

Université de Montréal

**Dynamique de l'intervalle cardiaque RR et de la repolarisation ventriculaire
dans le sommeil chez les femmes post-ménopausées.**

par

Paola Lanfranchi

Département de Psychiatrie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

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

En Sciences Biomédicales

Août 2003

© Paola Lanfranchi, 2003



W
4
U58
2003
v.146

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Dynamique de l'intervalle cardiaque RR et de la repolarisation ventriculaire
dans le sommeil chez les femmes post-ménopausées.**

présenté par

Paola Lanfranchi

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr. Gilles Lavigne
Président –rapporteur

Dr. Jacques Montplaisir
Directeur de Recherche

Dr. Réginald Nadeau
Co-Directeur de Recherche

Dr. Tore Nielsen
Membre du Jury

SOMMAIRE

Le sommeil peut influencer l'intervalle cardiaque RR et la repolarisation ventriculaire, (exprimée par les intervalles QT et QTc, c.a.d. le QT corrigé pour l'intervalle RR), selon le sexe du sujet. Les femmes présentent un raccourciment de l'intervalle RR qui est plus prononcé pendant le sommeil paradoxal comparées aux hommes. Cette tachycardie s'accompagne d'une prolongation paradoxale de la repolarisation ventriculaire, non observée chez les hommes. L'objectif de ce mémoire était d'évaluer le profil des intervalles RR, QT et QTc chez des femmes pré et post ménopausées pendant le sommeil et de vérifier: 1) si la réponse cardiaque au sommeil se modifie chez les femmes en ménopause; 2) si cette réponse cardiaque peut varier selon la prise ou non de thérapie hormonale avec estrogènes et progestérone.

Pour la première étude nous avons comparé les tracés polysomnographiques de 7 femmes pré-ménopausées et de 7 femmes post-ménopausées, appariées pour l'âge. Pour la deuxième étude nous avons évalué les tracés polysomnographiques de 14 femmes post-ménopausées avant et après la prise d'une thérapie hormonale. Les intervalles RR et QT ont été mesurés dans des conditions stables pendant l'éveil, le stade 2 du sommeil lent et le sommeil paradoxal. L'intervalle QT a été corrigé pour l'intervalle RR (QTc) en utilisant la formule de Bazett. Nous avons observé que le profil des intervalles RR, QT et QTc pendant le sommeil étaient comparables chez les femmes pré- et post ménopausées. Nous avons aussi observé que chez des femmes ménopausées, qu'elles prenaient ou non une thérapie hormonale, ce profil ne modifiait pas. Nos résultats suggèrent que la réponse cardiaque au sommeil n'est pas influencée par les changements hormonaux reliés à la ménopause ni par la prise d'une thérapie combinée d'estrogènes et de progestérone.

Mots clés : Sommeil, intervalle cardiaque RR, repolarisation ventriculaire, intervalle QT, intervalle QTc, ménopause, sexe, hormones

SUMMARY

Sleep may affect the RR interval and cardiac repolarization (as expressed by the QT and QTc intervals, i.e., QT interval corrected by the RR) in a sex-specific manner. Women show a more pronounced shortening of RR interval than men during REM sleep. This is associated with a paradoxical prolongation of QT and QTc intervals which is not present in men. The aim of this thesis was to evaluate RR, QT and QTc dynamics during sleep in post-menopausal women. More specifically, we wanted to evaluate: 1) whether the cardiac response to sleep may change in post-menopausal women; 2) whether the cardiac response to sleep may change with hormone replacement therapy with conjugated estrogens and progesterone.

For the first study we compared polysomnographic recordings of 7 post-menopausal and 7 age-matched pre-menopausal women. For the second study, we evaluated polysomnographic recordings of 14 post-menopausal women before and after 6 months of HRT. The RR and QT intervals were measured in one-minute recordings selected from stable conditions during wakefulness, stage 2 and REM sleep. The QT interval was corrected using the Bazett's formula.

We observed that changes in RR, QT and QTc intervals during sleep were similar in pre- and post-menopausal women. In addition, RR, QT, QTc changes during sleep were almost identical in post-menopausal women whether or not they were taking hormone replacement. Our results suggest that the cardiac response to sleep is not affected by the hormonal changes associated with menopause nor by hormone-therapy with combined estrogen and progesterone.

Key words : Sleep, RR interval, QT, Qtc interval, ventricular repolarisation, menopause, sex, hormones.

TABLE DE MATIERE

Sommaire.....	iii
Summary.....	v
Table de matière.....	vii
Liste des tableaux et des figures	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Dédicace.....	xiv

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION 1

1. Le sommeil et les événements cardiaques.....	2
1.1 L'intérêt pour le sommeil dans l'histoire : du poète au cardiologue.....	2
1.2 Sommeil : caractéristiques générales.....	3
1.3 Sommeil et système cardiovasculaire.....	4
1.4 Risque d'évènements cardiaques reliés à un sommeil normal.....	5
2. L'intervalle cardiaque QT	
2.1 Qu'est-ce c'est et pourquoi est-ce qu'on le mesure ?.....	6
2.2 Facteurs physiologiques qui influencent l'intervalle QT.....	7
2.2.1 L'intervalle RR.....	7

2.2.2	Le sexe.....	8
2.2.3	Le système nerveux autonome.....	10
2.3	Importance clinique des différences des mécanismes de repolarisations entre les sexes: les cas des Syndromes du QT.....	11
2.4	Influences des hormones sexuelles sur l'électrophysiologie de la repolarisation ventriculaire: données expérimentales.....	12
2.5	L'influence du sexe sur l'intervalle QT : Sommaire.....	14
3.	L'intervalle cardiaque QT pendant le sommeil.....	14
4.	Ménopause et risque de maladies cardiovasculaire.....	15
 CHAPITRE 2 : OBJECTIFS AND HYPOTHESES.....		18
 CHAPITRE 3 & 4 : METHODOLOGIE ET RESULTAS.....		20
CHAPITRE 3	<u>1^{er} Article:</u> RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women.....	21
CHAPITRE 4	<u>2^{ème} Article:</u> Effects of hormones replacement on RR and QT dynamics during sleep in post menopausal women.....	40

CHAPITRE 5 : **DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSIONS**.....62

CHAPITRE : **REFERENCES**.....71

ANNEXES

1. **ACCORD DES CO-AUTEURS**.....84

2. **DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES CO-AUTEURS**.....87

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Introduction

Figure	Measure de l'intervalle RR et du QT	17
--------	---	----

1^{er} Article

Tableau 1	Sleep characteristics in pre-menopausal <i>versus</i> post-menopausal women.....	38
Figure 1	RR interval, sdRR, QT and QTc during wakefulness and sleep in pre-menopausal and post-menopausal women.	39

2^{ème} Article

Tableau 1	Sleep characteristics of post-menopausal women, before (T1) and after (T2) hormono-replacement therapy	58
Figure 1	RR interval, sdRR, QT and QTc during wakefulness and sleep in post-menopausal women before (T1) and after (T2) 6 months of hormone-replacement therapy.	59
Figure 2	Simple regression analysis between RR and QTc during wakefulness and blood levels of estrogens, progesterone and 17-hydroxyprogesterone at T2.....	60
Figure 3	Simple regression analysis between RR and QTc during REM and blood levels of estrogens, progesterone and 17-hydroxyprogesterone at T2. ...	61

LISTE DES ABREVIATIONS

Français

ANOVA= analyse de la variance

DHT= dihydrotestosterone

E2 = estradiol

ECG = électrocardiogramme

EEG = électroencéphalogramme

EMG = électromiogramme

QT= intervalle cardiaque entre l'onde Q et la fin de l'onde T à l' électrocardiogramme

QTc= intervalle QT corrigé par l'intervalle RR

RR= intervalle cardiaque entre les pics R et R à l' électrocardiogramme

SL = sommeil lent

SP = sommeil paradoxal

Anglais

ANOVA= analysis of variance

DHT= dihydrotestosterone

E2 = estradiol

ECG = electrocardiogram

EEG = electroencephalogram

EMG = electromiogram

HRT= hormone replacement therapy

NREM= non REM

QT= cardiac interval between the beginning of the Q wave and the end of the T wave at the ECG

QTc = QT interval corrected by the RR

RR= cardiac interval between two pics of the R waves at the ECG

REM= rapid eyes movement

Remerciements

J'aimerais remercier mes directeurs et conseillers, les docteurs Nadeau, Montplaisir et Cardinal, pour leur soutien continu pendant cette année mouvementée et très productive. Je dois également remercier Diane Abastado et Mirelle Charron pour toute leur assistance et patience. Je voudrais aussi souligner l'aide de Benoit Adam et Gaétan Poirier pour le support technique sans lequel la réalisation de mes projets n'aurait été possible.

À ma nouvelle famille

CHAPITRE 1
INTRODUCTION

1. Le sommeil et les événements cardiaques

1.1 L'intérêt pour le sommeil dans l'histoire : du poète au cardiologue.

Le sommeil a toujours été un sujet d'intérêt tout au long de l'histoire et dans toutes les cultures. Sa nature mystérieuse, comme d'un état "entre la vie et la mort" et, en même temps, révélatrice de vérités autrement inaccessibles, a toujours attiré l'attention surtout de poètes et de philosophes, ainsi que des chamans, prêtres et thérapeutes de toutes religions et traditions. Mais c'est l'avènement de l'électroencéphalographie qui, en ouvrant la porte à l'exploration de l'activité électrique cérébrale dans les divers états de conscience par Berger en 1929, a signé le début de la recherche systématique dans ce nouveau champ de recherche, le sommeil, et a conduit aussi à la création d'une nouvelle discipline médicale qui s'occupe des troubles qui lui sont spécifiques. Ainsi, ce qui avait été considéré pendant longtemps comme un état de "suspension de chaque activité animale et intellectuelle", a au contraire révélé sa nature très complexe et non - homogène, où une multiplicité de phénomènes physiologiques se manifestent. Pendant de nombreuses années le sommeil a été un domaine presque exclusif des neurologues, des neuro-physiologistes et des psychiatres. La découverte des changements respiratoires et cardiaques en relation avec le sommeil a finalement "réveillé" l'intérêt d'autres spécialistes, dont aussi celui des cardiologues. Plusieurs données épidémiologiques et des observations cliniques ont révélé que plusieurs facteurs de risque d'événements cardiovasculaires sont associés au sommeil, notamment les arythmies (Verrier et

Mittleman, 2000). En particulier, une méta-analyse de plusieurs publications révèle qu'environ 20 % des épisodes d'ischémie et de mort subite surviennent la nuit entre minuit et 6 heures (Lavery et coll., 1997). On sait aussi que dans certaines maladies cardiaques congénitales, des arythmies parfois mortelles surviennent surtout ou presque exclusivement pendant le sommeil (Schwartz et coll., 2001). On ne connaît pas les mécanismes liés au sommeil à la base de ces événements. Une recherche en collaboration entre spécialistes du sommeil et spécialistes du cœur est nécessaire pour tenter de comprendre la nature de cette relation.

1.2 Sommeil : caractéristiques générales

L'étude du sommeil repose sur l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale (EEG), ainsi que sur l'enregistrement des mouvements oculaires (EOG) et du tonus des muscles antigravitaires. Ces paramètres physiologiques sont nécessaires pour caractériser les différents stades du sommeil. Les critères opérationnels pour la définition des différents stades de sommeil ont été élaborés par Rechtschaffen et Kales (1968). Sur la base de ces critères, on distingue deux types de sommeil. Le sommeil lent (SL, en anglais *non-REM sleep*) et le sommeil paradoxal (SP, en anglais *rapid eye movements* ou *REM sleep*).

Le SL comprend quatre stades, qui sont définis sur la base des caractéristiques EEG. Pendant la transition veille - sommeil on observe une disparition du rythme alpha ainsi que l'apparition d'une activité plus lente et de bas voltage de type thêta. On observe aussi des mouvements oculaires lents (MOL), une légère diminution du tonus musculaire et

parfois des pointes au niveau du vertex. L'ensemble de ces paramètres définit le Stade 1 du sommeil lent. L'apparition des complexes électriques caractéristiques tel que les fuseaux (bouffes d'activité de 12-14 Hz) et les complexes K (onde bi ou tri-phasique de grande amplitude), marque la survenue du Stade 2. On note aussi une disparition des mouvements oculaires lents et une diminution plus importante du tonus musculaire. La quantité d'onde delta, de basse fréquence (1 à 4 Hz) et amplitude élevée (75 uV), distingue les Stades 3 et 4, qui constituent, dans l'ensemble, le sommeil lent profond (SLP ; en anglais : *slow wave sleep, SWS*). Chez le jeune adulte, le sommeil lent profond représente environ le 20% du sommeil. Ce type de sommeil diminue au cours du vieillissement, et parfois il disparaît complètement chez les individus âgés. Le SL survient par cycles d'environ 90 minutes en alternance avec les périodes de SP. Le nombre de cycles dans une nuit de sommeil varie généralement entre 4 et 6.

Le SP est caractérisé par l'apparition d'une activité EEG rapide et désynchronisée, une abolition de l'activité tonique des muscles antigravitaires, et des phénomènes phasiques tels que les mouvements oculaires rapides, des clonies du visage et des extrémités. Le SP occupe environ le 25% du temps du sommeil ; cette proportion est peu influencée par l'âge.

1.3 Sommeil et système cardiovasculaire.

Pendant le sommeil il y a des changements au niveau du système cardiovasculaire qui sont probablement secondaires aux changements de l'influence du système nerveux autonome, associés aux évènements neurophysiologiques typiques du sommeil.

Comparativement à l'éveil, le SL se distingue par une réduction significative de l'activité sympathique périphérique telle que mesurée par des techniques microneurographiques, et par une réduction de la tension artérielle (Somers et coll., 1993). Cette réduction du tonus sympathique périphérique est interrompue par des bouffées d'activité associées aux complexes K et au micro - éveils. Au niveau cardiaque, il y a une augmentation du tonus parasympathique, qui s'exprime par une prolongation de l'intervalle R-R, une augmentation de la variabilité de l'intervalle RR et de sa composante spectrale à haute fréquence (Somers et coll., 1993; Vanoli et coll., 1995; Elsenbruch et coll., 1999).

Pendant le SP la régulation de la fonction cardiovasculaire semble plus complexe. Le SP, considéré comme un état d'instabilité du système nerveux autonome, est caractérisé par l'alternance rapide de l'influence sympathique et parasympathique qui s'exprime par des changements soudains de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle avec apparition de tachycardie et hypertension et de bradycardie et hypotension (Somers et coll., 1993; Verrier et Mittleman 2000; Guillelminault et coll., 1984). Ces derniers changements, parfois très importants, sont probablement d'origine centrale ou périphérique impliquant les baroreflexes artériels (Verrier et coll., 1998; Guillelminault et coll., 1984).

1.4 Risque d'évènements cardiaques reliés à un sommeil normal

Les augmentations soudaines de l'activité nerveuse sympathique, qui surviennent au cours du SP, ont été impliquées dans le déclenchement d'épisodes d'ischémie nocturne ou d'arythmie chez des patients avec des conditions prédisposantes (par exemple, ceux qui

sont atteints d'une maladie des artères coronariennes) (Verrier et Mittleman, 2000; Gillis, 2000). Cependant, un tonus vagal augmenté, qui caractérise le SL, mais qui peut aussi se manifester au cours du SP (Guilleminault et coll., 1984), pourrait aussi déclencher des épisodes soit de bradyarythmie que de tachyarythmies. Il est reconnu que le SP est le stade au cours duquel les rêves peuvent être émotionnellement plus intenses (Hobson 1990). Les sentiments de peur et rage sont des émotions fréquentes pendant les rêves du SP (Merritt et coll., 1994). Verrier et coll. (1987) ont démontré que un stress émotionnel intense peut déclencher des épisodes d'ischémie du myocarde chez l'animal. Verrier (1996) a proposé que des rêves avec un contenu émotionnel particulièrement intense puissent déclencher des arythmies malignes, probablement, comme Skinner a suggéré (1995), en activant les système nerveux central tout en agissant par le système nerveux sympathique.

2. L'intervalle cardiaque QT

2.1 Qu'est-ce que l'intervalle QT et pourquoi est-ce qu'on le mesure ?

L'intervalle QT est mesuré du début du complexe QRS à la fin de l'onde T (Figure 1, page 17) et est l'expression des phénomènes de dépolarisation et de repolarisation du muscle des ventricules cardiaques (Al-Khatib et coll., 2003). Cette activité électrique du cœur est contrôlée par des canaux ioniques, qui sont des structures moléculaires complexes au niveau des membranes cellulaires, qui règlent le flux des ions positifs et négatifs vers l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Les mécanismes cellulaires impliqués

sont complexes et impliquent plusieurs types des courants ioniques. Brièvement, les courants entrants du sodium et du calcium, sont responsables de la dépolarisation, et les courants sortant du potassium sont responsables de la repolarisation. Une fonction altérée des canaux ioniques peut conduire à une augmentation des courants entrants ou une réduction des courants sortants, amenant un excès des charges positives intracellulaires causant une prolongation de la repolarization du myocarde, exprimée par une prolongation de l'intervalle QT à l'ECG.

L'importance de cette mesure électrocardiographique est reliée au fait qu'une prolongation du QT (c.a.d., une prolongation de la repolarisation ventriculaire) secondaire à des anomalies génétiques ou à l'utilisation de certains médicaments qui peuvent affecter ces courants ioniques est notamment un facteur qui favorise le développement d'une arythmie ventriculaire maligne, parfois mortelle, appelée torsades de pointes (TdP) (Schwartz et coll., 1975; Al-Khatib et coll., 2003; Makkar et coll., 1993; Visin 1999).

2.2 Facteurs physiologiques qui influencent la durée de l'intervalle QT.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la durée de l'intervalle QT, dont la fréquence cardiaque (ou mieux, la durée du cycle cardiaque), le sexe, le milieu autonome.

2.2.1 L'intervalle R-R.

L'intervalle QT varie selon la durée du cycle cardiaque : un intervalle RR prolongé (i.e., pendant une bradycardie) est normalement associé à un intervalle QT plus

prolongé, et inversement, un intervalle RR plus court est associé à un intervalle QT plus court. Il y a donc une relation entre les intervalles QT et RR dont il faut tenir compte quand on mesure le QT. Plusieurs formules de correction pour la fréquence cardiaque ont été proposées. La plus utilisée est la formule de Bazett (1920). Cette méthode a été critiquée pour ses limites, car il peut y avoir une surestimation du QTc surtout pour des intervalles RR très courts (Malik et coll., 2002). Cependant, sa valeur clinique a été démontré dans plusieurs études (Shouten et coll., 1991; De Bruyne MC et coll., 1999; Priori et coll., 2003). Dans des travaux précédents nous avons montré que cette formule donne des résultats tout à fait similaires à ceux obtenus à partir d'autres formules dans l'exploration de l'influence des différents stades du sommeil, lors de lesquels la durée de l'intervalle RR est toujours majeure de la valeur critique montrée par Malik et coll. (2002), (Lanfranchi et coll., 2002). Pour les raisons ci haut évoquées, dans la recherche qui fait objet de ce mémoire, nous avons employé la formule de Bazett pour la correction du QT par la fréquence cardiaque.

2.2.2 Le sexe

Le deuxième facteur physiologique qui influence le QT est le sexe. Il est reconnu depuis longtemps que les femmes ont un intervalle RR plus court mais un intervalle QTc plus long que les hommes au repos (Bazett 1990). Cette différence n'est pas observée à la naissance et pendant l'enfance, mais apparaît pendant la puberté, alors que les garçons présentent un raccourcissement du QTc (Stramba-Badiale et coll., 1995; Rautaharju et coll., 1992). Il y a aussi des évidences cliniques et expérimentales que la déplétion d'androgènes peut altérer la repolarisation ventriculaire (Bidoggia et coll., 2000;

Brouillette et coll., 2003). Les hommes castrés ont un intervalle QTc plus long que les hommes non castrés (Bidoggia et coll., 2000). Le traitement de ces sujets avec des androgènes produit le raccourciment du QTc (Bidoggia et coll., 2000). Ces résultats semblent donc indiquer que la différence de la durée de repolarization au repos reliée au sexe est probablement une expression d'une abréviation du QT chez les hommes plutôt que d'une prolongation chez les femmes et que les estrogènes ne sont pas impliqués dans les processus de repolarization ventriculaire.

Cependant, comme on décrira par la suite, il y a des indices expérimentaux que les hormones sexuelles féminines peuvent influencer la repolarisation (Drici et coll., 1996). Au point de vue clinique, par contre, le traitement à court terme des femmes ménopausées avec les seuls estrogènes donne des résultats ambigus. Les études conduites chez des femmes ayant aucune anomalie ou trouble cardiaque ont donné des résultats positifs (QTc prolongé) (Haseroth et coll., 2000) et négatifs (QTc inchangé) (Vrtovec et coll., 2001). Par contre, l'administration d'estrogènes et de progestérone chez des femmes saines ou atteintes d'une maladie coronarienne n'a eu aucun effet sur le QTc (Nowinski et coll., 2002; Larsen et coll., 1998). Finalement, Haseroth et coll. (2000) ont observé que les estrogènes augmentaient le QTc tandis que la combinaison d'estrogènes et de progestérone n'avait aucun effet sur le QTc. Ces résultats semblent indiquer que les estrogènes peuvent prolonger les processus de repolarization et que cet effet est annulé par la progestérone.

Chez des femmes pré-ménopausées, aucune différence n'a pu être démontrée au niveau des intervalles RR, QT et QTc entre les phases folliculaire, lutéale et menstruelle, et ces femmes ont gardé un intervalle QTc constamment plus long que les hommes

pendant toutes les phases du cycle menstruel (Burque et coll., 1997; Rodriguez et coll., 2001). Toutefois, quand elles furent exposées à des médicaments anti-arythmiques qui bloquent les courants potassiques, elles ont développé une prolongation du QT et du QTc plus élevée pendant les menstruations et l'ovulation que pendant la phase lutéale (Rodriguez et coll., 2001). Dans la même étude le changement en QTc était négativement corrélé à la concentration plasmatique de progestérone. Finalement, Rashba et coll. (1998) ont observé que, chez des femmes souffrantes du syndrome du QT long congénital, il y avait une augmentation de l'incidence de événements cardiaques pendant la période post-partum, quand il y a un déclin des estrogènes et de la progestérone. Toutes ces données indiquent que la progestérone pourrait exercer un effet protecteur par rapport aux arythmies reliées aux anomalies de la repolarization.

2.2.3. Le système nerveux autonome

L'activité autonome peut influencer la repolarization et la durée du QT (Coumel et Masion-Blanche, 2003). En particulier il semble que le système parasympathique peut prolonger le QTc (Ahvne et Vallin, 1982). Il est largement reconnu qu'il y a des différences entre les deux sexes en ce qui concerne le contrôle autonome de la fonction cardiaque et vasculaire (Dart et coll., 2002). De façon plus précise, l'analyse spectrale de la variabilité de l'intervalle RR a en effet démontré que les femmes ont une composante en haute fréquence importante (Ryan et coll., 1994), indiquant une influence prédominante du système parasympathique sur la fonction du nœud sinusal, le site anatomique du coeur qui donne origine aux battements cardiaques. Il a été proposé qu'un tonus parasympathique plus élevé chez les femmes pourrait expliquer les différences de

QTc observées entre les femmes et les hommes. Toutefois, après double blocage autonome avec un bêtabloqueur et de l'atropine, l'augmentation de l'intervalle QTc était identique chez les deux groupes, suggérant que le système nerveux autonome peut influencer le QTc mais n'est pas impliqué dans les différences liées au sexe. Finalement, nous avons précédemment observé que les femmes ont une prolongation paradoxale du QTc pendant le sommeil paradoxal et que cette prolongation s'accompagne d'une tachycardie plus prononcée et d'une variabilité RR plus faible que chez les hommes, ce qui contredit l'hypothèse que la prédominance vagale sur la fonction cardiaque soit l'unique ou le principale facteur impliqué dans les différences liées au sexe (Lanfranchi et coll., 2002),.

2.3. L'importance clinique des différences de mécanismes de repolarization entre les sexes: les cas de Syndromes du QT long.

Tel que mentionné auparavant, une prolongation du QT à l'ECG est l'expression d'une altération des processus de repolarisation ventriculaire et est notamment un facteur prédisposant à une arythmie ventriculaire maligne, parfois mortelle, appelée *torsades de pointes* (TdP). Les femmes ont une tendance plus importante à augmenter le QT dans des conditions prédisposantes, comme la présence de certaines anomalies génétiques (tel que le syndrome du QT long, type 2) ou après la prise de médicaments qui influencent le fonctionnement des canaux ioniques impliqués dans la repolarization (notamment certains anti-arythmiques, les anti-depresseurs tricycliques, certains antibiotiques) (Priori et coll., 2003; Makkar et coll., 1993). Cette caractéristique se traduit par un risque

augmenté à développer une TdP, qui est en général 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Makkar et coll., 1993).

2.4 L'influences des hormones sexuelles sur l'électrophysiologie de la repolarization ventriculaire: données expérimentales.

Parmi les mécanismes qui peuvent être responsables des différences de repolarisation entre les sexes, l'action des hormones au niveau cellulaire reçoit un intérêt croissant et donne des résultats intéressants. La cellule myocardique possède des récepteurs pour les hormones stéroïdiennes sexuelles (incluant la testostérone, la progestérone et les estrogènes) qui peuvent moduler l'expression génique pour plusieurs protéines (Stumpf 1990; Pham et Rosen, 2002). Les connaissances actuelles sur les effets électrophysiologiques des hormones stéroïdiennes sexuelles sont encore limitées mais il semble que plusieurs hormones, soit les androgènes, ainsi que les estrogènes et possiblement d'autres hormones ovariennes et non-ovariennes, peuvent induire des différences dans la quantité et la fonction de chacun des canaux ioniques et, par conséquent, peuvent être impliquées dans la régulation des phénomènes de repolarisation du myocarde. Des modèles animaux ont été développés surtout chez la souris et le lapin (Brouillette et coll., 2003; Drici et coll., 1996), qui partagent avec les humains, des caractéristiques similaires au niveau de l'électrophysiologie cardiaque. La recherche a porté surtout sur l'influence de la testostérone et des estrogènes sur les courants du potassium de la cellule, qui contribuent de façon prépondérante à la phase 3 du potentiel d'action. Liu et coll. (1998) ont démontré que les femelles de lapin ont des courants de

potassium sortant significativement réduits par rapport aux mâles. De plus, Brouillette et coll. (2002) ont démontré chez des souris males castrés des prolongations de la durée du potentiel d'action et de l'intervalle QTc, accompagnées d'une réduction d'un courant potassique ultrarapide et d'une réduction de l'expression du canal ionique correspondant. D'une autre côté, Drici et coll. (1996) ont mesuré les effets du dihydrotestosterone (DHT) ou de l'estradiol (E2) sur la repolarization cardiaque chez des lapins femelles ovariectomisées. Ils ont observé que l'E2, ainsi que le DHT, réduisaient la fonction de deux types de canaux ioniques du potassium, et par conséquent, produisaient une prolongation significative du QTc. Cependant, les animaux traités avec E2 avaient une prolongation du QTc plus marquée que les animaux traités avec DHT, suggérant un rôle des estrogènes dans la régulation de la repolarization.

Des travaux suggèrent aussi que des courants entrants, tel que les courants calciques, qui contribuent au plateau du potentiel d'action, peuvent aussi être impliqués dans les différences de repolarization entre les sexes (Pham et coll., 2003). Ces courants calciques peuvent être impliqués dans une « instabilité » du potentiel d'action qui pourrait ainsi conduire à des arythmies (Jackman et coll., 1990). Une étude réalisée chez le lapin a démontré une différence entre femelles et males en ce qui concerne la modulation des courants ioniques calciques de type L (Pham et coll., 2003). Plus spécifiquement, ces auteurs ont observé qu'il y avait chez les femelles un gradient transmural de ces courants contribuant à des différences de la durée de la repolarization entre les différentes couches du myocarde. Ce phénomène semblait indépendant du niveau d'estrogènes, mais changeait après l'ovariectomie, suggérant que des facteurs

ovariens non estrogéniques puissent être impliqués dans les mécanismes de repolarisation et le développement des arythmies qui leur sont reliées.

2.5. L'influence du sexe sur l'intervalle QT : Sommaire

En résumé, les femmes ont un prolongement du QTc qui est dû à une plus longue durée du potentiel d'action secondaire à une durée plus longue et à une dispersion des mécanismes de repolarization ventriculaire. Des facteurs hormonaux sexuels semblent être impliqués dans la régulation des mécanismes de repolarization d'une façon qui n'est pas encore complètement élucidée. Les données disponibles jusqu'à maintenant indiquent que les femmes, dont les taux d'androgènes sont bas, manquent des facteurs protecteurs contre la prolongation et la dispersion des potentiels d'action qui peuvent être particulièrement critiques lors de l'exposition à des médicaments qui bloquent le courant du potassium. Des facteurs propres à la femme et prédisposant à une prolongation de la repolarization et à une précipitation des arythmies persistent probablement, toutefois, leur existence devra être démontrée chez l'humain.

3. L'intervalle QT pendant le sommeil.

Browne et coll. (1983) ont été les premiers à observer qu'il y a une prolongation du QT pendant la nuit chez des sujets normaux. D'autres études ont aussi mis en évidence une variation circadienne des intervalles RR et QT (la durée des deux est augmentée pendant la nuit), mais des variations minimales ou absentes du QTc (Molnar et col.,

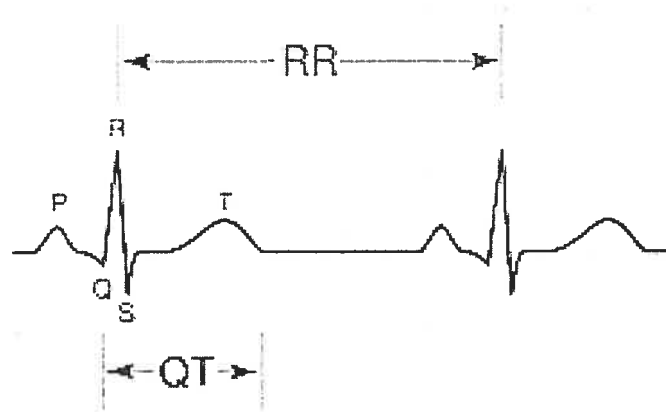
1996; Kostis et coll., 2000). Ces évaluations ont été faites avec des enregistrements ECG de 24 heures, et le sommeil n'était pas directement mesuré. En plus, les changements reliés aux stades du sommeil et aux micro-éveils, la présence des troubles respiratoires et les possibles différences entre les sexes, n'étaient pas tenus en considération. En étudiant le sommeil et en analysant des segments sélectionnés dans les stades de SL et SP caractérisés par une respiration calme et régulière, nous avons trouvé que le sommeil peut affecter la repolarisation ventriculaire, mais d'une façon dépendante du sexe. En fait, des prolongations significatives surviennent pendant le SP chez les femmes seulement, tandis que chez les hommes le QTc reste stable de l'éveil au sommeil (Lanfranchi et coll., 2002). Ces observations suggèrent que les mécanismes d'adaptation du QT aux changements soudains de l'intervalle RR, préservés chez les hommes, sont par contre retardés chez les femmes.

4. Ménopause et risque cardiovasculaire.

L'incidence de la maladie cardiovasculaire augmente dramatiquement après la ménopause (Sullivan et Fowlkes, 1996). Le déclin des hormones stéroïdiennes sexuelles, en particulier des estrogènes, a été invoqué comme un des mécanismes pathogéniques de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Plusieurs données expérimentales et des observations cliniques ont suggéré que la thérapie de remplacement avec les estrogènes, seuls ou combinés avec la progestérone, pourrait donner des bénéfices et réduire ce risque. Des études randomisées, telles que le « Heart and Estrogen/progestinic Replacement Study (HERS) II » (Gradi et al., 2002) ont montré par contre que les

thérapies hormonales avec les estrogènes et la progestérone n'avaient à long terme aucun bénéfice sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les femmes avec une maladie coronarienne connue. En plus, les femmes ayant reçu le traitement actif, comparativement aux femmes ayant reçu le placebo, ont présenté une augmentation significative de l'incidence d'arythmies malignes, incluant celles qui ont requis des manœuvres de ressuscitation. L'origine et les mécanismes expliquants ces arythmies ne sont pas connus.

Figure



L'intervalle R-R est estimé à partir de l'intervalle entre les ondes cardiaques R et R sur l'electrocardiogramme. L'intervalle QT est mesuré du début du complexe QRS à la fin de l'onde T .

CHAPITRE 2
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif général de ce mémoire sera d'évaluer les intervalles RR, QT et QTc pendant le sommeil chez des femmes ménopausée.

Nous évaluerons si les changements hormonaux qui surviennent avec une ménopause physiologique peuvent affecter la fréquence cardiaque et la repolarisation en réponse aux évènements neurophysiologiques qui caractérisent les stades du sommeil lent et paradoxal. Deuxièmement, nous évaluerons si le patron mode de la fréquence cardiaque et la repolarisation pourrait varier en relation avec la thérapie hormonale avec estrogènes et progestérone, ceci auprès de femmes post-ménopausées.

Les résultats de cette recherche pourraient premièrement nous permettre de préciser si les estrogènes et la progestérone sont impliqués dans les différences de réponse cardiaque (intervalle RR et repolarisation) qui a été observée chez la femme pré-ménopausée, comparée à l'homme, pendant le sommeil. Deuxièmement, cette étude pourrait vérifier si la réponse cardiaque est préservée ou altérée en présence ou non de thérapie hormonale. Ce deuxième volet pourrait donner des informations utiles concernant la présence d'un risque associé au sommeil dans la ménopause sans et avec thérapie hormonale.

Il est à noter qu'une description détaillée de la méthode utilisée dans ce programme de recherche se retrouve dans les deux articles présentés aux chapitres 2 et 3 de ce mémoire.

CHAPITRES 3 & 4

METHODOLOGIE ET RESULTAS

Chapitre 3 : 1^{er} Article:**RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women.**

P.A.Lanfranchi¹, N.Gosselin², T.Kara³, R. Denesle², Petit D², J.Carrier², R. Nadeau^{1,4}, J.Montplaisir²

¹ Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

² Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

³ Division of Hypertension and Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, Rochester,
MN, USA.

⁴ Division de Cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

Abstract

Background. Sleep differentially affects the RR interval and ventricular repolarisation in men and women. Specifically, pre-menopausal women have a more pronounced shortening of RR interval during rapid eye movement (REM) sleep relative to men, associated with a paradoxical prolongation of QT and QTc. The aim of the present study is to evaluate RR and QT changes during sleep in post-menopausal women compared to age-matched pre-menopausal women, and to test the hypothesis that menopause may affect the response of the sinus node and cardiac repolarization during sleep.

Methods. We evaluated polysomnographic recordings of 7 post-menopausal women (aged 48 to 53 years) and age-matched pre-menopausal women. RR interval, QT interval and QTc (Bazett's formula) were measured in one-minute recordings selected from stable conditions during inactive wakefulness, stage 2 and REM sleep.

Results. The two groups of subjects showed similar changes in RR, QT and QTc intervals from wakefulness through sleep: in pre-menopausal as well as in post-menopausal women the RR interval decreased during REM compared to stage 2 sleep (Within subjects $p = 0.012$, Interaction for group effect, $p = \text{NS}$), the absolute QT interval increased during stage 2 and during REM sleep (within subjects $p = 0.003$, Interaction for group effect : NS) and, finally, the QTc interval significantly increased during REM sleep when compared to wakefulness (within subjects $p = 0.001$, Interaction for group effect $p = \text{NS}$).

Conclusions. Changes in RR and QT intervals during sleep are similar in post-menopausal women and age-matched pre-menopausal women. The decline in sexual steroids occurring with menopause would not appear to affect heart rate and cardiac

repolarization as a function of the neurophysiological events accompanying stable sleep stages.

Introduction

There is consistent evidence that gender may affect cardiovascular function at rest and in response to several stimuli (1-2), including sleep (3, 4). Recently it has been shown that gender affects the influence of sleep on the autonomic control of the sinus node and on the physiology of the ventricular repolarization (5). Specifically, premenopausal women have been reported to have a more pronounced shortening of RR interval during rapid eye movement (REM) sleep relative to men and lower RR variability. This was associated with a paradoxical prolongation of QT and therefore QTc intervals during REM sleep. It has been hypothesized that sex hormones may play a role in the alteration of sinus node function and cardiac repolarization in response to events occurring during REM sleep (5)..

In the present study we sought to evaluate RR and QT interval patterns during sleep in women with menopause compared to age-matched pre-menopausal women. We hypothesized that the decline in circulating estrogen and progesterone levels occurring with menopause might influence the response of the sinus node and cardiac repolarization during sleep.

Methods

Subjects

We retrospectively evaluated polysomnographic recordings of 7 healthy, postmenopausal women (no medical history, normal physical examination) aged 48-53, who were part of a previous study (6). Menopausal status was defined by amenorrhea for at

least 6 months, and menopausal symptoms (hot flushes, night sweats, anxiety, mood swings, and redness of the face, levels of follicle-stimulating hormone >40 IU/L and estradiol <110 ng/L). Women with past hysterectomy or bilateral oophorectomy were excluded.

Seven pre-menopausal women matched for age and body-mass index were enrolled as controls and studied while in their luteal phase of the menstrual cycle. Exclusion criteria for the control subjects included use of hormone/estrogen therapy within 4 weeks of study enrollment, a history of endocrine disorders, known alcohol or drug abuse, specific sleep disorders or use of medications likely to influence sleep, vigilance or the autonomic nervous system.

All subjects provided written informed consent. The study was approved by the hospital ethics committee.

Study design

Polysomnography was performed on two consecutive nights. Only data from the second night were used for the analyses, the first night serving as an adaptation to the laboratory conditions. Polysomnography was performed according to a standard clinical protocol, with recording of EEG (C3-A2, O2/A1), submental and anterior tibialis electromyography, electro-oculography, electrocardiography and oronasal airflow (thermocouples), thoracic and abdominal strain gauge, oxygen finger probe and one lead ECG (Lead I). Recordings were scored for sleep stages according to the standard method established by Rechtschaffen and Kales (7) using 20 seconds epochs.

Data analysis.

Polysomnographic data acquired included sleep efficiency (total sleep time divided by the total time in bed), the percentage of each stage of sleep, the arousal index (number of arousals per hour of sleep), periodic leg movements index (number of periodic limb movements per hour of sleep) and apnea hypopnea index (number of apneas and hypopneas per hour of sleep).

ECG data were used for the computation of RR and QT intervals. We considered for the analysis only ECG recordings with stable sinus rhythm and QRS axis during the night and a clearly detectable end of the T wave. One minute segments of recordings of ECG and respiratory signals were selected for inactive wakefulness, Stage 2 non-REM, slow wave sleep (SWS) and REM sleep, according to the following criteria:

- 1) Segments occurring, when possible, between 11 PM and 2 AM, in order to reduce any possible bias due to time of inactivity on RR and QT intervals (8).
- 2) Segments occurring one minute after the beginning of each sleep stage and at least 30 seconds away from arousals, in order to minimize any effects of possible transient abrupt changes in autonomic tone associated with cortical and sub-cortical activation.
- 3) Segments occurring during recordings with a stable breathing pattern, in order to avoid any QT changes associated with changes in breathing pattern.

According to these criteria, the longest duration consistently available for all stages in all subjects was approximately one minute. One individual (P.A.L.), blinded to group performed all data analyses. Data selected were processed by ScopeWin QT software, which allows the automatic detection of R wave peak, QRS onset and end of T wave. All the recordings were automatically analyzed, manually edited and corrected by

one observer (P.A.L.), and then recomputed to obtain QT values. Specifically, the QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave (considered as the local minimum of the descending branch of the T wave). The U waves, when large and merging with the T wave, were included in the measurements. Each measured absolute QT interval was normalized (QTc) for variations of RR by applying Bazett's formula ($QTc=QT/RR^{0.5}$) (9). The final average of absolute QT and QTc intervals over one minute were considered.

Statistical analysis

Comparison between subjects was performed using unpaired *t-tests*. A p-value ≤ 0.05 was considered significant. Individual parameters were examined with respect to wakefulness and each sleep stage within and between the two groups using two-way ANOVA with group as independent factor (pre- and post-menopausal women) and wakefulness and sleep stages as repeated measure. For statistically significant variables, multiple comparison tests (paired *t-tests*) were performed using an overall p-value of 0.05. Given that this study was an exploratory analysis of RR and QT dynamics during sleep in pre- and post menopause, no formal sample size calculation were performed.

Results

Polysomnographic characteristics are shown in Table 1. Sleep efficiency, arousal index, PLMs index, respiratory events and the relative percentages of stages 1-2 non-REM and REM sleep were similar in pre-menopausal and post-menopausal women. By contrast, post-menopausal women had a significantly lower percentage of SWS ($p<0.05$).

In post-menopausal women only brief sequences of SWS were available in only few subjects. Therefore, the comparison of the ECG variables through sleep was performed during wakefulness, stage 2 non-REM and REM sleep. The results are shown in Figure 1.

In both groups the RR interval decreased during REM compared to stage 2 sleep where it reached values similar to wakefulness (Figure 1, top panel) (within subjects $p = 0.012$, between subjects and Interaction for group effect, $p = \text{NS}$). The sdRR did not change significantly through sleep in the two groups, despite the presence of an opposite tendency in the two groups during REM sleep, such that sdRR tended to decrease in pre-menopausal and to increase in post-menopausal women (Figure 1).

The absolute QT interval paralleled the changes in RR interval and increased during stage 2 non-REM sleep when compared with wakefulness and REM sleep in pre-menopausal as well as in post-menopausal women (within subjects $p = 0.003$, between subjects and Interaction for group effect $p = \text{NS}$; see figure for multiple comparison test). In pre-menopausal as well as in post-menopausal women the QTc interval showed a tendency to increase during non-REM and REM sleep, but was significantly prolonged only during REM when compared to wakefulness (within subjects $p = 0.001$, between subjects and Interaction for group effect $p = \text{NS}$. See Figure 1 for results of multiple-comparison test).

Discussion

In this study we observed that the cardiac response during steady state non-REM and REM sleep in post-menopausal women is similar to that shown by age-matched pre-

menopausal women. Specifically, we observed that middle-aged women, regardless of their menopausal status, show a small increase in RR interval during non-REM sleep and a small increase in RR interval during REM sleep. These changes in RR interval are accompanied by changes in QT interval during non-REM and REM sleep, which are also similar in the two groups. Finally, post-menopausal women had the same paradoxical increase in QTc interval during REM sleep, as observed middle-age pre-menopausal women.

Menopause is accompanied by several physiological changes, including changes to the autonomic nervous system (10-11). Current data suggests menopause may cause important changes to occur at the level of the peripheral sympathetic axis (11-12) that can be attributed to the decline in estrogens (11-13). Muscle sympathetic nerve activity (MSNA), a direct index of the sympathetic neural drive to peripheral vessels, is higher in menopause (10) and may be reduced by the acute (12) and chronic (13) administration of estrogens, suggestive of a significant inhibitory effect of these hormones on sympathetic neural outflow. The effect of menopause (i.e., a decline in both estrogen and progesterone levels), on the autonomic modulation of cardiac function is less clear. Ribeiro et al. (15) showed that post-menopausal women have lower heart rate variability than pre-menopausal young women. However, the difference in age between the two groups, which may importantly contribute to the observed difference observed between the two groups (16), has not been taken in account. In one report concerning changes occurring after surgical menopause (14), baseline HR was shown to increase, and heart rate variability to decrease. However, whether these results can be extended to a physiological menopause is questionable.

Our study shows that mean RR interval and sdRR during wakefulness as well as during sleep are comparable in both post- and pre-menopausal, i.e., women characterized by a marked decline in circulating estrogen and progesterone levels and their age-matched controls studied in their luteal phase, i.e., in a phase when both estrogens and progesterone are very high.

Our data also showed that pre- and post-menopausal women have the same pattern of ventricular repolarization, expressed by the QT and QTc intervals, through sleep. Clinical studies have reported that baseline QTc interval remains unchanged in pre-menopausal women through the different phases of the menstrual cycle (17). In post-menopausal women, QTc is stable following conjugated estrogen and progesterone replacement therapy (18-20). Our data extend this finding to sleep, in particular showing that the paradoxical increase of the QTc interval during sleep is a common feature of women independent of their hormonal status.

Clinical (21) and experimental (22) evidence has shown that chronic androgen deficiency alters cardiac repolarization, suggesting that androgens, rather female hormones, might be implicated in this gender specificity for ventricular repolarization. The higher predisposition in women to further increase repolarization and to develop arrhythmias (23) may therefore be a consequence of a dearth of certain protective factors (androgens) that are instead abundant in men. However, experiments in vivo and in vitro (24-26) also suggest that the control of repolarization in women is probably more complex and the influence of non-steroidal ovarian and extraovarian hormones may also be implicated (26).

Clinical Implications

It is known that women are at higher risk than men of developing a particular malignant ventricular arrhythmia, *Torsades de Pointes* (TdP), in predisposing conditions such as the presence of specific types of congenital (27) or acquired long QT syndromes (23, 28). Menopause does not appear to constitute a protective factor against this risk. In a large cohort of patients exposed to the QT-prolonging antiarrhythmic drug *l-d-sotalol*, the propensity for developing drug-induced TdP appeared to be similar in pre- and post-menopausal women (28). Importantly, it has been suggested that the post-menopausal state might be associated with an increased use of certain medications (such as antidepressants and anti-arrhythmics) (23), which are known to negatively affect ventricular repolarization and which could therefore potentially expose women to pathological alterations of the QT interval and to the development of malignant ventricular arrhythmias. The paradoxical prolongation of the QTc interval observed in healthy post-menopausal women might represent the physiological background for a potential increased arrhythmic vulnerability during sleep in these subjects.

Limitations of the study

Limitations of the study include, first, the small sample size, due to the difficulty of finding pre-menopausal controls older than 53 years and women with physiological menopause before the age of 47. However, the narrow age-range of the subjects studied allowed us to reduce the confounding effect of age, which is known to influence sinus node function in several conditions (16). Moreover, the results were statistically significant despite the sample size, with the exception of sdRR for which we cannot

exclude the possibility that a lack of statistical power resulted in non-significant trend we observed.

Second, plasmatic levels of estrogens and progesterone were not assessed in premenopausal women. However, they were presumably high given that they were evaluated between day 22 and 26 of their regular menstrual cycles, and that there were no clinical reasons for supposing abnormalities in their hormonal status.

A third limitation is the use of Bazett's formula, which has been shown to overestimate the measure of the QTc interval (29). However, we recently showed that different correction techniques yielded results similar to Bazett's formula in the HR ranges observed during the different stages of sleep (5).

A final limitation is the use of sdRR as the only index of RR variability. Spectral analysis of RR variability, in segments longer than those used in the present study, would likely provide additional insights into the sympatho-vagal modulation of the sinus node. However, since a primary goal of our study was to investigate the influence of sleep architecture on the QT interval, our major concern was to reduce the effects of biasing factors other than sleep, known to potentially affect the QT duration. Therefore, in order to analyze only stable signals and obtain comparable recordings within and between subjects, we had to select one-minute segments for each stage, the major limitation being the irregularity of the breathing pattern during REM sleep. The application of spectral analysis would not have been reliable if applied directly to the one-minute recordings examined in our study.

Conclusions

Changes in RR and QT intervals during sleep are similar in post-menopausal women and age-matched pre-menopausal women. The decline in sexual steroids occurring with menopause does not seem to affect heart rate and cardiac repolarization as a function of the neurophysiological events accompanying standard stable sleep stages.

References

1. Dart AM, Xiao-Jun D, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovas Res* 2002;53:678-687.
2. Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, Knapp CF. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* 2001;91:2611-2618.
3. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999;22:1067-1071.
4. Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ, et al. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983; 52:55-59.
5. Lanfranchi PA; Shamsuzzaman AS, Ackerman MJ, et al. Sex-Selective QT Prolongation During REM Sleep. *Circulation* 2002; 106: 1488-1492.
6. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R et al. Sleep in menopause : differential effects of two forms of hormones replacement therapy. *Menopause* 2001; 8 : 10-16.

7. Rechtschaffen A, Kales A (editors). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of humans subjects. BIS/BRI, UCLA, 1968. Los Angeles.
8. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001; 10(4):253-264.
9. Bazett H. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart* 120; 7: 353-370.
10. Sahiner T , aktan E, Kaleli B, Oguzhanoglu A. the effects of post-menopausal hormone replacement therapy on sympathetic skin response. *Maturitas* 1998; 30: 85-88.
11. Matzukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T et al. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol* 198; 275: R1600-1604.
12. Weitz G, Elam M, Born J et al. Postmenopausal estrogen administration suppresses muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 344-348.
13. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103 : 2903-2908.
14. Mercuro G, Podda A, Pizalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85: 787-789.
15. Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescencio JC, Maraes VR, Papa V, Catai AM, Verzola RM, Oliveira L, Silva de Sa MF, Gallo Junior L, Silva E. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:871-7.

16. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993;73:413-467.
17. Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT et al. Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am J Cardiol* 1997; 79: 178-181
18. Farag NH, Nelesen RA, Parry BL, et al. Autonomic and cardiovascular function in post-menopausal women: The effects of estrogen versus combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 954-61.
19. Nowinski K, Pripp U, Carlstrom K, et al. Repolarization measures and their relation to sex hormones in post-menopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 1050-1055
20. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, et al. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75 : 161-165.
21. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinterio R. Sex difference on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000; 140: 678-683.
22. Liu X-K, Katchman A, Whitfield BH, Wan G et al. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized rabbits. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 28-36.

23. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597.
24. Pham TV and Rosen MR. Sex, hormones and repolarization. *Cardiov Res* 2002; 53 : 740-751.
25. Drici MD, Haridasse V, Glazer RI et al. Sex hormones prolong the QT interval and down-regulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94 : 1471-1474.
26. Pham TV, Robinson RB, Danilo P, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-Type calcium current. *Cardiov Res* 2003; 53: 752-762.
27. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the Long QT syndrome. *New Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874
28. Lehmann MH, Hady S, Archibald D et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with D,L-sotalol. *Circulation* 1996; 94 : 2535-2541.
29. Malik M, Färbon P, Batchvarov V, et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction on the QT interval. *Heart* 2002; 87: 220-228

Figure Legend

Figure 1 Mean RR interval, sdRR, QT and QTc during wakefulness and sleep in pre-menopausal and post-menopausal women. In pre-menopausal as well as in post-menopausal, RR interval and its variability (sdRR) did not change significantly through sleep. However, a trend towards tachycardia was seen during REM where both groups showed a significant prolongation of QTc compared to wakefulness.

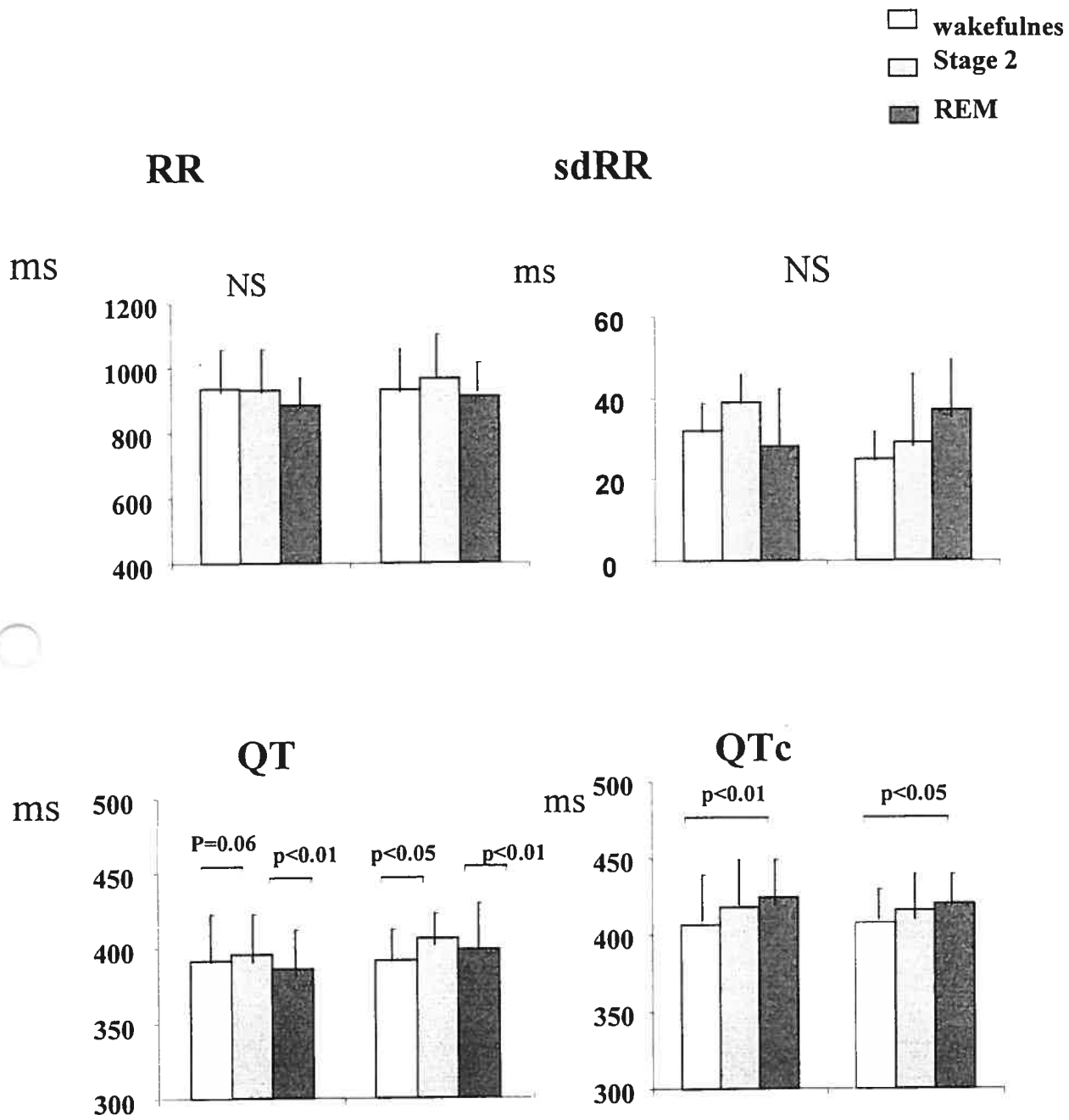
For results of two-way ANOVA with repeated measures see the text. Significances reported refer to multiple comparison test for those variables which resulted significantly different at the ANOVA.

**Table 1.- Sleep characteristics in pre-menopause *versus* post-menopause women
(unpaired T-test)**

	Pre-menopause (N= 7)	Post-menopause (N=7)	
age, yrs	50 ± 2	51 ± 2	
BMI, Kg/m ²	27 ± 2	26 ± 2	
TIB, min	412 ± 14	430 ± 11	
Sleep latency	8.1 ± 4.1	12.4 ± 14.8	
TST/TIB, %	85 ± 8	90 ± 6	
Stage 1, %	9.5 ± 3.8	10.3 ± 3.5	
Stage 2, %	65.7 ± 7	67.3 ± 2	
SWS, %	8 ± 7.3	1.7 ± 1.4	p<0.05
REM, %	17.7 ± 4.1	20.7 ± 2.9	
MA index, n/hour	7.0 ± 8.6	2.8 ± 2.8	
PLMS index, n/hour	2.5 ± 0.8	4.7 ± 2.3	
Apnea index, n/hour	0.4 ± 0.2	0.13 ± 0.1	
Hypopnea index, n/hour	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	

BMI means body mass index; TIB, time in bed; TST, time spent in bed; SWS, slow wave sleep, MA, microarousals, PLMs, periodic legs movements.

Figure



Chapitre 4: 2^{ème} Article:

**Effects of hormone replacement on RR and QT dynamics during sleep
in post menopausal women.**

P.A.Lanfranchi¹, N.Gosselin², T.Kara³, R. Denesle², Petit D², J.Carrier², J. Lorrain,
R. Nadeau^{1,4}, J.Montplaisir²

¹ Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

² Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

³ Division of Hypertension and Cardiovascular disease, Mayo Clinic, Rochester,
MN,USA.

⁴ Divison de Cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada.

Abstract

Background. Current evidence suggests that sex influences myocardial repolarisation at rest and in response to certain stimuli, including sleep. Experimental and clinical findings have shown that androgens are primarily implicated in the sex-specific differences, however a role for female sex hormones cannot be ruled out. In the current study, we sought to assess changes in RR, QT and QTc intervals during sleep in post-menopausal women before and after hormone-replacement therapy (HRT) using estrogens and progesterone and to test the hypothesis that HRT influences the response of the sinus node and cardiac repolarisation during sleep.

Methods and results. We retrospectively evaluated the polysomnographic recordings of 21 post-menopausal women (aged 48 to 61 years). Analysable ECG recordings were available in 14 subjects. RR and QT intervals were measured in one-minute recordings selected from stable conditions during inactive wakefulness, stage 2 and REM sleep, at baseline (T1) and after 6 months of HRT (T2). QT interval was also corrected (QTc) by applying Bazett's formula. No differences were observed between T1 and T2 in sleep characteristics and ECG variables. Specifically, RR interval increased during stage 2 and decreased during REM sleep at T1 and T2 (within-subject $P < 0.001$, interaction for time effect $P = \text{NS}$). Similarly, the QTc interval was increased during REM sleep at T1 and T2 (within $P < 0.01$, interaction $P = \text{NS}$). At T2, no correlation was found between estrogen levels and absolute values of QTc during wakefulness and during REM sleep, nor with the changes in QTc interval from wakefulness to REM sleep.

Conclusions. HRT with conjugated estrogen and progesterone does not influence heart rate nor QT responses during steady state non-REM and REM sleep in post-menopausal women.

INTRODUCTION

Previous studies have reported an independent influence of gender on the autonomic control of sinus node function (1) and on ventricular repolarisation (2). Women have a shorter RR interval but longer QT and QTc intervals relative to men at rest (3). Women are also more susceptible to pathological QT prolongation when exposed to medications affecting ion currents implicated in cardiac repolarisation (4), and are more prone to the development of ventricular arrhythmias that are related to these potential electrophysiological abnormalities (4).

Clinical (5) and experimental (6-7) evidence suggests that androgens play major role in the protective shortening of the cardiac repolarisation phase and hence the duration of the QTc interval that is observed in men. However, data also exists to suggest that female sex steroids may be responsible for the prolongation of cardiac repolarisation in women (8).

Recently, it has been shown that gender affects the influence of sleep on the autonomic control of sinus node function (1,2) and on the physiology of the QT/RR relationship (2). Pre-menopausal women have a more pronounced shortening of RR interval during REM sleep relative to men, which is associated with a paradoxical prolongation of QT and QTc intervals during REM sleep (2).

The aim of the present study was to assess RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women before and after hormone-replacement therapy (HRT) and to test the hypothesis that HRT employing conjugated estrogens and progesterone might affect sinus node function and cardiac repolarisation during sleep.

METHODS

Subjects and study design

We retrospectively evaluated the polysomnographic recordings of 21 post-menopausal women who were part of a previous trial on the effect of hormone replacement therapy on sleep in menopausal women (9). Included in the study were healthy women whose post-menopausal status was defined by amenorrhea for at least 6 months, menopausal symptoms (hot flushes, night sweats, anxiety, mood swings, and redness of the face), levels of follicle-stimulating hormone >40 IU/L and estradiol <110 ng/L, and ability to provide written informed consent. Excluded were women with a previous hysterectomy or bilateral oophorectomy, endocrinopathy, suspected or ongoing alcohol or drug abuse, specific sleep disorders and the use of medications likely to influence sleep, vigilance or the autonomic nervous system. All subjects provided written informed consent. The study was approved by the local hospital ethics committee.

Polysomnography was performed on two consecutive nights before treatment and again for two nights after 6 months of HRT with conjugated estrogens (Premarin 0.625 mg) for 25 days (days 1-25 of each 30-day cycle) and medroxyprogesterone acetate 5 mg (MPA) or micronized progesterone 200 mg for 14 days (day 12-25). Polysomnographic studies on HRT were performed between nights 22-25 of each subject's 30 day-cycle (while still on progesterone).

Polysomnography was performed according to a standard clinical protocol, with recording of EEG (C3-A2, O2/A1), submental and anterior tibialis electromyography, electro-oculography, electrocardiography and oronasal airflow (thermocouples), thoracic

METHODS

Subjects and study design

We retrospectively evaluated the polysomnographic recordings of 21 post-menopausal women who were part of a previous trial on the effect of hormone replacement therapy on sleep in menopausal women (9). Included in the study were healthy women whose post-menopausal status was defined by amenorrhea for at least 6 months, menopausal symptoms (hot flushes, night sweats, anxiety, mood swings, and redness of the face), levels of follicle-stimulating hormone >40 IU/L and estradiol <110 ng/L, and ability to provide written informed consent. Excluded were women with a previous hysterectomy or bilateral oophorectomy, endocrinopathy, suspected or ongoing alcohol or drug abuse, specific sleep disorders and the use of medications likely to influence sleep, vigilance or the autonomic nervous system. All subjects provided written informed consent. The study was approved by the local hospital ethics committee.

Polysomnography was performed on two consecutive nights before treatment and again for two nights after 6 months of HRT with conjugated estrogens (Premarin 0.625 mg) for 25 days (days 1-25 of each 30-day cycle) and medroxyprogesterone acetate 5 mg (MPA) or micronized progesterone 200 mg for 14 days (day 12-25). Polysomnographic studies on HRT were performed between nights 22-25 of each subject's 30 day-cycle (while still on progesterone).

Polysomnography was performed according to a standard clinical protocol, with recording of EEG (C3-A2, O2/A1), submental and anterior tibialis electromyography, electro-oculography, electrocardiography and oronasal airflow (thermocouples), thoracic

and abdominal strain gauge, oxygen finger probe and one lead ECG (Lead I). Recordings were scored for sleep stages according to the standard method established by Rechtschaffen and Kales (10) using 20-second epochs. For both T1 and T2, only data from the second night was used in the analyses, the first night serving as an adaptation to the laboratory conditions.

Blood samples for the assessment of estradiol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone levels were taken at the time of the enrolment and before the sleep studies at T2 (9).

Data analysis

Data analysis was performed using the same approach described in the previous chapter (see chapter 3). Briefly, polysomnographic variables considered included sleep efficiency (total sleep time divided by the total time in bed), the percentage of each stage of sleep, arousal index (number of arousals per hour of sleep), periodic leg movements (PLM) index (number of periodic limb movements per hour of sleep) and apnea and hypopnea indices (number of apneas and hypopneas per hour of sleep).

ECG recordings were used for the computation of RR and QT intervals. ECG recordings with stable sinus rhythm and QRS axis during the night and clearly detectable end of the T wave were considered. One-minute recordings of ECG and respiratory signals were selected from inactive wakefulness and each stage of sleep according to the stability criteria previously described.

Data were analysed by one observer (P.A.L.), blinded to time of the study (T1 or T2). All recordings were automatically analysed by ScopeWin QT software (which

allows the automatic detection of R wave peak and the end of T wave), manually edited and corrected by one observer (P.A.L.), and then recomputed to obtain QT values. The QT was measured from the beginning of the QRS complex to end of the T wave (considered as the local minimum of the descending branch of the T wave). The U waves, when large and merging with the T wave, were included in the measurements. Each measured absolute QT interval was corrected (QTc) for variations in RR interval by applying Bazett's formula ($QTc = QT/RR^{0.5}$) (3). The final averages of absolute QT and QTc intervals over one minute were considered.

Statistical analysis

Comparisons within subjects before and after treatment on all sleep measures were performed using *paired t-tests*. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Cardiac variables were examined with respect to wakefulness and sleep stages using 2-way ANOVA with time as factor (T1 and T2) and wakefulness and sleep stages as repeated measures. For statistically significant differences, multiple comparison tests were performed using an overall p-value of 0.05. A simple regression analysis for T2 was performed with hormones (estradiol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone) as predictor variables, and electrocardiographic variables during wakefulness and REM as dependent variables. A p-value <0.05 was considered statistically significant. As for the previous study, also this study was an exploratory analysis of RR and QT dynamics during sleep and of the effect of hormone replacement therapy, therefore no formal sample size calculation were performed.

Results

Of the 21 subjects eligible, 5 were excluded due to inadequate ECG signals not permitting QT analysis (flat T-waves, frequent premature supraventricular beats or low amplitude QRS with high amplitude T-waves), and 1 subject was excluded because of persistent snoring with a high incidence of hypoventilations. The results discussed are therefore related to the final population of 14 subjects.

The sleep quality and characteristics were similar in the two conditions, before (T1) and after 6 months of HRT (T2) (Table). Brief sequences of slow-wave sleep (SWS) were only available for a few subjects in both times, and did not fulfil the ECG stability criteria for the analysis. The comparisons were therefore made between wakefulness, stage 2 non-REM, and REM sleep. Electrocardiographic data during wakefulness and sleep at T1 and T2 are shown in Figure 1. R-R interval slightly increased from wakefulness to stage 2 sleep ($p = \text{ns}$), and decreased from Stage 2 to REM sleep ($p < 0.05$ at T1 and $p < 0.01$ at T2, Figure 1), in both conditions (within subjects: $F = 9.1$, $p < 0.001$; Interaction: $F = 0.45$, $p = \text{ns}$). The sdRR slightly increased from wakefulness to stage 2 ($p = \text{ns}$) and from wakefulness to REM ($p = 0.055$ at T1 and $p = 0.3$ at T2, figure 1) (within subjects: $F = 3.59$, $p < 0.05$; Interaction: $F = 0.23$, $p = \text{ns}$). The absolute QT interval increased during stage 2 non-REM sleep when compared with wakefulness ($p < 0.05$) and REM sleep ($p < 0.001$) at T1 as well as T2 (within subjects: $F = 18.79$, $p < 0.001$, Interaction: $F = 0.69$, $p = \text{NS}$). During both T1 and T2, the QTc interval increased significantly from wakefulness to REM sleep (within subjects: $F = 6.34$, $p < 0.001$, Interaction: $F = 0.43$, $p = \text{NS}$) (Figure 1).

In summary, regardless of hormonal status, the R-R interval shortened from non-REM to REM sleep, where it reached values slightly below those of wakefulness. The shorter RR interval during REM sleep was accompanied by a more prolonged QTc interval.

At T2, no correlations were found between blood levels of estrogens, progesterone and 17-hydroxyprogesterone and R-R or QTc intervals during either wakefulness (Figure 2) or REM sleep (Figure 3).

Discussion

The present study shows that in post-menopausal women, in the presence or absence of HRT, the RR interval decreases from non-REM to REM sleep, where it reaches values similar to or below those observed during wakefulness (Figure 1), as already described in pre-menopausal women (2). These changes in RR interval are accompanied by changes in QT interval leading a paradoxical prolongation in QTc interval during REM sleep. Again QT dynamics do not appear to be affected by HRT. Therefore, HRT with conjugated estrogen and progesterone does not appear to influence sinus node function nor cardiac repolarisation in association with the neurophysiology of sleep in healthy post-menopausal women.

We recently showed that the cardiac response to sleep is similar in post-menopausal women compared to age matched pre-menopausal women (11), suggesting that the decline in female steroid hormones with age does not affect the cardiac response to the neurophysiology of steady-state sleep. Little is known about the effects HRT on the cardiac response to sleep. Virtanen et al. (12) reported that 3 months treatment with

estrogen replacement therapy mildly but significantly reduced heart rate during both wakefulness and non-REM sleep compared to placebo. In the same study, this effect was not associated with any change in the spectral components of heart rate variability between the two conditions. However, no results are shown in the publication and are only reported upon in the discussion, leaving these findings difficult to interpret. Intriguingly, estrogen replacement therapy did not have any effect on the tachyadic response during REM sleep. Indeed, it was ineffective in modulating the sympathetic influences on the heart during REM sleep. In our study we observed that the RR interval and sdRR, assessed over carefully selected recording epochs during wakefulness and sleep, remained unchanged after treatment with conjugated estrogens and progesterone. Our results are in line with previous studies showing that HRT with conjugated estrogens and progesterone does not affect the RR interval at baseline (13) nor the cardio-vagal response to baroreflex stimulation (14). One possible explanation for the apparent discrepancy in results between our study and the study of Virtanen et al. could be that progesterone modulates the effects of estrogens on sinus node function. Our data are limited to the effects HRT on heart rate and preclude drawing inferences about effects of HRT on peripheral sympathetic activation. It is possible that menopause and/or hormone replacement may alter the sympathetic peripheral neural drive during sleep. However, this remains to be explored.

We also found that cardiac repolarisation in response to sleep is unaffected by chronic treatment with conjugated estrogens and progesterone. Previous studies reported that estrogens have no effects on (15) or increase (16) the QT and QTc intervals in

healthy women, at rest during the daytime. In contrast, QT and QTc intervals consistently remain unchanged with combined therapy with estrogens and progesterone in healthy post-menopausal women (16-17) and women with cardiovascular disease (18). In one report, estrogen therapy alone increased the QTc interval, but when combined with progesterone led to a decrease in the QTc interval (16). These findings are consistent with the hypothesis that estrogens prolong myocardial repolarisation, while progesterone counteracts, or modulates, the action of estrogens, possibly exerting a protective effect against ventricular arrhythmias (19).

The myocardial cell has receptors for sex hormones, including testosterone, estrogens and progesterone, that appear to be implicated in regulating the genic expression of several proteins (20-21). Although current knowledge regarding the electrophysiological effects of sex hormones is still limited, it appears that these hormones can affect the quantity and function of ion channels implicated in the myocardial repolarisation.

Studies conducted in animals suggest that sex hormones affect potassium channels that are implicated in phase 3 of the myocardial cell action potential (6-7). For instance, female rabbits have less outward potassium currents and a longer repolarisation phase relative to males (6). In mice, castration induces a prolongation of repolarisation and hence the QT interval, accompanied by a reduction in ultrarapid potassium currents and the expression of the corresponding ionic channel (7). In humans, androgen depletion induces a prolongation of the QTc interval, and androgen replacement shortens the QTc interval (5). These findings therefore suggest that the lack of androgens is responsible for the QT prolongation that is observed in women. However, recent findings suggest that

the control of repolarisation in females is more complex than in men, possibly involving other ion channels (i.e., calcium currents), and perhaps influenced by extraovarian or ovarian factors other than estrogens (22).

Clinical Implications

Menopause is associated with an increased cardiovascular risk (23). This increased risk has been explained to be due to the decline in circulating estrogen levels and hence the loss of the protective effect of estrogens on cardiovascular function in post-menopausal women. Accordingly, HRT has been proposed for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease in post-menopausal women. However, recent data from the Heart and Estrogen/Progestinic Replacement Study (HERS) II showed that unopposed estrogen replacement therapy or combined estrogen and progesterone therapy might increase cardiac event rates, including non-fatal malignant arrhythmias (24).

Sleep itself may be a potentially arrhythmogenic state via changes in the autonomic influences on the heart and blood vessels, which are particularly important during REM sleep (25). No data exist on whether sleep carries an increased arrhythmic risk after menopause or after hormone-replacement in healthy subjects and in women with cardiovascular disease. Our study showed that HRT does not affect sinus node function or ventricular repolarisation during sleep, and therefore does not seem to provide an additional risk for healthy women. Whether this finding may be extended to high-risk women, including those with diabetes and coronary artery disease will require further investigation.

Limitations of the study

Like in the previous article, the present study has the following methodological limitations. Firstly, we used Bazett's formula (3), a standardised correction formula for measuring the QT interval adjusted for heart rate. This formula has been shown to overestimate the QTc interval (26) when applied to short RR intervals (< 600 msec). However, as mentioned previously, we recently showed that different correction techniques for measuring QTc yielded results similar to those obtained with Bazett's formula in the different stages of sleep, where the RR interval values are generally above this threshold (2).

Secondly, the RR interval and sdRR were the only available indices of RR variability. Indeed, spectral analysis of RR variability, in segments longer than those used in the present study, would likely provide additional insights into the sympatho-vagal modulation of sinus node function during sleep with and without HRT.

Conclusions

Hormone-replacement with conjugated estrogens and progesterone does not influence heart rate or QT responses during steady state non-REM and REM sleep in post-menopausal women.

References

1. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999;22:1067-1071
2. Lanfranchi PA; Shamsuzzaman AS, Ackerman MJ, et al. Sex-selective QT prolongation during REM Sleep. *Circulation* 2002; 106: 1488-1492.
3. Bazett H. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart* 120; 7: 353-370.
4. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597.
5. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinterio R. Sex difference on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000; 140: 678-683.
6. Liu XK, Katchman A, Drici MD et al. Gender difference in the cycle length-dependent QT and potassium currents in rabbits. *J Pharmacolo Exp Theer* 1998; 285 : 672-679.
7. Brouillette J, Trepanier-Boulay V, Fiset C. Effect of androgen deficiency on mouse ventricular repolarization. *J Physiol* 2003; 546: 403-413.
8. Drici MD, Haridasse V, Glazer RI et al. Sex hormones prolong the QT interval and down-regulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94 : 1471-1474.

9. Monplaisir J, Lorrain J, Denesle R et al. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormones replacement therapy. *Menopause* 2001; 8: 10-16.
10. Rechtschaffen A, Kales A (Editors). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of humans subjects. BIS/BRI, UCLA, 1968. Los Angeles
11. Lanfranchi PA, Gosselin N, Kara T, Denesle R, Petit D, Carrier J, Nadeau R, Montplaisir J. RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women. Unpublished.
12. Virtanen I, Polo O, Polo-Kantola P et al. The effect of estrogen replacement therapy on cardiac autonomic regulation. *Maturitas* 2000; 37: 45-51.
13. Farag NH, Nelesen RA, Parry BL, et al. Autonomic and cardiovascular function in post-menopausal women: The effects of estrogen versus combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 954-61.
14. Hunt BE, Taylor JA, Hamner JW et al. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103 : 2909-2914
15. Vrtovec B, Satrc V, Meden-Vrtovec H. The effect of estrogen replacement therapy on ventricular repolarization. Dynamic in healthy postmenopausal women. *J Electrocardiol* 2001; 34 : 277-283.
16. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, et al. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75 : 161-165.

17. Larsen JA, Tung RH, Sadnanda R et al. Effects of hormone replacement therapy on QT interval. *Am J Cardiol* 1998; 82 : 993-5.
18. Nowinski K, Pripp U, Carlstrom K, et al. Repolarization measures and their relation to sex hormones in post-menopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 1050-1055.
19. Rodriguez I, Kilborn MJ, Xiao-Ke Liu, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in Women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285: 1322-1326.
20. Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system:direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralcorticoids and soltriol (vitmin D) on central nervous regulatory and peripheral tissues. *Experientia* 1990; 46: 13-25
21. Pham TV and Rosen MR. Sex, hormones and repolarization. *Cardiov Res* 2002; 53 : 740-751.
22. Pham TV, Robinson RB, Danilo P, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-Type calcium current. *Cardiov Res* 2003; 53: 752-762.
23. Sullivan JM and Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87 : 36S-43S, 1996.
24. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 :49-57.
25. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.

26. Malik M, Färbom P, Batchvarov V, et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction on the QT interval. *Heart* 2002; 87: 220-228

Figures legend

- Figure 1** RR interval, sdRR, QT and QTc during wakefulness and sleep in postmenopausal women before (T1) and after (T2) 6 months of hormone-replacement therapy. Regardless of the hormonal status, RR interval shortened from non-REM sleep to REM and was associated with a prolongation of QT, leading to a prolongation of QTc during REM. For results of two-way ANOVA with repeated measures see text. P values reported refer to multiple comparison test for variables which showed significant effects at the ANOVA.
- Figure 2** Simple regression analysis between RR and QTc during wakefulness and blood levels of estrogens, progesterone and 17-idrossiprogesterone at T2. No correlations were found between the electrocardiographic variables and the blood concentration of hormones.
- Figure 3** Simple regression analysis between RR and QTc during REM and blood levels of estrogens, progesterone and 17-idrossiprogesterone at T2. The electrocardiographic variables did not show any correlation with blood concentration of the hormones.

Table 1.- Sleep characteristics before (T1) and after (T2) HRT

	T1	T2
TIB, min	422 ± 58	423 ± 57
Sleep latency	13.5 ± 3.8	12.4 ± 2.6
TST/TIB, %	86 ± 2	89 ± 2
Stage 1, %	12 ± 2	11 ± 1
Stage 2, %	63 ± 2	65 ± 2
SWS, %	4 ± 1	3 ± 0.8
REM, %	21 ± 1	20 ± 1
MA index, n/hour	9.4 ± 5.4	12.1 ± 1
PLMS index, n/hour	2.5 ± 0.8	4.7 ± 2.3
Apnea index, n/hour	0.12 ± 0.06	0.2 ± 0.06
Hypopnea index, n/hour	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.3

Figure 1

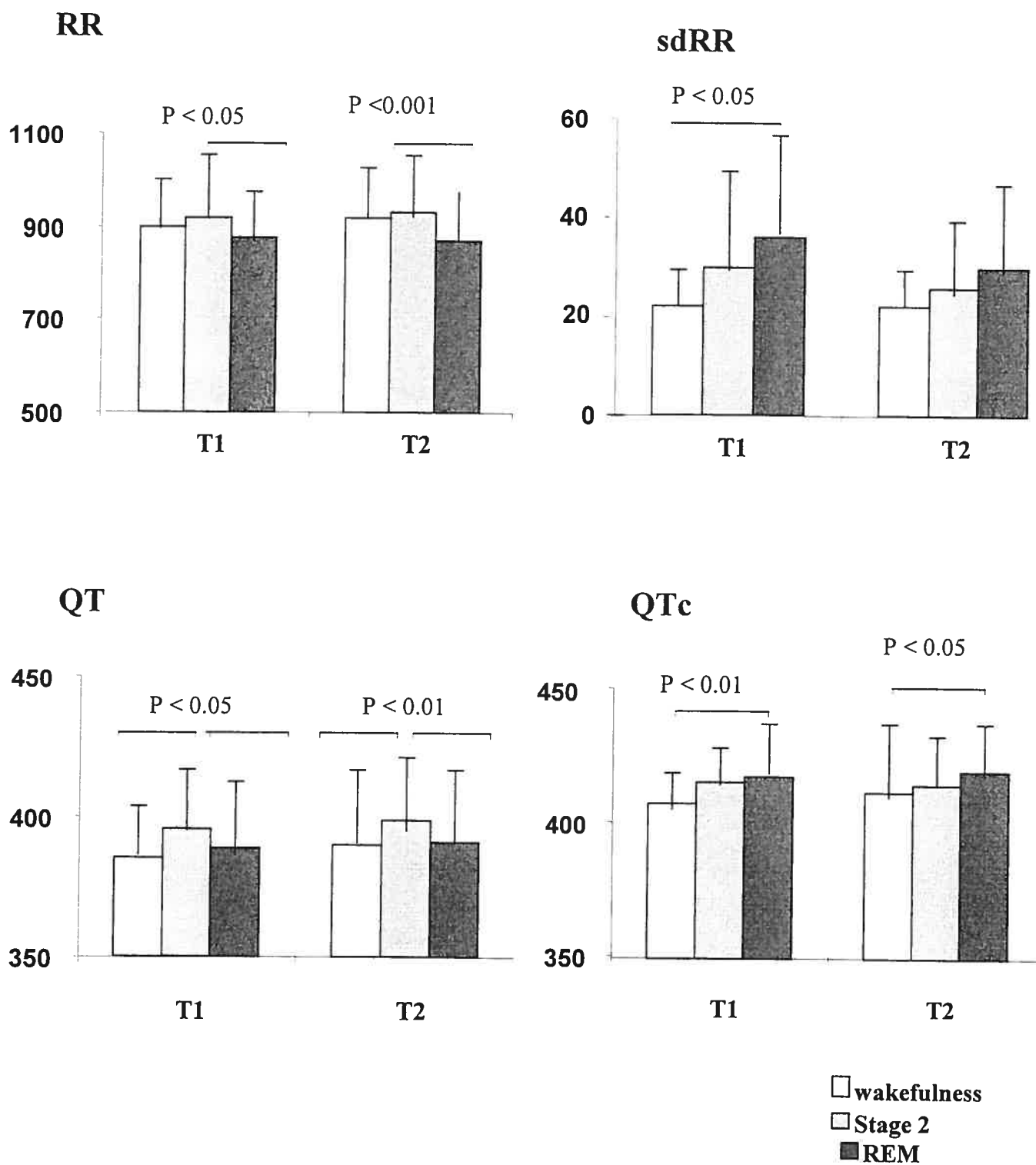


Figure 2

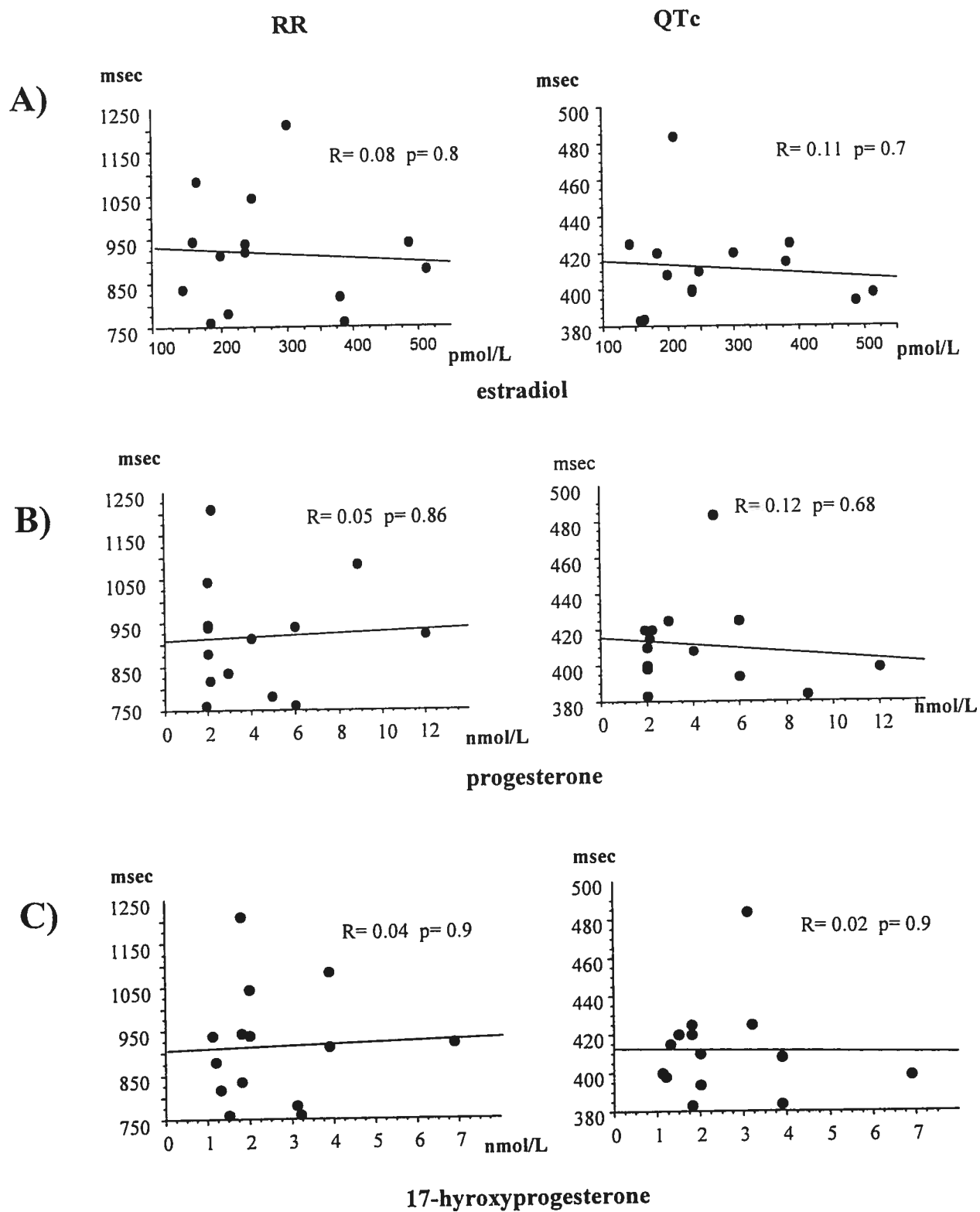
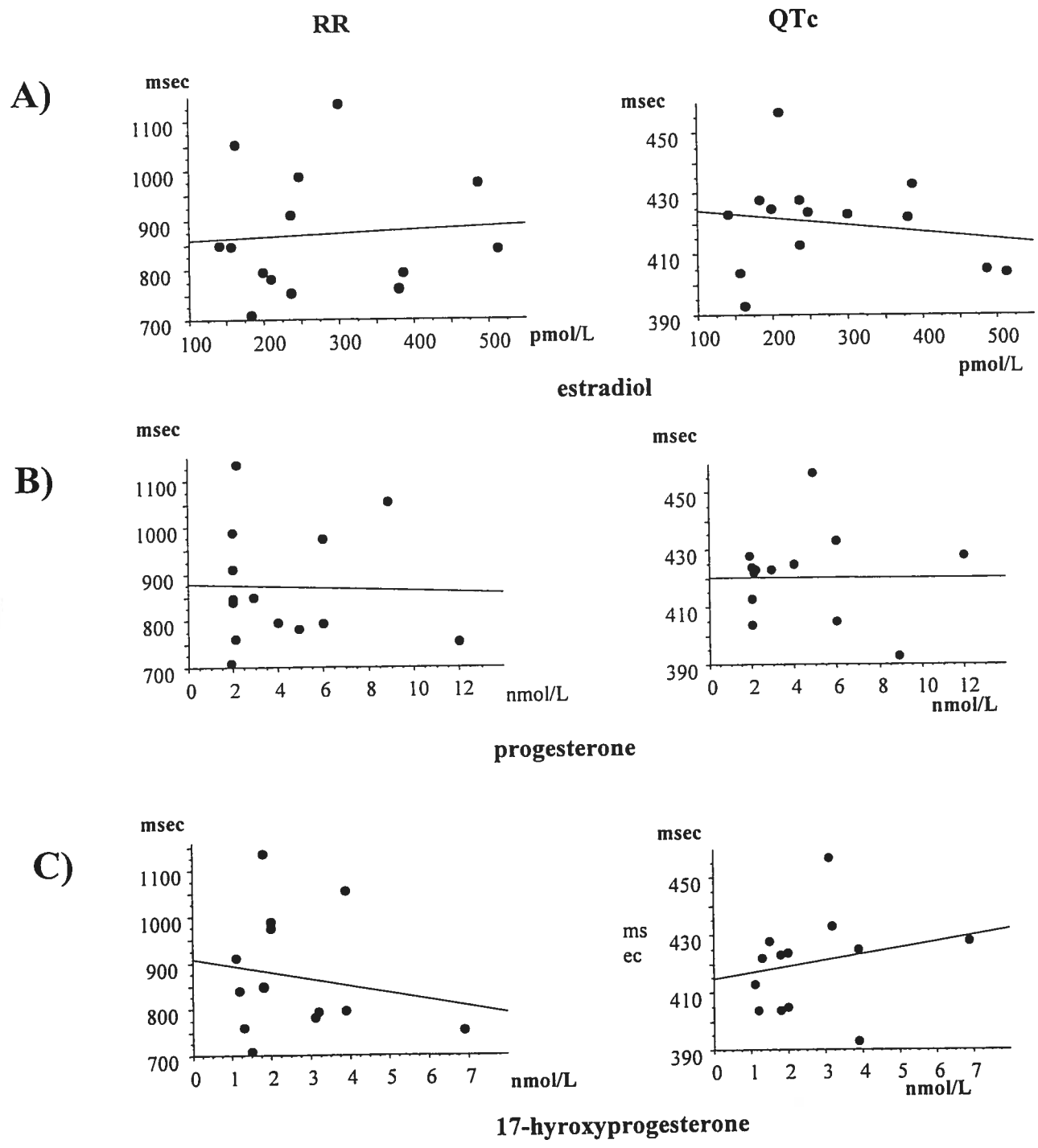


Figure 3



CHAPITRE 5

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Notre recherche avait deux objectifs. Premièrement nous avons vérifié si les changements hormonaux qui surviennent après la ménopause physiologique peuvent influencer le comportement cardiaque (intervalle RR et repolarisation ventriculaire) en réponse aux événements neurophysiologiques qui caractérisent les stades du sommeil lent et paradoxal. Nous avons observé que chez des femmes ménopausées les changements de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire pendant le sommeil étaient comparables à ceux observés chez des femmes pré - ménopausées du même âge. En particulier, les deux groupes de femmes ont présenté la même tendance à la tachycardie lors du SP soit une prolongation du QTc, tel que précédemment observée chez des femmes pré-ménopausées plus jeunes (Lanfranchi et coll., 2002). La première conclusion est donc que le déclin des hormones stéroïdiennes, typique de la ménopause, n'a aucun effet significatif sur le comportement de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire pendant le sommeil chez des femmes ménopausées relativement jeunes (~ 50 ans).

Deuxièmement, nous avons évalué si la dynamique des intervalles RR, QT et QTc pouvait varier suite à une thérapie hormonale chronique avec estrogènes et progestérone. Nous avons observé que l'intervalle RR et sa variabilité, ainsi que les intervalles QT et QTc, étaient semblables pendant le sommeil des femmes sans ou avec traitement hormonal. En particulier ces sujets avaient une augmentation de la fréquence cardiaque pendant le SP que lors du SL, associée à une prolongation du QTc qui était semblable dans les deux conditions. On peut conclure que la réponse du nœud sinusal et de la repolarisation ventriculaire pendant le sommeil ne sont pas affectées par une thérapie combinée avec estrogènes et progestérone.

Les hormones et le rythme cardiaque

La ménopause est accompagnée des plusieurs changements physiologiques impliquant aussi le système nerveux autonome. Il semble y avoir des changements au niveau de l'axe sympathique périphérique (Sahiner et coll., 1998; Matsukawa et coll., 1998), qui sont possiblement attribuables au déclin des taux d'estrogènes (Weitz et coll., 2001; Vongpatanasin et coll., 2001). En effet, l'activité nerveuse sympathique musculaire (*muscle sympathetic nerve drive, MSNA*) est plus élevée après la ménopause (Matsukawa et coll., 1998) et peut être réduite par l'administration aiguë ou chronique d'estrogènes (Weitz et coll., 2001; Vongpatanasin et coll., 2001).

L'effet du déclin des taux d'estrogène et de progestérone, causé par la ménopause, sur la modulation autonome de la fonction cardiaque est moins bien connu. La fréquence cardiaque de base augmente et la variabilité de la fréquence cardiaque diminue après la ménopause chirurgicale (Mercurio et coll., 2000). Les effets de la ménopause physiologique ont été moins bien étudiés, et peuvent être indirectement déduits des études portant sur les effets du remplacement hormonal. En effet, la thérapie de remplacement hormonale avec estrogènes diminuerait ou n'aurait aucun effet sur la fréquence cardiaque (Virtanen et coll., 2000; Farag et coll., 2002). Cependant, la thérapie de remplacement combinée avec estrogènes et progestérone semblerait augmenter ou avoir aucun effet sur la fréquence cardiaque (Christ et coll., 1999; Farag et coll., 2002; Larsen et coll., 1998). Une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (*heart rate variability, HRV*) a été mise en évidence chez les femmes ménopausées comparées à

des femmes pré- ménopausées (Ribeiro et coll., 2001), toutefois cette étude n'a pas tenu compte de l'effet confondant de l'âge. La mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale, fournit des résultats encore plus énigmatiques. Il n'y a pas d'études comparant les composantes spectrales de la variabilité RR chez des femmes post-ménopausées comparées à des femmes pré-ménopausées. Par contre, des études sur l'effet de la thérapie hormonale ont montré que la variabilité de la fréquence cardiaque et ses composantes spectrales peuvent augmenter, diminuer, ou demeurer inchangées avec l'utilisation cette thérapie de remplacement hormonal (Mercuro et coll., 2000; Christ et coll., 1999; Virtanen et coll., 2000). Finalement, le remplacement hormonal avec estrogènes avec ou sans progestérone, n'a aucun effet sur la branche cardio-vagale de la réponse du barorécepteur artériel (Vongpatanasin et coll., 2001; Hunt et coll., 2001).

Nos résultats semblent en accord avec les données démontrant l'absence d'effet des hormones sexuelles combinés (estrogènes + progestérone) sur le contrôle autonome du nœud sinusal au repos. En effet, l'intervalle R-R moyen et sa variabilité (sdRR) pendant l'éveil est semblable chez les femmes post-ménopausées et les femmes pré-ménopausées du même âge. De plus, chez les femmes post-ménopausées, l'intervalle R-R moyen et sa variabilité (sdRR) à l'éveil étaient semblable qu'elles reçoivent ou non une thérapie hormonale.

Il est bien connu que l'intervalle RR augmente pendant le SL et se réduit pendant le SP (Mancia, 1993). Nous avons démontré que la réponse cardiaque pendant le sommeil est préservée chez des femmes ménopausées et ne varie pas quelles reçoivent de l'hormone thérapie ou non. Nos résultats sont limitées aux effets sur la fréquence cardiaque et ne nous permettent pas d'extrapoler les effets sur l'activité nerveuse

sympathique périphérique. L'influence de la ménopause et du remplacement hormonal sur l'activité neurale sympathique périphérique pendant le sommeil demeure pourtant inexplorée.

Les hormones et la repolarisation ventriculaire

Nos données ont démontré aussi que les femmes pré et post-ménopausées possèdent les mêmes caractéristiques de repolarisation ventriculaire, exprimée par les intervalles QT et QTc, à l'éveil et lors du sommeil. De plus, cette variable électrocardiographique n'est pas affecté par la prise chronique d'une thérapie de remplacement hormonal d'estrogènes avec progestérone. Plusieurs études cliniques ont noté que l'intervalle QTc de base n'est pas modifié par le remplacement hormonal avec estrogènes et progestérone après la ménopause (Larsen et coll., 1998; Novinski et coll., 2002; Haseroth et coll., 2000). Également, chez des femmes pré-ménopausées, l'intervalle QTc ne change pas lors des différentes phases du cycle menstruel (Burke et coll., 1997). Nos données étendent les connaissances scientifiques actuelles en démontrant que la dynamique de la repolarisation ventriculaire chez les femme ménopausées, sans ou avec une hormonothérapie, demeure également inchangée pendant le sommeil.

Dans une étude précédente nous avons démontré que chez les hommes sains l'intervalle QT se raccourci pendant le SP, suivant la réduction de l'intervalle RR, indiquant une adaptation rapide du QT (et du processus de repolarisation) aux variations de la fréquence cardiaque. Par contre, chez les femmes nous avons observé qu'une prolongation de l'intervalle QT s'accompagne d'une réduction de l'intervalle RR,

indiquant alors un retard ou une insuffisance des mécanisme d'adaptation aux changements de la fréquence cardiaque. La présente étude demontre pour la première fois que l'augmentation paradoxale de l'intervalle QTc pendant le sommeil chez la femme est un phénomène indépendant de l'état hormonal féminin. Nos résultats semblent être d'accord avec ceux de certaines études cliniques et expérimentales suggérant que les androgènes sont responsables des différences notées entre les sexes au niveau de la repolarisation cardiaque (Bidoggia et coll., 2000; Liu et coll., 1998; Brouillette et coll., 2003). Les androgènes augmentent les courants ioniques sortant de la cellule, et favorisent la repolarisation (Brouillette et coll., 2003). L'absence, ou des bas niveaux d'androgènes circulants chez les femmes pourraient ainsi contribuer à une prolongation de la repolarisation ventriculaire et de l'intervalle QT au repos. On pourrait spéculer aussi que l'absence ou les bas taux d'androgènes pourraient être impliqués dans la réduite capacité d'adaptation de la repolarisation ventriculaire aux changements de la fréquence cardiaque observés pendant le SP chez les femmes pré et post-ménopausées.

Implications Cliniques

Les femmes sont plus à risque de développer une particulière forme d'arythmie ventriculaire maligne, appelée *Torsade de Pointes*, dans certaines conditions prédisposant telles que le syndrome du QT long soit congénital ou acquis (Priori et coll., 2003; Makkar et coll., 1993; Lehmann et coll., 1996). La ménopause ne semble pas réduire le risque de *Torsade de Pointes* dans ces différentes conditions. En fait, les patientes traitées avec l'agent anti-arythmique *L-D-Sotalol*, un médicament qui peut influencer la repolarisation ventriculaire et prolonger l'intervalle QT, ont le même risque de torsade de

pointes indépendantes de leur état hormonal (pré et post-ménopause) (Lehmann et coll., 1996). Nous ne connaissons pas si le remplacement hormonal peut augmenter le risque de développer une *Torsades de Pointe* pendant la ménopause.

Lors de l'étude HERS II (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) (Grady et coll., 2002) il y a eu une augmentation des événements cardiovasculaires, y compris les arythmies malignes non-fatales, au début du traitement dans l'étude. Les mécanismes responsables pour l'augmentation du risque d'arythmies ne sont pas connus, en particulier on ne sait pas si ces arythmies pouvaient être reliées à des changements survenus au niveau de la repolarisation ventriculaire.

Notre étude démontre que la thérapie de remplacement hormonal combiné d'estrogènes et progestérone n'affecte ni la réponse du nœud sinusal, ni la repolarisation ventriculaire au repos et pendant le sommeil, et par conséquent ne devrait pas ajouter un risque arythmique supplémentaire chez la femme saine. La généralisation de cette observation aux femmes à haut risque, en particulier les femmes diabétiques ou atteintes de maladie coronarienne, reste à être démontrée.

Limitations de l'étude

Nos données doivent être interprétées avec prudence à cause des limitations suivantes. Concernant la première étude, une limitation concerne la petite taille d'échantillon examiné, cela relié à la difficulté de trouver des sujets contrôles pré-ménopausées plus vieux que 53 ans et des sujets post-ménopausées plus jeunes que 48 ans, avec une ménopause physiologique. Cependant, l'avantage d'un petit spectre a

permis d'éliminer l'âge comme facteur confondant dans l'étude, ce facteur pouvant affecter d'une façon importante la fonction cardiaque dans différentes conditions (29). Deuxième limite, les niveaux plasmatiques des estrogènes et de la progestérone chez les femmes pré-ménopausées n'étaient pas disponibles, ce qui aurait pu confirmer l'état hormonale pendant le cycle menstruel. Cependant, leur état hormonal étaient vraisemblablement élevé, en considérant qu'elles avaient été évaluées entre les jours 22 et 26 de leur cycle menstruel régulier, et que il n'y avaient pas de raisons cliniques pour suspecter la présence d'une anomalie dans leur état hormonale.

Les limitations communes aux deux articles sont d'ordre méthodologique. Premièrement, nous avons utilisé la formule de Bazett dans la correction de l'intervalle QT pour la fréquence cardiaque. Cette formule peut surestimer la durée du QTc lorsque la fréquence cardiaque est très élevée (Malik et coll., 2002). Toutefois, nous avons récemment démontrée que cette formule donne les mêmes résultats que plusieurs autres formules quand utilisée dans l'évaluation de l'intervalle QT pendant le sommeil stable, où la fréquence cardiaque est généralement en dessous de la limite critique qui peut générer l'erreur (Malik et coll., 2002).

Deuxièmement, nous avons uniquement utilisé seulement l'écart type de l'intervalle RR moyen (sdRR) comme mesure exprimant la variabilité RR. L'utilisation de l'analyse spectrale, sur des segments plus longs que ceux qui nous avons utilisé dans ces études, auraient pu ajouter des informations utiles pour mieux comprendre les influences sympathiques et parasympathiques sur le rythme cardiaque et possiblement la relation entre ces influences et les changement de la repolarisation pendant le sommeil.

Conclusions et directions futures

La dynamique de l'intervalle RR et de la repolarisation ventriculaire pendant le sommeil semblent être préservées chez des femmes relativement jeunes après la ménopause et ne semble pas varier selon la prise ou non d'une thérapie hormonale combinée d'estrogènes et progestérone. Ces résultats devront être confirmés par des études comprenant une plus grande taille d'échantillon. De plus, des recherches futures seront aussi nécessaires pour évaluer si cette réponse est préservée aussi chez des femmes saines post-ménopausées plus âgées et chez des femmes ayant une maladie cardiaque documentée.

CHAPITRE 6

REFERENCES

Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2121-2127.

Avhne S, Vallin H. Influence of herat rtae and inhinbition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65: 1188-1193.

Bazett H. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart* 120; 7: 353-370.

Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinterio R. Sex difference on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000; 140: 678-683.

Brouillette J, Trepanier-Boulay V, Fiset C. Effect of androgen deficiency on mouse ventricular repolarization. *J Physiol* 2003; 546: 403-413.

Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ, et al. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983; 52:55-59.

Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT et al. Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am J Cardiol* 1997; 79: 178-181.

Chist M, Seyffart K, Wehling M. Attenuation of heart rate variability in post-menopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 353: 1939-1940.

Coumel P et Masion-Blanche P. Neuro-mediated repolarization abnormalities. In: Gussak I et Antzelevitch C (Eds). *Cardiac repolarization. Bringing basic and clinical science.* Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003: 329-350.

Dart AM, Du Xiao-Jun, Kingwell BA. Gender, sex, hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovascular Research* 2002; 53 : 678-687.

De Bruyne MC, Hoes AW, Hofman JA, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QTc interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20: 278-84.

Drici MD, Haridasse V, Glazer RI et al. Sex hormones prolong the QT interval and down-regulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94 : 1471-1474.

Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999;22:1067-1071.

Farag NH, Nelesen RA, Parry BL, et al. Autonomic and cardiovascular function in postmenopausal women: The effects of estrogen versus combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 954-61.

Gillis AM. Cardiac Arrhythmias. In: Kreiger, Roth and Dement Eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Third Edition. St Louis, MI: WB Saunders Company; 2000: 1014-1029.

Grady D, Herrington D, Bittner V et al. for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II)*. *JAMA* 2002; 288 :49-57.

Guilleminault C, Pool P, Motta J, et al. A. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1006-1010.

Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, et al. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in post-menopausal women. *Int J Cardiol* 2000; 75 : 161-165.

Hobson JA. Sleep and dreaming. *J Neuroscience* 1990; 10: 371-382.

Hunt BE, Taylor JA, Hamner JW et al. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103 : 2909-2914.

Jackman WM, Szabo B, Friday KJKJ, et al. Ventricular tachyarrhythmias related to early afterdepolarization and triggered firing: relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 1990; 1: 170.

Kostis WJ, Belina JC. Differences in beat-to-beat variability of the QT interval between day and night. *Angiology* 2000; 51(11):905-911.

Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993;73:413-467.

Lanfranchi PA; Shamsuzzaman AS, Ackerman MJ, et al. Sex-Selective QT Prolongation During REM Sleep. *Circulation* 2002; 106: 1488-1492.

Larsen JA, Tung RH, Sadnanda R et al. Effects of hormone replacement therapy on QT interval. *Am J Cardiol* 1998; 82 : 993-5.

Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, et al. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events. A possible effect of sleep states. *Circulation* 1997; 96: 3321-3327.

Lehmann MH, Hady S, Archibald D et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with D,L-sotalol. *Circulation* 1996; 94 : 2535-2541.

Liu XK, Katchman A, Drici MD et al. Gender difference in the cycle length-dependent QT and potassium currents in rabbits. *J Pharmacolo Exp Theer* 1998; 285 : 672-679.

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597..

Matzukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T et al. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol* 198; 275: R1600-1604.

Malik M, Färbom P, Batchvarov V, et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction on the QT interval. *Heart* 2002; 87: 220-228.

Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med.* 1993; 328: 347-349.

Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol* 1998; 275: R1600-1604.

Mercuro G, Podda A, Pizalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85: 787-789.

Merritt JM, Stickgold R, Pace-Schott E, Williams J, Hobson JA. Emotional profiles in the dreams of men and women. *Consciousness and Cognition* 1994; 3: 46-60.

Molnar J, Zhang F, Weiss J, et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 76-83.

Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R et al. Sleep in menopause : differential effects of two forms of hormones replacement therapy. *Menopause* 2001; 8 : 10-16.

Nowinski K, Pripp U, Carlstrom K, et al. Repolarization measures and their relation to sex hormones in post-menopausal women with cardiovascular disease receiving hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 1050-1055.

Pham TV and Rosen MR. Sex, hormones and repolarization. *Cardiov Res* 2002; 53 : 740-751.

Pham TV, Robinson RB, Danilo P, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-Type calcium current. *Cardiov Res* 2003; 53: 752-762.

Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the Long QT syndrome. *New Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874

Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. for the LQTS Investigators. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97 : 451-456.

Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992.

Rechtschaffen A, Kales A (editors). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of humans subjects. BIS/BRI, UCLA, 1968. Los Angeles.

Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescencio JC, Maraes VR, Papa V, Catai AM, Verzola RM, Oliveira L, Silva de Sa MF, Gallo Junior L, Silva E. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34:871-7.

Rodriguez I, Kilborn MJ, Xiao-Ke Liu, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in Women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285: 1322-1326.

Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:1700-7.

Sahiner T , aktan E, Kaleli B, Oguzhanoglu A. The effects of post-menopausal hormone replacement therapy on sympathetic skin response. *Maturitas* 1998; 30: 85-88.

Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The Long QT syndrome. *Am Hear J* 1975; 89: 378-390.

Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the Long-QT Syndrome . Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.

Shouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT prolongaton predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Crculation* 1991; 84: 1516-1523.

Skinner JE. Neurocardiology: how stress produces fatal cardiac arrhythmias. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds. Cardiac Arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.

Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recording. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 1000-1006.

Stramba-Badiale M, Spagnolo D, Bosi G, Schwartz PJ. Are gender differences in QTc present at birth? *AmJ Cardiol* 1995; 75: 1277-1278.

Stumpf W. Steroid hormones and the cardiovascular system: direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco- and mineralcorticoids and soltriol (vitmin D) on central nervous regulatory and peripheral tissues. *Experientia* 1990; 46: 13-25.

Sullivan JM and Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and teh cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87 : 36S-43S., 1996

Trinder J, Kleiman J, Carrington M, et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001; 10(4):253-264.

Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, et al. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91(7):1918-1922.

Verrier RL, Hagestad EL, Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation* 1987; 75: 249-254.

Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep., dreams, and sudden death : the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovascular research* 1996; 31: 181-211.

Verrier RL, Lau TR, Wallooppillai U, et al. Primary vagally mediated decelerations in heart rate during tonic rapid eye movement sleep in cats. *Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp. Physiol)* 1998; 274: R1136-1141.

Verrier RL, Mittleman MA. Sleep-related cardiac risk. In: Kreiger, Roth and Dement Eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Third Edition. St Louis, MI: WB Saunders Company; 2000: 997-1013.

Virtanen I, Polo O, Polo-Kantola P et al. The effect of estrogen replacement therapy on cardiac autonomic regulation. *Maturitas* 2000; 37: 45-51.

Visin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-1633.

Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103 : 2903-2908.

Vrtovec B, Satrc V, Meden-Vrtovec H. The effect of estrogen replacement therapy on ventricular repolarization. Dynamic in healthy postmenopausal women. *Journal of electrocardiology* 2001; 34 : 277-283.

Weitz G, Elam M, Born J, Fehm HL, Dodt C. Postmenopausal estrogen administration suppresses muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 344-348.

ANNEXES

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant : Paola Lanfranchi ([REDACTED])

Programme: Maîtrise (MS) en Sciences Biomédicales

Institution: Faculté de Médecine –Université de Montréal

2. Description des articles

- 1- P.A.Lanfranchi , N.Gosselin , T.Kara , R. Denesle, Petit D, J.Carrier, R. Nadeau, J.Montplaisir. **RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women..**
- 2- P.A.Lanfranchi , N.Gosselin , T.Kara , R. Denesle, Petit D, J.Carrier, R.Nadeau, J Lorrain, J.Montplaisir. **Effects of hormones replacement on RR and QT dynamics during sleep in post menopausal women.**

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

A titre de coauteur des articles identifiés ci-dessous, je suis d'accord pour que Paola Lanfranchi incluse ces articles dans son mémoire de maîtrise qui ont pour titre:

« RR and QT dynamics during sleep in post-menopausal women » and « Effects of hormones replacement on RR and QT dynamics during sleep in post menopausal women ».

« RR and QT/RR dynamic during sleep in post-menopausal women » and « Effects of hormones replacement on RR and QT/RR dynamic during sleep in post menopausal women ».

Nadia Gosselin

Coauteur

[Redacted signature]

signature

Nadia Gosselin 27/08/03

date

Thomas Kara

Coauteur

[Redacted signature]

signature

25/09-2003

date

Régine Denesle

Coauteur

[Redacted signature]

signature

27/08/03

date

Dominique Petit

Coauteur

[Redacted signature]

signature

27/08/2003

date

Julie Carrier

Coauteur

[Redacted signature]

signature

14/09/2003

date

Réginald Nadeau

Coauteur

[Redacted signature]

signature

26.8.03

date

Jacques Lorrain

Coauteur

[Redacted signature]

signature

03-09-25

date

Jacques Montplaisir

Coauteur

[Redacted signature]

signature

27-08-03

date

DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES-CO-AUTEURS.

Le rôle de Paola Lanfranchi dans cette étude a été à la fois de formuler les hypothèses initiales, de procéder à l'analyse et à l'interprétation des résultats, ainsi que de rédiger les articles. N. Gosselin poursuit un programme de PhD en neuropsychologie et a participé à la préparation des données pour les analyses. T. Kara poursuit un programme de recherche en physiologie cardiovasculaire à la Clinic Mayo, Rochester (USA) et il a développé le programme d'analyse automatique de l'ECG. D. Petit et R. Denesle ont fait le suivi des sujets au laboratoire de sommeil (recrutement de sujets, rendez-vous, questionnaires, etc.). J. Carrier a participé à la formulation de l'hypothèse de départ. J. Lorrain est le médecin gynécologue qui a fait le recrutement des sujets, les examens physiques et tests de laboratoires pour l'étude. Jacques Montplaisir et Réginald Nadeau ont agi comme directeur et co-directeur de ce programme de recherche.