auto-évaluation visuelles, verbales et numériques, des échelles d'observation du comportement, et des réponses physiologiques [Flaherty SA, 1996].

Compte tenu du fait que le ressenti de la douleur est un phénomène subjectif, elle ne peut donc se mesurer en pratique quotidienne objectivement comme la température ou la pression artérielle. Grâce à des techniques récentes, on peut visualiser les zones du cerveau concernées au moment de la douleur. Etant donné que le malade reste le meilleur juge de sa douleur, l'approche d'auto-évaluation est considérée comme le gold standard de mesure de la douleur. Par conséquent, l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) (réglette graduée de 10 cm munie d'un curseur manœuvré par le patient) est l'outil d'auto-évaluation le plus fréquemment utilisé en clinique et en recherche, simple et rapide à utiliser, mais donnant une information subjective et ponctuelle. [Langley GB, Sheppard H, 1985].

En effet, l'un des plus grands problèmes de la quantification de la douleur est sa subjectivité, et sa grande variabilité selon les individus. Elle est susceptible d'être influencée par une variété de facteurs qui ne peuvent pas être pris en considération. Vu que certains récits ne sont pas toujours fiables d'un point de vue médical pour des raisons sociales ou culturelles. En outre, il est parfois difficile de mesurer la douleur chez les nourrissons et les enfants. Il est également impossible d'obtenir un rapport d'auto-évaluation dans le cas de patients incapables d'évaluer eux-mêmes leur douleur pour des difficultés de communication (problèmes cognitifs "démence", différences linguistiques, problèmes physiques, délire ou altération de la conscience). Néanmoins, une évaluation précise de la douleur est un outil médical de base fortement apprécié par tous les médecins [Breivik H et al, 2008; Noble B et al, 2005].

Lorsque les patients sont incapables de communiquer efficacement, des problèmes techniques de la mesure de la douleur se posent. Dans ce cas, on utilise des outils basés soit sur des grilles d'observation comportementale, soit sur des approches biologiques. En ce qui concerne les outils disponibles d'observation comportementale, une revue systématique assez récente suggère que chacun d'eux nécessite d'être encore validé [Zwakhaleh SM et al, 2006].

La recherche de moyens biologiques afin de quantifier la douleur est méthodologiquement très difficile [Guignard B, 2006]. Cela a fait l'objet d'un certain nombre d'études, mais les résultats étaient insuffisants. Quelques études ont montré que certains paramètres physiologiques, tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la conductance de la peau et la pupillométrie, ont un lien avec la douleur. Cependant, ils n'étaient ni spécifiques ni sensibles des phénomènes douloureux [Li D et al, 2009; Ledowski T et al, 2010].

Au vu de ces données, il est bien évident que la mesure objective de la douleur est difficile. À ce jour, il n'existe pas de méthode spécifique et précise pour la mesure de la douleur d'une manière objective. Toutefois, la nécessité d'un tel système est impérative. Un système fiable de mesure de la douleur serait utile dans la médecine moderne, et pourrait devenir un autre outil important de diagnostic [Li D et al, 2008].

## **1.2. Lien entre la douleur et la variabilité du rythme cardiaque**

L'analyse de l'HRV est une méthode validée d'évaluation de l'activité du SNA et d'étude des mécanismes à l'origine des fluctuations de la fréquence cardiaque. Certains travaux ont montré l'intérêt du monitoring de HRV au cours et au décours de l'anesthésie générale pour diverses interventions chirurgicales, ainsi qu'au cours du travail de l'accouchement sous rachianesthésie et sous analgésie péridurale (APD). Actuellement, dans ces situations, la surveillance des variations du SNA, semble anticiper la survenue des phénomènes douloureux et la réaction de l'organisme. Ce monitoring pourrait donc permettre d'adapter au mieux l'administration des médicaments utilisés pour l'anesthésie.

En effet, la douleur est un déterminant majeur du SNA. Il s'agit d'un facteur de stress qui provoque une stimulation du système sympathique liée à une inhibition du système parasympathique [Carr DB, Goudas LC, 1999]. Donc, il est évident que les indices de l'HRV visant à caractériser les activités sympathique et parasympathique et à les différencier l'une de l'autre pourraient être utilisés comme un indicateur de la douleur [Berntson GG et al, 1997]. Des épreuves dans la littérature ont mis en évidence une

diminution de l'HRV, en particulier la puissance spectrale de la HF, au cours des stimuli ou des émotions désagréables [Demaree HA et al, 2004; Appelhans BM, Luecken LJ, 2008].

Notre équipe de recherche (Centre d'investigation clinique -Innovation Technologique Inserm CIC-IT 807 du CHRU de Lille) a mis au point un outil d'analyse de HRV qui repose sur des algorithmes de calcul mesurant l'influence de la ventilation sur le rythme cardiaque [Logier R et al, 2004]. Ces algorithmes sont fondés sur l'analyse par ondelettes de la série R-R. Cette méthode d'analyse est radicalement différente des techniques classiques d'analyse du signal, en particulier, la transformée de Fourier rapide. La différence majeure réside dans la capacité des ondelettes à réaliser une analyse du contenu fréquentiel du signal au cours du temps alors que la transformée de Fourier perd le repérage temporel des événements fréquentiels qui surviennent dans la fenêtre analysée. La transformée en ondelettes est utilisée pour filtrer la série R-R en respectant la variabilité sinusale respiratoire.

En effet, il a été démontré que ces indices originaux sont liés par défaut à l'analgésie de façon plus sensible et plus spécifique que tout autre indice de l'HRV antérieurement décrit [Jeanne M et al, 2004; Logier R et al, 2006]. Cet outil a déjà été validé par une étude menée chez 49 patients au cours d'une anesthésie générale stable avec le propofol. Dans cette étude, les enregistrements ont été réalisés avant l'induction de l'anesthésie, puis tout au long de l'anesthésie. Au cours de l'anesthésie, les enregistrements ont été réalisés avant l'incision puis tout au long de l'intervention chirurgicale. L'analgésie a été provoquée par des différents opioïdes (sufentanil [n = 19], l'alfentanil [n = 18], ou rémifentanil [n = 12]). Cette étude a montré une diminution globale de l'HRV sous l'influence de l'anesthésie ( $P < 0,01$ ), avec une augmentation de la composante Haute Fréquence Normalisée (HFnu) ( $P = 0,002$ ). Au cours de la nociception chirurgicale, la composante HFnu a diminué d'une manière sensible et reproductible ( $P < 0,01$ ) en cas d'une analgésie insuffisante. En revanche, l'HRV n'a pas changé chez les patients ayant un niveau d'analgésie suffisant. Il a été conclu que l'équilibre analgésie / nociception est un déterminant direct de l'HRV, plus précisément la composante HFnu, chez les patients sous une anesthésie générale [Jeanne M et al, 2009].

Ces résultats ont mis en évidence des informations supplémentaires sur le comportement du SNA pendant l'anesthésie et composent les bases pour le développement d'un nouveau moniteur nommé PhysioDoloris ou MetroDoloris (figure 24) [Jeanne M et al, 2009]. Ce moniteur fournit, en temps réel, un indice de l'adéquation de

l'analgésie appelé Analgésie / Nociception Index (ANI) [Logier R et al, 2010]. Cet indice est une mesure normalisée de la composante parasympathique du SNA. ANI reflète l'activité du système nerveux parasympathique. Elle utilise la levée ponctuelle et rapide du tonus parasympathique induite par chaque cycle respiratoire (spontané ou artificiel) pour mesurer la quantité relative du tonus parasympathique présent par rapport au tonus sympathique dans le SNA du sujet, indépendamment de la FC.



Figure 24 : moniteur PhysioDoloris

Dans une étude préliminaire menée chez 9 patients ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, des enregistrements ont été réalisés selon le protocole suivant :

- T1) après l'induction de l'anesthésie et avant la procédure chirurgicale,
- T2) pendant la procédure chirurgicale,
- T3) après le réveil dans la salle post-opératoire (EVA supérieur à 50mm, présence de douleur),

- T4) après la suppression de la douleur par une analgésie tronculaire (EVA inférieur à 10mm, pas de douleur).

Il a été montré que l'indice ANI semblait être bien corrélé avec le rapport douleur / analgésie (figure 25). Cette étude nous a permis de constater l'évolution de l'arythmie respiratoire (ASR) sous l'influence d'une stimulation chirurgicale douloureuse (figure 26), même si le patient était inconscient, et de l'analgésie tronculaire dans la salle de réveil (figure 27). Ainsi, le monitoring de l'ANI pourrait aider le personnel médical à la détection précoce d'une analgésie inadéquate chez les patients inconscients [Logier R et al, 2010].

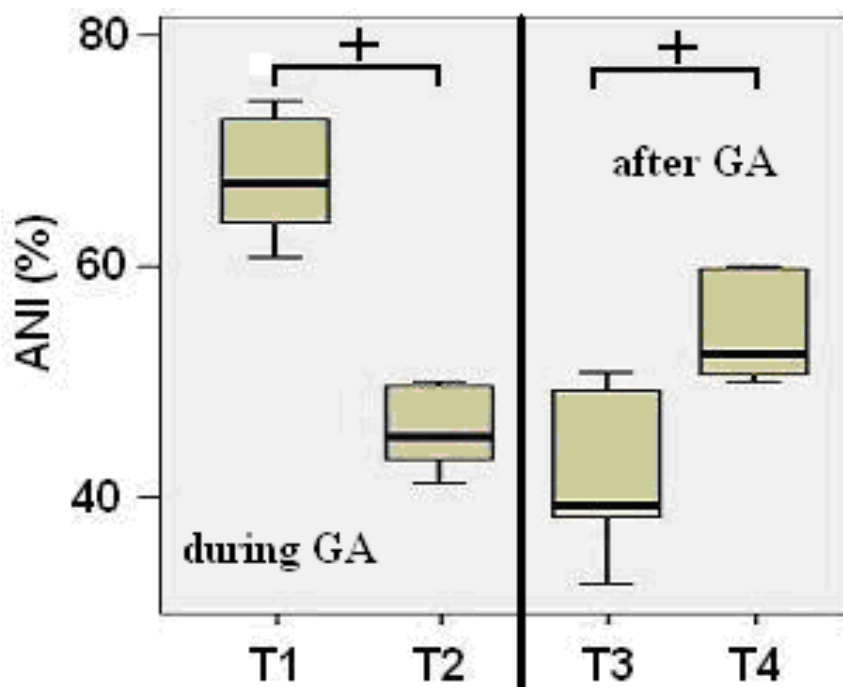


Figure 25 : ANI est plus faible pendant T2 et T3 (périodes douloureuses) par rapport à T1 et T4 (pas de douleur)  $P < 0,05$ . GA, anesthésie générale [Logier R et al, 2010].

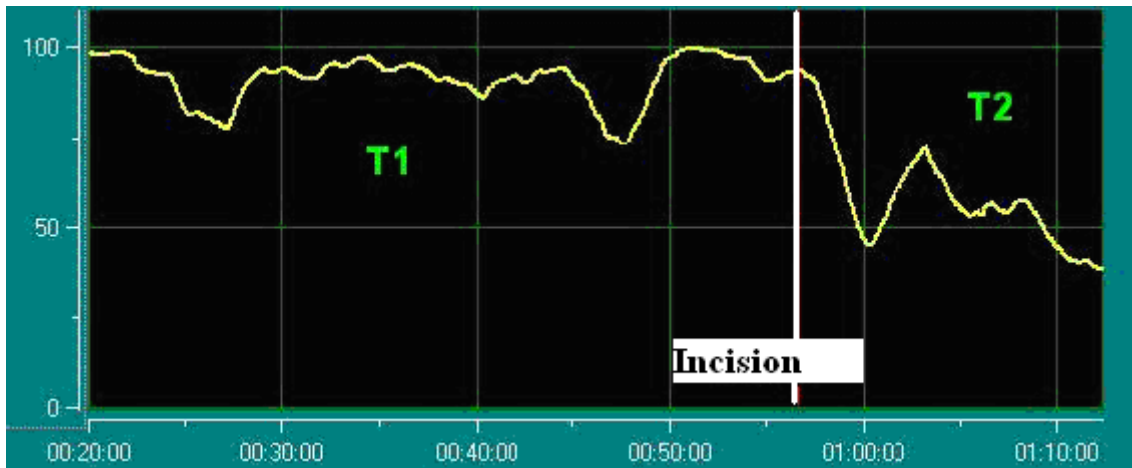


Figure 26 : diminution de l'ANI après l'incision chirurgicale (période douloureuse).

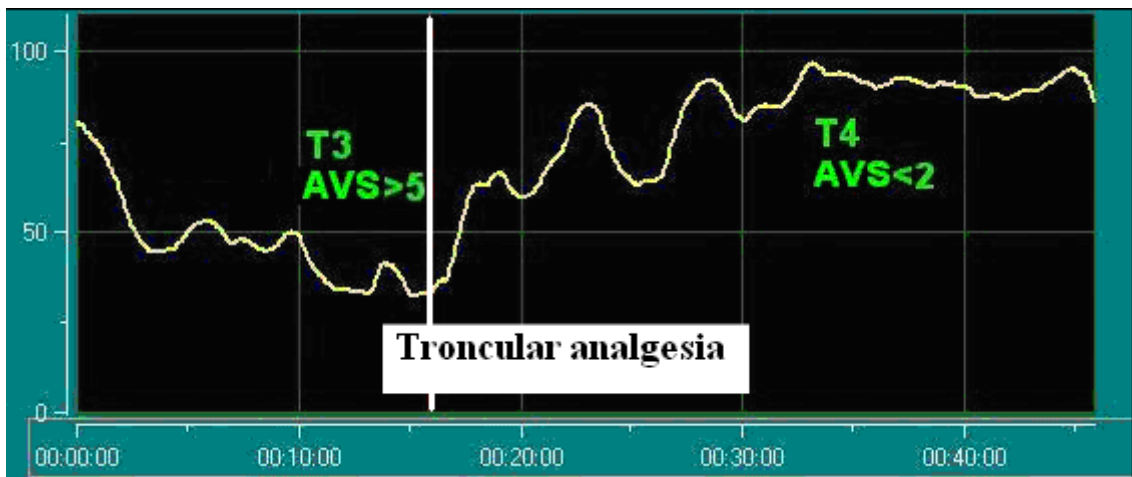


Figure 27 : augmentation d'ANI après une analgésie tronculaire (période indolore).

Une interprétation probabiliste de l'ANI revient à l'interpréter comme une mesure du risque qu'un sujet anesthésié présente une réactivité hémodynamique lors d'une stimulation nociceptive (augmentation de FC ou de PA de 20% par rapport à une référence) dans les 10 minutes qui suivent la diminution de l'ANI en dessous d'une valeur donnée. Les seuils prédictifs ne sont pas encore établis, mais des études préliminaires suggèrent qu'une valeur d'ANI :

- Située dans la fourchette 50-70 rend la survenue d'un épisode de réactivité hémodynamique dans les 10 minutes suivantes peu probable.

- Inférieure à 50 rend la survenue d'un épisode de réactivité hémodynamique dans les 10 minutes suivantes très probable.

Nous proposons d'étudier l'ANI dans un autre modèle de la douleur aiguë en particulier chez des femmes conscientes au cours de l'accouchement sous APD. En effet, cette étude permet d'étudier les effets de la stimulation douloureuse résultant des contractions utérines et de l'APD sur le SNA à l'aide de l'analyse de l'HRV. Par conséquent, nous pouvons montrer l'intérêt des indices HRV qui permettent l'analyse de la douleur et de son traitement chez des patients conscients. De plus, la validation de cette méthode chez le sujet conscient, dont la prise en charge de la douleur repose avant tout sur sa quantification par EVA, permet l'évaluation objective du retentissement de la douleur sur le SNA. Cette méthode présente également plusieurs intérêts potentiels (aide à l'évaluation chez des patients non interrogeables, non coopérants ou non communicants, mais aussi appréciation du retentissement viscéral de la douleur).

## **2. Hypothèse de travail**

Nous faisons l'hypothèse que :

- l'APD produit 2 types d'effets sur le SNA : d'une part, un effet "direct" lié au bloc sympathique et, d'autre part, des effets liés à la baisse de la douleur des contractions (effet "analgésie");
- ces influences différentes doivent pouvoir se traduire par des variations d'indices de l'HRV choisis spécifiquement dans ce but.

## **3. Plan expérimental**

Il s'agit d'une étude ouverte, unicentrique, prospective, observationnelle, qui a intéressé 39 sujets. Cette étude n'entraîne aucune contrainte pour les patientes et ne s'intègre pas dans le cadre de la loi Huriet. La durée de participation à l'étude est égale au temps de prise en charge de la parturiente dans le cadre de l'accouchement.

## **4. Objectifs de l'étude**

### **4.1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est de montrer la validité du système de mesure de l'ANI chez les patientes pendant l'accouchement dans l'évaluation de la nociception et du confort. Cet objectif est atteint en validant les indices HRV liés à la composante "analgésie", en particulier "AUCmax" et "AUCmean", qui sont des indices intermédiaires utilisés pour le calcul final de l'ANI.

### **4.2. Objectifs secondaires**

Connaître la spécificité de ces indices par rapport aux différents effets de l'APD sur le SNA, et de vérifier, dans les conditions de l'APD obstétricale, la pertinence des indices validés dans les conditions de l'anesthésie générale, en mesurant :

- leur variation et leur reproductibilité intra-individuelles,
- leur évolution dans des situations standardisées (avec ou sans douleur, avec ou sans APD),
- leur corrélation avec l'EVA douleur,
- leur corrélation avec les variations de fréquence cardiaque et de pression artérielle.

## **5. Sujets et méthodes**

### **5.1. Sujets**

Cette étude a intéressé des femmes au cours d'un accouchement normal sous APD. Le recrutement des participantes a été mené à partir du Bloc Obstétrical - Hôpital Jeanne de Flandre - CHRU de Lille. Toutes les parturientes ont été incluses dans l'étude après avoir donné leur consentement éclairé écrit. L'approbation éthique pour cette étude du CCPPRB (CP 06/48) a été obtenue le 04 avril 2006.

#### **5.1.1. Critères d'inclusion**

- Femme enceinte d'âge supérieure ou égale à 18 ans, non soumise à un régime de protection juridique.
- American Society of Anesthesiologists score (ASA) I ou II.
- Absence d'antécédent cardiovasculaire.
- Absence de traitement à visée cardiovasculaire.
- Absence de traitement à visée tocolytique (Loxen, Salbutamol).
- Absence de neuropathie autonome documentée.



- Indice de masse corporelle (IMC) compris entre 20 et 30 kg/m<sup>2</sup> avant grossesse.
- Terme > 37 semaines (SA).
- APD désirée par la parturiente.

### **5.1.2. Critères d'exclusion**

- Travail obstétrical trop rapide pour permettre les enregistrements.
- Signal ECG perturbé ou extrasystolie trop importante pour l'élaboration de tachogrammes.
- Analgésie inefficace.
- Pace Maker.
- Diabète sucré (insulino ou non insulino dépendant).

## **5.2. Méthodes**

L'inclusion des patientes dans ce protocole n'entraîne pas de modification par rapport à la prise en charge habituelle, et, en particulier, ne modifie pas la mise en route de l'analgésie péridurale ni la prise en charge chirurgicale en cas d'urgence materno-fœtale.

### **5.2.1. Déroulement pratique de l'étude**

Après l'arrivée de la parturiente en salle de travail, une voie veineuse a été mise en place suivie d'une perfusion de Ringer ® 125 ml/heure. Une surveillance systématique de l'ECG maternel par un scope (GE Datex-AS3 moniteur, Helsinki, Finlande) ainsi que de la FC fœtale et de la fréquence des contractions utérines à l'aide d'un cardiotocographe a été mise en place par la suite (figure 32).

Le niveau de la douleur de la parturiente a été régulièrement évalué en utilisant l'EVA. Le moniteur ANI (MetroDoloris, Lille, France) a été relié au moniteur ECG puis mis en route. Aucune information n'a été affichée à part les signaux de l'ECG afin d'assurer l'enregistrement en aveugle.

#### *5.2.1.1. Paramètres relevés aux différents temps de l'étude ont compris :*

##### *5.2.1.1.1. Paramètres de surveillance de routine*

FC, pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) par oscillométrie, fréquence respiratoire (FR), la douleur par l'EVA (cotée de 0 à 100), la température, la position de la parturiente et, une fois l'APD débutée, le niveau atteint par l'anesthésique

locale était recherché par un test cutané (la perte de sensation au froid d'un d'un coton imbibé d'alcool) et un test de motricité des membres inférieurs.

#### *5.2.1.1.2. Indices issus de l'analyse de la variabilité sinusale du rythme cardiaque*

Pour chaque patiente incluse dans l'étude, l'HRV a été analysée à partir d'un enregistrement continu du tracé ECG dont la durée sera de 5 à 8 minutes.

#### *5.2.1.2. Les temps de recueil des paramètres cliniques et paracliniques et d'enregistrement du rythme cardiaque (ECG) de la parturiente sont les suivants :*

- T1 : 10 min avant induction de l'APD - EVA>40mm - 8 min d'enregistrement (incluant 3 contractions au moins) - effet douleur.
- T2 : 30 min après induction - EVA<10mm - 8 min d'enregistrement - effet analgésie.
- T3bis : 60 min après induction - EVA<10mm - 8 min d'enregistrement-effet analgésie.

Les enregistrements ECG ont fait l'objet d'une analyse a posteriori au sein du CIT807 Inserm.

#### **5.2.2. Protocole analgésique :**

La prise en charge était celle habituellement utilisée pour l'analgésie obstétricale. Un cathéter péridural a été inséré entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> vertèbre lombaire. Quand l'EVA douleur tend vers 40 mm / 100 mm, pendant les contractions utérines et juste après la période d'enregistrement T1 (effet douleur), l'induction de l'APD a été faite.

**Position de la parturiente :** assise ou décubitus latéral gauche avec 30° d'inclinaison par rapport horizontale.

**Induction :** injection d'un bolus de 10 mg de ropivacaine + 5 µg de sufentanil dans 10 ou 15 ml de sérum salé isotonique. La première injection sert de dose test. L'entretien est réalisé soit par seringue auto pulsée (SAP) soit par administration contrôlée par la patiente (PCEA).

#### **5.2.3. Acquisition et traitement de signaux ECG**

La détection des ondes R dans l'ECG enregistré constitue les séries R-R normaux (périodogramme). Ces dernières sont isolées sur une fenêtre temporelle de 64 secondes,. Une analyse spectrale par l'application de la transformée en ondelettes est réalisée pour étudier l'HRV. La composante de la haute fréquence comprise dans la zone spectrale [de

0,15 à 0,5 Hz] est évaluée après filtrage, normalisation et rééchantillonnage de la série R-R. La surface générée par les cycles respiratoires sur le périodogramme est donc mesurée (figure 28) ce qui conduit à la série R-Rhf. Plus le tonus parasympathique est important, plus cette surface mesurée est grande (figure 29). A l'inverse la surface mesurée diminue lorsque le tonus parasympathique diminue (figure 30). Les Minima et maxima locaux sont détectés sur la série R-Rhf, de telle sorte que les enveloppes inférieures et supérieures peuvent être établies, ce qui conduit au calcul de 4 sous-surfaces A1, A2, A3, A4 correspondant aux 4 sous-fenêtres de 16 secondes chacune (figure 28)

En se basant sur le principe de mesure de surfaces sous la courbe de la série R-R dit AUC (Areas Under the Curve). Nous avons défini l'AUCmin comme la valeur la plus basse, l'AUCmax comme celle la plus haute et l'AUCmean qui est la moyenne des 4 sous-fenêtres. L'ANI est calculé comme le rapport entre AUCmin et la surface totale de fenêtre qui est de 12,8. L'ANI est exprimé sous forme d'un indice s'échelonnant de 0 à 100:  $ANI = 100 * [\alpha * AUCmin + \beta] / 12,8$ . Les valeurs de  $\alpha = 5,1$  et  $\beta = 1,2$  ont été déterminées afin de maintenir la cohérence entre l'effet visuel de l'influence respiratoire sur la série R-R et la mesure quantitative de l'ANI [Logier R et al, 2010]. Nous avons également mesuré la différence "delta ANI" entre AUCmax et AUCmin

Finalement, la mesure affichée de l'ANI représente la moyenne d'une succession de mesures: chaque mesure élémentaire est réalisée sur une fenêtre temporelle de 64 secondes glissante, avec une périodicité de 1 seconde: l'ANI est donc calculé à partir du signal récupéré chaque seconde. Le moniteur affiche 2 paramètres (figure 26) : en jaune, l'ANI instantané, résultant du processus précédemment décrit; en orange, l'ANI moyenné sur 4 minutes (figure 31).

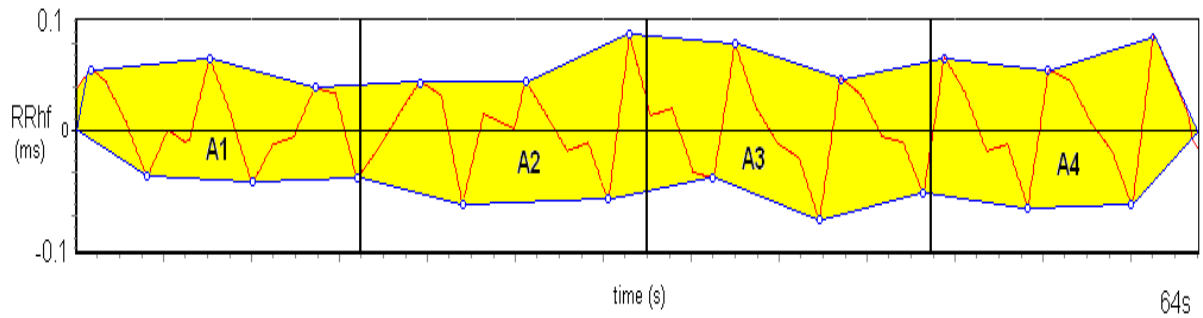


Figure 28 : monitoring MetroDoloris; Série R-R normalisée illustrant la surface générée par les cycles respiratoires. Les minima et maxima locaux aboutissent à la construction des enveloppes inférieures et supérieures, et au calcul des 4 sous-fenêtres de mesures: A1, A2, A3, A4.

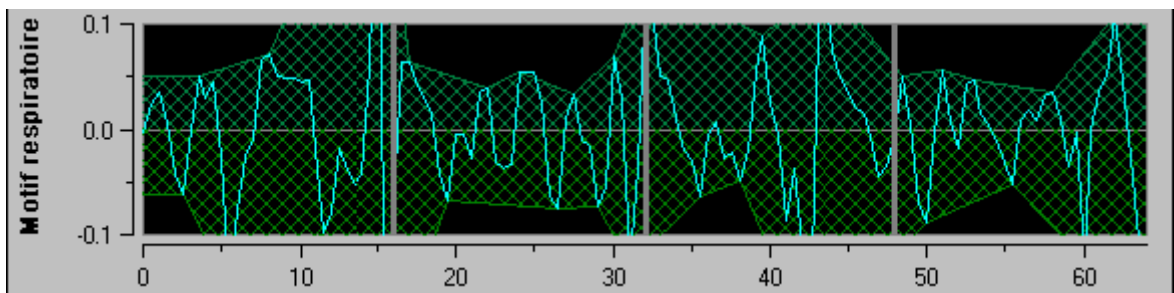


Figure 29 : série R-R normalisée : Surface générée (surface quadrillée) par les cycles respiratoires importante indiquant un tonus parasympathique élevé.

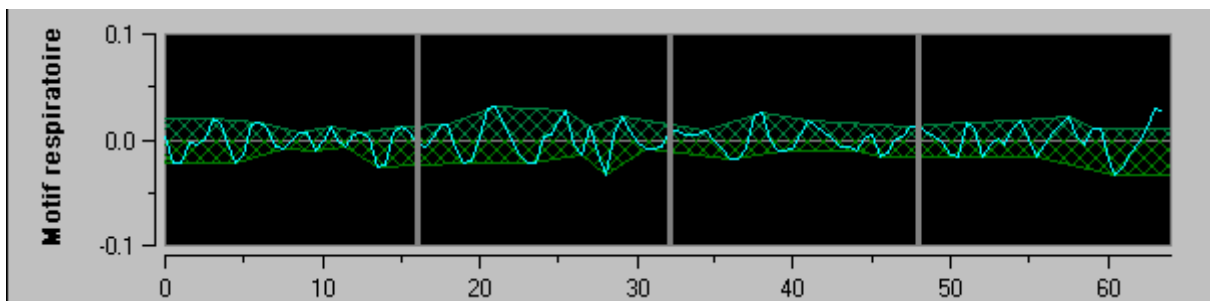


Figure 30 : série R-R normalisée : Diminution de la surface générée (surface quadrillée) par les cycles respiratoires indiquant un tonus parasympathique faible



Figure 31 : interface du moniteur Metrodoloris affichant : ANI instantané en jaune; ANI moyenné sur 4 minutes en orange.

### 5.2.4. Analyse Statistique

#### 5.2.4.1. Tests statistiques

Les données numériques ont été testées, après vérification de leur normalité, par une analyse de variance pour mesures répétées (ANOVA) et test t de Student pour les mesures répétées. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative pour les comparaisons bilatérales, et a été adapté par la méthode de Bonferroni pour les mesures répétées. Tous les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS 15.0. Les données sont présentées en médiane (interquartile) ou médiane (25ème - 75ème quartiles).

#### 5.2.4.2. Analyse de l'influence des différents effets sur les indices HRV

- La variabilité intra individuelle des indices mesurés sur le tachogramme a été testée en comparant les périodes T2 et T2bis en l'absence de douleur et présence de contractions utérines sous APD.
- L'effet "douleur" et l'effet "analgésie" sur le SNA ont été testés en comparant les mesures de la période douloureuse T1 aux mesures de la période de l'APD efficace (T2) d'autre part. On a également réalisé une corrélation entre EVA et indices HRV.
- L'effet "direct" a été testé en comparant les mesures obtenues pendant la période T2 aux mesures obtenues pendant la période T1 (absence d'APD).
- L'effet éventuel des contractions par elles-mêmes sera testé sous APD pendant les périodes T2 et T2bis, en comparant les mesures obtenues pendant une contraction à celles obtenues en dehors d'une contraction.

## 6. Résultats

Quarante parturientes ont été incluses dans cette étude. Parmi eux, 5 ont été exclues en raison de plusieurs extrasystoles, d'une mauvaise qualité du signal d'ECG, d'un traitement par inhibiteur calcique ou d'une APD insuffisante. Au total, 35 parturientes seulement ont été incluses dans l'analyse statistique. Les caractéristiques démographiques de la population résultante sont présentées dans le tableau 10. Le niveau de la douleur évalué par EVA, les mesures ANI établies aux différents temps de l'étude et d'autres paramètres physiologiques sont détaillées dans le tableau 11. Aucune différence n'a été trouvée entre les parturientes qui ont été exclus de l'étude (n = 5), et celles qui ont été analysées en termes d'âge, et de FC initiale.

Avant l'induction d'APD (pendant les périodes d'enregistrement T1), toutes les parturientes dont les résultats ont été analysés ont présenté une douleur pendant les contractions utérines avec une médiane de l'EVA qui est estimée à 70 (15) mm. Au T1, l'intervalle du temps moyen entre 2 contractions était de 377 (163) sec. Après l'induction d'APD (pendant les périodes d'enregistrement T2 et T3), aucune parturiente n'a ressenti de douleur (médiane de l'EVA à 0 (10) mm). Aucune parturiente n'a présenté des signes d'intolérance à l'APD.

En comparant les paramètres cliniques entre les 2 périodes d'enregistrement T1 et T2, on a trouvé que la FC a diminué de 77 (21) à 72 (8) bpm avec un  $p < 0,05$ , alors que PAS et la PAD ont diminué respectivement de 122 (23) à 113 (17) mmHg et 79 (9) à 70 (16) mmHg avec un  $p < 0,001$ . Cette diminution n'a pas été accompagnée de symptômes

cliniques. Le rythme respiratoire a également diminué de façon significative de 20 (5) à 16 (4) Cycle/min avec un  $p < 0.01$ .

Au cours de la période d'enregistrement T3, le niveau de l'analgésie par l'APD est resté le même que celui au T2. De même, l'analgésie a été stable avec l'EVA de 0 (10) mm, et il n'y avait aucun changement dans les mesures de la FC, de la PAS, de la PAD ou de la FR entre les périodes d'enregistrement T2 et T3.

En comparant les mesures de l'HRV entre T1, T2 et T3, les mesures graphiques ont montré une plus faible surface générée par les cycles respiratoires en T1 par rapport aux T2 et T3.

En considérant les mesures de l'HRV entre T1 et T2, on a révélé que l'AUCmin a considérablement augmenté, passant de 48 (21) à 64 (19), l'AUCmax a augmenté mais d'une manière non significative de 93 (14) à 97 (10) (figure 33) et l'AUCmean a augmenté de façon significative de 64 (21) à 71 (19). Au même temps, la différence entre l'AUCmax et l'AUCmin a diminué de 40 (15) à 30 (16) (figure 34). Toutes les mesures sont restées constantes entre T2 et T3. Cela indique que la mesure d'ANI a montré un haut niveau de reproductibilité intra-individuelle ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,0001$ ) (figure 35).

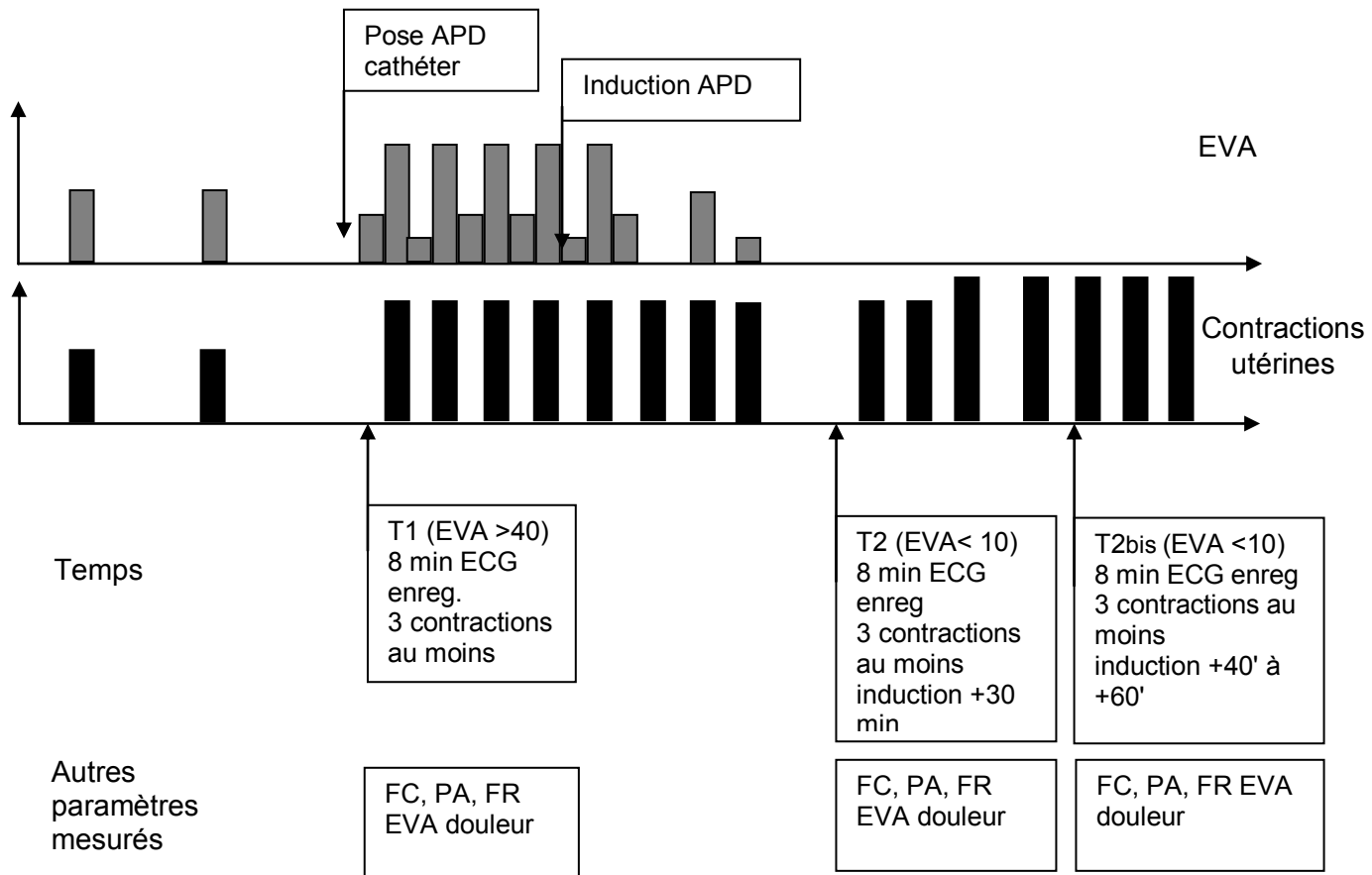


Figure 32 : schéma de l'étude.



Tableau 10 : caractéristiques de la population de l'étude.

Variable	n = 35
Âge (an)	29,90 ± 5,26
Poids (kg)	65,85 ± 13,61
Taille (cm)	165.34 ± 7,40
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	24,12 ± 4,85
ASA score I / II	2 / 33
Terme (semaines)	≥ 37 SA
ATCD cardiovasculaire	0 / 35
Médicaments influençant le SNA	0 / 35
Neuropathie	0 / 35

Les données sont présentées en moyenne ± SD.

Tableau 11: les données cliniques, les scores de douleur par EVA et les mesures d'ANI évaluées lors des phases de contractions utérines avant l'APD et après l'induction de l'APD.

Variable	n = 35		
	T1 : Avant APD	T2 : 30 minutes après APD	T3 : 60 minutes après APD
Fréquence cardiaque (battements / minute)	77(66-87)	73(69-77)*	72(68-78)**
Fréquence respiratoire (Cycle/min)	20(16-21)	16 (16-20)**	16(16-20)**
Pression artérielle systolique (mmHg)	122(114-137)	113(107-124)***	111(102-125)***
Pression artérielle diastolique (mmHg)	79(74-83)	70(65-81)**	70(65-80)**
EVA pendant les contractions utérines	70(65-80)	00(00-10)***	00(00-10)***
ANImean	64(55-76)	71(62-81)**	69(62-81)
ANImax	93(85-99)	97(89-99)	97(93-100)
ANImin	48(41-62)	64(52-71)***	65(50.5-76.5)***
$\Delta$ ANI = ANImax – ANImin	40(30-55)	30(22-38)***	25(15-38)***

Test *t*-student vs T1: \*  $P < 0, 05$ , \*\*  $p < 0, 01$ , \*\*\*  $P < 0,0001$ . Test *t*-student vs T2: + $P < 0, 05$ , ++  $p < 0, 01$ , +++  $P < 0, 0001$ . AUCmin (Minima of the Areas Under the Curve), AUCmax (Maxima of the Areas Under the Curve), AUCmean (Mean of the Areas Under the Curve). Les données sont présentées en médiane (25ème - 75ème quartiles).

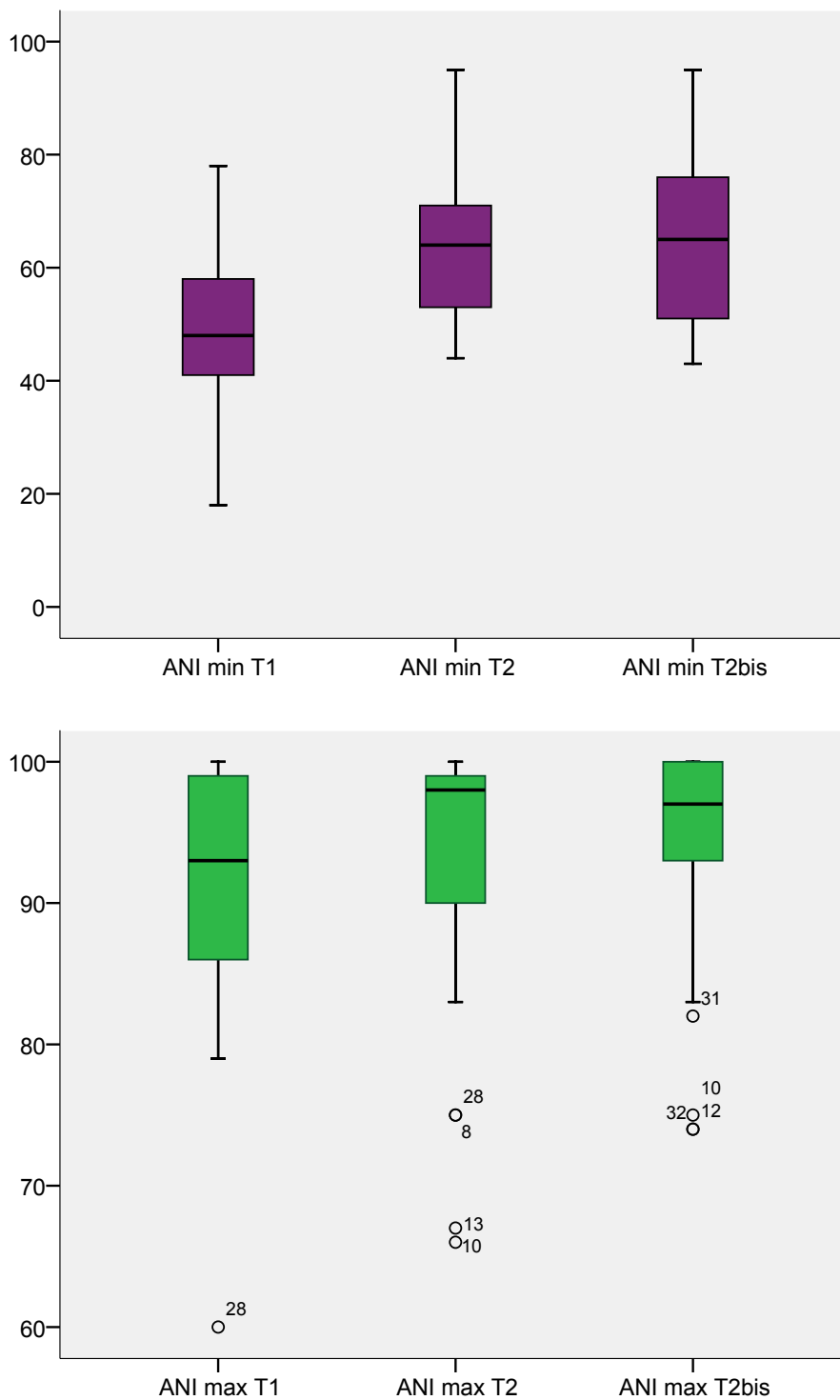


Figure 33 : influence de douleur (pendant T1) et d'analgésie (pendant T2 et T2bis) sur ANI; En haut, augmentation significative d'ANImin après l'induction de l'APD ( $p < 0, 0001$ ); en bas, augmentation non significative d'ANImax après l'induction.

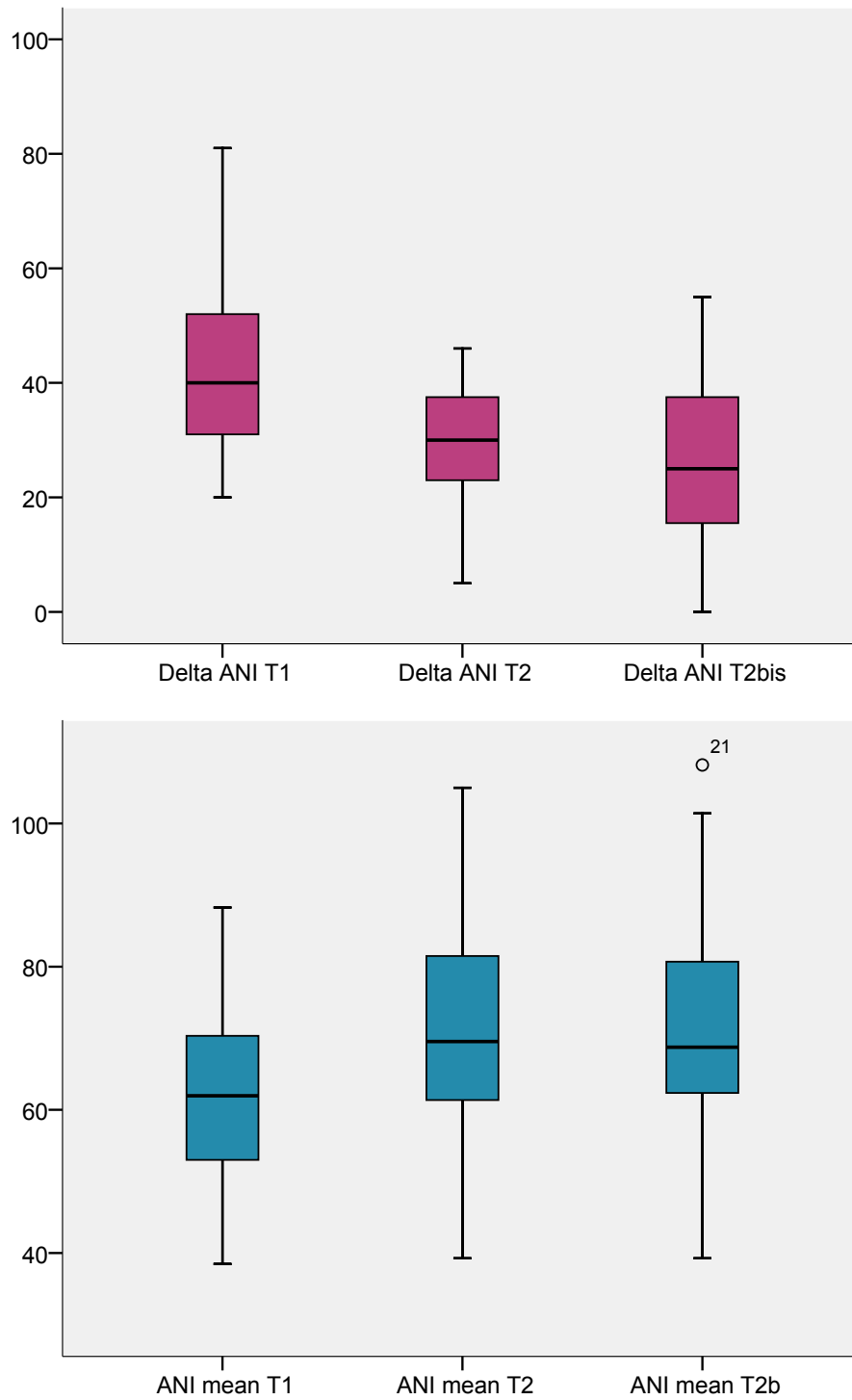


Figure 34 : influence de douleur (pendant T1) et d'analgésie (pendant T2 et T2bis) sur ANI; En haut, diminution de delta ANI après l'induction de l'analgésie ( $p < 0,0001$ ); en bas, augmentation significative de la moyenne d'ANI (au T2) après l'induction de l'APD.

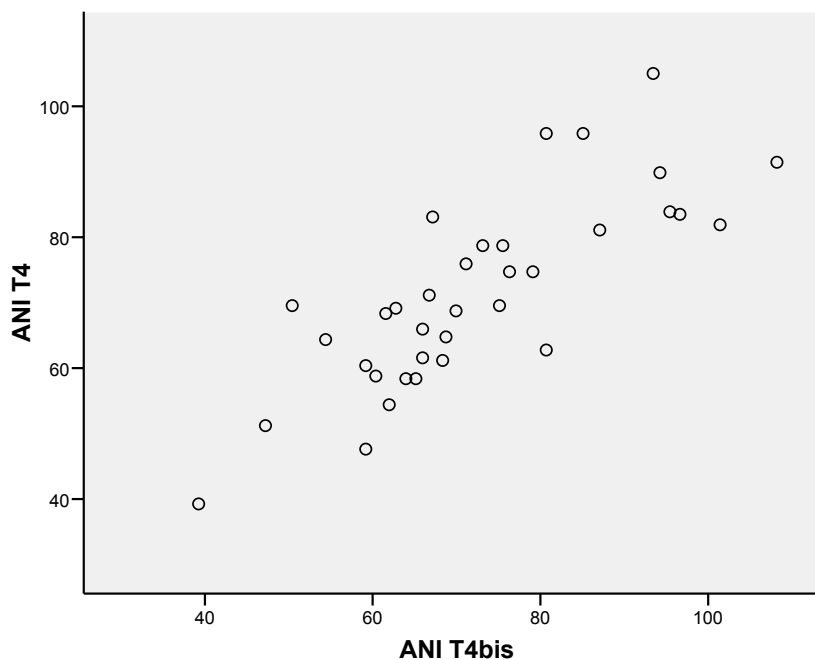


Figure 35 : reproductibilité intra-individuelles d'ANI ( $p < 0, 0001$ ).

## 7. Discussion

Le résultat principal de cette étude observationnelle est la description des variations des indices de l'HRV, induites par la douleur et l'APD, reflétant la quantité relative de tonus parasympathique chez des parturientes pendant un travail obstétrical. En raison de la forte corrélation entre d'une part; les indices de l'AUCmean, l'AUCmin et l'AUCmax et d'autre part; le contenu fréquentiel de haute fréquence de la série R-R normalisée, l'augmentation de l'AUCmean et l'AUCmin entre T1 (EVA > 40) et T2 (VAS < 10) reflète une augmentation du tonus parasympathique relatif chez les parturientes.

L'accroissement du tonus sympathique est le plus souvent relatif, c'est-à-dire lié à une diminution du tonus vagal. Ainsi, la douleur induite par les contractions utérines avant l'induction de l'APD (pendant T1) entraîne une activation relative du système sympathique qui est responsable de l'élévation observée de la FC, la PAS et la PAD. Cette douleur conduit également à une activité parasympathique relativement faible, reflétée par la diminution des indices de l'HRV (AUCmean et AUCmin).

Après l'induction de l'APD et le soulagement de la douleur ((pendant T2 et T3)), 2 explications possibles peuvent rendre compte de l'augmentation de la AUCmean et de la AUCmin:

- 1) une augmentation du tonus parasympathique relatif liée à la baisse de la douleur des contractions (effet indirect de l'APD "analgésie").,
- 2) une diminution du tonus sympathique liée au bloc sympathique lombaire induit par l'APD (un effet "direct"), indépendamment de l'effet du soulagement de la douleur.

Cependant, la mesure au T3 n'a pas permis de trancher entre ces 2 hypothèses parce qu'il n'y avait aucun changement évident entre les périodes T2 et T3 en termes de douleur et d'APD. Une période de mesure supplémentaire au début du travail obstétrical, ou même quelques jours avant, aurait pu aider à éclairer cette question. Cela permettrait une mesure de référence (pas de douleur ni d'APD) des tonus sympathique et parasympathique.

Dans notre étude, on a montré que, parallèlement à l'augmentation de l'ANI, il y avait une diminution du score de la douleur (EVA). Cependant, nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre l'ANI et le score EVA. Ce résultat peut être expliqué par; d'une part, la sensibilité marquée de l'ANI aux états émotionnels de parturientes en particulier le stress et l'anxiété, d'autre part, la variabilité du seuil de douleur d'un individu à l'autre.

Peu d'études menés chez les femmes ont investigué l'effet de la grossesse sur le SNA [Rang S, 2002; Robertson D et al, 2011]. Une revue récente a rapporté que la grossesse est associée à des altérations profondes, liées au SNA, de l'hémodynamique maternelle commençant dès les 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> semaines de gestation [Fu Q, Levine BD, 2009]. Cependant, le rôle réel du SNA pendant la grossesse n'est pas encore clair. En outre, certaines études ont montré qu'il y avait une domination de l'activité du système sympathique au détriment de celle du système parasympathique au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse [Kuo CD et al, 2000; Matsuo H, 2007].

Une étude préliminaire menée chez 13 parturientes avait pour but d'étudier les effets de l'APD sur le SNA à l'aide de l'HRV [Deschamps A et al, 2004]. L'HRV a été étudiée par l'application de la transformée en ondelettes, avant et 10 minutes après l'induction de l'APD par bupivacaïne. Cette étude a montré que la suppression de la douleur, liée aux contractions utérines, a induit une augmentation de la puissance spectrale des HFnu tandis que la puissance spectrale des BFnu est restée inchangée. Dans une autre étude ayant pour but de révéler l'effet du bloc sympathique lombaire de

l'APD, le niveau du blocage sensitif a été évalué bilatéralement selon la perte de sensation au froid d'un sac de glace. Cette évaluation a été faite à 2 minutes d'intervalles pendant 10 minutes. Cette étude a montré une augmentation régulière de la puissance spectrale HFnu accompagnant la progression du blocage sensitif [Deschamps A et al, 2007]. Nos résultats sont cohérents avec les 2 études précédentes qui ont constaté une augmentation de la puissance spectrale HFnu de l'HRV indiquant une augmentation du tonus parasympathique relatif suite au contrôle de la douleur par l'APD.

En revanche, nos résultats sont en discordance avec une étude récente qui n'a pas mis en évidence d'effet significatif de l'APD avec bupivacaïne sur l'HRV (évaluée par un modèle d'auto-régression). Cette discordance peut être attribuée à la plus intense douleur et à l'anxiété (facteurs déterminants du SNA) observées dans cette étude [Weissman A et al, 2009]. D'ailleurs, dans une autre étude menée chez des parturientes programmées pour une césarienne (pas de douleur), l'effet de l'APD sur l'HRV a été étudié. Il y avait une diminution globale des mesures spectrales de l'HRV, mais en préservant le rapport BF/HF. Ces effets ont été attribués au bloc sympathique (effet direct de l'APD) [Landry DP et al, 1994].

Un grand avantage de MetroDoloris est l'analyse en temps réel de la série R-R en donnant un indice en ligne de l'HRV via un système de surveillance qui peut être disponible dans les blocs opératoires. Dans l'anesthésie moderne, la surveillance de la profondeur de l'anesthésie et de la qualité du bloc neuromusculaire est un travail de routine, mais la surveillance de l'analgésie reste difficile [Nishiyama T, 2010]. Toutefois, l'ANI doit être interprété avec prudence parce qu'en anesthésie-réanimation, de nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer de façon non spécifique le SNA. En général, une valeur élevée de l'ANI signifie une grande influence respiratoire sur la série R-R, ce qui reflète un tonus parasympathique dominant. D'autre part, des valeurs d'ANI à moins de 50% signifient une activation sympathique dominante, qui est souvent, mais pas toujours, liée à une analgésie inadéquate.

### **7.1. Limites de l'étude**

La Fréquence respiratoire ainsi que le volume courant jouent un rôle important dans l'arythmie sinusale respiratoire. Ils sont susceptibles de varier au cours ainsi qu'entre les périodes d'enregistrement, pour cela leurs influences doivent être prises en compte dans l'analyse de l'HRV. Une étude a montré que peu d'auteurs surveillent la respiration au cours des études investiguant l'analyse de la série R-R [Brown RS, 2005].

Dans notre étude, le volume courant ne pouvait pas être mesuré en raison de la poussée de l'accouchement et éventuellement du stress généré chez les parturientes. Cependant, nous avons surveillé la fréquence respiratoire et avons demandé à la parturiente de ne pas parler au cours de chaque période d'enregistrement et d'essayer d'avoir une respiration régulière afin d'assurer un débit de ventilation aussi constant que possible.

Contrairement aux mesures spectrales basées sur la transformée de Fourier rapide, voire la transformée en ondelettes, l'effet de la baisse du rythme respiratoire entre les 2 périodes (T1 et T2) sur les mesures graphiques est limité. Les mesures graphiques de l'HRV ne sont pas influencées par la fréquence de ventilation à moins de 10 cycles/min [Jeanne M et al, 2009]. Toutefois, le contrôle du rythme respiratoire ou son amplitude, utilisé par certaines femmes pendant les contractions utérines pour apaiser la douleur, pourrait avoir influencé nos résultats entre T1 et T2.

Une autre limitation vient de la courte durée de la douleur induite par une contraction utérine par rapport à la longue période de temps (4 min) que le moniteur PhysioDoloris nécessite afin de calculer la valeur d'ANI. Cela pourrait expliquer pourquoi une différence importante en terme de l'EVA entre et pendant les contractions utérines ne se traduise pas par une différence aussi importante en terme d'ANI moyenné. Même le court et le plus réactif ANI, qui est calculé sur 120 secondes, prend de 30 et à 40 secondes après le pic d'une stimulation nociceptive avant d'atteindre sa valeur la plus basse. En effet, les réactions des SNA sont trop rapides pour être visualisées en ligne comme un aplatissement rapide de la série R-R normalisée au cours de la nociception. De plus, le calcul de la moyenne est obligatoire pour des raisons statistiques et il est utilisé dans toutes les autres techniques d'analyse de l'HRV sur des périodes de 1 à 5 minutes.

Une autre limitation de cette étude peut être les caractéristiques de la population étudiée, qui comprend seulement des jeunes femmes saines pendant l'accouchement. Il se peut que les résultats soient différents chez des patients ayant d'autres caractéristiques telles que des femmes non parturientes recevant une APD, des sujets plus âgés, des diabétiques, de l'utilisation péri-opératoire des bêtabloquants ou d'un agent parasympatholytique. D'autres études sont nécessaires pour évaluer ces groupes différents de patients.



## **8. Conclusion et perspective**

Nos résultats montrent l'intérêt clinique de l'ANI comme un indicateur de l'intensité de la douleur chez des sujets conscients. Par conséquent, nous suggérons que l'ANI puisse être utilisé pour permettre aux professionnels de mesurer de manière objective la douleur chez des patients ayant des difficultés de communication verbale. En outre, il peut être utilisé dans les salles d'opération en tant qu'un outil complémentaire aux anesthésistes pour optimiser la dose des anesthésiants aux besoins du patient ainsi comme indicateur précoce de l'hypotension artérielle post APD. Cela peut également permettre un réveil plus rapide après une anesthésie.

## **CHAPITRE IV**

**POLYMORPHISMES GENETIQUES DES RECEPTEURS BETA  
ADRENERGIQUES ET VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE  
DANS LE CONTEXTE DE TROUBLE DU RYTHME VENTRICULAIRE  
GRAVE SUR DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE**

## 1. Introduction

La mort subite correspond à un décès inattendu ayant une cause « naturelle » survenant dans la première heure suivante la manifestation des symptômes. Les causes cardiaques représentent 75% des causes de mort subite, alors que 25% sont représentées par des lésions cérébrales, pulmonaires ou digestives. La mort subite cardiaque (MSC) est due généralement à une arythmie ventriculaire grave survenant sur une pathologie cardiaque sous-jacente [Myerburg Robert J, 2005].

### 1.1. Incidence de la mort subite cardiaque

La MSC est un véritable problème de santé publique puisqu'elle concerne près de la moitié de décès de cause cardiaque. Aux États-Unis, la MSC est la cause la plus fréquente de décès et représente entre 12 et 18% des décès (250 000 à 450 000 cas/an) [Lloyd Jones D, 2010; Kong MH, 2011]. En France, sa part varie entre 5 à 10 % des décès (près de 40 000 victimes par an). Ainsi, l'étude française "The Paris Prospective Study" a montré que 5.8% des décès étaient des MSC [Jouven X, 1999]. Malgré les progrès dans sa prévention, la MSC continue d'être une cause majeure de mortalité dans les pays développés avec une incidence annuelle de 1 à 2 / 1000 habitants.

### 1.2. Pathogenèse de la mort subite cardiaque

La pathogenèse de la MSC est complexe et multifactorielle. Elle implique des lésions anatomiques souvent irréversibles et de nombreuses altérations physiologiques. L'arythmie ventriculaire grave demeure la cause la plus fréquente de MSC, sous forme d'une tachycardie ventriculaire (TV) qui dégénère en fibrillation ventriculaire (FV). Une FV a été mise en évidence sur 95% des ECG réalisés précocement après un arrêt cardio-respiratoire [Jouven X et al, 1999].

La MSC est la conséquence d'un facteur dynamique déclenchant (généralement une extrasystole ventriculaire) qui interagit habituellement avec un substrat anatomique arythmogène permanent (une lésion cardiaque sous-jacente soit génétiquement déterminée ou acquise) qui peut modifier l'automatisme ou la conduction, accompagnés de modifications transitoires "fonctionnelles" perturbant la stabilité électrique du cœur (modification de tonus du SNA, troubles de l'équilibre ionique, ischémie myocardique) (figure 36). Ce regroupement délétère peut provoquer des arythmies ventriculaires mortelles telles que des FV, des torsades de pointe ou plus rarement des troubles de la conduction caractérisés par des pauses ventriculaires (asystoles) sans rythme d'échappement idioventriculaire [Zipes DP et al, 2006].

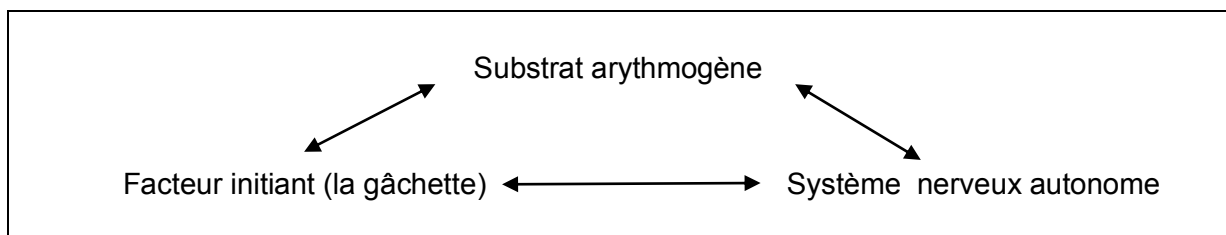


Figure 36 : pathogenèse de la mort subite cardiaque

### 1.3. Mécanismes physiopathologiques des arythmies ventriculaires et donc de la mort subite cardiaque

Dans la présente étude, nous nous focaliserons sur 3 types d'arythmie ventriculaire : les TV monomorphes, les TV polymorphes et les FV, qui peuvent survenir dans un contexte de cardiomyopathie ischémique ou de cardiomyopathie (hypertrophique ou dilatée) à coronaires saines.

Le phénomène de réentrée est un mécanisme clairement identifié dans les TV monomorphes sur cardiomyopathie ischémique. L'hétérogénéité du tissu cardiaque associant du tissu sain, ischémique et du tissu fibreux dans la zone bordant la cicatrice d'infarctus crée des blocs unidirectionnels et des zones de conduction lente permettant la formation de circuits de réentrées [Zipes DP et Wellens HJ, 1998 ; Verma A et al, 2005].

Une augmentation de la dispersion des périodes réfractaires ou une majoration de l'anisotropie de conduction peut également favoriser les arythmies via des circuits de réentrées fonctionnelles [Haugaa KH, 2011; Rubart M, 2005; Vassallo JA, 1988]. Une dispersion accrue des périodes réfractaires peut se produire secondairement à la dilatation ventriculaire (remodelage) dans l'IC. De manière générale, il est maintenant communément admis que le phénomène de réentrée est le mécanisme prépondérant à l'origine des troubles du rythme ventriculaires (TV et FV).

Pour initier la réentrée, de nombreux mécanismes peuvent intervenir dont les troubles de l'automatisme, les extrasystoles ventriculaires ou les foyers ectopiques. Ces derniers sont favorisés par la stimulation du SNA ou l'ischémie du myocarde. L'activité ectopique de la zone bordant la cicatrice de l'infarctus est un déclencheur important, ainsi une extrasystole peut pénétrer le circuit siège d'un bloc unidirectionnel et traverser dans le sens rétrograde de la zone de conduction lente déclenchant ainsi une TV par réentrée. Il a été démontré que la présence de TV non soutenues est un facteur prédictif de MSC chez les patients ayant

présenté un IDM récent, y compris chez ceux ayant une fonction ventriculaire gauche préservée avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) supérieure à 35% [Makikallio TH, 2005].

#### 1.4. Causes de la mort subite cardiaque

La MSC est un phénomène multifactoriel, déterminé par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux (figure 37). De très nombreuses situations favorisent la survenue de troubles du rythme graves et donc de la MSC [Huikuri HV et al, 2001; Eckart RE 11]. Les causes sous-jacentes et les facteurs qui prédisposent à l'arythmie ventriculaire maligne conduisant à la MSC sont les suivants:

- **Troubles coronariens:** dans environ 60 à 80 % des cas, la MSC concerne un sujet atteint d'une maladie coronaire dont l'étiologie principale est l'athérosclérose. Cette étiologie représente par ses conséquences ischémiques (IDM), la première cause de MSC. La MSC est le symptôme inaugural et terminal dans environ 60% de la totalité des décès dus à une maladie coronaire.
- **Cardiomyopathies non ischémiques:** elles concernent environ 15 % des cas de MSC. Elles sont principalement représentées par des cardiopathies hypertrophiques et dilatées à coronaires saines. La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) peut être également à l'origine de la MSC.
- **Morts subites inexplicées:** environ 5% des cas de MSC surviennent sans cardiopathologie sous jacente décelable. Les étiologies sont alors : les voies accessoires (ex. Wolff Parkinson-White) avec une arythmie ventriculaire rapide secondaire à une fibrillation atriale, les anomalies des canaux ioniques dont le syndrome du QT long, le syndrome du QT court, le syndrome de Brugada, les TV polymorphes catécholergiques et le syndrome de repolarisation précoce. Dans ces contextes, la MSC survient souvent chez des sujets jeunes, dont l'âge est souvent inférieur à 40 ans.

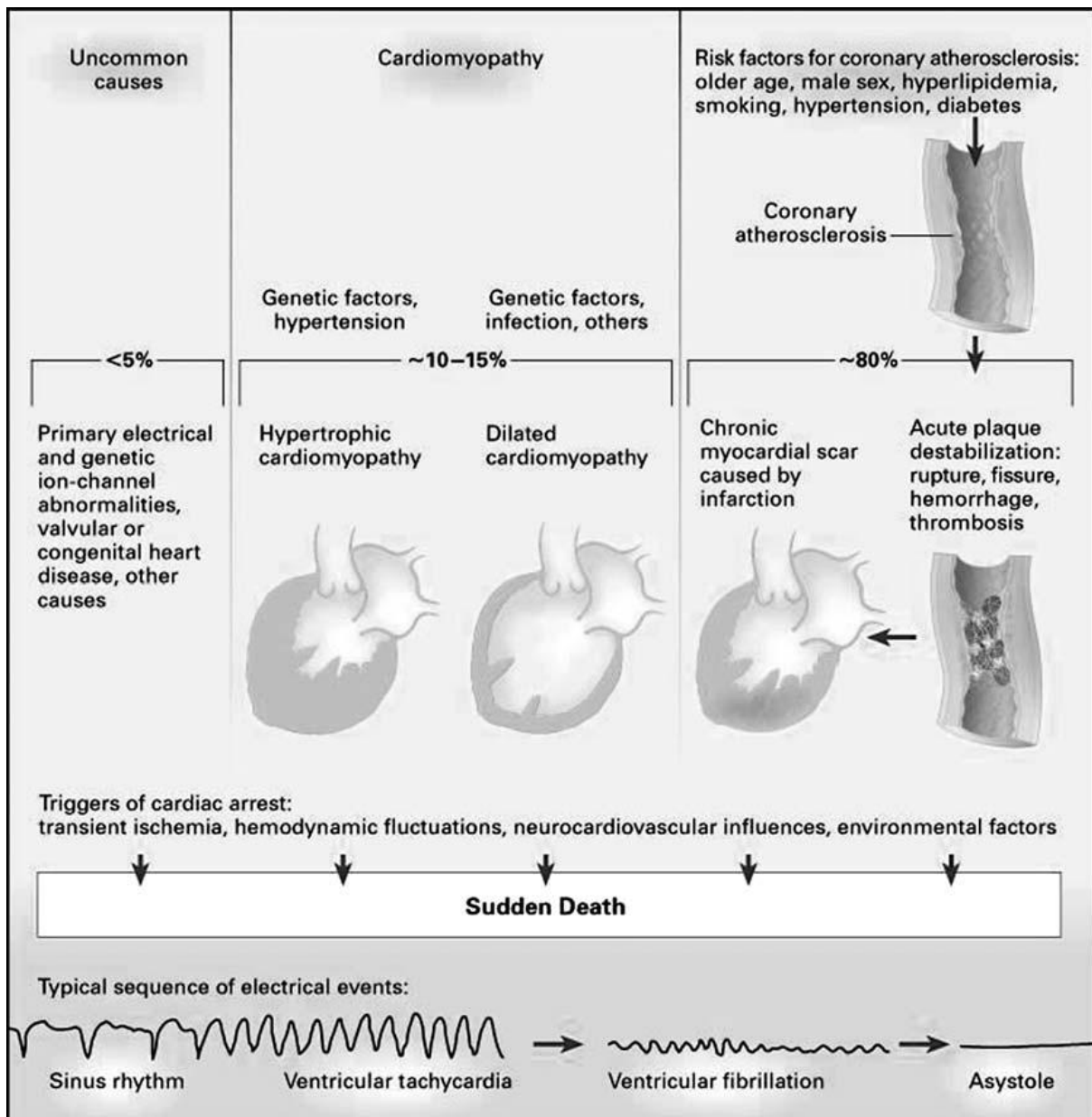


Figure 37 : causes et physiopathologie de MSC [Huikuri HV et al, 2001].

### 1.5. Prévention de la mort subite cardiaque par le défibrillateur automatique implantable

Le défibrillateur automatique implantable (DAI) a démontré son efficacité sur la diminution du nombre de MSC en mettant fin à l'arythmie ventriculaire fatale (figures 38, 39). Cette thérapeutique peut se déployer en termes de prévention primaire et secondaire de la MSC.

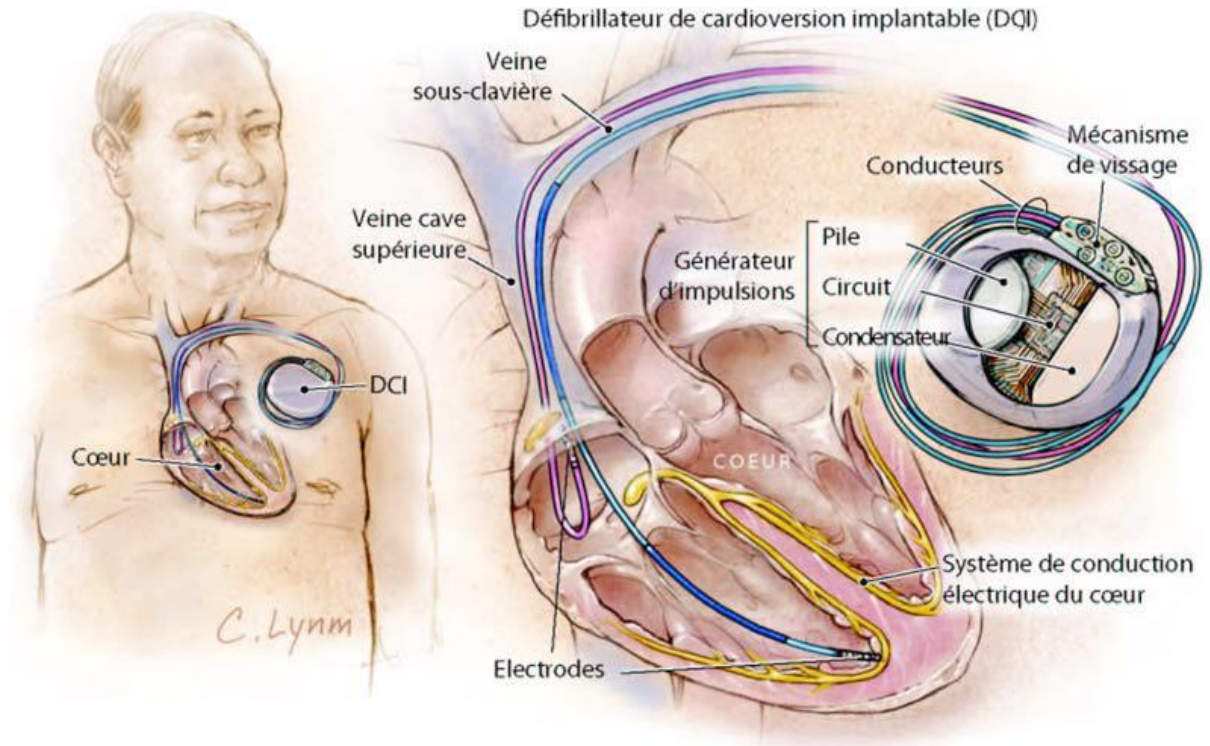


Figure 38 : défibrillateur automatique implantable (DAI).

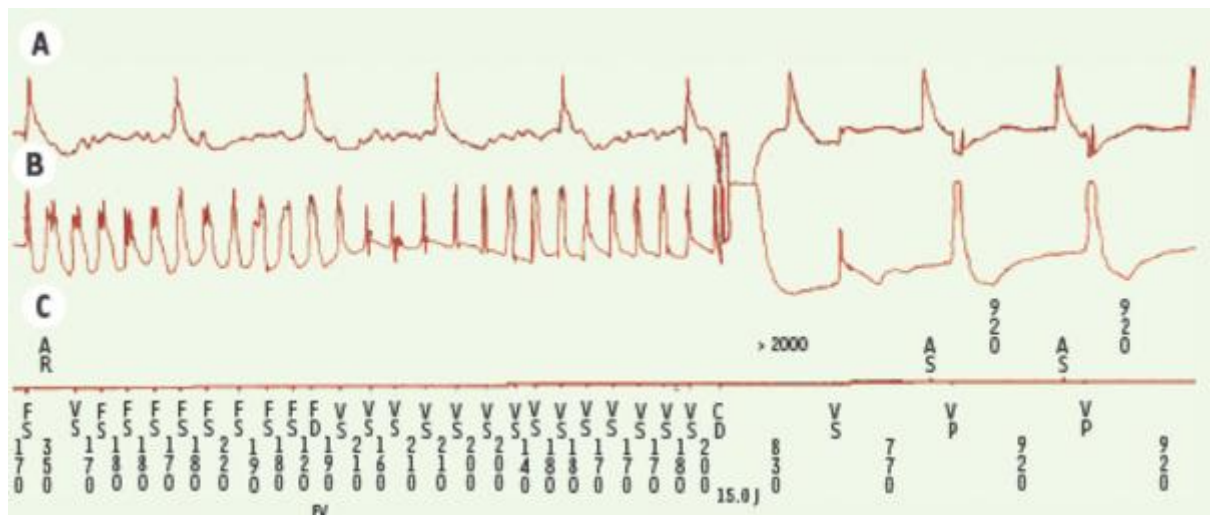


Figure 39 : exemple d'un choc délivré par un défibrillateur automatique implantable. A. Activité électrique auriculaire B. Activité ventriculaire C. Détection effectuée par l'appareil avec mesure des cycles [Le Heuzey JY, Aliot E, 2007].

### 1.5.1. Prévention primaire de la mort subite cardiaque

Le DAI en prévention primaire peut être utilisé chez les patients ayant des arguments qui laissent penser qu'ils sont à risque élevé de MSC mais qui n'ont pas encore présenté d'arythmie ventriculaire maligne.

De nombreuses études randomisées se sont intéressées spécifiquement à la prévention primaire de la MSC, puisque les patients dans ce contexte constituent la majorité de la population à risque de MSC [le Heuzey JY, 2007]. Ces études se sont rapportées à 3 pathologies principales dont le risque de MSC est élevé : le post-IDM, la cardiomyopathie dilatée (CMD) non ischémique et plus généralement l'IC (tableau 12).

Tableau 12 : études principales de prévention primaire de mort subite cardiaque par DAI.

Etude	Critère d'inclusion	Nb de patients	Nb de DAI	Suivi moyen (mois)	Résultat principal
MADIT, 1996	IDM ≥ 3 semaines, FE ≤ 35 %, TVNS ou TV inductible non suppressible par procainamide	196	95	27	réduction de 54% de mortalité totale.
CABG Patch, 1997	FE ≤ 35 %; anormal SAECG, chez des patients coronariens	900	446	32	étude négative, $P = 0,64$ .
MUSTT, 1999	Coronaropathie, FE ≤ 40 %, TVNS	704	161	39	réduction de 76% arrêt cardiaque et mortalité rythmique.
CAT, 2002	FE ≤ 30 %; CMD de découverte récente; NYHA II–III	104	50	23	étude négative, $P = 0,55$ .
MADIT II, 2002	FE ≤ 30 %; IDM ≥ 1 mois avant l'inclusion; NYHA I–III	1232	742	20	réduction du risque de mortalité totale (RR) avec le DAI de 31%, $P = 0,016$ .
AMIOVIRT, 2003	FE ≤ 0.35; CMD; asymptomatic TVNS; NYHA I–III	103	51	24	Etude négative, $P = 0,80$ .
DEFINITE, 2004	FE ≤ 35 %; CMD; TVNS, NYHA I–III	458	229	29	réduction du risque de mortalité totale (RR) avec le DAI de 35%, $P = 0,08$ .
DINAMIT, 2004	FE ≤ 35%; IDM récent (6 à 40 jours); NYHA I–III; HRV basse	674	332	30	étude négative pour la mortalité totale, $P = 0,66$ . Réduction du risque de mortalité rythmique de 58%.
SCD-HeFT, 2005	FE ≤ 35%; 3 mois de traitement médical optimal; NYHA II–III	2521	829	45,5	réduction du risque de mortalité totale (RR) avec le DAI de 23%, $P = 0,007$ .

DAI: défibrillateur automatique implantable, FE: fraction d'éjection du ventricule gauche, CMD: cardiomyopathie dilatée non ischémique, NYHA: New York Heart Association, SAECG: enregistrement moyenné et amplifié de l'ECG, IDM: infarctus du myocarde, TVNS: tachycardie ventriculaire non soutenue, RR: risque relatif.



### 1.5.1.1. Prévention primaire de la mort subite dans le post-Infarctus

Dans l'étude MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [Moss AJ, 2002], 1232 patients ont été inclus. Parmi les critères d'inclusion devaient figurer un IDM datant d'au moins un mois et une FEVG inférieure ou égale à 30%. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3/2 en 2 groupes : un groupe bénéficiant de l'implantation d'un DAI et un groupe recevant un traitement conventionnel optimal (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire et hypolipémiant). Cette étude a montré une diminution de 5,6% du taux de mortalité totale (19,8% vs 14,2%) à 20 mois de suivi avec une réduction significative du risque (31 %, hasard ratio = 0,69, p = 0,016) chez les patients ayant un DAI. Cette faible différence de survie entre les 2 groupes, comparée aux études antérieures, pourrait être expliquée par l'utilisation élevée des bêtabloquants (chez 70% des patients dans chaque groupe) et la faible utilisation d'amiodarone (13% dans le groupe DAI vs 10% dans le groupe conventionnel). Toutefois, une augmentation inattendue d'hospitalisations pour IC ou aggravation d'IC a été observée dans le groupe DAI comparé au groupe conventionnel (19,9% vs 14,9%, p= 0,09). Il faut noter que seulement un tiers des patients a été suivi pendant 2 ans, jusqu'à l'arrêt de l'étude. Cette étude a conclu que l'implantation d'un DAI en prévention primaire, chez les patients ayant fait un IDM et qui ont une dysfonction ventriculaire gauche (FE  $\leq$  30 %), améliore la survie et doit être considérée comme une thérapeutique recommandée. Cette étude a indiqué que, dans cette population de MADIT II, il a fallu 11 patients à haut risque de MSC par un DAI pendant 3 ans afin d'obtenir le gain de 1 vie.

Dans le même contexte, l'étude DINAMIT (Defibrillators in Acute Myocardial Infarction Trial) [Hohnloser SH, 2004], avait pour but d'évaluer l'efficacité du DAI sur la mortalité globale de patients à haut risque de MSC ayant présenté un IDM récent (6 à 40 jours) et dont la FEVG était inférieure ou égale à 35 %, et qui présentaient une diminution de l'HRV (soit SDNN  $\leq$  70 ms, soit une moyenne des espaces R-R  $\leq$  750 ms). Les patients, qui recevaient une thérapeutique conventionnelle optimale (IEC, bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire et hypolipémiant), ont été randomisés en deux groupes : un groupe bénéficiant d'un DAI et un groupe témoin. Après une période de suivi de 30  $\pm$  13 mois, aucune réduction de la mortalité globale n'a été mise en évidence (risque relatif = 1,08, 95% CI: 0,76 - 1.55). Cependant, si on ne considère que la mortalité rythmique (par troubles du rythme cardiaque), le DAI s'est avéré très efficace en réduisant le nombre de MSC : 12 cas de MSC dans le groupe DAI contre 29 dans le groupe témoin (hasard ratio = 0,42, 95% CI: 0,22 - 0,83, p = 0,009). Ce résultat a été toutefois contrebalancé par l'augmentation inattendue de la mortalité cardiaque non rythmique chez les patients assignés au groupe DAI (hasard

ratio= 1,75, 95% CI: 1,11 - 2,76, p = 0,02) conduisant à la perte du bénéfice prouvé par le DAI.

L'étude CABG Patch (Coronary Artery Bypass Graft Patch trial) [Bigger JT, 1997] s'est intéressée à des patients ayant une FEVG inférieure ou égale à 35 % et qui avaient, au moment du pontage coronarien, une anomalie de l'enregistrement moyenné et amplifié de l'ECG de surface (SAECG). Cette étude a concerné 900 patients qui ont été randomisés en 2 groupes : un groupe bénéficiant de l'implantation d'un DAI (446 patients) et un groupe témoin (454 patients). Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant la mortalité globale (hasard ratio = 1,07, 95% CI: 0,81 - 1,42, p= 0,64), après une période de suivi moyenne de 32 ± 16 mois. Par contre, il y avait une diminution statistiquement significative de la mortalité rythmique dans le groupe DAI (29% dans le groupe témoin vs 15% dans le groupe DAI, p = 0,024).

#### *1.5.1.2. Prévention primaire de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées non ischémiques*

L'indication du DAI a aussi été évaluée en terme de prévention primaire de la MSC dans les CMD non ischémiques. Dans l'étude CAT (Cardiomyopathy Trial) [Bansch D, 2002], des patients atteints d'une CMD en apparence primitive, de découverte récente ( $\leq 9$  mois) avec une FEVG diminuée ( $\leq 30$  %) ont été inclus. L'analyse intermédiaire effectuée chez les 100 premiers patients après un an de suivi a permis d'observer une mortalité beaucoup plus basse (5,6%) que celle escomptée au départ de l'étude (30%). La différence de mortalité entre le groupe de patients qui ont bénéficié de l'implantation d'un DAI et le groupe témoin n'était pas significative (2.6%) en raison de la faible incidence de mortalité dans les 2 groupes, ce qui a amené à l'arrêt prématuré de l'étude.

De même, l'étude AMIOVIRT (Amiodarone vs. DAI) [Strickberger SA, 2003] a concerné 103 patients atteints d'une CMD en apparence primitive (stade NYHA « New York Heart Association » I à III, FEVG inférieure ou égale à 0,35) avec des TV non soutenues. Ces patients ont été randomisés pour un traitement par amiodarone ou la pose d'un DAI. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de survie entre les 2 groupes : 90% versus 93 % à 1 an et 88 versus 87 % à 3 ans dans le groupe amiodarone et le groupe DAI respectivement. Ces résultats ont amené à l'arrêt prématuré de l'étude.

Le but de l'étude DEFINITE (Defibrillator in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) [Kadish A, 2004] était d'étudier la survie de 2 groupes de patients: un groupe avec le traitement médical standard et un groupe avec ce même traitement associé à l'implantation d'un DAI. Cette étude a intéressé 229 patients qui ont été suivis pendant 29 ±

14,4 mois. Vingt huit patients du groupe DAI sont décédés versus 40 patients du groupe témoin, mais la différence n'était pas significative (hasard ratio = 0,65, CI 95%: 0,4 - 1,06, p = 0,08). La mortalité à 2 ans était de 14,1 % dans le groupe témoin et de 7,9 % dans le groupe DAI. Si l'on considère les décès liés aux troubles du rythme cardiaque (mortalité rythmique), on a recensé 17 patients décédés dans le groupe témoin versus 3 dans le groupe DAI (hasard ratio = 0,2, CI 95%: 0,006 - 0,71, p = 0,006). L'analyse de sous-groupes a montré que les hommes avaient un risque relatif de mortalité globale de 0,49 (p = 0,018), par ailleurs, les patients classés en stade III de la NYHA avaient un risque relatif de décès après l'implantation d'un DAI de 0,37 (p = 0,02).

#### *1.5.1.3. Prévention primaire de la mort subite dans l'insuffisance cardiaque*

L'indication du DAI en terme de prévention primaire a été largement confortée par les données de la grande étude SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [Bardy GH, 2005]. Il s'agit d'une étude prospective contrôlée comprenant non seulement des cardiopathies ischémiques (52%), mais également des cardiopathies dilatées non ischémiques (48%). Parmi les critères d'inclusion, il fallait une IC au stade II ou III de la NYHA et une FEVG inférieure à 35 %. Cette étude a inclus 2521 patients qui ont été randomisés pour constituer 3 groupes :

- un groupe qui recevait le traitement conventionnel de l'IC avec du placebo (847 patients),
- un groupe qui recevait le traitement conventionnel de l'IC avec de l'amiodarone (845 patients),
- un groupe qui recevait le traitement conventionnel de l'IC avec implantation d'un DAI (829 patients).

L'administration d'un placebo et de l'amiodarone a été réalisée en double aveugle. Cette étude a montré que le DAI était associé à une diminution de 23% de la mortalité globale (risque relatif = 0,77, 97,5% CI: 0,62 - 0,96, p = 0,007), soit en 5 ans une diminution de la mortalité absolue de 7,2%. L'étude des sous-groupes a montré que l'utilisation du DAI réduisait la mortalité chez les patients au stade II de la NYHA (hasard ratio = 0,54, CI 95%: 0,4 - 0,74, p <0,001). Chez les patients au stade III de la NYHA, le groupe traité par l'amiodarone avait une survie inférieure à celui traité par placebo (hasard ratio = 1,44, CI 95%: 1,05 - 1,97, p = 0,01). Les patients qui ont bénéficié de l'implantation d'un DAI ont montré une réduction significative de la mortalité rythmique dans le contexte du post IDM (risque relatif = 0,43, CI 95%: 0,27 à 0,67) ainsi que dans celui de la CMD à coronaires saines (risque relatif = 0,34, CI 95%: 0,17 - 0,70).

Une méta-analyse récente a indiqué que le DAI modifie favorablement la survie en réduisant la mortalité globale (risque relatif = 0,72, CI 95%: 0.64 - 0.82,  $p < 0,0001$ ) chez les patients ayant une dysfonction du ventricule gauche toute étiologie confondue (ischémique ou non ischémique). Elle a pris en compte 2774 patients implantés d'un DAI et 2569 patients traités de façon conventionnelle. Quatre vingt dix huit cas de MSC sont survenus dans le groupe DAI versus 227 cas dans le groupe traitement conventionnel. Cette analyse a montré une réduction du risque de mortalité rythmique de 60% (risque relatif = 0,40, CI 95%: 0,31 - 0.50,  $p < 0,0001$ ) grâce au DAI [Theuns DA et al, 2010].

Ces données sont en accord avec celle d'une précédente méta-analyse [Nanthakumar K, 2004], qui a retrouvé une réduction de mortalité totale de 51 à 23 % et une réduction de mortalité absolue de 7.9 %. Les données actuelles suggèrent que les résultats obtenus avec le DAI sont d'autant plus importants que la dysfonction ventriculaire gauche est sévère, quelle que soit l'étiologie de cardiomyopathie sous-jacente.

### **1.5.2. Prévention secondaire de la mort subite**

La pose d'un DAI est indiquée chez les patients qui ont déjà été victimes d'arythmie ventriculaire grave (FV ou TV) voire d'arrêt cardiaque, non associée à une cause apparente et qui serait réversible. En l'occurrence, cette thérapeutique est fortement recommandée (classe I) avec un haut niveau de preuve (A) [Aliot E, 2006].

L'intérêt de la pose d'un DAI a été souligné après la publication des résultats de l'étude AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) [AVID Investigators, 1997]. Il s'agissait d'une étude prospective randomisée, ayant pour but de comparer l'efficacité de 2 stratégies de prise en charge (DAI et traitement antiarythmique, plus spécifiquement amiodarone) de patients qui avaient été réanimés en raison d'une FV ou qui avaient présenté une TV syncopale avec FEVG inférieure à 40%. Cette étude a montré que la mortalité absolue, au cours du suivi de 18 mois, était significativement plus faible dans le groupe traité par DAI ( $15,8 \pm 3,2$ ) comparé au groupe traité par amiodarone ( $24,0 \pm 3,7$ ).

Après l'étude AVID, 2 autres études ont été réalisées. L'étude CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) [Connolly SJ, 2000] et l'étude CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) [Kuck KH, 2000] se sont intéressées à l'évaluation de l'efficacité du DAI en terme de prévention secondaire de la MSC. Ces études n'ont pas mis en évidence de diminution probante de la mortalité globale chez les patients qui ont bénéficié d'un DAI.

Ces 3 études ont fait l'objet d'une méta-analyse qui a permis d'estimer la réduction de la mortalité globale grâce au DAI à 27 % avec un gain de survie estimé à 4,4 mois [Connolly

SJ, 2000]. Par ailleurs, une analyse des sous-groupes a montré que le DAI était plus efficace chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire (FEVG inférieur ou égale à 35 %). En terme de mortalité rythmique, une méta-analyse récente a témoigné d'une réduction du risque relatif de 50% chez les patients bénéficiant d'un DAI (risque relatif = 0,50, IC: 0,38 - 0,66) [Ezekowitz JA, 2007].

## **1.6. Facteurs de risque et de prédiction de la mort subite cardiaque**

Malgré les différents efforts réalisés dans ce domaine, les causes de la MSC ne sont pas clairement identifiées. Les facteurs de risque traditionnels de l'atteinte coronaire, étant donné le contexte pathologique le plus commun de la MSC, ont une faible valeur prédictive positive de MSC. Ces observations suggèrent que d'autres facteurs de risque, environnementaux ou génétiques, sont impliqués dans la pathogenèse de la MSC. Par ailleurs, il faut souligner le rôle adjuvant de facteurs déclenchants, notamment du SNA.

### **1.6.1. Evidence de susceptibilité génétique**

Une revue de la littérature révèle que les études d'agrégation familiale et les progrès dans la génétique moléculaire des troubles de rythme héréditaires sont en faveur de la présence d'un lien entre certaines anomalies génétiques et les troubles du rythme [Prutkin JM, 2008; Jouven X, 2006 ; Barsheshet A, 2011].

#### **1.6.1.1. Agrégation familiale**

La notion de MSC familiale est connue depuis plusieurs dizaines d'années. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent qu'il puisse exister une composante familiale dans la survenue de MSC, qui s'ajoute aux facteurs environnementaux déjà reconnus. Dans l'étude Seattle ou King county [Friedlander Y, 1998 et 2002], une histoire familiale d'IDM ou de MSC était associée à une augmentation du risque relatif de MSC, indépendamment, des autres facteurs (odds ratio = 2,7, 95% CI: 1,3 - 5,4). Dans l'étude prospective « The Paris Prospective Study » [Jouven X, 1999] une MSC chez un parent était un facteur de risque indépendant très fort de MSC (risque relatif = 1,80, 95% CI: 1,11 - 2,88). Le risque était 9 fois plus grand si les 2 parents avaient une histoire de MSC, suggérant un effet gène- dose. Par contre, une histoire familiale d'IDM n'était pas associée au risque de MSC et inversement, suggérant ici que les facteurs de risque héréditaires de MSC sont différents de ceux d'IDM.

### 1.6.1.2. Maladies héréditaires arythmiques rares

L'explication des troubles du rythme ventriculaires survenant dans des contextes tels que le QT long congénital (figure 40, 41) ou le syndrome de Brugada (figure 42), peut être faite par la génétique et l'individualisation d'un certain nombre de mutations [Denjoy I et al, 2007; Kramer DB, 2011].

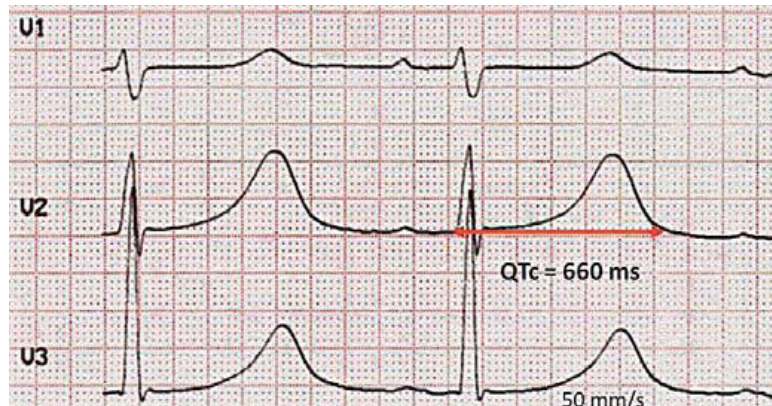


Figure 40 : aspect électrocardiographique du syndrome du QT long congénital montrant un allongement de l'intervalle QT corrigé [Haugaa KH, 2011].

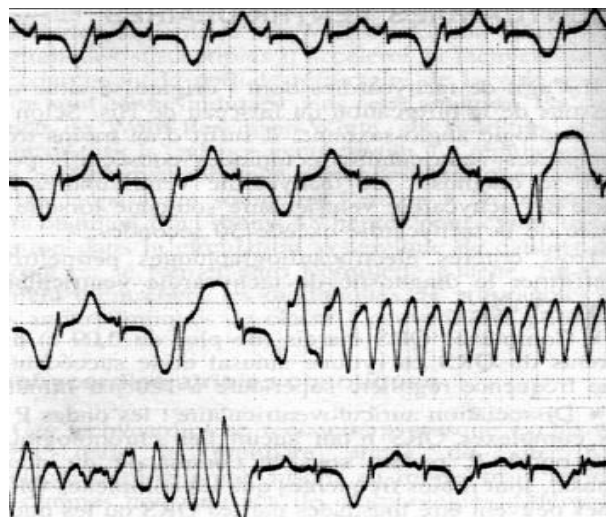


Figure 41 : torsade de pointes compliquant un syndrome du QT long congénital.

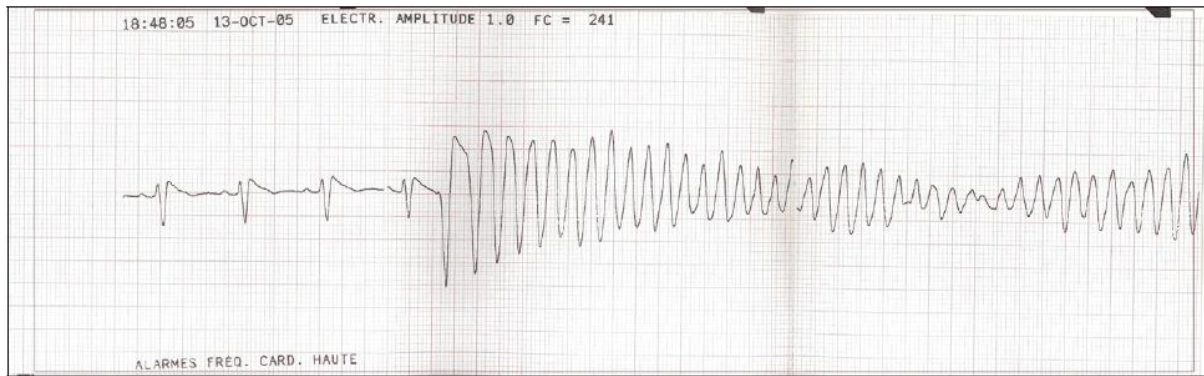


Figure 42 : enregistrement électrocardiographique d'une TV polymorphe dégénérant en FV chez un patient présentant un syndrome de Brugada [Denjoy I et al, 2007].

### 1.6.2. Polymorphisme génétique et arythmie ventriculaire

A l'exception de certaines pathologies rares, les bases génétiques des grandes pathologies cardiovasculaires ne sont pas encore bien définies malgré la réalisation de différentes études dont les études classiques de linkage. Ceci peut être expliqué par l'existence d'interactions entre plusieurs gènes, les anomalies fonctionnelles n'apparaissent qu'avec un certain nombre de mutations touchant un certain nombre de gènes. Cette hypothèse est renforcée par l'existence de mutations génétiques communes (>1% de porteurs).

Ces dernières années de nombreux gènes candidats à un polymorphisme ont été étudiés dans les différentes pathologies cardiovasculaires. Les résultats sont contradictoires et ne permettent pas de conclure sur l'importance de ces différents polymorphismes génétiques dans les pathologies cardiovasculaires. Il existe cependant un rationnel laissant suspecter une éventuelle influence de ces polymorphismes sur les arythmies ventriculaires. [Darbar D, 2008]. On retiendra à titre d'exemple la présence de différents polymorphismes du système rénine-angiotensine qui peuvent avoir un effet sur le remodelage ventriculaire (dilatation ventriculaire) et la micro-circulation (ischémie myocardique) [Sotoodehnia N, 2009; Wang JG, 2000]. Un autre exemple concerne les différents polymorphismes du récepteur bêta adrénergique ( $\beta$ -AR) qui sont impliqués dans le fonctionnement du SNA [Brodde OE, 2008]. Parmi les mutations identifiées nous retiendrons aussi :

- Les mutations qui intéressent des gènes impliqués dans la genèse du potentiel d'action : la mutation du gène du canal potassique *iKs* qui est responsable de LQT 1 et LQT 5, ainsi que celle d'*iKr* pour LQT 2 et LQT 6. La mutation du gène *SCN5A* qui code pour un canal sodique est responsable de 3 pathologies rythmiques différentes en fonction du type de la mutation LQT3, le syndrome de Brugada et le bloc auriculo-

ventriculaire (BAV) dégénératif (maladie de Lenégre) [Barsheshet A, 2011]. Toutes les mutations n'ont pas encore été identifiées, par exemple chez les patients français atteints d'un syndrome de Brugada, la mutation du gène SCN5A n'est retrouvée que dans 50% des cas.

- Les mutations responsables d'une hyperexcitabilité : la mutation du gène du canal à la ryanodyne (hRyR2) est responsable des TV catécholergiques et de certaines formes de DVDA.
- Les mutations responsables d'une modification de la conduction et de la transmission de l'influx : la mutation va entraîner une modification de la paroi cellulaire ou de l'organisation cellulaire voire celle du tissu extracellulaire, ce qui entraîne une altération de la conduction et favorise les phénomènes de réentrées. C'est un mécanisme qui peut être retrouvé dans certaines dysplasies arythmogènes mais surtout c'est le mécanisme de certaines MSC rythmiques dans des pathologies initialement non rythmiques comme les cardiomyopathies hypertrophiques et certaines myopathies.
- Les mutations responsables de modification de la modulation cardiaque imprimée par le SNA ainsi que par les modulateurs neuro-humoraux.

### **1.7. Polymorphisme génétique des récepteurs $\beta$ adrénergiques**

Le système nerveux sympathique exerce ses actions sur le cœur via les récepteurs  $\beta$  adrénergiques qui sont considérés comme un maillon déterminant mais aussi une étape limitante dans la signalisation adrénergique. Les récepteurs  $\beta$ -AR jouent un rôle clé dans la transmission du signal et dans la réactivité fonctionnelle responsable de la régulation cardiaque. Deux sous-types de récepteurs  $\beta$ -AR coexistent dans le myocarde, les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  adrénergiques qui sont localisés dans le tissu atriale (60–70%:40–30%) et ventriculaire (70–80% et 30–20% respectivement). Les récepteurs  $\beta_1$ -AR prédominent largement au niveau des cardiomyocytes humains, alors que les récepteurs  $\beta_2$ -AR prédominent au niveau du muscle lisse des vaisseaux (vasodilatation) et des voies aériennes [Brodde and Michel, 1999].

Le récepteur  $\beta$ -AR est constitué de 7 domaines transmembranaires avec un acide aminé extracellulaire, 3 boucles intra et 3 boucles extra membranaires et un groupe carboxyle terminal intracellulaire. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G constituée de 3 sous unités ( $G_\alpha$ ,  $G_\beta$  et  $G_\gamma$ ). La sous-unité  $G_\alpha$  activée se dissocie de la protéine G complexe et stimule ( $G_{\alpha s}$ ) ou inhibe ( $G_{\alpha i}$ ) l'adénylate cyclase (AC) modulant ainsi la quantité



intracellulaire de l'adénine monophosphate cyclique (AMPC) [Brodde OE, 2006]. Une stimulation des récepteurs  $\beta$ -AR engendre des effets inotropes, chronotropes et dromotropes positifs via l'augmentation de l'AMPC et de la protéine kinase A (PKA).

Les mutations du gène codant pour les récepteurs  $\beta$  AR sont responsables d'un polymorphisme de ces récepteurs. Il existe plusieurs polymorphismes des récepteurs  $\beta$  AR qui pourraient avoir une pertinence fonctionnelle. Plusieurs polymorphismes nucléotidiques ou polymorphisme d'un seul nucléotide (SNPs, single nucleotide polymorphism) ont été décrits dans les régions codantes pour les récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2-AR. Parmi ceux-ci, deux formes alléliques non synonymes se distinguent par leur répercussion fonctionnelle sur le récepteur  $\beta$ 1-AR (Ser49Gly, Arg389Gly) et quatre par leur répercussion fonctionnelle sur le récepteur  $\beta$ 2-AR (Arg19Cys, Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) [Leineweber K, 2009].

### **1.7.1. Polymorphisme génétique du récepteur $\beta$ 1 adrénergique**

En ce qui concerne le polymorphisme du récepteur  $\beta$ 1-AR, Arg389Gly est un polymorphisme fonctionnel commun avec une prévalence de 50,7%, qui mène soit à une glycine (Gly) soit à une arginine (Arg) en position 389, à un point critique de la liaison avec la protéine G (figure 43). La variante  $\beta$ 1-AR-Arg389 manifeste une affinité élevée de couplage ainsi qu'une signalisation hyperactive dans les modèles expérimentaux d'IC, alors que l'allèle  $\beta$ 1-AR-Gly389 montre une régulation négative plus importante avec un rôle potentiellement protecteur contre la sur-stimulation adrénergique. Ainsi, la position génétique "389" détermine manifestement la réactivité fonctionnelle du récepteur  $\beta$ 1-AR [Leineweber K, 2009].

Le deuxième polymorphisme du  $\beta$ 1-AR est Ser49Gly qui a une prévalence de 14,7% et se situe sur la région extracellulaire du récepteur. L'allèle  $\beta$ 1-AR-Gly49 est lié à une activité élevée du récepteur mais aussi à une régulation négative plus importante en cas d'exposition prolongée aux agonistes (figure 43) [Leineweber K, 2009].

Il existe un fort déséquilibre de liaison (LD: si la fréquence de gamètes porteurs des allèles de deux locus différents est différente du produit des fréquences des allèles) entre les deux SNPs, créant ainsi des haplotypes communs (groupe d'allèles étroitement associés, situés sur un même chromosome et transmis ensemble). L'allèle Gly49 est toujours associé à Arg389, tandis que l'allèle Gly389 est toujours associé à Ser49, c'est pourquoi l'haplotype Gly49Gly-Gly389Gly est très rare [Brodde OE, 2006].

Les différences fonctionnelles des polymorphismes des récepteurs  $\beta$ -AR sont bien décrites, toutefois il y a encore quelques divergences au sujet de leur vraie répercussion

chez l'humain. Chez les sujets jeunes sains, la position 389 ne détermine pas la réactivité fonctionnelle suite à un stimulus physiologique (augmentation de NA endogène induite par l'exercice) [Leineweber K et al, 2004], mais elle détermine la réponse du récepteur  $\beta$ 1-AR suite à un stimulus pharmacologique (perfusion exogène de dobutamine [La Rosee L, 2004] ou d'adrénaline [Leineweber K et al, 2007]). De plus, les sujets porteurs d'un ou deux allèles de  $\beta$ 1-AR-Gly389 manifestent une moindre réactivité aux bêtabloquants  $\beta$ 1 sélectifs (réduction de la FC, de la contractilité, de la pression sanguine et de l'activité rénine plasmatique), indépendamment du type du stimulus sous-jacent [Leineweber K, 2009]. Ainsi, le polymorphisme génétique du récepteur  $\beta$ 1-AR essentiellement en position 389 non seulement détermine la réactivité fonctionnelle aux agonistes, mais aussi intervient dans la réponse au traitement bêtabloquant.

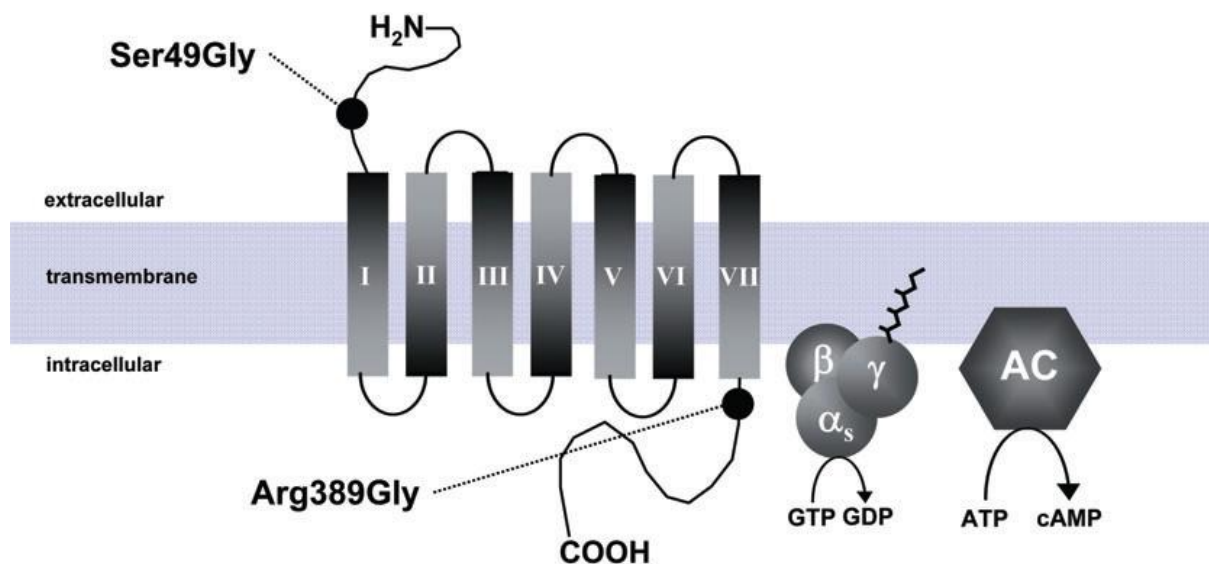


Figure 43 : polymorphisme génétique des récepteurs  $\beta$ 1 adrénergiques. AC, adénylate cyclase; ATP, adénosine triphosphate; cAMP, adénosine monophosphate cyclique; GDP, guanine biphosphates; GTP, guanine triphosphate [Leineweber K, 2009].

### 1.7.2. Polymorphisme génétique du récepteur $\beta$ 2 adrénergique

En ce qui concerne les récepteurs  $\beta$ 2-AR, quatre polymorphismes génétiques fonctionnellement importants ont été décrits (figure 44). Parmi ceux-ci, les SNPs Arg16Gly et Gln27Glu sont situés à l'extrémité extracellulaire N-terminale du récepteur  $\beta$ 2-AR. La variante  $\beta$ 2-AR-Gly16 est la plus sensible, tandis que la variante  $\beta$ 2-AR-Glu27 est presque résistante à la régulation négative suite à l'exposition prolongée aux agonistes [Leineweber

K, 2009]. Il existe également une forte LD entre les positions 16 et 27 du gène codant le récepteur  $\beta$ 2-AR. La variante  $\beta$ 2-AR-Thr164 est de 3 à 4 fois plus sensible à la stimulation provoquée par un agoniste que la variante  $\beta$ 2-AR-Ile164. Ce dernier présente une moindre affinité au couplage à l'agoniste entraînant une faible activation de l'AC ainsi qu'une moindre internalisation induite par un agoniste.

Les récepteurs  $\beta$ 2-AR sont localisés essentiellement au niveau vasculaire, mais ils existent aussi au niveau du myocarde et des terminaisons post-ganglionnaires des nerfs sympathiques cardiaques (autorécepteurs présynaptiques) dont la stimulation augmente la libération de noradrénaline (NA) dans la fente synaptique. En effet, une surexpression des récepteurs  $\beta$ 2-AR humains augmente l'activité sympathique en facilitant la contraction des myocytes ventriculaires de souris [Grandy SA, 2004]. De plus, plusieurs études ont montré que la stimulation du récepteur  $\beta$ 2-AR augmente la FC et la contractilité cardiaque indépendamment des variantes génétiques Arg16Gly et Gln27Glu du récepteur  $\beta$ 2-AR, sauf pour l'allèle  $\beta$ 2-AR-Ile164 qui est associé à une faible activité intrinsèque du récepteur  $\beta$ 2-AR [Leineweber K et al, 2004].

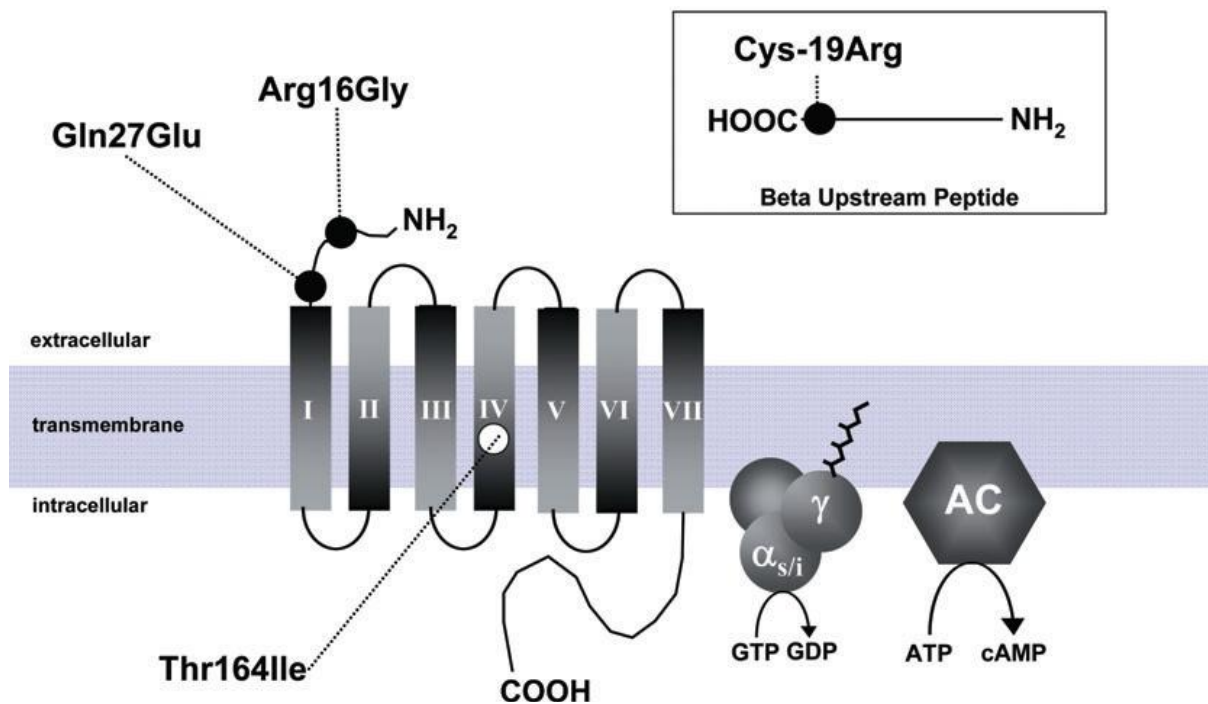


Figure 44 : polymorphisme génétique des récepteurs adrénérgiques  $\beta$ 2. AC, adénylate cyclase; ATP, adénosine triphosphate; cAMP, adénosine mono phosphate cyclique; GDP, guanine bi phosphate; GTP, guanine triphosphate [Leineweber K, 2009].

### **1.7.3. Importance clinique du polymorphisme des récepteurs $\beta$ -AR**

Dans l'IC, la réactivité fonctionnelle des récepteurs  $\beta$ -AR est diminuée en raison d'une hyperactivité sympathique persistante. Ce changement de réactivité pourrait être influencé par les différents polymorphismes des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -AR.

Des études se sont intéressées à analyser l'influence des variantes génétiques des récepteurs  $\beta_1$ -AR sur le développement de l'IC. Aucune de ces études n'a montré de relation entre les fréquences des allèles Ser49Gly ou Arg389Gly et le développement d'une IC. Cela indique que le polymorphisme  $\beta_1$ -AR n'a pas de lien avec la susceptibilité à l'IC [Brodde OE, 2008].

D'autre part, concernant les variantes génétiques de récepteur  $\beta_2$ -AR et le développement d'IC, des études d'observation n'ont pas montré de différence statistiquement significative dans la fréquence des différents allèles du polymorphisme de  $\beta_2$ -AR entre la cohorte avec IC et celle sans IC [Leineweber K et Brodde OE, 2004; Brodde OE et Leineweber K, 2005].

Dans l'IC, les données sur le rôle de la variante  $\beta_2$ -AR-Ile164 sont assez contradictoires. Des patients atteints d'une IC chronique et porteurs de la variante Thr164Ile du récepteur  $\beta_2$ -AR ont montré une plus faible capacité d'exercice que ceux ayant la variante génétique Thr164Thr [Wagoner LE et al, 2000] ainsi qu'une diminution de la survie ou une plus forte progression vers la transplantation cardiaque au cours des 3 années de suivi. Toutefois, cette constatation résulte de l'observation de seulement 10 patients ayant le profil  $\beta_2$ -AR-Thr164Ile sur 259 patients ayant une IC chronique en raison de la faible prévalence de la variante concernée dans la population générale [Liggett SB et al, 1998]. Au contraire, plusieurs études récentes n'ont pu confirmer cette constatation d'une progression rapide de l'IC chez les patients hétérozygotes pour la variante Thr164Ile du récepteur  $\beta_2$ -AR. Une étude menée chez 171 patients présentant une cardiomyopathie dilatée n'a pas mis en évidence d'association entre le polymorphisme  $\beta_2$ -AR-Thr164Ile et le pronostic péjoratif de l'IC [Forleo C et al 2004]. Les 2 autres études, l'une portant sur 444 patients atteints d'IC chronique et l'autre portant sur 31 patients ayant une IC chronique et 24 témoins, n'ont retrouvé aucune association entre le polymorphisme  $\beta_2$ -AR-Thr164Ile et la survie pendant les 3,5 années et les 2 années de suivi, respectivement [De Groot P et al, 2005; Barbato E et al, 2007].

Plus récemment, une étude prospective portant sur 315 patients atteints d'une IC avec dysfonction ventriculaire gauche sévère, a montré que les patients porteurs de l'allèle Ile164 (n = 12) n'avaient pas présenté de décès liés à l'IC au cours de 3 ans de suivi (log-rank P =

0,13). L'étude des combinaisons des polymorphismes a permis d'identifier un groupe de patients avec les combinaisons génotypiques  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile et  $\beta$ 1-AR-Gly49Gly ou  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile et  $\beta$ 1-AR-Gly389Gly qui avait une survie liée à l'IC plus favorable ( $p = 0,01$ ) [Biolo A, 2010].

Dans une grande étude [Leineweber et al, 2006], le génotypage a été réalisé pour déterminer le polymorphisme  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile, chez 309 patients ayant subi une transplantation cardiaque, 520 patients atteints d'IC chronique stable et 328 témoins sains. Le but de cette étude était de vérifier l'hypothèse suggérée par Liggett [Liggett SB et al, 1998] selon laquelle les patients ayant la variante Thr164Ile du récepteur  $\beta$ 2-AR évoluent rapidement vers la transplantation cardiaque ou le décès. Selon cette hypothèse, la prévalence de la variante  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile ainsi que la fréquence de l'allèle Ile164 devaient être beaucoup plus élevées chez les patients transplantés cardiaques que chez les patients atteints d'une IC chronique stable ou chez les témoins sains. Cette étude n'a pas permis de confirmer cette hypothèse et aucune différence significative, concernant la fréquence de la variante  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile, n'a été retrouvée entre le groupe de patients transplantés cardiaques et le groupe de patients atteints d'IC chronique stable ou les sujets sains.

#### ***1.7.4. Lien entre le polymorphisme génétique des récepteurs $\beta$ adrénergiques et les bêtabloquants***

Les études cliniques ont montré que les réponses aux bêtabloquants chez les patients atteints d'IC sont variables [Shin J et Johnson JA, 2007]. Comme pour le développement et la progression de l'IC, les variations génétiques pourraient expliquer, au moins en partie, la variabilité des réponses aux bêtabloquants dans cette population de patients. Le traitement bêtabloquant est la pierre angulaire de la prise en charge de l'IC. Il permet de s'opposer aux effets néfastes de l'hyperadrénergisme et d'obtenir une amélioration de la fonction ventriculaire gauche et une diminution de la symptomatologie fonctionnelle. Alors que le polymorphisme génétique des récepteurs  $\beta$ -AR pourrait influencer l'action des bêtabloquants, les études de son impact sur le remodelage ventriculaire gauche, la fonction du ventricule gauche et la survie chez des patients insuffisants cardiaques traités par les bêtabloquants sont limitées [Muthumala A et al, 2008].

Quelques études se sont intéressées à l'impact des bêtabloquants sur le remodelage et la fonction ventriculaire gauche chez des patients atteints d'IC. Les résultats de ces études ont montré que les patients homozygotes  $\beta$ 1-AR-Arg389 [Mialet-Perez J et al, 2003; Terra SG et al, 2005] ou  $\beta$ 2-AR-Glu27 [Kaye DM et al, 2003] ont la meilleure réponse au

traitement bêtabloquant, en terme d'amélioration du remodelage et de la fonction du ventricule gauche.

Dans une autre étude, un génotypage a été réalisé chez des patients caucasiens atteints d'une cardiomyopathie non ischémique et traités avec des doses maximales tolérables de carvedilol pendant une durée supérieure ou égale à un an. Cette étude a montré, après une année et demi de traitement, que seulement 45% des patients porteurs de la variante  $\beta$ 1-AR-Gly389 ont répondu au carvedilol (FEVG: inclusion de  $24 \pm 7\%$  vs suivi de  $30 \pm 14\%$ ) tandis que 81% des patients homozygotes  $\beta$ 1-AR-Arg389Arg ont répondu avec une augmentation significative de la FEVG (inclusion de  $22 \pm 7\%$  vs suivi de  $41 \pm 12\%$ ). Ainsi, les patients avec le profil  $\beta$ 1-AR-Arg389Arg avaient une amélioration plus importante de la FEVG comparés aux patients porteurs de la variante Gly389 (Arg389Arg 18,8%; Arg389Gly 9,4%; Gly389Gly 6,0%,  $p < 0,001$ ) [Chen L et al, 2007].

D'autres études se sont intéressées à l'effet sur la survie des bêtabloquants en fonction des polymorphismes des récepteurs  $\beta$ -AR, mais les résultats ne sont pas concluants: une sous-étude de l'étude MERIT (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) n'a retrouvé aucune association significative entre les variantes Ser49Gly et Arg389Gly des récepteurs  $\beta$ 1-AR et la mortalité globale et / ou la durée ou le nombre d'hospitalisation [White HL et al, 2003]. Dans une autre étude, les patients atteints d'IC et porteurs d'un ou deux allèles de la variante  $\beta$ 1-AR-Gly49 (et, en raison de la forte LD entre les positions 49 et 389, porteur d'un ou 2 allèles de la variante  $\beta$ 1-AR-Arg389) ont montré une survie plus importante pendant les 5 ans de suivi que chez les patients homozygotes pour la variante  $\beta$ 1-AR-Ser49 [Magnusson Y, 2005].

Au contraire, dans l'étude BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) [Liggett SB et al, 2006] qui a concerné des patients atteints d'IC, la survie était moindre chez les patients homozygotes pour la variante  $\beta$ 1-AR-Arg389 et traités avec bucindolol (bêtabloquant non-sélectif avec un effet sympatholytique) comparés aux patients homozygotes pour la variante  $\beta$ 1-AR-Arg389 dans le groupe placebo. Cependant, pour les patients homozygotes pour l'allèle  $\beta$ 1-AR-Gly389, cette différence n'a pas été trouvée entre le groupe recevant le bucindolol et celui recevant un placebo.

Enfin, une étude d'observation qui a intéressé une cohorte constituée de patients atteints d'une IC et traités avec le métoprolol ou le carvedilol, n'a trouvé aucune association significative entre la survie sans transplantation cardiaque et les différents polymorphismes de  $\beta$ -AR [Sehnert AJ et al, 2008].

Ainsi, à l'heure actuelle, il n'a pas été mis en évidence de lien de causalité entre les polymorphismes génétiques des  $\beta$ -AR et les maladies cardiaques. En revanche, ces polymorphismes génétiques pourraient influencer la réponse des récepteurs  $\beta$ -AR aux agonistes et antagonistes. En général, concernant le traitement bêtabloquant, les patients atteints d'une IC et porteurs d'un ou 2 allèles du  $\beta$ 1-AR-Gly389 ont une faible réponse voire pas de réponse en terme d'effet sur le remodelage ou la fonction du ventricule gauche, alors que les patients homozygotes pour  $\beta$ 1-AR-Arg389 manifestent une meilleure réponse, mais sans aucune conséquence sur la survie.

### **1.7.5. Rôle du system nerveux autonome dans l'arythmogénèse**

Le SNA joue un rôle prépondérant dans la genèse de la MSC [Vasegui M et Shivkumar K, 2008]. La modulation de l'équilibre vago-sympathique, définie par une augmentation de l'activité sympathique et une diminution du tonus vagal, rend le ventricule plus sensible à la survenue de troubles du rythmes graves et donc de MSC. On peut dire que "c'est le système nerveux qui détermine le moment de la catastrophe" [Coumel P, 1991] en modifiant la stabilité électrique du coeur [[Zipes DP, 2008].

On trouve dans la littérature des preuves convergentes d'une forte association entre les modifications de tonus du SNA et la survenue de la MSC [Saffitz JE, 2008]. Une augmentation de l'activité sympathique favorise le développement des troubles du rythme, alors que celle du tonus vagal semble avoir un effet protecteur [La Rovere MT, 1998]. Des études expérimentales ont montré que la stimulation sympathique cardiaque chez des modèles animaux est un facteur arythmogène majeur qui favorise la survenue de FV [Cao JM et al, 2000; Liu Y et al, 2003].

Les arguments épidémiologiques et thérapeutiques concernant la réduction de la MSC par les bêtabloquants dans le post-infarctus et dans l'IC renforce le concept de l'implication du SNA dans les mécanismes de la MSC [Saffitz JE, 2008; Coumel P, 1997]. Les bêtabloquants agiraient surtout par le biais de leur effet direct s'opposant à un état d'hyperadrénergie, état qui est plus marqué chez les patients à haut risque de mortalité cardiaque. Le bénéfice est d'autant plus important que l'IC est plus sévère, atteignant jusqu'à 50 % chez les patients les plus exposés (stade III de la NYHA) [Yusuf S, 1985 ; Dobre D, 2007].

Il est important de souligner qu'une relation statistiquement significative existe entre la réduction de mortalité et l'effet bradycardisant du traitement bêtabloquant [Kjekshus J, 1987]. Ainsi, tous les bêtabloquants ne sont pas équivalents dans la protection contre la MSC. Ceci

peut être expliqué par le fait que l'effet du médicament dépend en partie du terrain et que l'état d'hyperadrénergisme est précisément plus marqué chez les patients à haut risque de MSC.

De plus, la dénervation sympathique cardiaque gauche, par exemple l'ablation du ganglion stellaire gauche, diminue l'incidence des troubles du rythme ventriculaires chez les patients ayant présenté un IDM [Schwartz PJ, 1992]. Au contraire, la stimulation du ganglion stellaire gauche diminue les périodes réfractaires et le seuil de FV, particulièrement dans le myocarde ischémique, ce qui déclenche des troubles du rythme ventriculaires.

D'autres études ont concerné la relation entre les différences anatomiques d'innervation sympathique du cœur et le développement de troubles du rythme ventriculaires. Par exemple, une augmentation de la densité du nerf sympathique a été identifiée chez des patients ayant présenté des troubles du rythme ventriculaires [Cao JM, 2000].

#### *1.7.5.1. Lien entre l'HRV et la mort subite*

De nombreuses études se sont intéressées à l'association entre l'HRV et la MSC mais les résultats ont été contradictoires.

Certaines études ont retrouvé un lien significatif entre l'HRV et la MSC. Tout d'abord, il faut noter qu'une diminution de l'HRV, en particulier de la variation circadienne sous forme d'une baisse de la FC nocturne ainsi que du SDANN et du SDNN, a permis d'identifier les survivants d'un arrêt cardiaque [Molar J, 2002].

De plus, une HRV anormale ainsi qu'une accélération de la FC dans l'heure qui précède les épisodes de troubles du rythme ventriculaires graves ont été détectées sur des enregistrements Holter ou des enregistrements provenant de DAI qui comportent des fonctions Holter. Ces anomalies témoignent d'une tendance à l'augmentation du tonus sympathique ou à la diminution du tonus vagal (figure 45) [Lombardi F, 2000].



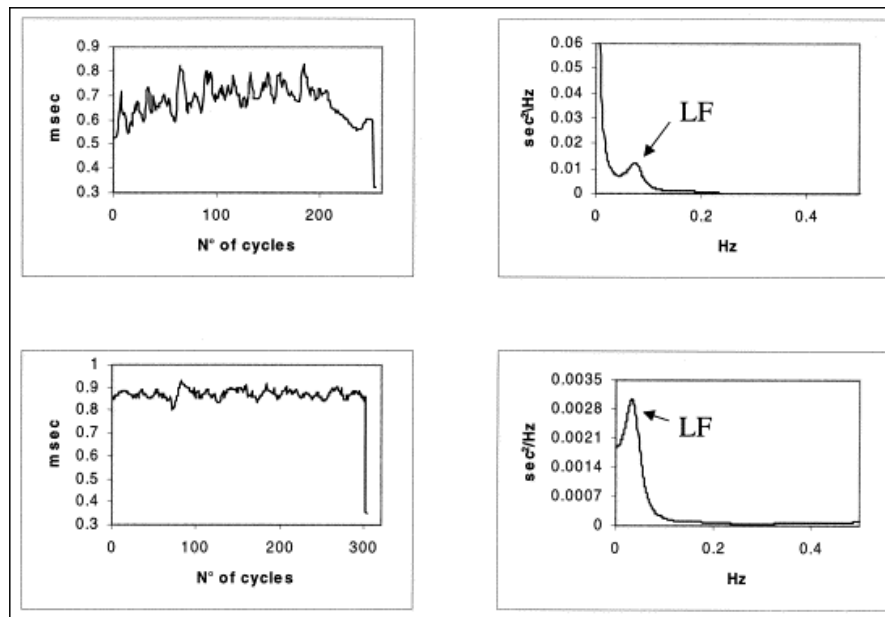


Figure 45 : HRV pendant les minutes précédant une TV, indiquant une prédominance de la composante BF (LF) alors que celle des HF est presque indétectable [Lombardi F, 2000].

De plus, il a été récemment publié que la diminution de la composante BF (nu) de l'HRV ainsi que la diminution de la mesure non linéaire de l'HRV (DFA1) étaient associées à la survenue de MSC dans la population générale [Stein PK, 2010].

Une étude qui a concerné 47 patients atteints du syndrome de Brugada, dont 11 avaient présenté une arythmie ventriculaire maligne, 10 une syncope inexplicée et 26 asymptomatiques, a montré qu'il y avait une diminution significative de l'HRV, en particulier du SDANN nocturne ( $46 \pm 13$  vs  $57 \pm 18$ ms,  $P = 0,02$ ) et des TBF ( $3287 \pm 2312$  vs  $5030 \pm 3270$  ms<sup>2</sup>,  $P = 0,04$ ) chez les patients symptomatiques comparés aux patients asymptomatiques. Chez les patients ayant un syndrome de Brugada, le modèle de régression logistique a montré que le SDANN nocturne était un marqueur indépendant pour identifier les patients à risque de troubles du rythme ( $P = 0,003$ ) [Hermida JS, 2003].

Dans le post-IDM, les premières études ont montré que la diminution de l'HRV était un facteur prédictif de mortalité toutes causes confondues mais aussi de MSC [Huikuri HV, 2000; La Rovere MT, 2001].

Une étude observationnelle récente (CARISMA; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction) [Huikuri HV, 2009], qui a concerné 312 patients ayant fait un IDM récent (3 à 21 jours) et dont la FEVG était diminuée (inférieure ou

égale à 40%) a eu pour but d'évaluer la performance de certains facteurs de risque pour prédire la survenue d'arythmies ventriculaires graves documentées par l'ECG et qui pourraient probablement être traitées par un DAI en terme de prévention primaire. Cette étude a montré que plusieurs mesures de l'HRV, réalisées sur un Holter ECG de 24 heures 6 semaines après l'IDM, permettaient d'identifier des facteurs prédictifs puissants dans ce groupe de patients. Il y avait une association indépendante entre la diminution de l'HRV, en particulier la composante de TBF inférieure à 5.7 ln ms<sup>2</sup>, et la survenue d'arythmies ventriculaires graves (HR ajusté = 7,0 ; IC 95%: 2,4-20,3 ; P < 0.001) (figure 46), avec une sensibilité et une spécificité relativement élevée (41%, CI 95%: 18 - 65 et 91%, CI 95%: 87 - 95 respectivement).

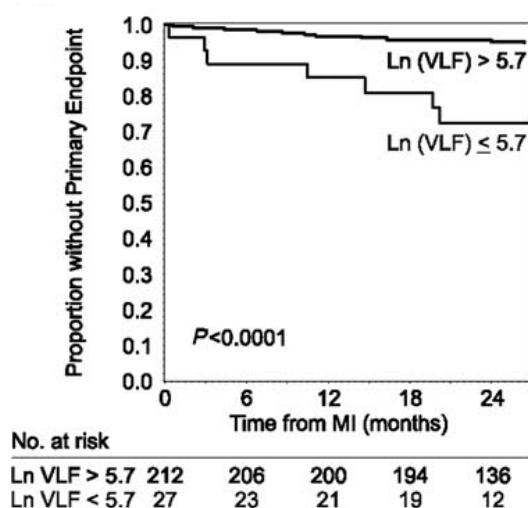


Figure 46 : courbe de Kaplan-Meier stratifiant la survenue de MSC en fonction de la réduction de la composante TBF (VLF) de l'HRV [Huikuri HV, 2009].

Plus récemment, une étude portant sur des patients atteints de cardiomyopathie dilatée avec une FEVG réduite et porteurs d'un DAI a montré qu'une faible HRV était significativement associée à la délivrance de chocs électriques appropriés au cours des 6 mois précédant la mesure. Seule la composante TBF était significativement associée à des chocs survenus depuis l'implantation du DAI (23.8 ± 7 vs. 30.8 ± 10.6 ms, respectivement; P = 0.049) [Battipaglia I, 2010].

Mais, d'autres études plus récentes, dans le contexte du post IDM, n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'HRV et la MSC chez les patients ayant une dysfonction du ventricule gauche [Huikuri HV, 2003 ; Makikallio TH, 2005]. Ceci pourrait

s'expliquer par les progrès dans la prise en charge thérapeutique des patients comme le traitement par les bêtabloquants et la revascularisation qui a modifié le pronostic de ces patients. De même, l'étude thérapeutique « DINAMIT » nécessitant l'existence d'une faible HRV (SDNN < 70 ms) et une FEVG réduite mesurées après un IDM récent comme des critères d'inclusion, n'a pas montré une réduction de la mortalité globale attribuée à la pose d'un DAI [Hohnloser SH, 2004].

Dans l'IC, l'étude de l'HRV a été démontrée comme un moyen utile pour détecter la MSC chez les patients atteints d'une IC [Chattipakorn N, 2007]. Une étude réalisée chez 127 patients atteints d'une IC congestive, a montré que le SDNN < 65,3 ms (le plus bas quartile) a été le seul facteur prédictif indépendant de la survie dans un modèle d'analyse multivariée ( $p = 0,0001$ ), au cours du suivi moyen de 50 mois. Avec le modèle de Cox, chaque augmentation de 10 ms du SDNN conférait une diminution de 20% du risque de mortalité ( $p = 0,0001$ ). Par ailleurs, les patients ayant un SDNN inférieur à 65,3 ms avaient un risque significativement accru de MSC ( $p = 0,016$ ). Ainsi, l'HRV était un facteur prédictif indépendant de mortalité globale mais aussi de MSC dans cette population [Bilchick KC, 2002].

De même, la diminution de la composante BF  $\leq 13 \text{ ms}^2$  de l'HRV à court terme (8 minutes d'ECG) lors de la respiration contrôlée (12 à 15 cycles respiratoires / minute) s'est révélée un facteur prédictif indépendant de MSC chez des patients atteints d'IC chronique (risque relatif = 3,7, CI 95%: 1,5 - 9,3,  $p = 0,005$ ) [La Rovere MT, 2003].

Une autre équipe a montré que la réduction de l'HRV, surtout la composante de BF ( $\leq 20 \text{ ms}^2$ ) pendant la nuit, était significativement associée à la MSC (hasard ratio= 2,6 ; CI 95% : 1,2 - 5,5,  $p = 0,012$ ) pendant les 3 ans de suivi de patients atteints d'IC et ayant une FEVG inférieure ou égale à 30% (9% des patients sont décédés subitement) [Guzzetti S, 2005].

Dans une autre étude, seule la composante HF de l'HRV a été associée à un risque accru de MSC (HR= 0,310, IC 95%: 0,101 à 0,954,  $p 0,041$ ), alors que les autres paramètres de l'HRV n'étaient pas associés à la mortalité globale [Anastasiou-Nana MI, 2005].

En résumé, le lien entre l'HRV et la MSC a fait l'objet de plusieurs études mais les résultats ont été contradictoires.

#### 1.7.5.2. *Lien entre la fréquence cardiaque, l'HRV et le polymorphisme génétique de récepteur $\beta$ -AR*

L'HRV constitue un phénotype cardiovasculaire cliniquement pertinent traduisant des modèles subtils de dynamique du rythme cardiaque qui sont relatifs à l'état physiologique sous-jacent et aussi au fonctionnement du SNA. Des études antérieures ont montré que les valeurs de l'HRV sont des traits héréditaires et peuvent être utilisées comme outil dans les études sur l'association entre la génétique et les pathologies cardiovasculaires [Newton-Cheh, 2007; Su S, 2009]. Certains polymorphismes génétiques liés à des fonctions cardiovasculaires ont été effectivement associés à des modifications de l'HRV [Matsunaga T, 2009; Busjahn A, 1998].

Les récepteurs bêta-adrénergiques sont considérés comme d'importants contributeurs à la fonction cardio-vasculaire et jouent un rôle dans la régulation du rythme cardiaque. L'activation des récepteurs  $\beta$ 1-AR produit une augmentation de la FC et de la contractilité, tandis que l'activation des récepteurs  $\beta$ 2-AR entraîne un relâchement des muscles lisses vasculaires et une moindre augmentation du débit cardiaque comparée à la stimulation des récepteurs  $\beta$ 1-AR. Ainsi, le lien entre les récepteurs  $\beta$ -AR et l'HRV est vraisemblable et nécessite de plus amples explorations et évaluations.

Certaines études suggèrent que les variations des gènes qui codent les sous-types de  $\beta$ -AR peuvent être associées à un changement du rythme cardiaque ou de l'HRV. Les études menées afin d'évaluer le lien entre différents génotypes et la fonction cardiovasculaire ont rapporté des résultats contradictoires.

Une étude réalisée chez des patients hypertendus d'origine chinoise et japonaise a montré que le polymorphisme Ser49Gly du gène  $\beta$ 1-AR était indépendamment associé à la FC au repos ( $p = 0,0004$ ). Ce résultat vient renforcer les résultats d'une autre étude qui suggèrent un modèle additif et dans laquelle les individus hétérozygotes pour le polymorphisme Ser49Gly avaient des valeurs moyennes de FC qui se situaient entre les valeurs obtenues chez les homozygotes pour l'allèle Ser49 (ayant la FC moyenne la plus élevée) et celles des homozygotes pour l'allèle Gly49 (ayant la FC moyenne la plus basse) [Ranade K, 2002].

Un autre travail a examiné l'effet du polymorphisme génétique des récepteurs  $\beta$ -AR sur la FC au repos chez des sujets de race blanche et des sujets afro-américains de l'étude HyperGEN. L'étude de sous groupes a montré que le polymorphisme Ser49Gly était significativement associé à la FC au repos chez 2 sous groupes de patients. Les hypertendus d'origine afro-américains qui n'étaient pas traités par bêtabloquants, porteurs de

l'allèle Gly49 présentait une FC moyenne au repos plus élevée de 2,7 bpm comparés aux homozygotes pour l'allèle Ser49 ( $p = 0,03$ ). Les hypertendus de race blanche, traités par bêtabloquants, porteurs de l'allèle Gly49 présentait une FC moyenne au repos plus élevée de 4,4 bpm comparés aux sujets homozygotes pour l'allèle Ser49 ( $p = 0,02$ ) [Wilk JB, 2006].

Pour ce qui est de la pression artérielle, des études ont montré que le polymorphisme Ser49Gly n'était pas associé à l'hypertension artérielle alors que les individus homozygotes pour l'allèle Arg389 des récepteurs  $\beta$ 1-AR étaient à haut risque de développer une hypertension artérielle (OR ajustée = 1.9, CI 95% de 1.3 à 2.7;  $P=0.0005$ ) [Bengtsson K, 2001] et manifestaient aussi une meilleure réponse aux catécholamines [Humma LM, 2001].

Quelques études se sont plus particulièrement intéressées à l'influence du polymorphisme des récepteurs  $\beta$ 2-AR sur la FC maximale. La perfusion de terbutaline (sympathomimétique agoniste des récepteurs  $\beta$ 2-AR) a induit une augmentation de FC et de contractilité cardiaque chez les sujets homozygotes pour le codon  $\beta$ 2-AR-Thr164Thr. Alors que cette réponse n'a pas été reproduite chez les sujets hétérozygotes ayant le codon  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile. Cela était vrai pour les sujets sains [Brodde OE et al, 2002, Bruck H et al, 2003] ainsi que pour les patients atteints d'IC congestive [Barbato E et al, 2007].

Considérant le polymorphisme du gène codant le  $\beta$ 2-AR, une étude de petite taille menée chez des volontaires sains de sexe masculin et d'origine japonaise a rapporté une association avec les composantes de l'analyse spectrale de l'HRV. En décubitus dorsal, les sujets homozygotes pour l'allèle  $\beta$ 2-AR-Arg16 ont présenté des indices HRV sympathiques (BF % et BF / HF ratio) nettement inférieurs mais aussi des indices HRV parasympathiques (HF %) plus élevés que les sujets porteurs de l'allèle Gly16, alors que l'allèle Glu27 des récepteurs  $\beta$ 2-AR était significativement associé à une composante BF plus élevée que les sujets homozygotes pour l'allèle Gln27 [Matsunaga T, 2007].

Plus récemment, une étude portant sur 221 sujets sains a mis en évidence une association significative codominante entre  $\beta$ 2-AR Arg16Gly et d'une part la mesure standard de l'HRV surtout pour le paramètre BF (nu) ( $F = 3,636$ ,  $p = 0,028$ ) d'autre part l'analyse non linéaire avec « l'indice de similarité » ( $F = 5,642$ ,  $p = 0,004$ ). Ce dernier était négativement corrélé avec les variables de l'HRV liées au système parasympathique et positivement corrélé avec celles reflétant l'activité sympathique. Les comparaisons multiples ont montré que la composante BFnu était significativement plus faible chez les homozygotes pour l'allèle Arg16 comparés aux hétérozygotes ayant le génotype Arg16/Gly16 ( $p = 0,016$ ), mais pas aux homozygotes pour l'allèle Gly16 ( $p = 0,985$ ). Les sujets ont été classés en 2 sous groupes, comparables en termes de caractéristiques démographiques, manifestant des

phénotypes d'HRV associés aux polymorphismes du gène  $\beta$ 2-AR. Une différence pertinente dans la répartition des polymorphismes  $\beta$ 2-AR a été observée entre les 2 groupes pour les homozygotes pour l'allèle Arg16 ( $p = 0,011$ ). En termes de caractéristiques de l'analyse standard de l'HRV, le groupe ayant un taux plus élevé d'homozygotes pour l'allèle Arg16 a montré une baisse considérable de la puissance BF ( $p, 0,001$ ) avec une augmentation significative de la puissance HF ( $p = 0,001$ ), indiquant une prédominance de l'activité vagale [Yang AC, 2011].

## **2. Rationnel de l'étude**

Les troubles du rythme ventriculaire sont la principale cause de la MSC. Le SNA joue un rôle majeur dans l'arythmogénèse. Les polymorphismes génétiques du système nerveux bêta-adrénergique, en particulier des récepteurs bêta-adrénergiques, pourraient avoir une influence sur la survenue de troubles du rythme ventriculaires et donc de MSC. Ces polymorphismes génétiques pourraient influencer l'HRV en tant que biomarqueur du SNA.

## **3. Plan expérimental**

C'est une étude prospective, monocentrique (Service de Cardiologie A et Rythmologie de l'Hôpital Cardiologique de CHRU Lille) longitudinale, sans bénéfice direct pour les patients, d'une durée totale de 12 mois pour la participation d'un sujet donné et de 3 ans pour la durée totale du recrutement.

## **4. Objectifs**

- Rechercher si certains polymorphismes génétiques influencent l'HRV dans une population de patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et ayant présenté des troubles du rythme ventriculaires graves ayant nécessité l'implantation d'un DAI.
- Evaluer l'intérêt de l'étude de l'HRV dans la prédiction de la récurrence de troubles du rythme ventriculaires pendant une période de 12 mois de suivi.

## **5. Sujets et méthodes**

### **5.1. Sujets**

Tout patient hospitalisé dans le service de Cardiologie A et Rythmologie du CHRU de Lille pour un trouble du rythme ventriculaire associé à une cardiopathie du ventricule gauche et

qui a bénéficié de l'implantation d'un DAI a été inclus dans l'étude. Le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Lille a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 03/06/2003.

### **5.1.1. Critères d'inclusion**

- Indication reconnue d'implantation d'un DAI.
- Implantation d'un DAI.
- Existence d'une cardiopathie du ventricule gauche.
- Accord pour participer à l'étude, consentement éclairé lu approuvé et signé.
- Patient âgé entre 18 ans et 80 ans.

### **5.1.2. Critères de non inclusion**

- Patient inclus dans un autre protocole
- Trouble du rythme ventriculaire sur cœur sain
- Trouble du rythme ventriculaire sur cardiopathie isolée du ventricule droit
- Indication de DAI pour syncope et TV inducible
- Trouble du rythme à la phase aiguë d'un IDM
- Trouble du rythme secondaire à une cause aiguë comme un trouble ionique ou un effet pro-arythmique
- Refus de participer à l'étude ou refus de signer le consentement éclairé

## **5.2. Méthode de mesure de l'HRV**

L'étude de l'HRV a été réalisée par la pose d'un appareil Holter ECG de 24 heures ELA Medical Record™ en utilisant 2 canaux.

Une partie substantielle des mesures de l'HRV à long terme a été attribuée à des différences jour-nuit (rythme circadien). Ainsi, les enregistrements Holter devaient comporter au moins 18 heures de données d'ECG analysables enregistrées au cours de circonstances environnementales comparables. Les paramètres de l'HRV ont été calculés sur une période de 24 h, puis sur une période diurne (de 8 h jusqu'à 21 h) et une période nocturne (de minuit jusqu'à 6 h).

Des analyses temporelles et fréquentielles de l'HRV ont été réalisées en utilisant un logiciel spécifique (ELA Medical SYNETEC, version 1.21) selon les recommandations publiées antérieurement (Task Force, 1996). Le montage automatique et manuel de l'intervalle (R-R) des données a été effectué avec soin pour assurer l'identification correcte et

la classification de chaque complexe QRS en même temps que l'élimination des artefacts potentiels. L'analyse de l'HRV a été exécutée à l'aveugle des caractéristiques des patients et des résultats de polymorphismes génétiques et de la survenue de troubles du rythme ventriculaires.

### **5.3. Biologie**

Les méthodes de dosage ont varié selon la nature du polymorphisme, mais toutes ont utilisé les systèmes de génotypage à haut débit après amplification par PCR disponibles sur la génopole de Lille (Techniques Snap-shot sur ABI PRISM 3700, système ABI PRISM 7900 Séquence Détection). Ces analyses ont eu lieu à l'Institut Pasteur Lille.

### **5.4. Méthodes statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS (Windows 9.0 Microsoft®). L'analyse statistique a été réalisée en per-protocole. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type ou médiane [25<sup>ième</sup> et 75<sup>ième</sup> quartiles] selon le test statistique appliqué. Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

#### **Analyses statistiques**

- Pour les comparaisons de variables qualitatives (entre les groupes avec et sans récurrence de troubles du rythme ventriculaire), le test Exact de Fischer ou le test du Chi-2 ont été réalisés.
- Pour les comparaisons des variables quantitatives de l'HRV (entre les groupes avec et sans récurrence de troubles du rythme ventriculaire), le test de Student a été utilisé.
- Pour l'analyse du lien entre les paramètres de l'HRV et les polymorphismes génétiques, le test non paramétrique U de Mann Whitney (lorsque  $k=2$ ) ou le test de Kruskal-Wallis (lorsque  $k>2$ ) ont été effectués.

## **6. Résultats**

### **6.1. Caractéristiques de la population étudiée**

Deux cents cinquante trois patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux 21 ont été exclus de l'étude. Les causes d'exclusion ont compris: inclusion à tort (18 patients), préinclusion (2 patients) pour qui il y avait une contre indication à l'implantation d'un DAI: IC terminale ou néoplasie et perdu de vue (1 patient sans domicile fixe). Sur les 232 patients, 202 patients ont terminé l'étude (12 mois de suivi), 1 patient a été explanté de son DAI au cours de l'étude et 29 sont décédés (figure 47). Les causes de décès ont compris: IC terminale, MSC avant l'implantation d'un DAI, complications liées à la procédure de



l'implantation du DAI, néoplasie ou cause indéterminée. Tous les patients recevaient une thérapeutique conventionnelle et optimale de l'IC (IEC, bêtabloquant, digitalique, antiagrégant plaquettaire et hypolipémiant). Tous les patients ont bénéficié d'un Holter ECG de 24 heures à l'inclusion dans l'étude.

L'âge moyen des patients participant à l'étude était  $64 \pm 13$  ans, parmi ces patients 207 (89,2 %) étaient de sexe masculin. La FEVG était  $36 \% \pm 12$ . En terme de classe NYHA 41(17,7%) patients étaient classés stade I, 133(57,3%) stade II, 40(17,2%) stade III et 2(0,9%) stade IV. Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont présentées dans le tableau 13.

Les prévalences des différents polymorphismes testés ont été comparables à celles rapportées dans la population générale: 48,5% pour le génotype  $\beta 1$ -AR-Arg389Arg (50,7% dans la littérature) et 3,03% pour le génotype  $\beta 2$ -AR-Thr169Ile (4% dans la littérature) (tableau 14).

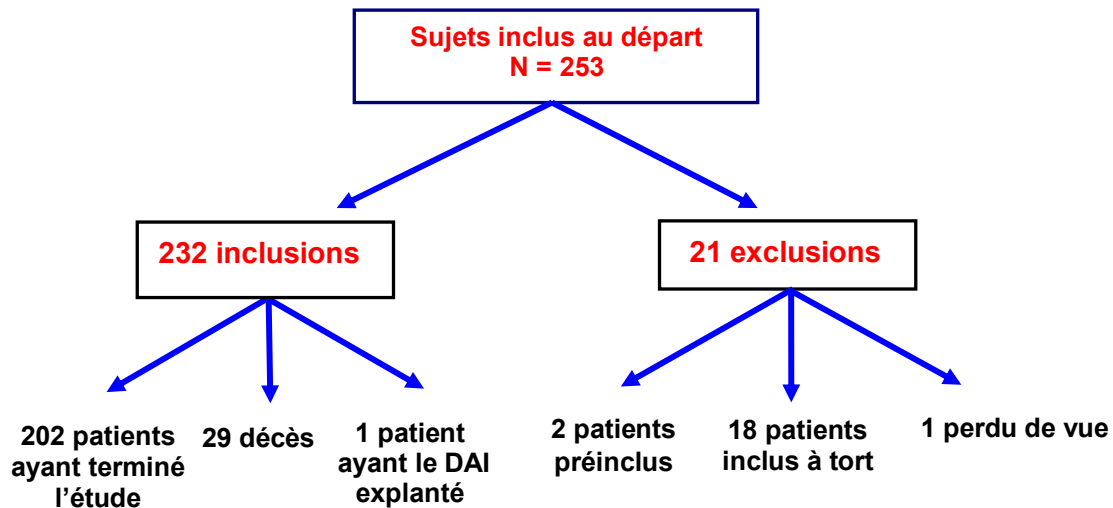


Figure 47 : schéma des patients participants à l'étude

Tableau 13 : caractéristiques de la population de l'étude

Variables	Valeurs de base
Nombre de patients	232
Âge (ans)	64 ± 13
Sexe ratio (femme / homme)	25 / 207
Poids	80 [70 ; 90]
Taille	172 ± 7
Origine ethnique paternelle (caucasien / noire)	231 / 1
Origine ethnique maternelle (caucasien / noire)	231 / 1
Diabète (oui/non)	57 / 176
Dyslipidémie (oui/non)	128 / 104
Hypertension artérielle (oui/non)	116 / 116
Tabac (oui/non)	43 / 189
Alcool (oui/non)	99 / 133
Cardiopathie ischémique sous jacente (oui/non)	171 / 61
NYHA classe I/ II / III/ VI	41/ 133/ 40/ 2
FEVG (%)	36 ± 12
Evénement rythmique ventriculaire pendant le suivi (oui/non)	101 / 131
Traitement par bêtabloquant (%)	72%
Traitement par IEC (%)	80%

Tableau 14 : prévalence de polymorphismes génétiques testés.

	Prévalence dans notre étude	Prévalence de référence
Arg389Gly du récepteur $\beta$ 1	48,5%	50,7%
Ser49Gly du récepteur $\beta$ 1	22%	14,7%
Arg16Gly du récepteur $\beta$ 2	39,4%	40%
Thr164 Ile du récepteur $\beta$ 2	3,03%	4%
Gln27Glu du récepteur $\beta$ 2	35,9%	35%

## 6.2. Polymorphismes génétiques et HRV

La présente étude a comporté 232 patients qui ont été programmés pour bénéficier d'un Holter ECG de 24 h. Parmi ces patients, 54 patients ont présenté une FA ou un rythme électro-entraîné, 5 patients ont présenté des enregistrements Holter ECG de mauvaise qualité. Il y avait des données manquantes pour 49 patients (examen Holter non fait ou effacé). Un total de 108 patients a donc été exclu de l'analyse de l'HRV. Les résultats de notre étude portent ainsi sur 124 patients qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

Les groupes de patients repartis en fonction des polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta$ 1-AR et  $\beta$ 2-AR sont comparables pour l'âge, le sexe, les différents facteurs de risque (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, cardiopathie ischémique sous jacente, tabagisme, alcool) et les traitements pharmacologiques. Les caractéristiques cliniques de ces différents groupes de patients sont présentées dans les tableaux 15 et 16. Les patients ont globalement présenté une HRV plutôt basse comparée à la population générale. Certains génotypes ont été associés à une HRV particulièrement basse.

En termes de polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta$ 1-AR, nous avons étudié deux génotypes: Ser49Gly et Arg389Gly. Concernant le génotype  $\beta$ 1-AR-Ser49Gly, en raison du faible nombre de patients homozygotes pour l'allèle Gly49 (3 patients), nous avons comparé deux groupes de patients: un groupe de patients homozygotes pour l'allèle Ser49 et un groupe de patients homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle Gly49. Aucune différence n'a été retrouvée pour les valeurs des différents paramètres de l'HRV entre les deux groupes. Concernant le génotype  $\beta$ 1-AR-Arg389Gly, les valeurs des différents paramètres de l'HRV étaient plus basses, sans que cela ne soit significatif sur le plan

statistique, chez les patients homozygotes pour l'allèle Gly389, surtout le PNN50 nocturne ( $p = 0,08$ ) (tableau 17).

En termes de polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta 2$ -AR, nous avons étudié 3 génotypes: Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile. Concernant le génotype  $\beta 2$ -AR-Arg16Gly, les patients homozygotes pour la variante Arg16, ont présenté une plus faible HRV, notamment pour les paramètres reflétant l'activité vagale, que les patients porteurs du génotype Gly16Gly ou Arg16Gly (figure 48). Les patients ayant la variante génétique Arg16Arg ont présenté des valeurs inférieures pour le PNN50 24h ( $p = 0,03$ ), les HF 24h ( $p = 0,03$ ), les HF diurnes ( $p = 0,02$ ), le PNN50 diurne ( $p = 0,03$ ), la RMSSD diurne ( $p = 0,06$ ), le SDNN nocturne ( $p = 0,02$ ), le PNN50 nocturne ( $p = 0,01$ ), la RMSSD nocturne ( $p = 0,009$ ), les HF nocturnes ( $p = 0,005$ ), et les TBF nocturnes ( $p = 0,09$ ), comparativement aux patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle Gly16 (tableau 18).

Concernant le génotype  $\beta 2$ -AR-Gln27Glu, aucune différence significative d'HRV n'a été mise en évidence entre les groupes présentant les génotypes Gln27Gln, Gln27Glu et Glu27Glu. Cependant, les patients homozygotes pour l'allèle Glu27 ont manifesté une tendance vers une activité vagale plus basse, comparés aux patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle Gln27, surtout pour les HF 24h ( $p = 0,05$ ).

Concernant le génotype  $\beta 2$ -AR-Thr164Ile, aucune différence significative d'HRV n'a été mise en évidence entre les patients ayant le génotype Thr164Thr et ceux ayant le génotype Thr164Ile.

Tableau 15 : caractéristiques des patients en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur  $\beta$ 1 adrénergique.

	$\beta$ 1-AR-Ser49Gly		$\beta$ 1-AR-Arg389Gly		
	Ser49Ser (n=92)	Ser49Gly / Gly 49Gly (n=32)	Arg389Arg (n=66)	Arg389Gly (n=41)	Gly389Gly (n=17)
Âge (an)	62±16	63±11	61±17	64±11	63±11
Sexe ratio (femme / homme)	8/84	2/30	7/59	3/38	0/17
Diabète (oui/non)	33/69	6/26	14/52	9/32	6/11
Dyslipidémie (oui/non)	36/56	12/20	40/26	23/18	14/3
HTA (oui/non)	46/46	17/15	37/29	19/22	7/10
Tabac (oui/non)	21/71	6/26	14/52	10/31	3/14
Alcool (oui/non)	37/55	17/15	28/38	16/25	10/7
ATCD IDM (oui/non)	78/14	27/5	57/9	33/8	15/2
NYHA classe I / II / III	16/54/9	8/19/4	12/42/7	6/22/6	6/10/0
FEVG (%)	36±12	39±15	36±13	37±13	42±12
Récidive de Tdr vent. (%)	45	39	38	48	52
Traitement par bêtabloquant (%)	70	76	72	70	70
Traitement par IEC (%)	81	76	79	83	75

Tableau 16 : caractéristiques des patients en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur  $\beta$ 2 adrénergique.

	$\beta$ 2-AR-Arg16Gly			$\beta$ 2-AR-Gln27Glu			$\beta$ 2-AR-Thr164Ile	
	Gly16Gly (n=52)	Arg16Gly (n=57)	Arg16Arg (n=15)	Gln27Gln (n=50)	Gln27Glu (n=55)	Glu27Glu (n=19)	Thr164Thr (n=119)	Thr164Ile (n=5)
Âge (an)	62±18	63±12	58±11	61±12	64±10	60±26	62±14	56±17
Sexe ratio (femme / homme)	5/47	4/53	1/14	3/47	5/50	2/17	10/109	0/5
Diabète (oui/non)	8/44	15/42	6/9	14/36	11/44	4/15	29/90	0/5
Dyslipidémie (oui/non)	28/24	39/18	10/5	32/18	34/21	11/8	74/45	3/2
HTA (oui/non)	30/22	23/34	10/5	27/23	23/32	13/6	63/56	0/5
Tabac (oui/non)	11/41	9/48	7/8	17/33	6/49	4/15	25/94	2/3
Alcool (oui/non)	25/27	24/33	5/10	18/32	28/27	8/11	51/68	3/2
ATCD IDM (oui/non)	44/8	46/11	13/2	40/10	49/6	16/3	101/18	4/1
NYHA classe II / III	9/31/8	12/33/4	3/10/1	10/32/4	11/32/6	3/10/3	23/71/1 2	1/3/1
FEVG (%)	36±12	37±14	39±10	39±13	36±13	35±9	37±12	46±14
Récidive de Tdr vent. (%)	49	40	34	40	43	51	44	14
Traitement par bêtabloquant (%)	68	72	75	75	69	68	72	40
Traitement par IEC (%)	82	80	75	87	73	84	80	80

Tableau 17 : paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur  $\beta$ 1 adrénergique.

	$\beta$ 1-AR-Ser49Gly		$\beta$ 1-AR-Arg389Gly		
	Ser49Ser	Ser49Gly/ Gly49Gly	Arg389Arg	Arg389Gly	Gly389Gly
pNN50 24 h (%)	7±10	7±8	5 [0,9;11]	4 [0,8;9,4]	2 [0,4;5]
pNN50 jour (%)	6±10	8±13	4 [0,8;11]	2 [0,7;8,5]	2 [0,6;3]
pNN50 nuit (%)	8±12	8±11	4,3 [0,9;13]	4 [0,9;8]	2 [0,2;3]
RMSSD 24 h (ms)	35±31	36±26	31 [22;43]	27[17;38]	22,95 [15;31]
RMSSD jour (ms)	34±32	41±42	29[20;42]	24 [16;37]	24 [17;28]
RMSSD nuit (ms)	35±33	32±22	28,20 [19;42]	28 [20;39]	2[17;29]
SDANN 24 h (ms)	75±31	80±32	70[54;107]	71 [5;85]	64[47;102]
SDANN jour (ms)	67±26	68±27	61[43;87]	51,5 [46;73]	65[50;79]
SDANN nuit (ms)	44±26	41±25	39[25;53]	39[33;50]	34[25;43]
SDNN 24 h (ms)	92±38	96±38	91 [66;118]	87 [69;108]	76 [56;118]
SDNN jour (ms)	84±34	88±36	76 [58;113]	67 [56;89]	48[61;96]
SDNN nuit (ms)	68±37	64±38	59 [39;82]	57 [50;81]	60 [44;73]
HF 24 h (ms <sup>2</sup> )	309±1193	290±666	99 [56;219]	84 [44;205]	70 [34;162]
HF jour (ms <sup>2</sup> )	305±1396	489±1223	95 [40;211]	76 [32;179]	74 [27;107]
HF nuit (ms <sup>2</sup> )	319±1053	201±337	97 [43;256]	86 [73;184,5]	72 [50;138]
BF 24 h (ms <sup>2</sup> )	390±792	623±1565	205 [85;439]	250,5 [131;419]	217 [123;558]
BF jour (ms <sup>2</sup> )	345±655	670±1557	117[52;347]	143 [69;396]	134 [121;405]
BF nuit (ms <sup>2</sup> )	449,3±1079	683±1690	205 [68;442]	241 [91;436]	240 [168;538]
TBF 24 h (ms <sup>2</sup> )	1552±3270	1293±1442	890 [367;1723]	723 [389;1444]	951 [492;2404]
TBF jour (ms <sup>2</sup> )	1247±2232	1147±1238	790 [410;1453]	552 [298;1006]	933 [377;2325]
TBF nuit (ms <sup>2</sup> )	1943±3667	1527±2010	860 [365;1787]	961 [495;1955]	1595 [702;2492]

HRV, heart rate variability; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; RMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; ms, milliseconds. Les données sont présentées en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup>]. HF, haute fréquence; BF, basse fréquence; TBF, très basse fréquence.

Tableau 18 : paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur  $\beta_2$  adrénergique.

	$\beta_2$ -AR-Arg16Gly			$\beta_2$ -AR-Gln27Glu			$\beta_2$ -AR-Thr164Ile	
	Gly16Gly	Arg16Gly	Arg16Arg	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu	Thr164T hr	Thr164Ile
pNN50 24 h (%)	4 [1; 9]	4[1;12]	1* [0,2;4]	3[0,7;10]	4 [1;9,3]	7 [1;10]	4 [0,9;10]	1[0,4;9]
pNN50 jour (%)	2[0,8;10]	3 [1;10]	0,8* [0,2;3]	2 [0,5;10]	3 [0,9;8]	2[0,7;10]	3 [0,7;9]	2 [0,5;6]
pNN50 nuit (%)	4[0,7;9]	5 [2;13]	0,9* [0,1;3]	2[0,6;8]	4 [1;9]	5 [0,5;15]	3,7 [1;9]	0,6 [0,2;13]
RMSSD 24 h (ms)	28[20;41]	30 [21;40]	19 [12;35]	27 [17;38]	28[20;38]	36[23;47]	28[19;40]	20[17;34]
RMSSD jour (ms)	30[19;40]	28 [21;39]	16 [12;29]	24 [16;40]	26 [19;36]	32 [19;55]	26[17;39]	23 [19;29]
RMSSD nuit (ms)	25 [18;37]	29 [22;45]	20** [12;25]	25 [17;36]	27[20;37]	29[20;53]	27 [20;38]	16[15;41]
SDANN 24 h (ms)	70[57;96]	72[55;108]	59 [47;91]	71[54;109]	68 [50;87]	70[65;85]	70 [54;95]	98[88;130]
SDANN jour (ms)	63[53;75]	63[50;80]	55 [39;74]	63[49;80]	63[52;86]	63[53;74]	63[50;76]	80[55;81]
SDANN nuit (ms)	40 [31;45]	39[30;56]	34[21;43]	40 [27;54]	37 [30;45]	40 [26;47]	39[29;50]	37[26;72]
SDNN 24 h (ms)	92[67;110]	89[70;120]	70[55;97]	91[64;121]	86[65;109]	95[76;109]	87[67;113]	108[97;151]
SDNN jour (ms)	77[63;100]	78[60;101]	70[52;97]	80[59;106]	75[62;108]	76 [63;94]	77[61;100]	89[67;111]
SDNN nuit (ms)	60 [48;77]	59 [49;87]	43* [33;56]	58[41;82]	57 [42;72]	63[54;81]	58[43;80]	55[47;119]
HF 24 h (ms <sup>2</sup> )	105 [58;244]	90[52;219]	39* [19;114]	77[38;187]	90[56;190]	192* [84;289]	92[46;219]	77 [43;179]
HF jour (ms <sup>2</sup> )	97 [43;209]	82 [42;153]	24* [16; 119]	62 [24;171]	83 [42;156]	124 [50;277]	91 [58;182]	110 [46;141]
HF nuit (ms <sup>2</sup> )	90 [56;214]	117,5 [73;248]	50** [27;89]	86 [42;196]	116 [60;207]	101 [66;305]	95 [58;208]	52 [37;235]
BF 24 h (ms <sup>2</sup> )	254 [131;412]	200 [97;534]	130 [67;269]	165 [95;426]	207 [85;386]	264 [245;583]	212 [96;443]	386 [167;545]
BF jour (ms <sup>2</sup> )	219[11;36 8]	158 [78;393]	81 [44;228]	153 [52;306]	199 [78;393]	220 [104;624]	165 [61;388]	307 [156;369]
BF nuit (ms <sup>2</sup> )	224[97;42 3]	261 [91;644]	122 [48;307]	221 [97;393]	236 [72;467]	239 [166;511]	230 [78;436]	442 [219;899]
TBF 24 h (ms <sup>2</sup> )	902 [418;1449]	1033 [393;2457]	562 [348;705]	794 [413;2218]	788 [393;1435]	901 [442;1463]	790 [389;1617]	903 [794;3142]
TBF jour (ms <sup>2</sup> )	828 [386;1087]	718 [429;1943]	479 [293;764]	753 [374;1539]	718 [371;1378]	692 [396;1612]	740 [371;1484]	793 [552;2600]



TBF nuit (ms <sup>2</sup> )	1094 [435;1971]	1012 [539;2725]	488 [307;998]	880 [328;2388]	961 [464;1954]	1209 [441;2437]	921 [403;1969]	1033 [1027;4172]
-----------------------------	--------------------	--------------------	------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------------------	---------------------

HRV, heart rate variability; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; RMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; ms, milliseconds. Les données sont présentées en médiane [25ème ; 75ème]. HF, haute fréquence; BF, basse fréquence; TBF, très basse fréquence. \* P < 0, 05, \*\* P < 0, 01.

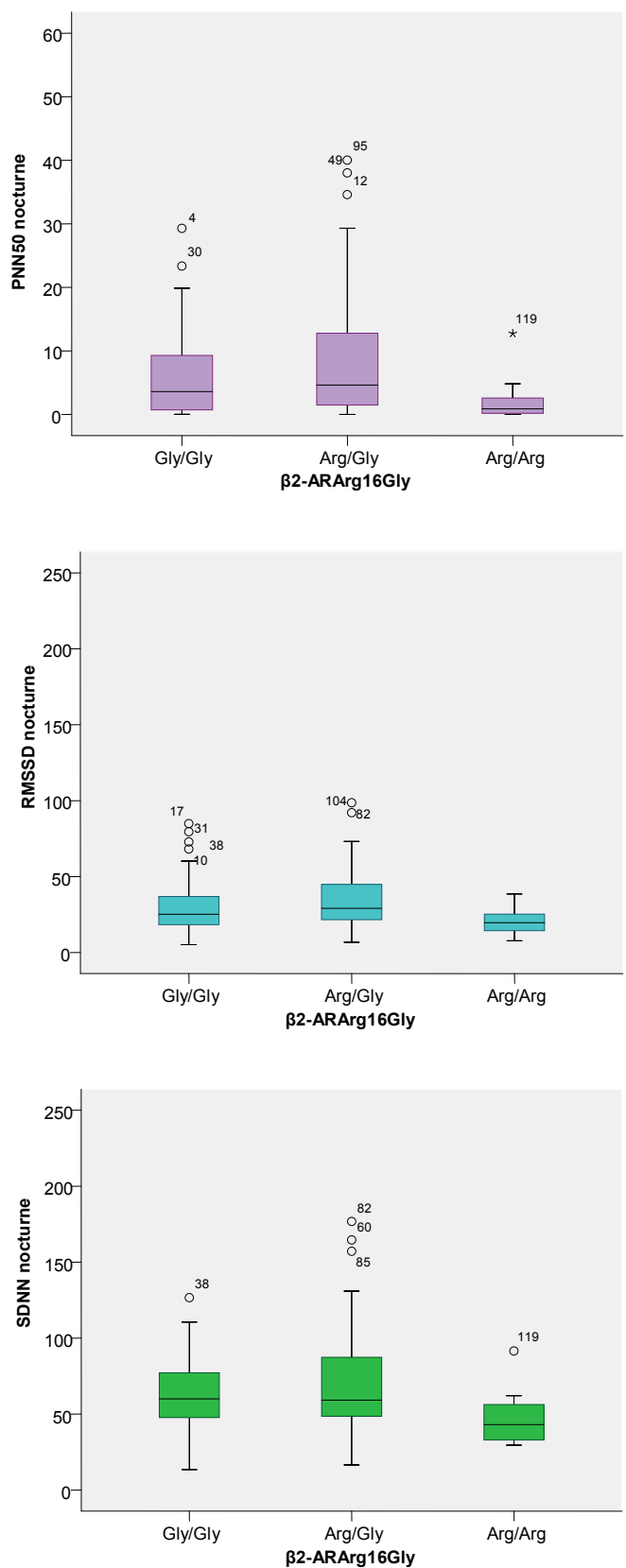


Figure 48 : paramètres de l'HRV en fonction des polymorphismes génétiques du récepteur  $\beta 2\text{-AR-Arg16Gly}$ .

### 6.3. Associations des polymorphismes génétiques et HRV

L'association des génotypes Arg16Arg et Gln27Gln du récepteur  $\beta$ 2-AR a été significativement liée à une HRV plus basse, notamment pour les paramètres reflétant l'activité vagale, comparée aux autres combinaisons génotypiques. Les patients homozygotes pour l'haplotype Arg16Gln27 (n=14) ont présenté des valeurs inférieures pour le PNN50 24h (p = 0,007), la RMSSD 24h (p = 0,01), les HF 24h (p = 0,007), les HF diurnes (p = 0,002), la BF diurne (p = 0,03), le PNN50 diurne (p = 0,004), la RMSSD diurne (p = 0,004), le SDNN nocturne (p = 0,01), le PNN50 nocturne (p = 0,003), la RMSSD nocturne (p = 0,004), les HF nocturnes (p = 0,001), et les TBF nocturnes (p = 0,04) comparativement aux autres patients (n=110) (tableau 19).

Les patients homozygotes pour l'haplotype Gly16Glu27 (n=19) ont présenté une HRV plus élevée, particulièrement sur les HF 24h (p = 0,02) que les autres patients (n=105).

Concernant les combinaisons génotypiques des récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2-AR, l'association entre  $\beta$ 1-AR-Ser49 et  $\beta$ 2-AR-Arg16 a paru intéressante. Les patients homozygotes pour l'haplotype Arg16 Ser49 (n=9) ont présenté des valeurs inférieures pour le PNN50 24h (p = 0,05), la RMSSD 24h (p = 0,08), les HF 24h (p = 0,07), le SDNN nocturne (p = 0,09), le PNN50 nocturne (p = 0,04), la RMSSD nocturne (p = 0,04) et les HF nocturnes (p = 0,04) comparativement aux autres patients (n=115).

Tableau 19 : paramètres de l'HRV en fonction de combinaisons des polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta$  adrénergiques.

	$\beta$ 2-AR-Arg16Arg + $\beta$ 2-AR-Gln27Gln		$\beta$ 2-AR-Arg16Arg + $\beta$ 1-AR-Ser49Ser	
	OUI (n=14)	NON (n=110)	OUI (n=9)	NON (n=115)
pNN50 24 h (%)	0,7 [0,2;4]	4** [1;10]	2 [0,1 ;4]	4* [1;10]
pNN50 jour (%)	0,6 [0,2;3]	3** [0 ,9 ;10]	2 [0,1 ;3]	3 [0,7;9]
pNN50 nuit (%)	0,8 [0,8;2]	4** [1;10]	0,9 [0,1;3]	4* [1;10]
RMSSD 24 h (ms)	16 [12;29]	29** [21;41]	21 [11;29]	29 [20;40]
RMSSD jour (ms)	14 [11;26]	28** [20;40]	20 [11;29]	26 [19;39]
RMSSD nuit (ms)	18 [12;25]	29** [20;42]	21 [11;25]	28* [20;42]
SDANN 24 h (ms)	58 [47;91]	71 [55;98]	47 [44;78]	71 [55 ;98]
SDANN jour (ms)	58 [39;74]	63 [52;79]	54 [39;68]	63 [52;79]
SDANN nuit (ms)	34 [21;43]	39 [30;53]	35 [28;37]	39 [29;52]
SDNN 24 h (ms)	68 [55;91]	90 [69;114]	62 [53;93]	90 [69;114]
SDNN jour (ms)	66 [52;85]	78 [62;100]	61 [52;85]	79 [62;100]
SDNN nuit (ms)	46 [33;56]	59 [48;81]	50 [33;56]	59 [47;81]
HF 24 h (ms <sup>2</sup> )	38 [19;83]	100** [55;220]	38 [16;114]	95 [50;220]
HF jour (ms <sup>2</sup> )	24 [16;76]	94** [42;204]	24 [16;119]	88 [36;184]
HF nuit (ms <sup>2</sup> )	50 [27;75]	101** [60;234]	62 [27;94]	97* [58;221]
BF 24 h (ms <sup>2</sup> )	113 [67;153]	230* [123;498]	153 [50;269]	221 [114;472]
BF jour (ms <sup>2</sup> )	80 [44;222]	201 [86;393]	121 [50;228]	172 [79;388]
BF nuit (ms <sup>2</sup> )	119 [48;307]	239 [97;511]	223 [48;307]	234 [98;475]
TBF 24 h (ms <sup>2</sup> )	522 [348;705]	902 [404;1753]	522 [348;951]	862 [404;1715]
TBF jour (ms <sup>2</sup> )	457 [293;764]	790 [396;1539]	435 [293;764]	758 [377;1512]
TBF nuit (ms <sup>2</sup> )	442 [307;998]	1027* [441;2282]	488 [305;1147]	999 [435;2044]

HRV, heart rate variability; pNN50, proportion of successive normal-to-normal interval differences >50; RMSSD, root-mean-square successive differences of normal-to-normal intervals; SDANN, standard deviation of average 5-minutes of normal-to-normal intervals; SDNN, standard deviation of normal-to-normal intervals; ms, milliseconds. Les données sont présentées en médiane [25ème ; 75ème]. HF, haute fréquence; BF, basse fréquence; TBF, très basse fréquence. \* P < 0, 05, \*\* P < 0, 01.

#### 6.4. Facteurs prédictifs de récurrence d'arythmie ventriculaire

Cent un patients (44%) ont présenté une récurrence de troubles du rythme ventriculaires pendant la période de 12 mois de suivi. Les deux groupes, avec et sans récurrence, étaient comparables pour l'âge, le sexe et tous les facteurs de risque cardiovasculaire. En terme d'analyse d'HRV, aucune différence n'a été trouvée entre ces deux groupes.

### 7. Discussion

Dans notre étude portant sur les patients ayant présenté une arythmie ventriculaire grave, nécessitant l'implantation d'un DAI, nous avons observé une association significative entre les génotypes de  $\beta$ 2-AR et les paramètres de l'HRV mesurés à partir des enregistrements Holter de 24 heures. Concernant le génotype de  $\beta$ 2-AR-Arg16Gly, les patients homozygotes pour l'allèle Arg16 ont présenté un profil de l'HRV plus bas que ceux ayant les génotypes Arg16Gly ou Gly16Gly. Concernant le génotype  $\beta$ 2-AR-Gln27Glu, nous n'avons pas pu mettre en évidence une association significative avec l'analyse de l'HRV. Pourtant, les patients homozygotes pour l'allèle Gln27 ont montré une tendance vers une HRV plus diminuée par rapport aux patients homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle Glu27. Lorsque les 2 génotypes étaient pris ensemble en compte, le groupe de patients homozygotes pour les allèles Gln27 et Arg16 manifeste une HRV plus faible, notamment les paramètres reflétant l'activité parasympathique nocturne, en comparaison avec les autres combinaisons génotypiques.

Dans l'IC, il y a une modification progressive de la balance physiologique entre les tonus sympathique et parasympathique. D'une manière assez générale, le tonus sympathique s'accroît, et parallèlement, le tonus parasympathique s'atténue au niveau du cœur : ceci est la cause principale de la modification de l'HRV. Ce changement d'équilibre sympatho-vagal est plus manifeste pendant la nuit, période pendant laquelle le tonus vagal prédomine classiquement. Il expliquerait les différences significatives entre les groupes de polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta$ 2-AR-Arg16Gly, concernant les paramètres nocturnes de l'HRV qui reflètent l'activité vagale.

Les récepteurs adrénergiques présentent la caractéristique d'être influencés par la quantité de l'agoniste. Dans l'IC, l'hyperstimulation des récepteurs adrénergiques conduit à un phénomène de désensibilisation des récepteurs, caractérisée d'une part par une réduction de leur affinité pour les catécholamines, d'autre part par une diminution de couplage à la protéine Gs (stimulatrice). Si la stimulation adrénergique est intense et persistante, une diminution de la densité en récepteurs du fait de leur internalisation

(régulation à la baisse ou *down-regulation*) se produit. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à la diminution de la réactivité des récepteurs et pourrait d'ailleurs constituer un mécanisme physiologique de protection. D'une manière générale, les récepteurs  $\beta$ 1-AR sont plus sensibles à ces régulations négatives que les autres récepteurs  $\beta$  adrénergiques.

Le gène des récepteurs  $\beta$ 2-AR joue un rôle clé dans le pronostic et la réponse aux agonistes adrénergiques dans les maladies cardiovasculaires (IC) et respiratoires (asthme) [Taylor MR, 2007; Brodde OE, 2008]. En effet, les mutations en 16 ou 27 (extrémité N-terminale) provoquent des anomalies fonctionnelles intéressantes respectivement l'internalisation du récepteur et la fixation du ligand. Il a été démontré qu'elles modifient le degré d'expression du récepteur induit par l'agoniste adrénergique in vitro [Green SA et al, 1994] et la désensibilisation induite par l'agoniste adrénergique in vivo [Dishy V et al, 2001]. Dans l'IC, l'hyperadrénergie conduit à une diminution de la réactivité des récepteurs  $\beta$ 1-AR du fait de leur régulation à la baisse. Par conséquent, les récepteurs  $\beta$ 2-AR pourraient représenter jusqu'à 40% de la population totale des récepteurs  $\beta$ -AR dans le cœur défaillant. Bien que les récepteurs  $\beta$ 2-AR soient (au moins en partie) découplés de la protéine G, ils pourraient devenir fonctionnellement plus importants dans l'IC. A l'inverse, le blocage des récepteurs  $\beta$ -AR pourrait entraîner un phénomène inverse, une régulation à la hausse (*up-regulation*), caractérisée par l'augmentation du nombre des récepteurs  $\beta$ -AR membranaires.

Nous suggérons que les effets des polymorphismes génétiques observés sur les résultats de l'HRV puissent être en relation avec l'altération du fonctionnement induite par les polymorphismes de certains récepteurs  $\beta$ -AR au niveau du cœur et des vaisseaux. Les études antérieures ont signalé que l'allèle Glu27 de  $\beta$ 2-AR est plus résistant à la régulation négative (*down-regulation*) que l'allèle Gln27 [Leineweber K, 2009]. Concernant le  $\beta$ 2-AR-Arg16Gly, la littérature rapporte des données contradictoires ; quelques études ont montré que les homozygotes pour l'allèle Arg16 présentaient une altération du mécanisme de régulation à la baisse induite par l'agoniste, tandis que d'autres études ont rapporté l'inverse [Leineweber K, 2009].

L'activation sympathique entraîne une augmentation de la FC et de la contractilité. Elle permet, par ce mécanisme compensateur, de maintenir le débit cardiaque malgré la baisse dans l'IC du volume d'éjection systolique à court et à moyen terme. Ses effets à long terme sont néanmoins délétères. De plus, la réponse à l'activation sympathique diminue peu à peu en raison du phénomène de désensibilisation des récepteurs  $\beta$ -AR au niveau myocardique. Le traitement bêtabloquant semble pouvoir restaurer une densité normale de récepteurs  $\beta$ -AR et donc une réponse contractile adaptée aux concentrations de catécholamines. Cependant, l'antagonisme de ces substances vis-à-vis des effets délétères de la stimulation

sympathique cardiaque serait l'explication la plus probable de leur effet bénéfique. Pour cela, les patients inclus dans notre étude recevaient une thérapeutique conventionnelle optimale (80% traité par IEC, 72% traité par bêtabloquant), en respectant les guidelines consensuelles pour la prise en charge des patients atteints d'IC [Hunt SA et al, 2001].

Afin d'interpréter nos résultats, on peut considérer que la résistance des récepteurs  $\beta$ 2-AR à la désensibilisation conduit à une stimulation adrénergique et un nombre de récepteur fonctionnel plus important pour l'antagoniste. Cela permettait une meilleure réponse aux médicaments (bêtabloquant), et favorise ainsi l'augmentation relative de paramètres de l'HRV correspondant à l'activité vagale. A l'inverse, les récepteurs sensibles au phénomène de régulation à la baisse sont moins réceptifs pour la stimulation adrénergique et pour l'antagoniste. La moindre réponse à l'agoniste a comme conséquence une diminution de la contractilité et de la FC et donc une diminution du débit cardiaque. Cette baisse du débit cardiaque stimule d'avantage le système sympathique, ce qui accentue encore le phénomène de *down régulation* et ainsi un cycle vicieux se produit. La baisse de la densité des récepteurs  $\beta$ 2-AR conduit également à l'atténuation de l'effet bénéfique des bêtabloquants et aussi à la diminution marquée de l'HRV chez les patients porteurs de génotypes des récepteurs  $\beta$ 2-AR caractérisés par leur sensibilité à la régulation négative.

Nous avons montré que les patients homozygotes pour l'haplotype Arg16/Gln27, caractérisé par une rapide et complète désensibilisation aux agonistes adrénergiques, présentent une faible HRV. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature qui montrent d'une part qu'une faible HRV est associée à un pronostic péjoratif, d'autre part que les patients porteurs de ce haplotype sont à plus haut risque de mortalité. Plusieurs études ont investigué une possible association entre les polymorphismes de  $\beta$ 2-AR-Arg16Gly, de  $\beta$ 2-AR-Gln27Glu et la survie chez les patients d'IC mais avec des résultats discordants. Donc seules certaines de ces études sont en concordance avec nos résultats.

Cinq études ont retrouvé une association significative entre la variante  $\beta$ 2-AR-Gln27 (associé ou pas à la variante  $\beta$ 2-AR-Arg16) et la survie de patients insuffisants cardiaques. Une étude a intéressé 597 patients qui présentaient une insuffisance coronarienne et qui recevaient un bêtabloquant (principalement le métoprolol). Les auteurs ont constaté que les patients homozygotes pour l'haplotype Arg16Gln27 avaient le risque le plus élevé de mortalité à 3 ans (20%), suivi par les patients porteurs d'au moins un allèle Gln27 avec un risque intermédiaire, alors que les patients homozygotes pour l'haplotype Gly16Glu27 avaient un faible risque de mortalité (6%). En revanche, les mutations des récepteurs  $\beta$ 1-AR n'avaient pas de lien avec le pronostic [Lanfear DE et al, 2005].

Ces données ont été confirmées par une autre étude qui a concerné 227 patients ayant une IC (dont 81% étaient traités par bêtabloquant). Dans cette population, les patients homozygotes pour l'haplotype Arg16 Gln27 avaient un pronostic (défini comme la mort ou la transplantation cardiaque) plus défavorable que les patients hétérozygotes avec un hasard ratio de 1,91 [Shin et al, 2007].

Dans une autre étude, le suivi de 5249 patients (4441 caucasiens et 808 afro-américains) âgés de 65 ans ou plus, a montré que le risque de MSC était significativement plus élevé (avec un hasard ratio de 1,56) chez les patients homozygotes pour l'allèle Gln27 du récepteur  $\beta$ 2-AR que chez les patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle Glu 27. Ces résultats ne diffèrent pas entre les sujets caucasiens et les sujets afro-américains. Pourtant, les polymorphismes des récepteurs  $\beta$ 2-AR-Arg16Gly n'ont pas été associés au pronostic de patients dans cette étude [Sotoodehnia N, 2006]. Toutefois, en raison d'un fort déséquilibre de liaison entre les codons 16 et 27, il est très probable que au moins une partie des patients ayant un risque accru de MSC présente l'haplotype  $\beta$ 2-AR-Arg16Gln27 tandis que un peu patients ayant un faible risque de MSC présente l'haplotype  $\beta$ 2-AR-Arg16Gln27.

Les mêmes auteurs ont répliqué ces résultats dans une étude cas témoins (155 victimes de MSC versus 144 sujets témoins) où tous les sujets étaient caucasiens: cette étude a montré que le risque de MSC était plus élevé chez les patients homozygotes pour les allèles  $\beta$ 2-AR-Arg16 et  $\beta$ 2-AR-Gln27 que chez les patients porteurs d'un ou 2 allèles de Glu27 (odds ratio de 1,64) [Sotoodehnia et al, 2006].

Et finalement, une étude récente a montré que les patients au stade terminal d'IC et porteurs du polymorphisme  $\beta$ 2-AR-Arg16Arg ont une tendance à avoir une plus faible capacité de l'exercice ainsi qu'un risque plus élevé de mortalité et de transplantation cardiaque pendant les 45 mois de suivi (proportion de survie de 46%) que les patients porteurs du polymorphisme  $\beta$ 2-AR-Gly16Gly (proportion de survie de 64%) [Leineweber K, 2010]. Ces résultats suggèrent l'importance d'envisager l'étude des polymorphismes génétiques de récepteurs  $\beta$ 2-AR notamment dans les essais cliniques des médicaments utilisés dans l'ischémie myocardique avec ou sans IC.

Dans ce contexte, il est également intéressant de noter que la proportion des patients atteints d'une IC présentant une réponse positive (définie comme une amélioration de la FEVG de 10%) au carvedilol, était significativement plus importante (86%) chez les patients ayant 1 ou 2 allèles de Glu27 comparés aux patients homozygotes pour l'allèle Gln27 (50% seulement) [Kaye DM et al, 2003]. De même, une étude plus récente portant sur des patients atteints d'IC et traités par carvedilol pour une durée supérieure à un an, a montré une



amélioration significative de la FE chez les patients homozygotes pour l'allèle Glu27 comparés aux patients homozygotes pour l'allèle Gln27 [Metra M et al, 2010]. Dans les deux études précédentes, aucun effet significatif des polymorphismes du codon Arg16Gly sur la proportion de patients avec une bonne réponse au carvédilol n'a été rapporté. Cependant, compte tenu d'une forte LD entre les codons 16 et 27, les patients homozygotes pour l'allèle Glu27 devraient porter l'allèle Gly16.

Au contraire, d'autres études n'ont trouvé d'association significative entre les polymorphismes des récepteurs  $\beta$ 2-AR (Arg16Gly et Gln27Glu) et la survie [Liggett SB et al, 1998; De Groot P et al, 2005b]. Une étude récente a montré que les polymorphismes des récepteurs  $\beta$ -AR n'étaient pas associés au risque de survenue de troubles du rythme ventriculaires et donc de la MSC chez des patients coronariens [Tseng ZH, 2009].

En ce qui concerne les polymorphismes de  $\beta$ 1-AR-Ser49Gly, nous n'avons trouvé aucune association significative avec les paramètres de l'HRV. Cependant, on a montré une association entre l'haplotype homozygote pour  $\beta$ 2-AR-Arg16 et  $\beta$ 1-AR-Ser49 et une HRV plus faible qui peut être liée au mauvais pronostic. Quelques études se sont intéressées à la relation entre les polymorphismes des récepteurs  $\beta$ 1-AR et le pronostic de l'IC (aggravation clinique d'IC, hospitalisation, transplantation cardiaque ou décès), mais elles ont rapporté des résultats contradictoires [Brodde OE, 2008]. Trois études ont montré un risque de mortalité plus élevé chez les patients homozygotes pour l'allèle Ser49 comparés aux patients porteurs d'un ou deux allèles de  $\beta$ 1-AR-Gly49 [Börjesson et al, 2000; Forleo et al, 2004; Magnusson Y et al, 2005]. Alors que 2 études n'ont trouvé aucune association entre les polymorphismes de  $\beta$ 1-AR-Ser49Gly et le pronostic [De Groot P et al, 2005b; Biolo A, 2008].

Concernant les génotypes de  $\beta$ 1-AR-Arg389Gly, nous avons montré une diminution non significative des différents paramètres de l'HRV chez les patients porteurs de la variante Gly389Gly notamment pour le PNN50 nocturne ( $p = 0,08$ ). Comme indiqué précédemment, la variante  $\beta$ 1-AR-Gly389 est caractérisée par une diminution de la réactivité des récepteurs  $\beta$ 1-AR tandis que la variante  $\beta$ 1-AR-Arg389 est associée à une réponse normale avec une meilleure réponse aux bêtabloquants. Dans notre étude nous suggérons donc que la diminution de paramètre de l'HRV chez les homozygotes de l'allèle Gly389 soit due à l'altération de la réponse au traitement bêtabloquant.

Une étude a montré que les patients homozygotes pour l'allèle Gly389 présentaient une faible fréquence de TV non soutenue sur les enregistrements Holters ainsi qu'une meilleure amélioration de la survie (aucun événement pendant un suivi moyen de 40 mois)

liée à l'IC (les statistiques du log-rank = 0,025) que les patients homozygotes pour l'allèle Arg389 (17% vs 48%,  $p = 0,015$ ). Ces résultats sont en accord avec notre étude car l'impact négatif de l'allèle Arg389 du récepteur  $\beta$ 1-AR sur la survie a été considérablement réduit en utilisant de fortes doses de bêtabloquants (80% de survie chez les patients recevant une forte dose de bêtabloquants versus 42% pour les patients recevant une faible dose ou non traités,  $p = 0,0003$ ) [Biolo A, 2008]. En revanche, d'autres études ont rapporté l'absence d'influence de ce polymorphisme sur le pronostic de l'IC [White et al, 2003; Muthumala et al, 2008].

Concernant le génotype  $\beta$ 2AR-Thr164Ile, nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre les groupes homozygotes (Thr164Thr) et hétérozygotes (Thr164Ile) en fonction de l'analyse de l'HRV. Ce résultat pourrait être attribué à la très faible incidence de l'allèle Ile164. Dans notre effectif, le groupe de Thr164Ile comporte seulement 7 patients, dont 5 ont des données d'HRV analysables. D'ailleurs, les données de la littérature concernant la variante  $\beta$ 2-AR-Ile164 dans l'IC sont assez contradictoires. D'une part, une étude a montré que l'allèle Ile164 était associé au pronostic péjoratif [Wagoner LE et al, 2000]. D'autre part, plusieurs études récentes n'ont pas pu mettre en évidence une progression rapide de l'IC chez les patients hétérozygotes pour la variante  $\beta$ 2-AR-Thr164Ile [Biolo A, 2010; Barbato E et al, 2007; De Groot P et al, 2005].

Finalement, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'association significative entre l'analyse de l'HRV et la récurrence de troubles du rythme ventriculaires et donc le risque de MSC. Malgré le lien physiopathologique théorique entre l'HRV anormale, le SNA et l'arythmogénèse, les données actuelles dans la littérature montrent que l'HRV peut être un meilleur marqueur de la mortalité non arythmique, [Goldberger JJ et al, 2008]. Si on considère que les causes principales de décès des patients atteints d'une IC sont une IC terminale ou une MSC, notre résultat peut être expliqué par le fait que l'HRV est un facteur du risque plutôt lié à la mortalité globale. Notre étude supporte les études qui ont montré que l'allèle Arg16 est lié à un mauvais pronostic puisque 4(29%) des 14 patients homozygotes pour l'allèle Arg16 ont décédé dans notre étude au cours de suivi de 12 mois. Tous les patients décédés étaient également homozygotes pour l'allèle Gln27. Les causes de décès ont été : MSC avant l'implantation d'un DAI (1 patient), infection (1 patient) et cause indéterminée (2 patients).

Il y a des preuves croissantes d'une forte association entre une faible HRV et la mortalité globale. Notre résultat est en accord avec une étude anglaise (UK-Heart prospective study) qui a concerné 433 patients présentant une IC chronique et classés en stade I à III de la NYHA avec une FEVG inférieure ou égale à 45%. Les auteurs ont montré

que la diminution du SDNN de 41,2 ms est un facteur prédictif significatif de la mortalité de toutes causes (risque relatif = 1,62, CI 95%: 1,16- 2,44). L'analyse de sous groupes a montré que le taux annuel de mortalité en fonction du SDNN était de 5,5% pour les patients ayant une valeur supérieure ou égale à 100 ms, de 12,7% pour les patients ayant une valeur comprise entre 50 à 100 ms, et de 51,4% pour les patients ayant une valeur inférieure à 50 ms. En revanche, il n'y avait pas de relation entre le SDNN et la MSC, pendant les  $482 \pm 161$  jours de suivi [Nolan J, 1998].

Ce résultat a été confirmé par d'autres études plus récentes qui n'ont pas mis en évidence d'association significative entre l'HRV et la MSC chez les patients ayant une dysfonction du ventricule gauche suite à un IDM [Huikuri HV, 2003; Makikallio TH, 2005].

De même, l'étude thérapeutique « DINAMIT » qui a nécessité l'existence d'une faible HRV (SDNN < 70 ms) et une FEVG réduite après un IDM récent comme des critères d'inclusion, n'a pas montré de réduction de la mortalité globale attribuée à la pose d'un DAI [Hohnloser SH, 2004]. Il convient de souligner que parmi les différentes causes de décès, de causes non rythmiques prédéfinies dans l'étude, seule était significative l'augmentation de la mortalité cardiaque non liée au trouble du rythme dans le groupe DAI. Cependant, l'explication de l'augmentation de la mortalité cardiaque non liée au trouble du rythme dans le groupe DAI reste obscure. Il se peut que le DAI, en traitant les troubles du rythme ventriculaires, transforme une MSC en une mort hémodynamique, principalement lorsqu'une FA survient chez un patient en IC terminale. Les auteurs ont suggéré qu'une faible HRV dans cette population de patients est un indicateur du déséquilibre homéostasie et de l'avancée hémodynamique de la maladie. La diminution de la mortalité rythmique chez les patients dans le groupe DAI peut être expliquée par la délivrance des chocs appropriés en cas de trouble du rythme ventriculaire. Cependant la mortalité globale chez ce groupe de patient a augmenté et a été due principalement à une IC terminale.

Une autre étude avait pour but d'évaluer l'effet d'un médicament anti-arythmique (azimilide) sur la survie, l'importance pronostique de l'HRV a été aussi étudiée. Cette étude a concerné 3717 patients, ayant une dysfonction ventriculaire gauche post-IM, et qui ont été répartis en 2 groupe en fonction de l'analyse de l'HRV; un groupe à haut risque et un autre à faible risque. Dans une analyse multivariée, une faible HRV était associée à un risque élevé de mortalité toutes causes (hazard ratio =1,46, CI 95%: 1,1-1,94). Cependant, l'HRV n'a pas prédit la mortalité rythmique. De même, l'étude « Marburg cardiomyopathie », qui a concerné 263 patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique (en rythme sinusal), a montré qu'une faible HRV n'était pas un facteur prédictif indépendant de la survie ni d'événements rythmiques.

En résumé, la prédiction des arythmies ventriculaires malignes reste un défi majeur. Aucun test ne possède la précision nécessaire pour prédire la MSC. Toutefois la combinaison de plusieurs paramètres semble être le moyen le plus prometteur de prédiction du risque. L'association d'une faible HRV avec une dysfonction ventriculaire gauche permet certainement l'identification des patients à haut risque de MSC. Cependant, dans les recommandations concernant la prévention de la MSC, l'HRV n'a pas été considérée comme un facteur prédictif de MSC et ne permet donc pas de sélectionner les patients candidats à l'implantation d'un DAI en prévention primaire. Puisque les preuves n'étaient pas suffisamment solides, l'HRV est utilisée pour la stratification du risque de MSC avec une recommandation de classe IIb: le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion [Locati ET, 2011].

Le point fort de notre étude est son déroulement qui a été conduit dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. La population étudiée qui a présenté un trouble du rythme ventriculaire grave (TV ou FV), a été très rigoureusement sélectionnée et prise en charge. De plus, elle a bénéficié d'un suivi parfaitement contrôlé en raison de l'obligation du contrôle régulier des DAI. Le nombre et le type des troubles du rythme ventriculaires survenant pendant le suivi ont été exactement évalués grâce aux fonctions Holter présentes sur les DAI.

## **8. Conclusion**

Les polymorphismes génétiques des récepteurs  $\beta$ 2-AR provoquant des anomalies fonctionnelles qui pourraient avoir une répercussion sur l'HRV dans la dysfonction du ventricule gauche. Les patients qui présentent les substitutions Arg (pour Gly) en 16 et Gln (pour Glu) en 27 présentent une HRV plus faible que les patients présentant la forme sauvage du récepteur. Nous suggérons que les patients porteurs du polymorphisme concerné pourraient être à haut risque de mortalité globale, alors que l'HRV ne prédit pas la récurrence de troubles du rythme ventriculaires dans notre population.

## Conclusion générale et perspectives

Les trois modèles expérimentaux que nous avons présentés ont permis de confirmer l'intérêt clinique de l'HRV dans des domaines pathologiques jusqu'ici peu étudiés autour de cette thématique. Comme dans les contextes physiopathologiques qui ont déjà fait l'objet d'études sur l'HRV, nos résultats indiquent que les situations "décompensées" sont associées à une diminution de l'HRV. Dans notre premier modèle, nous avons pu mettre en évidence une diminution globale des paramètres temporels de l'HRV chez des victimes psychotraumatisées suite à un AVP. Dans notre second modèle, la douleur des parturientes était associée à une baisse de l'HRV. Dans notre troisième modèle, l'HRV de patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche associée à des troubles du rythme ventriculaires graves était plutôt basse.

Les modèles que nous avons étudiés n'avaient pas vocation à apporter une explication mécanistique à la diminution de l'HRV. Il est difficile de savoir si les sujets avec une forte HRV de base sont mieux protégés des décompensations quelque soit leur cause ou bien si c'est l'intensité de la cause qui génère une franche diminution d'HRV nécessaire à la mobilisation de toutes les armes physiologiques pour éloigner le moins possible l'individu de l'homéostasie.

En tout cas, il est vraisemblable qu'il existe un déterminant génétique du SNA. Notre troisième modèle expérimental tend à conforter cette conviction. En effet, les patients présentant la substitution Arg (pour Gly) en 16 ou Gln (pour Glu) en 27 du récepteur  $\beta_2$  adrénergique présentaient une HRV plus faible que les patients ayant la forme sauvage du gène, et ce d'autant plus qu'ils étaient homozygotes. De plus, les patients porteurs de l'haplotype Arg 16 Arg et Gln 27 Gln présentaient une HRV particulièrement diminuée.

Même si les mécanismes physiopathologiques liant l'HRV et les décompensations psychiques ou physiques restent peu expliqués, l'HRV en tant que facteur prédictif de décompensation présente un intérêt majeur. Dans notre premier modèle les indices de l'HRV ont été prédictifs de survenue, 2 et 6 mois après l'AVP, de PTSD avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 81,8%. De plus, nous avons pu mettre en évidence une corrélation négative significative entre les valeurs de l'HRV et le score de la CAPS (témoignant de l'intensité du PTSD) à 2 et 6 mois après l'accident. L'étude de l'HRV immédiatement après la survenue de l'AVP pourrait ainsi permettre de dépister les sujets à risque de PTSD afin de mettre en œuvre chez eux des mesures de prévention primaire. Dans notre second modèle, la composante HF de l'HRV a constitué un indicateur de la douleur chez des parturientes. Une mesure objective pour le dépistage de la douleur est particulièrement intéressante pour l'adaptation du traitement antalgique surtout si l'indicateur

précède le symptôme. Cela est d'autant plus vrai dans les situations où la douleur ne peut être correctement exprimée par le patient, par exemple chez les nourrissons, chez les sujets inconscients et même au cours d'une anesthésie générale. Dans notre troisième modèle, l'HRV n'a pas permis de prédire le risque de récurrence à un an de troubles du rythme ventriculaires dans une population déjà extrêmement sélectionnée quant à un fort risque de récurrence. Les données mériteront d'être analysées sur une période de suivi plus longue.

Sur le plan physiologique l'HRV contribue à apprécier le fonctionnement du SNA qui est responsable de la régulation et de la coordination des fonctions vitales de l'organisme. Le SNA constitue un maillon essentiel au maintien de l'équilibre physiologique de l'organisme par adaptation aux conditions de son environnement. A l'évidence, l'altération de la balance vagosympathique a émergé comme un concept clef dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires et d'autres pathologies à retentissement cardiovasculaire. Une HRV élevée témoigne d'une plus grande capacité du SNA à s'adapter à différentes situations. Nous avons appliqué cette technique à des situations différentes et avons montré sa cohérence et son intérêt clinique dans différents contextes soit physiologique (douleur de l'accouchement) soit pathologique (psychique ou organique).

En résumé, nos travaux nous permettent de plaider en faveur de l'intérêt clinique de l'HRV en tant qu'outil d'évaluation pronostique dans des contextes variés. La mesure de l'HRV nécessite de bonnes conditions d'enregistrement du signal ECG et ne peut être pas correctement interprétée que sous certaines conditions. Elle nécessite en particulière, par définition, un rythme cardiaque d'origine sinusale. Elle a l'avantage d'être non invasive et de nécessiter un équipement simple et facile à mettre en œuvre par n'importe quel professionnel de santé. Cependant, son utilisation en pratique clinique est contrainte par la capacité à standardiser les conditions de mesure.

L'intérêt clinique que nous avons pu mettre en évidence dans les trois modèles que nous avons étudiés pourrait maintenant justifier la mise en place de projets de recherche plus pragmatiques avec pour objectif :

- De vérifier l'efficacité d'une prévention primaire de PTSD chez les patients présentant un faible HRV au moment de l'AVP.
- D'établir des protocoles d'analgésie reposant sur les valeurs de l'HRV.
- De vérifier si une prise en charge intensive des patients présentant un faible HRV dans un contexte de dysfonction ventriculaire gauche et de trouble du rythme ventriculaire grave pourrait améliorer leur pronostic.

## Références bibliographiques

1. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139-149.
2. Ahmed M, Kadish A, Parker M, Goldberger J. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability, *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1082–1090.
3. Akita M, Ishii K, Kuwahara M, Tsubone H. Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in guinea pigs. *Exp Anim* 2002;51:1-7.
4. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249:867-875.
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
6. Ali-Melkkilä T, Kaila T, Antila K, Halkola L, Iisalo E. Effects of glycopyrrolate and atropine on heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:436-441.
7. Aliot E, Chauvin M, Daubert JC, Frank R, Jondeau G, Leclercq JF, Le Heuzey JY; Heart Rhythm Group of the French Society of Cardiology. Indications for implantable automatic ventricular defibrillators. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:141-154.
8. Anastasiou-Nana MI, Terrovitis JV, Athanasoulis T, Karaloizos L, Geramoutsos A, Pappa L, Tsagalou EP, Efentakis S, Nanas JN. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial uptake and heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:427–431.
9. Andrich J, Schmitz T, Saft C, Postert T, Kraus P, Epplen JT, Przuntek H, Agelink MW. Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:726-731.
10. Andruskevicius S. Parameters of the spectral analysis of the heart rate variability in treating depression. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:214-220.
11. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol* 2008;77:174-182.
12. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:59–63.
13. Austin AR, Meek S, Webster S, Pomfrett CJ. Heart rate variability in BSE. *Vet Rec* 1996;139:631.
14. AVID Investigators. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
15. Axelsson M. The importance of nervous and humoral mechanisms in the control of cardiac performance in the Atlantic cod *Gadus morhua* at rest and during non-exhaustive exercise. *J Exp Biol* 1988;137:287-301.

16. Aziz MA, Kenford S. Comparability of telephone and face-to-face interviews in assessing patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Pract* 2004;10:307-313.
17. Backlund M, Toivonen L, Tuominen M, Pere P, Lindgren L. Changes in heart rate variability in elderly patients undergoing major noncardiac surgery under spinal or general anesthesia. *RegAnesth Pain Med* 1999;24:386–392.
18. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1453-1458.
19. Barbato E, Penicka M, Delrue L, Van Durme F, De Bruyne B, Goethals M, Wijns W, Vanderheyden M, Bartunek J. Thr164Ile polymorphism of b2-adrenergic receptor negatively modulates cardiac contractility: implications for prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93:856–861.
20. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
21. Barsheshet A, Brenyo A, Moss AJ, Goldenberg I. Genetics of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep* 2011;13:364-376.
22. Battipaglia I, Barone L, Mariani L, Infusino F, Remoli R, Careri G, Pinnacchio G, Tarzia P, Lanza GA, Crea F. Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2010;12:1725-1731.
23. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carenza P, Cobelli C, Thomaseth K. Power spectral analysis of heart rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:633-640.
24. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Råstam L, Groop L. Polymorphism in the beta (1)-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation* 2001;104:187–190.
25. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996;32:234.
26. Berntsen RF, Bønaa KH, Huikuri HV, Rasmussen K. Determinants of cardiac vagal regulation: a cross-sectional study in a general population. *Auton Neurosci* 2011;162:54-59.
27. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-648.
28. Bigger Jr JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164–171.
29. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:927–934.



30. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891–898.
31. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. Coronary artery bypass graft (CABG) patch trial investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-1575.
32. Bilchick KC, Fetis B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, Nevo E, Berger RD. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24–28.
33. Biolo A, Clausell N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A, Rohde LE. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2008;102:726-732.
34. Biolo A, Salvaro R, Clausell N, Silvello D, Santos KG, Rohde LE. Impact of beta-2 Thr164Ile and combined beta-adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:565-571.
35. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, Keane TT. The development of a clinician-administered PTSD scale. *J Trauma Stress* 1995;8:75–90.
36. Blanchard EB, Hickling EJ, Galovski T, Veazey C. Emergency room vital signs and PTSD in a treatment seeking sample of motor vehicle accident survivors. *J Trauma Stress* 2002;15:199–204.
37. Blanchard EB, Hickling EJ. *After the crash*. Washington, DC, American Psychological Association 2004.
38. Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosomatic Medicine* 2007;935–943.
39. Bloomfield DM, Kaufman ES, Bigger JT Jr, Fleiss J, Rolnitzky L, Steinman R. Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall autonomic balance. *Am Heart J* 1997;134:136.
40. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, Salemme L, Valva G, Condorelli M. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:108–113.
41. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic Medicine* 1998;60:610–615.
42. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AVG. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994;266:1565–1571.
43. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1853–1858.
44. Boysen A, Lewin MA, Hecker W, Leichter HE, Uhlemann F. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2007;8:261–264.

45. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17-24.
46. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci* 2006;100:323–337.
47. Brodde OE, Büscher R, Tellkamp R, Radke J, Dhein S, Insel PA. Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile b2-adrenoceptors. *Circulation* 2001;103:1048–1050.
48. Brodde OE, Leineweber K. b2-Adrenoceptor gene polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:267–275.
49. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999;51:651–690.
50. Brodde OE. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther* 2008;117:1–29.
51. Brown RB, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993;75:2310-2317.
52. Brown RS. Heart rate variability. *J Am Dent Assoc* 2005;136:276-278.
53. Bruck H, Leineweber K, Ulrich A, Radke J, Heusch G, Philipp T, Brodde OE. Thr164Ile polymorphism of the human b2-adrenoceptor exhibits blunted desensitization of cardiac functional responses in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:2034–2038.
54. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nadeem K, Brugada P. Longterm follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundlebranch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-78.
55. Brunet A, Weiss DS, Metzler TJ, Best SR, Neylan TC, Rogers C, Fagan J, Marmar CR. The Peritraumatic Distress Inventory: A proposed measure of PTSD Criterion A2. *Am J Psychiatry* 2001;158:1480–1485.
56. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC. A multisite study of initial respiration rate and heart rate as predictors of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1694-1701.
57. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:438-440.
58. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM, Moulds ML. A prospective study of acute psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2000;109:341–344.
59. Bryant RA, Salmon K, Sinclair E, Davidson P. Heart rate as a predictor of posttraumatic stress disorder in children. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:66-68.
60. Bryant RA. Early predictors of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:789–795.
61. Bryant RA. Longitudinal psychophysiological studies of heart rate: mediating effects and implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:19-26.

62. Buckley B, Nugent N, Sledjeski E, Raimonde AJ, Spoonster E, Bogart LM, Delahanty DL. Evaluation of initial posttrauma cardiovascular levels in association with acute PTSD symptoms following a serious motor vehicle accident. *J Trauma Stress* 2004;17:317–324.
63. Buckley TC, Kaloupek DG. A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:585-594.
64. Busjahn A, Voss A, Knoblauch H, Knoblauch M, Jeschke E, Wessel N, Bohlender J, McCarron J, Faulhaber HD, Schuster H, Dietz R, Luft FC. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol* 1998;81:755–760.
65. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
66. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al-Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, Karam R, Sonnenblick EH, Brum JM; Azimilide post Infarct surVival Evaluation (ALIVE) Investigators. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;109:990–996.
67. Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, Ohara T, Lee MH, Tsai J, Lai WW, Karagueuzian HS, Wolf PL, Fishbein MC, Chen PS. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res* 2000;86:816–821.
68. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, Lai WW, Lai AC, Wu TJ, Czer L, Wolf PL, Denton TA, Shintaku IP, Chen PS, Chen LS. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101:1960–1969.
69. Carney RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med* 2009;76:S13-7.
70. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P, Michelassi C, Raciti M, Macerata A, Emdin M. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;96:361–368.
71. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353:2051–2058.
72. Carter JR, Sauder CL, Ray CA. Effect of morphine on sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol* 2002;93:1764-1769.
73. Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 2011;32:2109-2118.
74. Cerutti C, Gustin MP, Paultre CZ, Lo M, Julien C, Vincent M, Sassard J. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. *Am J Physiol* 1991;261:1292-1299.
75. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol* 2007;120:289–296.
76. Chen L, Meyers D, Javorsky G, Burstow D, Lolekha P, Lucas M, Semmler AB, Savarimuthu SM, Fong KM, Yang IA, Atherton J, Galbraith AJ, Parsonage WA, Molenaar P. Arg389Gly-b1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:941–949.

77. Chen WL, Shen YS, Huang CC, Chen JH, Kuo CD. Postresuscitation autonomic nervous modulation after cardiac arrest resembles that of severe sepsis. *Am J Emerg Med* 2012;30:143-150.
78. Chevalier P, Rodriguez C, Bontemps L, Miquel M, Kirkorian G, Rousson R, Potet F, Schott JJ, Baró I, Touboul P. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: evidence for multiple arrhythmogenic substrates. *Cardiovasc Res* 2001;50:386-398.
79. Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res* 2000;96:1-13.
80. Cohen H, Kotler M, Matar M, Kaplan Z. Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: Preliminary results. *The Israel Medical Association Journal* 2000;2:296–301.
81. Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Loewenthal U, Miodownik H, Cassuto Y. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder. *Biol Psychiatry* 1998;44:1054-1059.
82. Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Cassuto Y. Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:627-629.
83. Conci F, Di Rienzo M, Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:621–631.
84. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
85. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmic vs implantable defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
86. Coronas R, Gallardo O, Moreno MJ, Suárez D, García-Parés G, Menchón JM. Heart rate measured in the acute aftermath of trauma can predict post-traumatic stress disorder: A prospective study in motor vehicle accident survivors. *Eur Psychiatry* 2011;8:508-512.
87. Corrado D, Basso C, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* 2009;95:766–773.
88. Coumel P, Maison-Blanche P. Complex dynamics of cardiac arrhythmias. *Chaos* 1991;1:335-342.
89. Coumel P, Thomas O. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Med Liban* 1997;45:212-216.
90. Darbar D. Genomics, heart failure and sudden cardiac death. *Heart Fail Rev* 2010;15:229-238.

91. de Bruyne MC, Kors JA, Hoes AW, Klootwijk P, Dekker JM, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:1282–1288.
92. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Mc Fadden E, Foucher-Hossein C, Amouyel P, Dallongeville J, Bauters C. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genom* 2005;15:137–142.
93. de Groote P, Lamblin N, Helbecque N, Mouquet F, Mc Fadden E, Hermant X, Amouyel P, Dallongeville J, Bauters C. The impact of beta-adrenoreceptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:966–973.
94. De Vera L, González J. Power spectral analysis of short-term RR interval and arterial blood pressure oscillations in the lizard, *Gallotia galloti*: effects of parasympathetic blockade. *Comp Biochem Physiol* 1997;85:389-394.
95. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000;102:1239–1244.
96. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114:1140-1145.
97. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E, Cullado M. Injury severity, prior trauma history, urinary cortisol levels, and acute PTSD in motor vehicle accident victims, *J Anxiet Disord* 2003;17:149–164.
98. Demaree HA, Robinson JL, Everhart DE, Schmeichel BJ. Resting RSA is associated with natural and self-regulated responses to negative emotional stimuli. *Brain Cogn* 2004;56:14-23.
99. Denjoy I, Extramiana F, Lupoglazoff JM, Leenhardt A. Brugada syndrome. *Presse Med* 2007;36:1109-1116.
100. Deschamps A, Kaufman I, Backman S B, Plourde G. Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability. *Anesthesiology* 2004;101:21–27.
101. Deschamps A, Kaufman I, Geist A, Backman SS, Loo K. Heart rate and blood pressure variability as markers of sensory blockade with labour epidural analgesia. *Can J Anaesth* 2007;54:183-189.
102. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, Destee A. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm* 2003;110:997-1011.
103. Diabetic Neuropathies: A Statement by the ADA *Diabetes Care* 2005;28:956-962.
104. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, Wood AJ. The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001;345:1030–1035.

105. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, Ranchor AV, Haaijer-Ruskamp FM. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007;9:280-286.
106. Ducher M, Cerutti C, Gustin MP, Abou-Amara S, Thivolet C, Laville M, Paultre CZ, Fauvel JP. Noninvasive exploration of cardiac autonomic neuropathy. Four reliable methods for diabetes?. *Diabetes Care* 1999;22:388-393.
107. Eckberg D. Sympathovagal balance: a critical appraisal, *Circulation* 1997;96:3224–3232.
108. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol* 1983;54:961-966.
109. Elghozi JL, Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:337-347.
110. Esler MD, Turner AG, Kaye DM, Thompson JM, Kingwell BA, Morris M, Lambert GW, Jennings GL, Cox HS, Seals DR. Aging effects on human sympathetic neuronal function. *Am J Physiol* 1995;268:278–285.
111. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Annals of Internal Medicine* 1980;92:308–311.
112. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, McAlister FA. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med* 2007;147:251-262.
113. Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D. Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:199–206.
114. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ. Risk stratification for arrhythmic events in post infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal- average electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;3:687-697.
115. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1009–1014.
116. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Pronostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathique dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1203-1207.
117. Faulkner MS, Hathaway DK, Milstead EJ, Burghen GA. Heart rate variability in adolescents and adults with T1DM. *Nursing Research* 2001;50:95–104.
118. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *Biological Research for Nursing* 2005;7:16–29.
119. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J* 1996; 64:133-140.
120. Fleisher LA. Heart rate variability as an assessment of cardiovascular status. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:659–671.

121. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, De Luca V, Romito R, Iacoviello M, De Tommasi E, Troisi F, Rizzon B, Guanti G, Rizzon P, Pitzalis MV. Association of b-adrenergic receptor polymorphisms and progression of heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 2004;117:451–458.
122. Friedlander Y, Siscovick DS, Arbogast P, Psaty BM, Weinmann S, Lemaitre RN, Raghunathan TE, Cobb LA. Sudden death and myocardial infarction in first degree relatives as predictors of primary cardiac arrest. *Atherosclerosis* 2002;162:211-216.
123. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-160.
124. Fu Q, Levine BD. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin Reprod Med* 2009;27:330-337.
125. Galletly DC, Westenberg AM, Robinson BJ, Corfiatis T. Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. *Br J Anaesth* 1994;72:177-180.
126. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000;43:561–570.
127. Ginsburg P, Bartur G, Peleg S, Vatine JJ, Katz-Leurer M. Reproducibility of heart rate variability during rest, paced breathing and light-to-moderate intense exercise in patients one month after stroke. *Eur Neurol* 2011;66:117-122.
128. Goldberger J, Kadish A. Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: A. Moss and S. Stern, Editors, *Noninvasive Electrocardiology: Clinical Aspects of Holter Monitoring*, W.B. Saunders, London, United Kingdom 1995; 207–223.
129. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/american College of Cardiology Foundation/heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart Rhythm* 2008;5:1-21.
130. González J, Cordero JJ, Feria M. Autonomic mediation of short-term cardiovascular oscillations after acute hemorrhage in conscious rats. *J Auton Nerv Syst* 1995;55:123–130.
131. Grandy SA, Denovan-Wright EM, Ferrier GR, Howlett SE. Overexpression of human beta2-adrenergic receptors increases gain of excitation contraction coupling in mouse ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:1029–1038.
132. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 7:719-734.
133. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, Mancia G. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension* 2007;49:535-541.

134. Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994;33:9414–9419.
135. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg cardiomyopathy study. *Circulation* 2003;108:2883–2891.
136. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2006;20:161–180.
137. Guijt AM, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Test-retest reliability of heart rate variability and respiration rate at rest and during light physical activity in normal subjects. *Arch Med Res* 2007;38:113-120.
138. Guize L, Le Heuzey JY, Cabanis C, Lavergne T, Boutjdir M. Physiopathologie of the sinus node and sinuatriale conduction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990;83:1871-1877.
139. Guzzetti S, Cogliati C, Broggi C, Carozzi C, Caldiroli D, Lombardi F, Malliani A. Influences of neural mechanisms on heart period and arterial pressure variabilities in quadriplegic patients. *Am J Physiol* 1994;266:1112-1120.
140. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Porta A, Mortara A, Malliani A. Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:357-362.
141. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R, Porta A, De Angelis G, Rovelli G, Malliani A. Linear and non-linear 24-h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2000;86:114–119.
142. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, Malliani A. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res* 1996;31:441–446.
143. Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:305-310.
144. Hales S. *Statistical essays, Haemastaticks*. London, UK: Manby IA, editors;1773.
145. Harvey AG, Bryant RA. Predictors of acute stress following motor vehicle accident. *Journal of Traumatic Stress* 1999;12:519-525.
146. Haugaa KH, Edvardsen T, Amlie JP. Prediction of life-threatening arrhythmias still an unresolved problem. *Cardiology* 2011;118:129-137.
147. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;67:199-204.
148. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, Denjoy I, Jarry G, Mizon F, Milliez P, Rey JL, Beaufils P, Coumel P. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2003;24:2061-2069.
149. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2480-2488.
150. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-826.



151. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 1995;82:609-619.
152. Hopper JW, Spinazzola J, Simpson WB, Van der Kolk A. Preliminary evidence of parasympathetic influence on basal heart rate in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 2006;83–90.
153. Howorka K, J. Pumprla and A. Schabmann, Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1998;69:164–172.
154. Huang HH, Chan HL, Lin PL, Wu CP, Huang CH. Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;79:754–758.
155. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
156. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Puukka P, Räihä IJ, Sourander LB. Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998;97:2031-2036.
157. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47–53.
158. Huikuri HV, Pikkujämsä SM, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesäniemi YA. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996;94:122-125
159. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Messier MD, Bloch-Thomsen PE; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:689-698.
160. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH, Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:652–658.
161. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, De Ferrari GM, Foreman RD, Schwartz PJ. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995;91:2516-2519.
162. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:548-552.
163. Humma LM, Puckett BJ, Richardson HE, Terra SG, Andrisin TE, Lejeune BL, Wallace MR, Lewis JF, McNamara DM, Picoult-Newberg L, Pepine CJ, Johnson JA. Effects of beta1-adrenoceptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia. *Am J Cardiol* 2001;88:1034–1037.

164. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2103–2113.
165. Ikuta Y, Shimoda O, Kano T. Quantitative assessment of the autonomic nervous system activities during atropine-induced bradycardia by heart rate spectral analysis. *J Auton Nerv Syst* 1995;52:71-76.
166. Ishii K, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. Lab Anim. Autonomic nervous function in mice and voles (*Microtus arvalis*): investigation by power spectral analysis of heart rate variability 1996;30:359-364.
167. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, Laude D, Elghozi JL. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst* 1990;30:91-100.
168. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:270-274.
169. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147:91-96.
170. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;1840-1843.
171. Jeanne M, Logier R, Tavernier B. Variabilité sinusale du rythme cardiaque : quels paramètres reflètent la profondeur de la composante analgésique de l'anesthésie générale ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23,R 204.
172. Jokkel G, Bonyhay I, Kollai M. Heart rate variability after complete autonomic blockade in man. *J Auton Nerv Syst* 1995;51:85-89.
173. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978-1983.
174. Jouven X, Escande D. Sudden cardiac death: toward the identification of susceptibility genes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:806-812.
175. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
176. Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation* 2006;114:1462-1467.
177. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999;83:1242-1247.

178. Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Marin H, Buyske S, Malinovsky I, Radvanski D, Hassett A. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2007;32,19–30.
179. Kassam-Adams N, Garcia-España JF, Fein JA, Winston FK. Heart rate and posttraumatic stress in injured children. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:335–340.
180. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999;79:231-252.
181. Kaye DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Holst D. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics* 2003;13:379–382.
182. Keary TA, Hughes JW, Palmieri PA. Women with posttraumatic stress disorder have larger decreases in heart rate variability during stress tasks. *Int J Psychophysiol* 2009;257-264.
183. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt J. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067-1074.
184. Keselbrener L, Akselrod S. Autonomic responses to blockades and provocations. In: M. Malik, Editor, *Clinical guide to cardiac autonomic tests*, Kluwer, Dordrecht 1998;101–148.
185. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994;90:234–240.
186. Kitney RI. An analysis of the thermoregulatory influences on heart-rate variability. In Kitney RI, Rompelman O (eds.): *The Study of Heart-Rate Variability*. Oxford, Clarendon Press 1980:81–106.
187. Kjekshus J. Heart rate reduction--a mechanism of benefit ?. *Eur Heart J* 1987;8:115-122.
188. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, Steinman R, Fleiss JL. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626-630.
189. Kleiger RE, Miller P, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256–262.
190. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:88-101.
191. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS and Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiology Clinics* 1992;10:487-498.
192. Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsanyi J, Naszlady A. Relation between tonic sympathetic and vagal control of human sinus node function. *J Auton Nerv Syst* 1994;46:273–280.
193. Komatsu T, Singh PK, Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth* 1995;42:1003–1009.

194. Kong MH, Fonarow GC, Peterson ED, Curtis AB, Hernandez AF, Sanders GD, Thomas KL, Hayes DL, Al-Khatib SM. Systematic review of the incidence of sudden cardiac death in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:794-801.
195. Kouakam C, Lacroix D, Zghal N, Logier R, Klug D, Le Franc P, Jarwe M, Kacet S. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart* 1999;82:312-318.
196. Kraemer B, Moergeli H, Roth H, Hepp U, Schnyder U. Contribution of initial heart rate to the prediction of posttraumatic stress symptom level in accident victims. *J Psychiatr Res* 2008;42:158-162.
197. Kramer DB, Zimetbaum PJ. Long-QT Syndrome. *Cardiol Rev* 2011;19:217-225.
198. Kroll DJ, Freed LA, Stein KM, Borer JS, Kligfield P. Rhythm annotation and interobserver reproducibility of measures of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1996;78:1055-1057.
199. Kubzansky LD, Koenen KC, Spiro A, Vokonas PS, Sparrow D. Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Archives of General Psychiatry* 2007;64:109–116.
200. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
201. Kuhn E, Blanchard EB, Fuse T, Hickling EJ, Broderick J. Heart rate of motor vehicle accident survivors in the emergency department, peritraumatic psychological reactions, ASD, and PTSD severity: a 6-month prospective study. *J Trauma Stress* 2006;19:735-740.
202. Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br J Anaesth* 2000;84:323-329.
203. Kuss O, Schumann B, Kluttig A, Greiser KH, Haerting J. Time domain parameters can be estimated with less statistical error than frequency domain parameters in the analysis of heart rate variability. *J Electrocardiol* 2008;41:287-291.
204. Kuwahara M, Hashimoto S, Ishii K, Yagi Y, Hada T, Hiraga A, Kai M, Kubo K, Oki H, Tsubone H, Sugano S. Assessment of autonomic nervous function by power spectral analysis of heart rate variability in the horse. *J Auton Nerv Syst* 1996;60:43-48.
205. Kuwahara M, Yayou K, Ishii K, Hashimoto S, Tsubone H, Sugano S. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. *J Electrocardiol* 1994;27:333-337.
206. La Rosee L, Huntgeburth K, Rosenkranz M, Böhm S, M, Schnabel P. The Arg389Gly b1-adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics* 2004;14:711–716.
207. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction; ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478–484.
208. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ; ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072–2077.

209. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565–570.
210. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1725-1733.
211. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg* 2007;105:1548-1560.
212. Landry D P, Bennett F M, Oriol N E. Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in obstetrical patients undergoing epidural or spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1994;19:189–195.
213. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294:1526-1533.
214. Lanfear DE, Spertus JA, McLeod HL. Beta2-adrenergic receptor genotype predicts survival: implications and future directions. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:474-477.
215. Langley GB, Sheppard H. The visual analogue scale: its use in pain measurement. *Rheumatol Int* 1985;5:145-148.
216. Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C. A review of neuroimaging studies in PTSD: Heterogeneity of response to symptom provocation. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40:709–729.
217. Lanza GA, Cianflone D, Rebuzzi AG, Angeloni G, Sestito A, Ciriello G, La Torre G, Crea F, Maseri A. Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile Study Investigators. Prognostic value of ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with unstable angina. *Heart* 2006;92:1055-1063.
218. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, Ierardi C, Milici C, Burzotta F, Pasceri V, Tomassini F, Lupi A, Maseri A. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1323-1328.
219. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992;4:265–276.
220. Laude D, Baudrie V, Elghozi JL. Effects of atropine on the time and frequency domain estimates of blood pressure and heart rate variability in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:454-457.
221. Lazzeri C, La Villa G, Barletta G, Franchi F. 24-hours heart rate variability in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:463-468.
222. Le Heuzey JY, Aliot E. Implantable cardioverter defibrillator: an update. *Med Sci* 2007;23:88-92.
223. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorin P, Bonora I, Sheehan K. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997;12:232–241.

224. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia* 2010;65:1001-1006.
225. Lefrandt JD, Smit AJ, Zeebregts CJ, Gans RO, Hoogenberg KH. Autonomic dysfunction in diabetes: a consequence of cardiovascular damage. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:348-358.
226. Lehrer P. Applied psychophysiology: Beyond the boundaries of biofeedback (mending a wall, a brief history of our field, and applications to control of the muscles and cardiorespiratory systems). *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2003;28:291–304.
227. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: Rationale and manual for training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2000;25:177-191.
228. Leineweber K, Bogedain P, Wolf C, Wagner S, Weber M, Jakob HG, Heusch G, Philipp T, Brodde OE. In patients chronically treated with metoprolol, the demand of inotropic catecholamine support after coronary artery bypass grafting is determined by the Arg389Gly-b1-adrenoceptor polymorphism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;375:303–309.
229. Leineweber K, Brodde OE. b2-Adrenoceptor polymorphisms: relation between in vitro and in vivo phenotypes. *Life Sci* 2004;74:2803-2814.
230. Leineweber K, Büscher R, Bruck H, Brodde O-E. b-Adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004;369:1-22.
231. Leineweber K, Frey UH, Tenderich G, Toliat MR, Zittermann A, Nürnberg P, Körfer R, Siffert W, Heusch G. The Arg16Gly- $\beta$ (2)-adrenoceptor single nucleotide polymorphism: exercise capacity and survival in patients with end-stage heart failure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:357-365.
232. Leineweber K, Heusch G. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2009;158:61-69.
233. Leineweber K, Tenderich G, Wolf C, Wagner S, Zittermann A, Elter-Schulz M, Moog R, Müller N, Jakob HG, Körfer R, Philipp T, Heusch G, Brodde OE. Is there a role of the Thr164Ile b2-adrenoceptor polymorphism for the outcome of chronic heart failure?. *Basic Res Cardiol* 2006;101:479-484.
234. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviours during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care* 2009;24:472.e9-13.
235. Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain* 2008;9:2-10.
236. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, Nelson B, Morrison J, Domanski MJ, Wagoner LE, Abraham WT, Anderson JL, Carlquist JF, Krause-Steinrauf HJ, Lazzeroni LC, Port JD, Lavori PW, Bristow MR. A polymorphism within a conserved b1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and b-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:11288-11293.
237. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC, Walsh RA. The Ile164  $\beta$ 2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998;102:1534-1539.

238. Liu YB, Wu CC, Lu LS, Su MJ, Lin CW, Lin SF, Chen LS, Fishbein MC, Chen PS, Lee YT. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res* 2003;92:1145-1152.
239. Locati ET. Can non-invasive parameters of sympatho-vagal modulation derived from Holter monitoring contribute to risk stratification for primary implantable cardiac-defibrillator implantation?. *Europace* 2011;13:776-779.
240. Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;6:3937-3940.
241. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;1:1194-1197.
242. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:4303-4306.
243. Lombardi F, Gneccchi-Ruscione T, Montano N, Finocchiaro ML, Contini M, Malliani A. Restraining effect of captopril on cardiovascular sympathetic efferent neural activity. *J Hypertension* 1989;7:S55.
244. Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, Favale S, Santini M, Vincenti A, De Rosa A; Implantable Cardioverter Defibrillator-Heart Rate Variability Italian Study Group. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol* 2000;86:959-963.
245. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:1239-1245.
246. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, Nyström E, Mobini R, Schaufelberger M, Andersson B. Ser49Gly of  $\beta$ 1-adrenergic receptor is associated with effective  $\beta$ -blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:221-231.
247. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri HV. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26:762-769.
248. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies post infarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1263-1275.
249. Malik M, Camm J. Heart rate variability. *Clin Cardiol* 1990;13:570-576.
250. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
251. Marmar CR, Weiss DS, Metzler TJ. The Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire. In Wilson JP, Keane TM (Eds.), *Assessing Psychological Trauma and PTSD: A Handbook for Practitioners*;1997. New York: Guilford Press.
252. Martinmäki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:640-647.

253. Martinmäki K, Rusko H, Saalasti S, Kettunen J. Ability of short-time Fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts: a pharmacological blocking study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:2582-2589.
254. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinotti R, Henzel C, Desmonts JM. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986;65:113–119.
255. Mastrocola C, Vanacore N, Giovani A, Locuratolo N, Vella C, Alessandri A, Baratta L, Tubani L, Meco G. Twenty-four-hour heart rate variability to assess autonomic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1999;99:245-247.
256. Matsukawa T, Sugiyama Y, Mano T. Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans. *J Auton Nerv Syst* 1996;60:209-212.
257. Matsunaga T, Gu N, Yamazaki H, Tsuda M, Adachi T, Yasuda K, Moritani T, Tsuda K, Nonaka M, Nishiyama T. Association of UCP2 and UCP3 polymorphisms with heart rate variability in Japanese men. *J Hypertens* 2009;27:305-313.
258. Matsunaga T, Yasuda K, Adachi T, Gu N, Yamamura T, Moritani T, Tsujimoto G, Tsuda K. Association of beta-adrenoceptor polymorphisms with cardiac autonomic modulation in Japanese males. *Am Heart J* 2007;154:759-766.
259. Matsuo H, Inoue K, Hapsari ED, Kitano K, Shiotani H. Change of autonomic nervous activity during pregnancy and its modulation of labor assessed by spectral heart rate variability analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:73-79.
260. Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, Vita G, Santamaria LB. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:797-811.
261. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2002;62:2677-2696.
262. Mehlsen J, Kaijser MN, Mehlsen AB. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace* 2008;10:91-95.
263. Mellman TA, Knorr BR, Pigeon WR, Leiter JC, Akay M. Heart rate variability during sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:953-956.
264. Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, Romeo A, Gelatti U, Giubbini R, Donato F, Dei Cas L. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:49-60.
265. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, Dorn GW, Liggett SB.  $\beta_1$ -Adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 2003;9:1300-1305.
266. Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Auton Neurosci* 2009;145:99-103.
267. Molnar J, Weiss JS, Rosenthal JE. Does heart rate identify sudden death survivors? Assessment of heart rate, QT interval, and heart rate variability. *Am J Ther* 2002;9:99-110.



268. Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998;98:1394-1399.
269. Moriguchi T, Hirasawa H, Oda S, Tateishi Y. Analysis of heart rate variability is a useful tool to predict the occurrence of septic shock in the patients with severe sepsis. *Nihon Rinsho* 2004;62:2285-90.
270. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
271. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
272. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriët MT, Wolf JP, Rouillon JD, Regnard J. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:10-8.
273. Murphy CA, Sloan RP, Myers MM. Pharmacologic responses and spectral analyses of spontaneous fluctuations in heart rate and blood pressure in SHR rats. *J Auton Nerv Syst* 1991;36:237-250.
274. Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2008;10:3–13.
275. Myerburg Robert J. "Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death" in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th edition. Philadelphia: WB Saunders 2005.
276. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2166-2172.
277. Newton-Cheh C, Guo CY, Wang TJ, O'donnell CJ, Levy D, Larson MG. Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet* 2007;8:1:S7.
278. Nishith P, Duntley SP, Domitrovich PP, Uhles ML, Cook BJ, Stein PK. Effect of cognitive behavioral therapy on heart rate variability during REM sleep in female rape victims with PTSD. *Journal of Traumatic Stress* 2003;16:247–250.
279. Nishiyama T. Recent advance in patient monitoring. *Korean J Anesthesiol* 2010;59:144-159.
280. Noble B, Clark D, Meldrum M, ten Have H, Seymour J, Winslow M, Paz S. The measurement of pain, 1945-2000. *J Pain and Symptom Manage* 2005;29:14-21.
281. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510–1516.

282. Nolan J, Flapan AD, Goodfield NE, Prescott RJ, Bloomfield P, Neilson JM, Ewing DJ. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1996;77:154-158.
283. Notarius CF, Butler GC, Ando S, Pollard MJ, Senn BL, Floras JS. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci* 1999;96:557–565.
284. Oldehinkel AJ, Verhulst FC, Ormel J. Low heart rate: a marker of stress resilience. The TRAILS study. *Biol Psychiatry* 2008;63:1141-1146.
285. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.
286. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997;95:1441–1448.
287. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:341-346.
288. Parati G, Mutti E, Frattola A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Mancia G. Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994;23:992–996.
289. Pardo Y, Merz CN, Paul-Labrador M, Velasquez I, Gottdiener JS, Kop WJ, Krantz DS, Rozanski A, Klein J, Peter T. Heart rate variability reproducibility and stability using commercially available equipment in coronary artery disease with daily life myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1996;78:866-870.
290. Paris A, Tonner PH, Bein B, von Knobelsdorff G, Scholz J. Heart rate variability in anesthesia. *Anaesthesiol Reanim* 2001;26:60-69.
291. Parlow JL, van Vlymen JM, Odell MJ. The duration of impairment of autonomic control after anticholinergic drug administration in humans. *Anesth Analg* 1997;84:155-159.
292. Pedretti RF, Prete G, Foreman RD, Adamson PB, Vanoli E. Autonomic modulation during acute myocardial ischemia by low-dose pirenzepine in conscious dogs with a healed myocardial infarction: a comparison with beta-adrenergic blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:671-677.
293. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:317-325.
294. Pichot V, Buffière S, Gaspoz JM, Costes F, Molliex S, Duverney D, Roche F, Barthélémy JC. Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. *Can J Anaesth* 2001;48:859-863.
295. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-192.
296. Pittman RK. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry* 1989;26:221-223.

297. Pittman RK. Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, december 2000.
298. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Forleo C, Di Maggio M, Passantino A, Colombo R, Di Biase M, Rizzon P. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996;32:226-233.
299. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Totaro P, Forleo C, Rizzon P. Beta-blocker effects on respiratory sinus arrhythmia and baroreflex gain in normal subjects. *Chest* 1998;114:185-191.
300. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Beson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:151-153.
301. Pomfrett CJ, Glover DG, Bollen BG, Pollard BJ. Perturbation of heart rate variability in cattle fed BSE-infected material. *Vet Rec* 2004;154:687-691.
302. Pomfrett CJ, Glover DG, Pollard BJ. The vagus nerve as a conduit for neuroinvasion, a diagnostic tool, and a therapeutic pathway for transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt Jacob disease. *Med Hypotheses* 2007;68:1252-1257.
303. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:1645-1650.
304. Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. *A Polyvagal Theory. Psychophysiology* 1995;32:301-318.
305. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000;102:2509-2515.
306. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, Collisani G, Memmi M. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000;355:808-809.
307. Prutkin JM, Sotoodehnia N. Genetics of sudden cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:390-403.
308. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84:1-14.
309. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Circadian heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:1535-1540.
310. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, Pei D, Hsiung CA, Chiang FT, Chen YD, Pratt R, Olshen RA, Curb D, Cox DR, Botstein D, Risch N. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 2002;70:935-942.
311. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens* 2002;20:2111-2119.

312. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Cottin Y, Freysz M. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death? A pilot study. *Anesth Analg* 2000;91:329-336.
313. Rashba EJ, Estes NA, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, Couderc JP, Perkiomaki J, Levine J, Kadish A. Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm* 2006;3:281-286.
314. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA. *Primer on the Autonomic Nervous System* 2011. Chapter 55.
315. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:169-176.
316. Rodríguez M, Sabaté M, Troncoso E. Time and frequency domain analysis for the assessment of heart autonomic control in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1996;103:447-454.
317. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46 -215.
318. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-2315.
319. Sack M, Hopper JW, Lamprecht F. Low respiratory sinus arrhythmia and prolonged psychophysiological arousal in posttraumatic stress disorder: heart rate dynamics and individual differences in arousal regulation. *Biol Psychiatry* 2004;55:284-290.
320. Saffitz JE. Sympathetic neural activity and the pathogenesis of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2008;5:140-141.
321. Saffitz JE: Arrhythmogenic cardiomyopathy and abnormalities of cell-to-cell coupling. *Heart Rhythm* 2009;6:62–65.
322. Sahar T, Shalev AY, Porges SW. Vagal modulation of responses to mental challenge in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;637–643.
323. Scheeringa MS, Zeanah CH, Myers L, Putnam F. Heart period and variability findings in preschool children with posttraumatic stress symptoms. *Biol Psychiatry* 2004;55:685-91.
324. Scheinin H, Helminen A, Huhtala S, Grönroos P, Bosch JA, Kuusela T, Kanto J, Kaila T. Spectral analysis of heart rate variability as a quantitative measure of parasympatholytic effect--integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of three anticholinergic drugs. *Ther Drug Monit* 1999;21:141-151.
325. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, Borggrefe M. Arrhythmogenic hereditary syndromes: Brugada Syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome and CPVT. *Minerva Cardioangiol* 2010;58:623-636.
326. Schnyder U, Moergeli H. Multiple heart rate measures: predictors of PTSD in accident victims? Oral presentation, 20th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies ISTSS, New Orleans, USA 2004;11:14-17.

327. Sehnert AJ, Daniels SE, Elashoff M, Wingrove JA, Burrow CR, Horne B, Muhlestein JB, Donahue M, Liggett SB, Anderson JL, Kraus WE. Lack of association between adrenergic receptor genotypes and survival in heart failure patients treated with carvedilol or metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:644-651.
328. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ: Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med* 2010;61:233–253.
329. Serrador JM, Finlayson HC, Hughson RL. Physical activity is a major contributor to the ultra low frequency components of heart rate variability. *Heart* 1999;82:e9.
330. Shalev AY, Freedman S. PTSD following terrorist attacks: a prospective evaluation. *Am J Psychiatry* 2005;162:1188-1191.
331. Shalev AY, Sahar T, Freedman S, Peri T, Glick N, Brandes D, Orr SP, Pitman RK. A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:553-559.
332. Shehab A, Elnour AA, Struthers AD. A randomised, controlled, double blind, cross over, pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan, and their combination on heart rate variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc J Afr* 2008;19:292-296.
333. Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of b-blockers. *Pharmacotherapy* 2007;27:874-887.
334. Shin J, Lobmeyer MT, Gong Y, Zineh I, Langaee TY, Yarandi H, Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Pauly DF, Johnson JA. Relation of  $\beta$ 2-adrenoceptor haplotype to risk of death and heart transplantation in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:250-255.
335. Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, Hirota I, Maekawa M, Kobayashi T. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:370-377.
336. Siche JP, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, Mallion JM. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:147-153.
337. Sinski M, Lewandowski J, Abramczyk P, Narkiewicz K, Gaciong Z. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol* 2006;57:79-92.
338. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:666-671.
339. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernardi L. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain?. *Clin Sci* 1995;88:103-109.
340. Smith T. Trauma index revisited; a better triage tool. *Crit Care Med* 1990;18:174-180.
341. Sotodehnia N, Li G, Johnson CO, Lemaitre RN, Rice KM, Rea TD, Siscovick DS. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme-related pathways associated with sudden cardiac arrest risk. *Heart Rhythm* 2009;6:1306-1314.

342. Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, Psaty BM, Tracy RP, Towbin JA, Lemaitre RN, Rea TD, Durda JP, Chang JM, Lumley TS, Kuller LH, Burke GL, Heckbert SR.  $\beta$ 2-Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006;113:1842-1848.
343. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;1239.
344. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:13-20.
345. Stein PK, Domitrovich PP, Kleiger RE, Schechtman KB, Rottman JN. Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST). *Clin Cardiol* 2000;23:187-194.
346. Stein PK, Rich MW, Rottman JN, Kleiger RE. Stability of index of heart rate variability in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1995;129:975-981.
347. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator: randomized trial in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non sustained ventricular tachycardia. *AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-1712.
348. Su CF, Kuo TB, Kuo JS, Lai HY, Chen HI. Sympathetic and parasympathetic activities evaluated by heart-rate variability in head injury of various severities. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1273-1279.
349. Su S, Lampert R, Zhao J, Bremner JD, Miller A, Snieder H, Lee F, Khan D, Goldberg J, Vaccarino V. Pleiotropy of C-reactive protein gene polymorphisms with C-reactive protein levels and heart rate variability in healthy male twins. *Am J Cardiol* 2009;104:1748-1754.
350. Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, Van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-980.
351. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability—standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
352. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 1998;98:547-555.
353. Taylor MR. Pharmacogenetics of the human beta-adrenergic receptors. *Pharmacogenomics J* 2007;7:29-37.
354. Tedoriya T, Sakagami S, Ueyama T, Thompson L, Hetzer R. Influences of bilateral endoscopic transthoracic sympathectomy on cardiac autonomic nervous activity. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:194-198.
355. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, Belgado BS, Hill JA, Aranda JM, Yarandi HN, Johnson JA.  $\beta$ 1-Adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to  $\beta$ -blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:227-234.

356. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564-1570.
357. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, Huseyinoglu N, Eryonucu B. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2011;111:116-120.
358. Tseng ZH, Aouizerat BE, Pawlikowska L, Vittinghoff E, Lin F, Whiteman D, Poon A, Herrington D, Howard TD, Varosy PD, Hulley SB, Malloy M, Kane J, Kwok PY, Olgin JE. Common beta-adrenergic receptor polymorphisms are not associated with risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2008;5:814-821.
359. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-2855.
360. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1539-1546.
361. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998;274:424-429.
362. Tuomainen P, Peuhkurinen K, Kettunen R, Rauramaa R. Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: the DNASCO study. *Life Sci* 2005;77:2723-2734.
363. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, Marmar CR. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003;54:947-949.
364. Vaiva G, Thomas P, Ducrocq F, Fontaine M, Boss V, Devos P, Rasclé C, Cottencin O, Brunet A, Laffargue P, Goudemand M. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:250-254.
365. Vaiva G, Walter M, Al Arab AS, Courtet P, Bellivier F, Demarty AL, Duhem S, Ducrocq F, Goldstein P, Libersa C. ALGOS: the development of a randomized controlled trial testing a case management algorithm designed to reduce suicide risk among suicide attempters. *BMC Psychiatry* 2011;11:1.
366. Vakilian AR, Iranmanesh F, Nadimi AE, Kahnali JA. Heart rate variability and QT dispersion study in brain death patients and comatose patients with normal brainstem function. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:130-133.
367. Valensi P, Girard A, De Lajarte AS, Attali JR, Elghozi JL. Apport de l'analyse spectrale de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à l'évaluation de la neuropathie diabétique. *Diabète Metab* 1993;19:XXX.
368. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1997;11:180-187.
369. van der Kolk BA, Yehuda R. Clinical Implications of Neuroscience Research in PTSD, in *Psychobiology of posttraumatic stress disorders: A decade of progress* 2006;1071:277-293.

370. Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, Fintel D, Remme WJ, Singer DH. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:1668-1676.
371. Vasegui M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2008;50:404–419.
372. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, Marchlinski FE, Josephson ME: Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 1988;78:1365-1372.
373. Veazey CH, Blanchard EB, Hickling EJ, Buckley TC. Physiological responsiveness of motor vehicle accident survivors with chronic posttraumatic stress disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2004;29:51-62.
374. Verma A, Marrouche NF, chweikert RA, Saliba W, Wazni O, Cummings J, Abdul-Karim A, Bhargava M, Burkhardt JD, Kilicaslan F, Martin DO, Natale A: Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:465-471.
375. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
376. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects, *Am J Cardiol* 1989;63:1117-1120.
377. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N, Abraham WT, Chenier TC, Dorn GW 2nd, Liggett SB. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res* 2000;86:834–840.
378. Wang JG, Staessen JA. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system: relevance for susceptibility to cardiovascular disease. *Eur J Pharmacol* 2000;410:289-302.
379. Wang L, Wang L, Zhang Y, Zhang B, Chen M. Low dose transdermal scopolamine increases cardiac vagal tone in patients after acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2002;115:770-772.
380. Wargon M, Laude D, Girard A, Elghozi JL. Acute effects of bisoprolol on respiratory sinus arrhythmia. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:451-456.
381. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, Spirito P, Matsumori A, Moravec CS, Seidman JG, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-1064.
382. Weathers PJ, Fadzillah NM, Cheetham RD. Light inhibits the formation of capsaicin from capsicum callus. *Planta Med* 1992;58:278-279.
383. Wecht JM, Weir JP, Bauman WA. Blunted heart rate response to vagal withdrawal in persons with tetraplegia. *Clin Auton Res* 2006;16:378-383.
384. Weissman A, Torkhov O, Weissman AI, Drugan A. The effects of meperidine and epidural analgesia in labor on maternal heart rate variability. *Int J Obstet Anesth* 2009;2:118-124.



385. Werdan K, Schmidt H, Ebelt H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, Heinroth K, Müller-Werdan U. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87:266-274.
386. White HL, de Boer RA, Maqbool A, Greenwood D, van Veldhuisen DJ, Cuthbert R, Ball SG, Hall AS, Balmforth AJ; MERIT-HF Study Group. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail* 2003;5:463–468.
387. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Circulation* 2002;106:2514-2518.
388. Wilk JB, Myers RH, Pankow JS, Hunt SC, Leppert MF, Freedman BI, Province MA, Ellison RC. Adrenergic receptor polymorphisms associated with resting heart rate: the HyperGEN Study. *Ann Hum Genet* 70;566–573 with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006;78:221-231.
389. Wong LC, Behr ER. Acquired long QT syndrome: as risky as congenital long QT syndrome?. *Europace* 2012;14:310-311.
390. Woodward SH, Kaloupek DG, Schaer M, Martinez C and Eliez S. Right anterior cingulate cortical volume correlates with respiratory sinus arrhythmia magnitude in combat veterans, *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2008;45:451-463.
391. Yang AC, Tsai SJ, Hong CJ, Wang C, Chen TJ, Liou YJ, Peng CK. Clustering heart rate dynamics is associated with  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphisms: analysis by information-based similarity index. *PLoS One* 2011;6:e19232.
392. Yang CH, Shyr MH, Kuo TB, Tan PP, Chan SH. Effects of propofol on nociceptive response and power spectra of electroencephalographic and systemic arterial pressure signals in the rat: correlation with plasma concentration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1568-1574.
393. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. Predicting the development of PTSD from the acute stress response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 1998;44:1305-1313.
394. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, Mckenna WJ, Malik M Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997;77:108–114.
395. Yuasa T, Takata S, Maruyama M, Yasuma K, Yoshizawa H, Kontani M, Nagai H, Sakagami S, Kobayashi K. Low-dose atropine attenuates muscle sympathetic nerve activity in healthy humans. *Hypertens Res* 2000;23:213-218.
396. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;77:335-350.
397. Zatzick DF, Russo J, Pitman RK, Rivara F, Jurkovich G, Roy-Byrne P. Reevaluating the association between emergency department heart rate and the development of posttraumatic stress disorder: A public health approach. *Biol Psychiatry* 2005;57:91-95.
398. Zhou SX, Lei J, Fang C, Zhang YL, Wang JF. Ventricular electrophysiology in congestive heart failure and its correlation with heart rate variability and baroreflex sensitivity: a canine model study. *Europace* 2009;11:245-251.

399. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B et Fromer M. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:247-346.
400. Zipes DP, Wellens HJ: Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-2351.
401. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med* 2008;75:S94-96.
402. Zucker TL, Samuelson KW, Muench F, Greenberg MA, Gevirtz RN. The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009;34:135-143.
403. Zwakhalen SM, Hamers JP, Abu-Saad HH, Berger MP. Pain in elderly people with severe dementia: A systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics* 2006;6:3.