

Université de Montréal

**Identification de marqueurs autonomiques chez les patients
hypertendus à risque de fibrillation auriculaire**

Par

Georgeta Ghitoaica Sas

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès Sciences (M.Sc.)

En Sciences Biomédicales

Avril, 2004

© Georgeta Ghitoaica Sas, 2004

Université de Montréal



W

4

U58

2004

v. 134

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.

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Identification de marqueurs autonomiques chez les patients
hypertendus à risque de fibrillation auriculaire**

présenté par :

Georgeta Ghitoaica Sas

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur :	Teresa Kus
Directeur de recherche :	Jacques de Champlain
Codirecteur :	Réginald Nadeau
Membre du jury :	Alain Vinet

Mémoire accepté le :

SOMMAIRE

Généralités. La fibrillation auriculaire (FA) représente une complication fréquente de la cardiopathie hypertensive qui conduit à une mortalité et une morbidité sévère dont témoigne le double risque, embolique et hémodynamique. La FA est le résultat d'interactions complexes d'un substrat arythmogène, des facteurs déclenchants et de modulation, comme par le système nerveux autonome (SNA). Le substrat arythmogène est un ensemble d'anomalies structurales et fonctionnelles incluant le remodelage auriculaire. L'hypertension artérielle essentielle (HTA) est associée aux modifications structurales et fonctionnelles du système cardiovasculaire qui au niveau auriculaire comporte principalement une augmentation de la taille et une dysfonction contractile de l'oreillette gauche. Le SNA exerce un rôle important dans le développement et le maintien de l'hypertension artérielle essentielle et pourra être associé à ce remodelage cardiaque. Le SNA est un régulateur puissant des fonctions électrophysiologiques et joue un rôle prépondérant au niveau auriculaire dans le déclenchement des arythmies auriculaires. L'objectif de cette étude est d'évaluer le tonus et la réactivité du SNA associés à la présence d'une dilatation et d'une dysfonction de l'oreillette gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de FA.

Méthodes : Vingt-deux (22) patients hypertendus type I-II avec une histoire de FA, au moment de l'étude en rythme sinusal et sous traitement antihypertenseur et antiarythmique ont participé dans cette étude. L'évaluation des patients a inclus: la mesure clinique de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (FC), l'échographie cardiaque, l'enregistrement de l'ECG standard et Holter, les prélèvements sanguins. Les patients ont été divisés selon la valeur échocardiographique de la fraction d'éjection (FE) auriculaire gauche dans le groupe avec une fonction contractile de l'oreillette gauche normale ($FE > 45\%$) et le groupe avec une dysfonction contractile de l'oreillette gauche ($FE \leq 45\%$). Le tonus et la réactivité du SNA ont été mesurés au repos en position déclive et en position debout (test de stimulation du SNA) par l'analyse spectrale de l'intervalle RR sur l'enregistrement Holter et par le dosage des catécholamines circulantes (CA). Toutes les variables hémodynamiques, échocardiographiques et d'enregistrement ECG, les CA et la variabilité du rythme

cardiaque des patients hypertendus avec histoire de FA ont été comparés selon la présence échocardiographique de la dysfonction contractile auriculaire gauche.

Résultats : Les deux groupes de patients hypertendus avec une histoire de FA étaient comparables pour l'âge, l'index de poids corporel, l'ancienneté l'HTA et de FA, les caractéristiques biochimiques de base et pour le traitement cardiovasculaire. Le volume indexé de l'oreillette gauche, la masse indexée et la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche des patients, ainsi que la (FC) et le nombre des extrasystoles supraventriculaires sur Holter 24 heures étaient similaires dans les deux groupes de patients. La variabilité de l'intervalle RR et les CA étaient similaires en position décline et en position debout entre les deux groupes de patients. Les patients hypertendus avec FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche avaient une PA diastolique plus élevée et une FC plus basse en position debout, sur l'ECG une onde P négative en dérivation V1 et un intervalle PR plus prolongés. La réactivité du SNA au changement de posture était diminuée pour la composante sympathique (Δ rapport BF/HF) chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire par rapport aux patients avec une fonction normale.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que dans la présence d'une dysfonction contractile auriculaire gauche il y a une augmentation du tonus vagal et une diminution de la réactivité sympathique chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire. Ces observations peuvent soulever l'hypothèse que la dysfonction de l'oreillette gauche peut affecter la modulation du système nerveux autonome. D'autres études plus approfondies seront nécessaires afin de déterminer l'implication de l'oreillette gauche comme substrat arythmogène dans la modulation du système nerveux autonome au cours de l'hypertension artérielle essentielle.

Mots clés : fibrillation auriculaire, hypertension artérielle essentielle, système nerveux autonome, analyse spectrale, intervalle RR, échocardiographie, fraction d'éjection auriculaire gauche, catécholamines, ECG.

TABLES DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	I
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XI
INTRODUCTION.....	1
1.1. Évaluation épidémiologique de l'hypertension artérielle essentielle et de la fibrillation auriculaire	1
1.2. Pathophysiologie de l'hypertension artérielle essentielle	3
1.2.1. Facteurs étiopathogéniques de l'hypertension artérielle essentielle.....	3
1.2.2. Remodelage cardiaque dans l'hypertension artérielle essentielle	5
1.2.2.1. Dimension et fonction ventriculaire gauche.....	5
1.2.2.2. Taille et fonction de l'oreillette gauche.....	7
1.3. Pathophysiologie de la fibrillation auriculaire	10
1.3.1. Mécanismes physiopathologiques de la fibrillation auriculaire	10
1.3.2. Remodelage auriculaire dans la fibrillation auriculaire.....	12
1.4. Bases de l'anatomie et de la modulation du système nerveux autonome.....	16
1.4.1. Système nerveux sympathique	16
1.4.2. Système nerveux parasympathique.....	17
1.4.3. Neurotransmission dans le système nerveux autonome	18
1.5. Évaluation du système nerveux autonome.....	22
1.5.1. Évaluation hémodynamique du SNA	23
1.5.1.1. Évaluation par la fréquence cardiaque	23
1.5.1.2. Évaluation par la pression artérielle	24

1.5.2. Évaluation du système nerveux sympathique par le dosage des catécholamines plasmatiques	24
1.5.3. Évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque par analyse spectrale de l'intervalle RR	26
1.5.3.1. Analyse spectrale de l'intervalle RR	27
1.5.3.2. Test de stimulation par le changement de posture	28
1.5.4. Étude de la variabilité de la fréquence cardiaque dans l'hypertension artérielle essentielle.....	29
1.5.5. Étude de la variabilité de la fréquence cardiaque dans la fibrillation auriculaire	30
1.6. Rationnelles.....	33
1.6.1. Objectif primaire.....	33
1.6.2. Objectifs secondaires	33
MÉTHODE.....	35
2.1. Population	35
2.2. Protocole	36
2.3. Échocardiographie transthoracique et Doppler.....	38
2.4. Biochimie de base	40
2.5. Enregistrement de l'ECG	41
2.5.1. ECG standard à 12 dérivations	41
2.5.2. Enregistrement de l'ECG Holter	43
2.6. Évaluation du système nerveux autonome.....	44
2.6.1. Mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque	44
2.6.2. Analyse spectrale de l'intervalle RR	44
2.6.3. Catécholamines plasmatiques	45
RÉSULTATS.....	47

3.1. Évaluation des modifications structurales et fonctionnelles cardiaques par l'écho et Doppler	47
3.2. Évaluation démographique, clinique et biochimique des patients étudiés	50
3.3. Évaluation cardiaque par l'électrocardiogramme.....	56
3.3.1. ECG standard à 12 dérivations	56
3.3.2. Enregistrements Holter de 1 heure, de 24 heures et effets de l'orthostatisme....	58
3.4. Effets de l'orthostatisme sur les paramètres hémodynamiques	63
3.5. Évaluation du tonus et de la réactivité du système nerveux autonome par la variabilité de la fréquence cardiaque au repos et en réponse à l'orthostatisme	66
3.6. Évaluation du tonus et de la réactivité du système nerveux sympathique par la mesure des catécholamines plasmatiques au repos et en réponse à l'orthostatisme	71
DISCUSSION	75
4.1. Modifications structurales et fonctionnelles cardiaques évaluées par l'échocardiographie et Doppler	75
4.1.1. Fonction contractile auriculaire gauche	75
4.1.2. Dimension de l'oreillette gauche, la masse indexée et la fonction ventriculaire gauche	76
4.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et biochimiques des patients	77
4.3. Modifications ECG associées à la dysfonction contractile de l'oreillette gauche	78
4.4. Modifications autonomiques associées à la dysfonction contractile de l'oreillette gauche.....	80
4.4.1. Paramètres hémodynamiques : pression artérielle et fréquence cardiaque.....	80
4.4.2. Paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	82
4.4.3. Catécholamines plasmatiques	83

4.4.4. Réactivité du système nerveux autonome au changement de posture 84

CONCLUSION.....87

SOURCES DOCUMENTAIRES.....89

ANNEXES..... XIII

REMERCIEMENTS XXIII

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I. Paramètres échocardiographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.48
- Tableau II. Caractéristiques démographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.52
- Tableau III. Bilan biologique de base chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.53
- Tableau IV. Classes de médicaments cardiovasculaires chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche (4A). Doses des médicaments prises par chaque patient (4B).....54
- Tableau V. Paramètres électrocardiographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....57
- Tableau VI. Intervalle RR, en position déclive (R) et en orthostatisme (O), sur l'enregistrement Holter de 1 heure chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.60
- Tableau VII. Paramètres d'enregistrement Holter de 24 heures chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....62
- Tableau VIII. Paramètres cardiovasculaires cliniques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.64
- Tableau IX. Variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale de l'intervalle RR, mesurée en position déclive (R) et en orthostatisme (O)

chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans
dysfonction auriculaire gauche.....67

- Tableau X. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les bandes de haute fréquence (HF), de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....69
- Tableau XI. Valeurs des catécholamines plasmatiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche, en position déclive et après l'orthostatisme.72
- Tableau XII. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les taux de catécholamines plasmatiques entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....73

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Biosynthèse des catécholamines.....	21
Figure 2.	Dégradations enzymatiques des catécholamines.....	21
Figure 3.	Test de stimulation du système nerveux autonome.....	37
Figure 4.	Fonction contractile (4A) et volume indexé (4B) auriculaire gauche dans deux groupes de patients hypertendus avec FA divisés selon une fraction d'éjection auriculaire plus basse ou plus élevée que 45%.....	49
Figure 5.	Masse indexée, l'épaisseur télédiastolique du SIV et de la paroi ventriculaire, ainsi que la fraction d'éjection du VG dans deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....	50
Figure 6.	Paramètres électrocardiographiques (durée de l'onde P en DII et de la partie négative de l'onde P en V1, durée de l'intervalle PR) chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....	58
Figure 7.	Intervalle RR, en position déclive (R) et en orthostatisme (O) sur l'enregistrement Holter de 1 heure dans deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche (7A). Le changement provoqué par l'orthostatisme actif, mesuré par la différence (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos (7B).....	61
Figure 8.	Paramètres cardiovasculaires cliniques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche	65

- Figure 9. Variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale de l'intervalle RR, mesurée en position déclive et en orthostatisme, chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche68
- Figure 10. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les bandes de haute fréquence (HF), de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF entre deux groupes des patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....70
- Figure 11. Valeurs des catécholamines plasmatiques et les changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.....74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- A : adrénaline
Ach : acétylcholine
AcCoA : acétyle coenzyme A
AF : atrial fibrillation
ALT : alanine transaminase
ANS : autonomic nervous system
ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARN : acide ribonucléique
ASE : Société Américaine d'Échocardiographie
AST: aspartate transaminase
ATP: adénosine 5'-triphosphate
A-V : atrioventriculaire
batt. / min : battements par minute
BF : basse fréquence
BF / HF : rapport basse fréquence/haute fréquence
CA : catécholamines
COMT : catéchol-O-méthyltransférase
cm : centimètre
 Δ : delta
DOPA : 3,4 dihydroxyphénylalanine
DP : dérivation périphérique
ECG : électrocardiogramme / electrocardiogram
EF : ejection fraction
FA : fibrillation auriculaire
FE : fraction d'éjection
FC : fréquence cardiaque
g /m² : gramme par mètre carré
h: heure
HF: haute fréquence / high frequency

HCTZ: hydrochlorothiazide
HOMA: homeostasis model assessment
HPLC : high performance liquid chromatography (chromatographie liquide de haute performance)
HTA : hypertension artérielle
HTN : hypertension
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Ito : courant potassique transitoire sortant (transient outward K⁺ current)
ICa-L : courants calciques de type L (L-type Ca²⁺ current)
IV: interventriculaire
kg: kilogramme
LF: low frequency
LF/HF: ratio low frequency/high frequency
m² : mètre carré
MAO : monoamine-oxydase
MAPA : monitoring de la pression artérielle sur 24 heures
ml / m² : millilitre par mètre carré
mm : millimètre
mmHg : millimètre colonne de mercure
mmol / L : micromole par litre
MN : métanéphrine
mU / L : milli unité par litre
ms : milliseconde
mV : millivolt
ml : millilitre
Na : sodium
NA : noradrénaline
NANC : non adrénérique non cholinergique
NMN : normétanéphrine
NPY : neuropeptide Y
NO : nitric oxyde (monoxyde d'azote)

nu : normalized unit (unité normalisée)
NYHA: New York Heart Association
OG: oreillette gauche
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : pression artérielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
pg /ml : picogramme par millilitre
pmol /L : picomole / litre
Q : débit cardiaque
RVPT : résistances vasculaires périphériques totales
Sec : seconde
SNA : système nerveux autonome
TSH : Thyroid Stimulating Hormone (hormone thyroïdienne)
VE : volume d'éjection
VG : ventricule gauche
V1 : dérivation précordiale
VIP : vasoactive intestinal polypeptide (polypeptide intestinal vaso-actif)
VTD : volume télédiastolique
VTS : volume télésystolique

INTRODUCTION

1.1. Évaluation épidémiologique de l'hypertension artérielle essentielle et de la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) et l'hypertension artérielle essentielle (HTA) sont deux affections cardiovasculaires fréquemment associées, surtout observées chez les patients âgés. Ces deux pathologies constituent des facteurs de risque majeurs de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

L'hypertension artérielle systémique est observée dans environ 15% de la population adulte des pays occidentaux. La prévalence de l'HTA pour la population de 18 à 74 ans est de 20.1% selon les données récentes du *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) et 21.1% selon *Canadian Heart Health Surveys* (CHHS). La prévalence augmente avec l'âge pour atteindre plus de 60% des personnes de 65 à 74 ans (1).

L'épidémiologie de la FA est connue, en grande partie, grâce aux études de *Framingham Heart Study* (1-5) et *Cardiovascular Health Study* (6-8). La FA est l'arythmie la plus fréquente, après l'extrasystolie auriculaire. Globalement la prévalence est estimée à 0.5 % de la population générale (4). Aux États-Unis elle est estimée à 2.2 millions de cas (9). La FA est rare chez l'enfant et le sujet jeune, mais sa prévalence augmente rapidement avec l'âge pour devenir exponentielle après 55 ans : la prévalence dans une population non sélectionnée est de 0,1% avant 50 ans et d'environ 10% après 80 ans (4). L'incidence annuelle de la FA est estimée à 19,2 par 1000 personne-années augmentant aussi rapidement avec l'âge (8).

L'incidence de la FA associée à l'hypertension artérielle essentielle tout âge confondu est approximativement de 94 par 1000 personne-années (10). La FA est l'arythmie supraventriculaire soutenue la plus fréquente chez les hypertendus (4).

L'hypertension artérielle essentielle est observée chez 50% des patients avec FA représentant de loin la première cause identifiée (3). Le risque relatif pour le développement de la fibrillation auriculaire dans l'hypertension artérielle est de 1,6 à 1,8 (3). Lorsque l'HTA se complique de l'hypertrophie/dilatation ventriculaire gauche le risque augmente à 3% (3;9;11).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la pression artérielle élevée constitue un facteur de risque majeur et indépendant de mortalité générale (12). La FA est aussi liée à un risque accru de mortalité. Le taux de mortalité générale et de mortalité par maladies cardio-vasculaire est double chez les patients avec FA chronique par rapport aux patients en rythme sinusal (3;9). Chez les patients hypertendus la présence et la complexité des arythmies auriculaires, notamment la FA multiplierait par 5 le risque de mortalité (13).

L'hypertension artérielle permanente endommage les vaisseaux sanguins du rein, du cœur et du cerveau et conduit à une augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (risque multiplié par 9), d'insuffisance cardiaque (risque multiplié par 5), de la maladie coronarienne (risque multiplié par 2,5) et toutes les autres pathologies vasculaires et atteintes organiques (insuffisance rénale, artérite des membres inférieurs, dissection aortique, etc.). Chez les patients avec FA le pronostic est dominé par le risque d'accidents emboliques, principalement cérébraux avec un taux se situant entre 3 et 6 % par an (3;9;11) qui s'accroît avec l'âge (14).

La présence de la FA et de l'hypertension essentielle sont additives pour le risque de thrombembolie et d'accident vasculaire cérébral (15). Il existe de plus un risque d'altération hémodynamique chez les patients hypertendus avec FA : un passage en fibrillation, en réduisant d'environ 30% le débit cardiaque, peut constituer un des principaux facteurs déclenchant l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde non mortel ou l'angor (13).

1.2. Pathophysiologie de l'hypertension artérielle essentielle

Selon les recommandations de la Société canadienne d'hypertension (2001), l'hypertension artérielle chez le non diabétique, sans insuffisance rénale, ni protéinurie supérieure à 1 g/jour est définie par une tension artérielle égale ou supérieure à 140/90mmHg, établie lors d'une à cinq visites, avec une moyenne de deux lectures par visite, sur une période de six mois (16).

L'hypertension artérielle essentielle est définie comme l'hypertension systémique pour laquelle l'étiologie n'est pas précisément identifiée et représente plus de 95% des cas. L'hypertension secondaire, par contre, est une hypertension dont la cause est connue et représente moins de 5% de toutes les hypertensions artérielles systémiques (17).

1.2.1. Facteurs étiopathogéniques de l'hypertension artérielle essentielle

La pression artérielle (PA) est déterminée par plusieurs facteurs, qui peuvent être exprimés par une relation hémodynamique entre le débit cardiaque (Q) et les résistances vasculaires périphériques totales (RVPT) : $PA = Q \times RVPT$. Le débit cardiaque est lié à des paramètres cardiaques (fréquence cardiaque, contractilité) et un paramètre extracardiaque, la volémie. Le débit peut être défini comme le produit de la fréquence cardiaque (FC) et du volume d'éjection (VE) : $Q = FC \times VE$. La fréquence cardiaque est déterminée par le rythme intrinsèque du nœud sino-auriculaire, elle est sous l'influence des nombreux facteurs tels que: l'environnement, la posture, les médicaments, etc. La FC dépend essentiellement de la modulation du système nerveux sympathique et parasympathique (18). Le volume d'éjection représente le volume du sang éjecté par le ventricule gauche avec chaque contraction et est exprimé par la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS) du ventricule gauche: $VE = VTD - VTS$. Le VE est déterminé par la volémie et dépend de la précharge, la post-charge et la contractilité (19). Les résistances vasculaires périphériques totales représentent la résistance vasculaire globale au niveau des petites artères et artéoles et sont contrôlées principalement par les réflexes cardio-vasculaires.

Toute variation quantitative de l'un des éléments de l'équation s'accompagne de l'activation de contre-régulations rénales, endocriniennes, neurologiques et cardiovasculaires (19). Parce que l'anomalie constante est représentée par l'augmentation des résistances artérielles systémiques, l'hypertension artérielle peut être considérée comme une anomalie du contrôle vasomoteur et/ou du volume circulant représentée par un déséquilibre entre un excès de volume circulant et/ou une vasoconstriction anormale (19).

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle, mais aucune théorie ne permet d'identifier une cause unique. Selon la théorie multifactorielle, l'élévation prolongée de la pression artérielle est due à l'association de ces multiples facteurs : facteurs liés à l'individu, à l'environnement et au mode de vie (20). L'hérédité prédispose également à l'HTA, mais les mécanismes exacts sont mal connus. Les facteurs environnementaux (e.g. sodium de l'alimentation, le stress) ne semblent intervenir que chez les individus prédisposés génétiquement (17).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer la survenue d'une HTA essentielle (21). L'hypothèse cardiogénique peut être expliquée par la situation observée chez certains hypertendus légers jeunes avec un débit cardiaque augmenté et une résistance périphérique normale, mais trop élevée compte tenu de l'augmentation du débit cardiaque. L'hypothèse neurogénique implique l'existence d'une hyperactivité des centres presseurs qui déclenchent une hypertension artérielle par le biais du système sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'hypothèse rénale implique un défaut d'excrétion sodée et une hyperactivation du système rénine-angiotensine. Une autre hypothèse invoque la possibilité d'un déficit en facteurs hypotenseurs tels que : facteur natriurétique atrial, prostacyclines, kallikréine, monoxyde d'azote (NO).

En conclusion, les patients avec l'hypertension artérielle essentielle présentent des changements de nombreux facteurs de la régulation de la pression sanguine : le contrôle neurohormonal (par des réflexes nerveux des barorécepteurs, nœud sinusal et les catécholamines circulantes), ainsi que la régulation du volume sanguin (par la fonction

rénale, le système rénine-angiotensine-aldostérone, certaines hormones, e.g. vasopressine) et le contrôle vasculaire local (l'endothélium, le transport ionique).

1.2.2. Remodelage cardiaque dans l'hypertension artérielle essentielle

L'hypertension artérielle essentielle est associée à des modifications structurales et fonctionnelles du système cardiovasculaire. Le remodelage au niveau vasculaire est associé à une augmentation de l'épaisseur des parois artérielles avec une diminution de leur distensibilité (22). Le remodelage cardiaque comporte principalement au niveau ventriculaire une augmentation de l'épaisseur des parois et/ou du diamètre du ventricule gauche et une altération de la fonction diastolique/systolique ventriculaire. Au niveau auriculaire une augmentation de la taille et une altération de la fonction contractile de l'oreillette gauche sont observées (23).

1.2.2.1. Dimension et fonction ventriculaire gauche

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est une complication fréquente au cours de l'hypertension artérielle, caractérisée par une augmentation de l'épaisseur qui implique l'augmentation de la masse des myocytes cardiaques, mais également des fibroblastes, de la musculature vasculaire lisse, des fibrilles de collagène et de la matrice extracellulaire. L'hypertrophie du myocarde peut être considérée comme un processus adaptatif, compensatoire à la surcharge hyperbare de l'hypertension (24). Les mécanismes de l'hypertrophie ventriculaire gauche sont complexes et pas complètement élucidés; parmi les facteurs impliqués se retrouvent : le niveau de la pression artérielle et les contraintes pariétales, les facteurs neurohormonaux (catécholamines, l'angiotensine II, endothéline) et le métabolisme énergétique du myocarde (25). Au cours de la cardiopathie hypertensive, l'hypertrophie ventriculaire gauche peut aggraver une pathologie coronarienne par des altérations structurelles, l'hypertrophie des myocytes, ainsi que par la fibrose interstitielle et périvasculaire qui sont associées à une ischémie myocardique par l'augmentation de la demande d'oxygène du myocarde et la réduction de la réserve coronaire. L'HVG au cours de l'HTA favorise aussi l'insuffisance cardiaque (par l'augmentation de la rigidité ventriculaire, l'altération de la relaxation et

de la compliance ventriculaire gauche (26). Il est aussi bien connu que l'hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle favorise la survenue d'arythmies auriculaires et ventriculaires (27).

Dans la littérature on trouve des résultats contradictoires concernant la fréquence des arythmies auriculaires (extrasystoles supraventriculaires, tachycardie atriale paroxystique, flutter ou fibrillation auriculaire) liée à l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus. D'une part les études montrent une augmentation significative du nombre d'extrasystoles auriculaires (considérées comme facteurs prédisposant à la fibrillation auriculaire) en présence d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique (28) ou échocardiographique (29) et d'autre part il y a des études qui ne retrouvent pas de corrélation entre la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (qu'elle soit électrique ou échocardiographique) et les troubles du rythme auriculaire dans l'hypertension artérielle (30;30;31). Cependant Hennersdorf et coll. ont montré que la prévalence de la FA paroxystique est plus grande (39%) chez les patients hypertendus avec l'hypertrophie VG (31). Dans l'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle augmente, le volume d'éjection tend à diminuer car le ventricule a plus de difficulté à éjecter le sang contre une charge plus élevée. Un ventricule hypertrophié, avec une compliance diminuée, a une résistance au remplissage augmentée, ce qui peut conduire à un dysfonctionnement diastolique même lorsque la fonction systolique est maintenue.

La dysfonction diastolique du ventricule gauche est un syndrome caractérisé par un remplissage ventriculaire anormal. Les anomalies de la fonction diastolique sont généralement classifiées comme étant secondaires à une relaxation anormale ou à une compliance anormale. La dysfonction diastolique est fréquemment le résultat d'une combinaison de facteurs tels que : l'âge avancé, l'hypertrophie ventriculaire gauche et la perfusion coronarienne inadéquate. L'échocardiographie bidimensionnelle avec Doppler est l'outil le plus utile dans l'évaluation détaillée de la fonction diastolique (32). La dysfonction diastolique est fréquemment présente chez les patients avec hypertension artérielle (33). Chez le patient hypertendu présentant une hypertrophie du myocarde, on observe tout d'abord l'apparition d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche, caractérisée par une augmentation de la rigidité du myocarde suite à un ralentissement

de la relaxation et à une fibrose. Dans les stades avancés, une dysfonction systolique, avec diminution de la fraction d'éjection, peut être associée à la dysfonction diastolique (34). Toutefois il y a des études qui montrent la présence d'une dysfonction diastolique ventriculaire précocement dans l'évolution de l'hypertension artérielle (35).

Plusieurs études ont rapporté des anomalies de la fonction diastolique chez les patients hypertendus avant le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche (35-37). Quelques études ont exploré la valeur pronostique de la dysfonction diastolique et ont trouvé une importante valeur prédictive pour la morbidité cardiaque chez les patients hypertendus (33;38). L'étude de Tsang et coll. (39) a démontré que la présence de la dysfonction diastolique est associée à un risque élevé de fibrillation auriculaire chez les patients avec une pathologie cardiaque non valvulaire (incluant l'hypertension artérielle). Les résultats de plusieurs études montrent que l'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche peut être à l'origine de l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche chez les hypertendus (10;40). L'apparition de la FA paroxystique chez les hypertendus a été associée à la dilatation de l'oreillette gauche et à l'altération de la contractilité auriculaire, reliées à l'hypertrophie ventriculaire gauche et au dysfonctionnement diastolique ventriculaire gauche (41). Par conséquent, les troubles du remplissage qui peuvent précéder échocardiographiquement l'hypertrophie ventriculaire gauche chez l'hypertendu peuvent être à l'origine de la dilatation et de l'altération de la fonction contractile de l'oreillette gauche nécessaires au maintien de la contribution auriculaire au remplissage ventriculaire (42).

1.2.2.2. Taille et fonction de l'oreillette gauche

De façon schématique la fonction hémodynamique de l'oreillette gauche comporte trois composantes : un rôle du réservoir (de stockage du sang) pendant la systole ventriculaire, un rôle du transport (le passage du sang de veines pulmonaires vers le ventricule gauche) pendant la diastole précoce et une fonction de pompe (qui augmente et termine le remplissage passif du ventricule gauche) pendant la systole auriculaire (43). Les altérations de la relaxation et de la compliance ventriculaire gauche augmentent le travail de vidange de l'oreillette dans le ventricule, entraînant une augmentation de la tension pariétale auriculaire et l'apparition d'altérations structurelles (44).

Ainsi l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche pourra être le résultat de l'augmentation des pressions de remplissage (45) et de l'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche. Plusieurs études considèrent la taille de l'oreillette gauche comme un indice de la fonction diastolique du ventricule gauche chez le patient hypertendu (23;46).

Les mécanismes physiopathologiques de ce remodelage auriculaire au cours de l'HTA ne sont pas complètement élucidés. Il a été suggéré que l'hypertrophie ventriculaire gauche, par l'augmentation de la rigidité ventriculaire (26;47) pourrait être à l'origine du trouble de relaxation diastolique et de l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche (23;40). D'autres études suggèrent que la taille de l'oreillette gauche peut augmenter précocement au cours de l'HTA même avant de l'apparition de l'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'arythmie auriculaire (46;48). Les mécanismes responsables restent peu connus (49). Il est possible que la dilatation de l'oreillette gauche précède le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche ou que l'échocardiographie soit une méthode plus sensible à détecter la dilatation auriculaire (10;49).

La taille de l'oreillette gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire est plus grande que chez les patients hypertendus sans histoire de fibrillation auriculaire (40). La taille de l'oreillette gauche est un facteur important dans le développement de la fibrillation auriculaire au cours de l'HTA. La dilatation de l'oreillette gauche favorise le déclenchement de la FA et est également une conséquence de cette arythmie (50). Le maintien de la FA contribue à dilater la cavité auriculaire gauche et à pérenniser l'arythmie, alors que le maintien du rythme sinusal peut prévenir la dilatation de l'oreillette gauche (50;51).

Le remodelage au niveau auriculaire comporte aussi des changements fonctionnels, notamment l'altération de la fonction contractile auriculaire gauche. La fonction contractile ou systolique auriculaire gauche peut être estimée par l'échocardiographie Doppler en mesurant la force d'éjection auriculaire gauche. Pendant la systole auriculaire la force exercée par l'oreillette gauche pour accélérer le passage du sang dans le ventricule gauche contribue au remplissage ventriculaire (42). Les troubles du

remplissage peuvent être à l'origine de la dilatation et de l'altération fonctionnelle de l'oreillette gauche qui sont nécessaires au maintien de la contribution auriculaire au remplissage ventriculaire. De nombreux travaux ont étudié la fonction systolique auriculaire gauche des hypertendus. Certaines études ont utilisé la fraction d'éjection de l'oreillette gauche pour évaluer cette fonction (47;52). Chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire la fonction contractile auriculaire gauche est réduite par rapport aux patients hypertendus sans histoire de fibrillation auriculaire (49;53). Plusieurs études ont trouvé que l'altération de la fonction contractile auriculaire gauche est associée au risque de fibrillation auriculaire (54). Les travaux de Pozzoli et coll. (55) ont rapporté que la diminution de la fonction systolique de l'oreillette gauche a une valeur prédictive pour le développement de la fibrillation auriculaire chez les patients avec insuffisance cardiaque et l'étude de Ciaroni et coll. (53) a montré qu'une réduction de la fonction contractile auriculaire gauche est un facteur prédictif pour la fibrillation auriculaire chez les hypertendus.

En conclusion l'hypertension artérielle peut causer des modifications structurales et fonctionnelles cardiaques, tant au niveau auriculaire que ventriculaire, qui prédisposent à la fibrillation auriculaire. Ce remodelage cardiaque comporte principalement une augmentation de l'épaisseur des parois, du diamètre et une diminution de la fonction diastolique ventriculaire gauche, une augmentation de la taille de l'oreillette gauche et une altération de la fonction contractile de l'oreillette gauche.

1.3. Pathophysiologie de la fibrillation auriculaire

La FA est caractérisée par une activité électrique anarchique et désynchronisée (56) où il n'existe plus de contraction coordonnée des oreillettes. Elle s'accompagne d'une perte de l'effet mécanique de la systole auriculaire car les contractions des oreillettes sont fragmentaires, sans efficacité hémodynamique. Le rythme auriculaire est irrégulier, de haute fréquence et filtré dans le nœud auriculo-ventriculaire. La fréquence ventriculaire dépend de la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire (ou de l'existence d'une voie accessoire) et des phénomènes de conduction cachée (11;53). L'aspect électrocardiographique montre l'absence d'ondes P, remplacées par des oscillations permanentes de la ligne isoélectrique (fréquence supérieure à 400 par minute) variables par leur amplitude et leur morphologie et la présence de complexes ventriculaires non équidistants (56).

La FA n'est pas une entité pathologique homogène. Les épisodes varient par leur présentation clinique (survenant en présence ou non d'une cardiopathie, avec ou sans symptômes), par leur durée, leur fréquence de survenue, leur tolérance fonctionnelle et la réponse hétérogène au traitement antiarythmique, ce qui a conduit, dans la littérature, aux nombreuses classifications de la FA (9;11).

1.3.1. Mécanismes physiopathologiques de la fibrillation auriculaire

Les mécanismes physiopathologiques de la FA ne sont que partiellement expliqués. Les travaux principalement expérimentaux (57-59) ont montré que les mécanismes sont complexes, multiples et souvent intriqués, présentement regroupés dans certains concepts (9;11;60).

La réentrée est une anomalie de la propagation de l'onde d'activation cardiaque créant un mouvement circulaire anormal où l'impulsion électrique réactive une zone myocardique déjà activée. Le phénomène de réentrée nécessite la présence d'un bloc de conduction unidirectionnel anatomique ou d'un obstacle fonctionnel (61).

L'hypothèse de multiples microcircuits appelés ondelettes (ou «vaguelettes») est la théorie la plus classique basée sur des travaux de modélisation pour expliquer le mécanisme de la FA. Dans ce cas, la FA est secondaire à la présence simultanée d'ondelettes et nécessite absolument la présence d'une hétérogénéité de la repolarisation atriale (61). Moe et coll. (59;62) ont utilisé un modèle informatique pour montrer les multiples circuits de réentrée fonctionnels auriculaires. Allesie et coll. (63) ont vérifié cette hypothèse sur un modèle animal et ont montré la nécessité d'avoir simultanément plusieurs microcircuits de réentrée (un nombre critique d'au moins 3-6 ondelettes à la surface auriculaire) pour la stabilité de l'arythmie. Ce mécanisme a aussi été observé partiellement chez l'homme (64). Des travaux essentiellement expérimentaux (65) ont montré que la FA, au moins dans certains cas, peut être aussi secondaire à une microréentrée (un microcircuit de type spirale, de topographie stable, localisée en général dans la partie postérieure de l'oreillette gauche) responsable d'une d'activation hétérogène et de très haute fréquence (conduction fibrillatoire) du tissu atrial. Parmi les mécanismes responsables de la FA il y a aussi le concept de ``motherwave`` basé sur la présence d'une seule onde spirale de taille importante et mobile qui pourrait être responsable d'une activité électrique rapide et irrégulière (65;66).

Les foyers ectopiques représentent des sources électriques, autres que le nœud sinusal, responsables d'une activation cardiaque: soit d'un rythme d'échappement (avec des caractéristiques de fréquence dépendant de la source: oreillette, nœud auriculo-ventriculaire, ventricule), soit d'un rythme ectopique accéléré (61). L'automatisme est la capacité d'un tissu myocardique à produire spontanément une activité électrique et à provoquer un potentiel d'action. L'automatisme anormal peut provoquer des extrasystoles isolées ou une véritable tachycardie (61). Tout d'abord, la FA a été considérée comme le résultat d'un déclenchement focal: soit d'une source électrique focale, soit d'une extrasystole auriculaire, isolée ou en salve, qui peut jouer le rôle déclenchant sur un substrat arythmogène favorable. Ultérieurement la théorie de la fibrillation d'origine focale a été remplacée par celle des multiples ondelettes jusqu'aux travaux de Haïssaguerre et coll. (67) qui ont montré le rôle important de cellules données d'automaticité au niveau de veines pulmonaires dans le déclenchement de certains cas de FA. La plupart (90%) des extrasystoles auriculaires responsables de l'apparition de la

fibrillation paroxystique proviennent de tissu de l'oreillette gauche localisé dans la région des veines pulmonaires, qui semble avoir la même origine embryonnaire que le nœud sinusal et qui possède un potentiel d'automaticité (58). L'implication thérapeutique est directe, car chez les patients avec une FA focale déclenchée par ectopie, l'élimination du foyer déclenchant par l'ablation par cathéter de radiofréquence (courant alternatif de 300 à 3000 kHz véhiculé au niveau du cœur par l'intermédiaire d'électrodes et qui agit principalement par un effet thermique cautérisant) est une stratégie de traitement efficace de longue durée (58;67). Dans la genèse de certains cas de FA, d'autres foyers automatiques ont été identifiés, comme le ligament de Marshall (un récessus embryonnaire situé dans une région proche des veines pulmonaires supérieures), des foyers situés dans la veine cave supérieure ou la crista terminalis (61).

En conclusion, la FA est déclenchée par un mécanisme utilisant de multiples circuits de microréentrée. Il est cependant possible, dans certains cas qu'un automatisme anormal soit à l'origine de la FA (58).

1.3.2. Remodelage auriculaire dans la fibrillation auriculaire

Le remodelage auriculaire représente les modifications fonctionnelles et structurelles du tissu auriculaire induit par l'arythmie et qui favorisent sa pérennisation (68). De façon schématique plusieurs étapes de remodelage ont été décrites (69). Le remodelage à court terme (secondes, minutes) est d'ordre métabolique avec le changement des concentrations ioniques et le retentissement sur la cinétique d'activation et d'inactivation des canaux ioniques. Le remodelage à moyen terme (heures, jours) est d'ordre électrique avec l'altération de l'expression des gènes des canaux ioniques, notamment du canal calcique L. Le remodelage à long terme (semaines) est d'ordre mécanique-contractile constitué par des modifications structurales réversibles et le remodelage à très long terme (mois, années) est d'ordre anatomique avec une fibrose et une dégénérescence cellulaire irréversible.

Le remodelage électrique avec ses modifications électrophysiologiques (désadaptation de la durée des périodes réfractaires à la fréquence) chez les patients avec FA a été décrit

par Attuell et coll. (70) sans déterminer si ces modifications sont préexistantes ou secondaires à l'arythmie. Dans une étude expérimentale, Wijffels et coll. (71) ont induit, grâce à un stimulateur, des épisodes de FA chez la chèvre et ont démontré que plus la FA est prolongée, plus les périodes réfractaires se raccourcissent et donc plus l'oreillette devient vulnérable. Ces travaux ont montré un auto-entretien de la FA par elle-même, résumée par la formule *atrial fibrillation begets atrial fibrillation* (la fibrillation auriculaire «engendre» la fibrillation auriculaire) (58). Plusieurs études (72-74) ont montré l'existence d'un remodelage électrophysiologique auriculaire induit par la FA chez l'homme. Ce remodelage survient dans tous les épisodes de FA quel que soit le mécanisme sous-jacent ou le substrat arythmogène initial (69). Une autre caractéristique importante de ce remodelage dans les phases initiales du processus est la réversibilité après l'arrêt de la FA (61).

Les modifications électrophysiologiques constatés en étudiant les caractéristiques du potentiel d'action de cellules provenant des patients en FA sont : un raccourcissement des périodes réfractaires (72), une réduction de la vitesse de conduction, une désadaptation des périodes réfractaires à la fréquence et une dispersion des périodes réfractaires plus élevée (57;75). La longueur d'onde de propagation d'influx est définie par le produit de la vitesse de conduction et de la durée de périodes réfractaires (58). La taille du circuit de réentrée dépend de sa longueur d'onde. La probabilité que plusieurs circuits coexistent est plus élevée quand ces circuits sont de petite taille (76). Plus les périodes réfractaires sont courtes et la vitesse de conduction est diminuée, plus la longueur d'onde sera courte et plus le risque qu'un circuit de réentrée puisse se boucler dans l'oreillette sera important pour l'entretien de l'arythmie (61). Les périodes réfractaires diminuent progressivement et perdent leur adaptation à la fréquence avec un raccourcissement moins marqué aux cycles courts (68). L'absence d'adaptation régionale du changement des périodes réfractaires au changement de la FC peut produire une grande dispersion des périodes réfractaires dans le tissu auriculaire susceptible de produire une FA (70). L'inhomogénéité spatiale de ces anomalies, notamment la dispersion des périodes réfractaires peut favoriser la survenue d'un bloc unidirectionnel fonctionnel, première étape de la formation d'un circuit de réentrée (57;75). Ainsi, les valeurs des périodes réfractaires en FA sont plus courtes, plus dispersées et surtout

s'adaptent mal à la fréquence. Toutes ces anomalies des périodes réfractaires, combinée à la conduction intra-auriculaire prolongée (75;77) augmentent fortement la probabilité de formation de circuits de microréentrée.

Les échantillons auriculaires prélevés lors d'interventions chirurgicales ont permis l'étude des altérations membranaires (ioniques et intercellulaires) qui peuvent être responsable de ces modifications électrophysiologiques du remodelage (61). L'étude des courants et des protéines membranaires ont pu démontrer les modifications des canaux ioniques (75). Les modifications observées sont: une diminution des courants potassiques, principalement le courant transitoire sortant Ito (78), ainsi qu'une baisse majeure des courants calciques I_{Ca-L} (79), associée à une réduction des taux d'ARN messenger des canaux calciques de type L, mais uniquement chez les patients avec une fibrillation permanente de plus de 3 mois (80). Il semble que dans cette situation les courants sodiques sont peu ou pas modifiés (81), alors que les protéines impliquées dans le cycle du calcium (phospholamban, récepteur à la ryanodine, calcium ATP-ase du réticulum sarcoplasmique, échangeur sodium-calcium) ne sont pas modifiées (75).

Le remodelage contractile représente l'ensemble des modifications structurales réversibles qui peuvent durer plusieurs semaines à plusieurs mois, induites par la FA prolongée et il est considéré comme un processus adaptatif des myocytes auriculaires à la demande métabolique élevée due à l'activation rapide (82). Des modifications profondes de la structure des oreillettes ont été observées dans les modèles expérimentaux de FA (83;84), comme une augmentation de la taille des noyaux cellulaires, une augmentation de la taille et du nombre de mitochondries, une altération de l'appareil contractile avec fragmentation du réticulum sarcoplasmique, une accumulation de glycogène traduisant des modifications métaboliques sévères et une dispersion de la chromatine nucléaire. Les modifications structurales observées sur ces modèles animaux (84) sont comparables à celles observées dans le myocarde hibernant chez l'humain (68). Le myocarde hibernant (sidération mécanique) a été particulièrement bien étudié par l'échographie transcesophagienne en calculant des indices de vitesse de flux ou des mesures de diamètres ou de surfaces (fraction d'éjection) (85-87). Après la cardioversion d'une FA une altération de la fonction

contractile a été observée après le retour en rythme sinusal et la récupération de la fonction contractile auriculaire est directement liée à la durée de la FA réduite (plus la FA était prolongée, plus longtemps la fonction contractile auriculaire restait diminuée) (86). L'altération de la fonction contractile pourrait être expliquée par la perte de matériel contractile et la récupération de cette fonction serait probablement due au temps nécessaire à la synthèse d'un appareil contractile fonctionnel (82). Il semble que le type de conversion, médicamenteuse ou électrique n'influence pas l'importance de cette sidération auriculaire (88).

Il n'est pas certain que le remodelage électrophysiologique induit le remodelage contractile, bien qu'il le précède. Les deux altérations pourraient être des processus adaptatifs en réponse à une cause commune (surcharge calcique intracellulaire due à la tachycardie) (82). Les anomalies structurales observées chez les sujets en FA peuvent être, comme les anomalies électrophysiologiques, la conséquence de l'arythmie ou bien, elles peuvent être liées à une pathologie préexistante (82). La place du remodelage chez l'homme par rapport aux modifications structurales préexistantes qui peuvent jouer aussi un rôle essentiel n'est pas encore clairement établie (89). Il est possible que le remodelage soit prédominant pour le maintien de l'arythmie quand il n'y a pas de cardiopathie sous-jacente alors que son rôle serait plus limité en cas d'atteinte cardiaque préexistante avec des modifications structurelles marquées du tissu auriculaire (82;90)

Tout cet ensemble d'anomalies structurales (remodelage contractile et anatomique) et électrophysiologiques représente le substrat arythmogène de la FA qui favorisent la survenue de réentrées. Dans ce concept de substrat arythmogène se retrouve la notion de masse critique de l'oreillette gauche, bien connue cliniquement comme dilatation auriculaire qui peut être facilement recherchée par échocardiographie. La notion de masse critique totale de l'oreillette gauche décrit le fait que plus une oreillette est volumineuse, plus le risque de formation de circuits de microréentrée à l'intérieur de cette oreillette est important (58;82). Il a aussi été démontré que les structures anatomiques des oreillettes gauche et droite (particulièrement complexes avec de nombreux orifices - sinus coronaire, veines caves, veines pulmonaires, de trabéculation

de muscles pectinés, la crista terminalis et le faisceau de Bachmann) peuvent favoriser la survenue de réentrées et influencer la dynamique des ondes de réentrée (91;92).

1.4. Bases de l'anatomie et de la modulation du système nerveux autonome

La structure du système nerveux autonome peut être divisée hiérarchiquement en ce qui concerne l'axe neuro-cardiaque en trois niveaux principaux: le système nerveux central incluant le tronc cérébral et la moelle épinière (les neurones cérébro-spinaux), le système nerveux extracardiaque intra-thoracique et le système nerveux cardiaque intrinsèque (93).

1.4.1. Système nerveux sympathique

Les axones préganglionnaires sympathiques qui émergent des neurones préganglionnaires situés dans les segments thoraciques supérieurs (T1-T5) de la moelle épinière, passent au travers par rameaux communicants blancs et entrent dans les ganglions du tronc sympathiques où ils synapsent avec les neurones postganglionnaires. Ces neurones postganglionnaires sympathiques efférents sont localisés dans les ganglions paravertébraux thoraciques, mais également dans les ganglions cervicaux supérieurs, cervical moyen et cervico-thoracique (aussi appelé ganglion stellaire), les ganglions médiastinaux et les ganglions cardiaques intrinsèques (94;95). Les ganglions cardiaques intrinsèques constituent le tronc commun impliqué dans la régulation cardiaque et sont composés de neurones afférents, de neurones du circuit local et de neurones post-ganglionnaires efférents parasympathiques et sympathiques. Chez l'humain dix plexus ganglionnaires, cinq dans l'oreillette et cinq dans le ventricule ont été identifiés (94).

Schématiquement la stimulation sympathique augmente la libération locale de la noradrénaline qui provoque une réponse endogène via l'activation des récepteurs α_1 et β -adrénergiques. La stimulation sympathique a des effets chronotropes positifs sur les cellules du nœud sinusal, accélère la vitesse de conduction à travers le nœud A-V et augmente la contractilité du myocarde. Sur le plan électrophysiologique la stimulation des nerfs sympathiques diminue la période réfractaire effective (96), provoque une

diminution de la durée du potentiel d'action et une augmentation de l'automaticité (97). Sur le plan hémodynamique l'activation alpha (α_1) entraîne une vasoconstriction, et l'activation bêta induit une vasodilatation (β_2) et une augmentation de la force de contraction myocardique (β_1).

1.4.2. Système nerveux parasympathique

Les fibres préganglionnaires parasympathiques d'origine crânienne sont situées dans les nerfs vagues. Les deux nerfs vagues fournissent et contribuent au plexus cardiaque. Les axones préganglionnaires émergent principalement des noyaux moteurs et ambigus du bulbe rachidien (la localisation exacte des neurones vagues chez l'humain n'a pas encore été établie) et se terminent en faisant synapse dans des ganglions intracardiaques (ganglions terminaux) qui sont localisés très près des structures qu'ils innervent (98). Les neurones postganglionnaires parasympathiques dans chaque plexus ganglionnaire cardiaque intrinsèque innervent les tissus du cœur (99). Ces neurofibres autonomes alimentent toute la musculature cardiaque, les artères coronaires et innervent surtout les nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire. Les neurones situés dans les ganglions auriculaires innervent les tissus de l'oreillette et ceux des ganglions ventriculaires innervent les tissus du ventricule (95). La stimulation du système parasympathique provoque une libération de l'acétylcholine (Ach) qui se lie aux récepteurs cholinergiques muscariniques (M_2) et diminue l'activité du nœud sinusal, prolonge le temps de conduction à travers le nœud A-V et affaiblit la contraction du myocarde, surtout auriculaire (100). La stimulation vagale diminue la durée du potentiel d'action des myocytes auriculaires, raccourcit la période réfractaire auriculaire et diminue la contractilité de l'oreillette (101).

Par conséquent, il existe une interaction entre le système sympathique et parasympathique dans la régulation cardiaque. La distribution anatomique de l'innervation dans l'oreillette est différente pour les fibres vagues et pour les fibres sympathiques. Les terminaisons sympathiques et parasympathiques n'ont pas une répartition égale, mais chevauchent les unes des autres, spécialement dans la région du

nœud sinusal (102). Ainsi il y a un substrat anatomique pour des interactions complexes entre les deux composantes du SNA (103). La stimulation sympathique peut affecter l'effet parasympathique et vice-versa. L'acétylcholine libérée par les fibres nerveuses vagues inhibe la libération de la noradrénaline par les terminaisons sympathiques voisines (104). L'effet déresseur vagal est plus prononcé quand le tonus sympathique est augmenté; cet antagonisme accentué peut se produire tant au niveau pré- que post-synaptique (101). Il existe une prédominance vagale physiologique dans l'oreillette normale et la diminution du tonus vagal est une modification précoce caractéristique des cœurs pathologiques qui précède même l'augmentation du tonus sympathique (102).

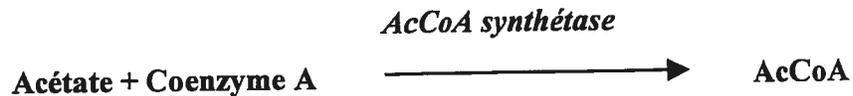
Le concept traditionnel a été basé essentiellement sur les influences autonomiques opposées, de stimulation (sympathique) et l'inhibition (vagale) de la fréquence cardiaque et de l'excitabilité cardiaque (105). Durant les dernières années, les études ont révélé de nouvelles connaissances concernant trois aspects: les voies anatomiques et les connections neurales impliqués dans le contrôle électrique du cœur; la découverte de nouveaux neuropeptides cardiaques; et l'implication du mécanisme neural accompagnant le remodelage structural et électrique dans l'initiation et la perpétuation des arythmies auriculaires (105).

1.4.3. Neurotransmission dans le système nerveux autonome

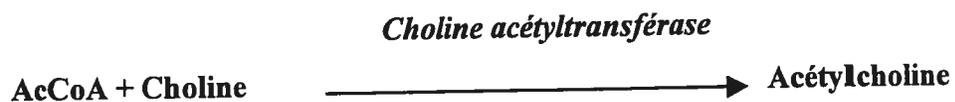
Le concept de la neurotransmission a été d'abord élaboré dans le système nerveux autonome. À l'heure actuelle une vingtaine de substances, dans une grande variété de tissus, a été proposée comme neurotransmetteurs possibles du SNA (106). Les études sur les neurotransmetteurs non-adrénergique non-cholinergique (NANC) de l'oreillette et du ventricule ont démontré la présence d'une variété de neuropeptides, incluant le peptide vasoactif intestinal (VIP), le neuropeptide Y (NPY), substance P et calcitonine *gene-related* peptide qui affectent la fréquence cardiaque (107).

Le neurotransmetteur synthétisé par les neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques et libéré au niveau de la synapse est l'acétylcholine (fibres

cholinergiques). Au niveau postganglionnaire, les neurones parasympathiques sont aussi cholinergiques. L'acétylcholine est synthétisée en deux étapes : d'abord formation de l'acétyl coenzyme A, AcCoA, selon la réaction suivante catalysée par l'AcCoA synthétase :



puis formation de l'acétylcholine à partir de la choline grâce à une choline acétylase ou choline acétyltransférase :



L'acétylcholine assure la transmission interneuronale dans le système nerveux autonome. La fibre présynaptique libère l'acétylcholine qui, par ouverture des canaux sodiques liés aux récepteurs nicotiques, entraîne une dépolarisation à l'origine d'un nouvel influx dans la fibre postsynaptique. Cette stimulation provoque à son tour une libération d'acétylcholine par les terminaisons parasympathiques et de catécholamines par les terminaisons adrénergiques.

Les neurones sympathiques utilisent comme neurotransmetteurs la noradrénaline, sauf dans les glandes sudoripares, certains vaisseaux et les muscles pilo-érecteurs où ces fibres sont cholinergiques. Les neurones postganglionnaires sympathiques peuvent libérer aussi de l'adénosine 5'-triphosphate (ATP) et le neuropeptide Y (il se trouve dans les terminaisons cardiaques, aussi bien que vasculaires où il a une action vasoconstrictrice) (108). Les catécholamines sont synthétisées dans les terminaisons nerveuses sympathiques post-ganglionnaires et dans la médullosurrénale, selon la séquence tyrosine → DOPA → dopamine → noradrénaline → adrénaline (figure 1). Dans les neurones périphériques, la synthèse s'arrête à la noradrénaline. Dans les neurones cérébraux et dans la médullosurrénale, elle se poursuit jusqu'à l'adrénaline. La libération des catécholamines, stockées sous forme de granules dans la médullosurrénale et les terminaisons sympathiques est modulée par les prostaglandines produites par le tissu cible et par les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques pré-synaptiques. La noradrénaline

dans le plasma dépend de la sécrétion, de la clairance et du processus de recapture.

Les taux circulants de la noradrénaline constituent seulement 5% à 10% de la quantité totale secrétée par les terminaisons nerveuses et ont une courte demi-vie (1,5 minutes).

La dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes principales :

- la monoamine-oxydase (MAO), enzyme mitochondriale présente dans de nombreux tissus, responsable de la désamination oxydative de la noradrénaline et de l'adrénaline
- la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), présente également dans de nombreux tissus (principalement dans le foie). Ainsi, la noradrénaline et l'adrénaline sont respectivement transformées en normétanéphrine (NMN) et métanéphrine (MN), souvent regroupées sous le terme de métanéphrines (figure 2).

1.5. Évaluation du système nerveux autonome

De façon générale, le système nerveux autonome exerce un important rôle dans le maintien d'une pression artérielle normale et en particulier dans la régulation à court terme des fluctuations de la pression artérielle induites par le stress, l'exercice physique ou le changement de posture (109) .

La régulation centrale de la pression artérielle (formations suprabulbaires, noyau du tractus solitaire, noyau vasomoteur, hypothalamus, système limbique, etc.) impliquent la modulation du système nerveux autonome sympathique et parasympathique au niveau du cœur et des vaisseaux et le contrôle par la libération de certaines hormones. L'action du système nerveux autonome dans le contrôle à court terme s'exerce principalement par le baroréflexe sur les deux composantes, artérielle et cardiaque (21). Les baroréflexes normalement activés par l'effet d'une augmentation de la pression artérielle sur les barorécepteurs artériels provoquent une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en augmentant le tonus parasympathique et en inhibant le tonus sympathique (21). Au cours du développement de l'hypertension artérielle il a été observée une atténuation de la sensibilité des baroréflexes associée à une augmentation des seuils d'activation des baroréflexes par des valeurs tensionnelles plus élevées (110). Plus de 40% des patients hypertendus présentent des anomalies du système nerveux autonome (111), caractérisées surtout par une augmentation du tonus et de la réactivité sympathique (112);(113), ainsi que par une réactivité vasculaire amplifiée pour les agonistes alpha-adrénergiques (114).

Les mécanismes de cette hyperactivité du système nerveux sympathique restent encore mal expliqués. Les études sur la réponse aux agonistes des récepteurs β ou α adrénergiques ont suggéré au niveau post-synaptique que la fonction des récepteurs bêta était atténuée (115) alors que la réactivité des récepteurs alpha-1 adrénergiques est accentuée chez les hypertendus (111;116). Les observations cliniques (117;118) ont montré l'existence d'une dominance α 1-adrénergique qui pourrait conduire au développement de la maladie hypertensive et être responsable de certaines complications

graves associées (119). Au niveau pré-synaptique, il semble y avoir une hypersensibilité des récepteurs β -adrénergiques facilitateurs (120).

Plusieurs méthodes cliniques ou paracliniques ont été utilisées pour évaluer la balance sympathovagale et la sensibilité des barorécepteurs. Parmi celles-ci, l'analyse de la variabilité de la PA ou de la fréquence cardiaque, lors du monitoring de PA sur 24 heures (MAPA) ou d'ECG (Holter) ou bien le dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires constituent les méthodes les plus souvent utilisées. Ces méthodes peuvent être sensibilisées par des tests dynamiques : exercice, ``tilt-test``, des tests au froid, etc. Cependant il est toujours difficile d'affirmer, lorsque ces tests sont réalisés chez les hypertendus, si leurs résultats témoignent d'une hyperactivité sympathique plutôt que d'une réduction du tonus vagal. L'étude simultanée de paramètres hormonaux et hémodynamiques (121), ainsi que l'étude par l'analyse spectrale (122) permettent donc une meilleure compréhension des phénomènes autonomiques.

1.5.1. Évaluation hémodynamique du SNA

1.5.1.1. Évaluation par la fréquence cardiaque

La FC est mesurée par le nombre de cycles cardiaques observés en une minute. La FC résulte de l'influence de 3 systèmes régulateurs : le rythme intrinsèque (la FC intrinsèque propre à chaque espèce et qui varie peu en se situant autour de 80 batt. / min \pm 10 chez l'humaine adulte), le tonus sympathique cardio-accélérateur et le tonus vagal cardio-freinateur. Les valeurs normales de la FC sont influencées par de nombreux facteurs : l'environnement (froid, chaleur, altitude, stress, etc.), la posture et les facteurs physiologiques (orthostatisme, sommeil), l'entraînement physique, les médicaments, les cardiopathies ou différents états pathologiques (fièvre, anémie, dysfonctionnement thyroïdien, diabète, etc.). Cependant la FC dépend essentiellement de la balance entre la stimulation sympathique et l'inhibition vagale (18).

Malgré le manque de standardisation des conditions (l'état du patient, l'environnement, la durée du repos qui précède la mesure, etc.) qui limite l'interprétation des résultats,

différentes études épidémiologiques accordent une importance particulière à la mesure de la FC. Les observations épidémiologiques et physiopathologiques ont montré des interactions complexes entre le niveau de FC, l'activité sympathique et la morbidité cardiovasculaire (18). De nombreuses études (123;124) ont montré que la FC est un facteur de pronostic de la mortalité cardiovasculaire et un facteur prédictif important de l'hypertension artérielle (une FC plus élevée était associée à des niveaux de pression artérielle plus élevés).

1.5.1.2. Évaluation par la pression artérielle

La mesure clinique de la pression artérielle permet de déterminer les pressions systolique (PAS) et diastolique (PAD) qui reflètent chacune des variables hémodynamiques plus ou moins spécifiques (20). La PAS dépend du volume d'éjection ventriculaire gauche, des résistances vasculaires, des ondes de réflexion périphériques et essentiellement de l'état de la paroi des gros troncs (compliance artérielle). La PAD est déterminée principalement par la résistance périphérique artériolaires, la durée de la diastole et la rigidité des gros troncs artériels dont le rôle est mineur par rapport à celui des résistances artériolaires (20). Étant donné que la pression artérielle est éminemment variable, de nombreux auteurs ont essayé de standardiser les conditions, les méthodes et les techniques de sa mesure (20). Schématiquement les méthodes les plus employées et qui présentent un intérêt clinique pour l'évaluation du risque tensionnel sont : la mesure au repos, la mesure ambulatoire pendant 24 heures et la mesure pour l'étude de la réactivité tensionnelle à certaines épreuves (effort isométrique, effort dynamique, test au froid, calcul mental, etc.)

1.5.2. Évaluation du système nerveux sympathique par le dosage des catécholamines plasmatiques

Les premières tentatives d'évaluer l'activité du système sympathique ont été faites par la mesure des paramètres hémodynamiques suite à une intervention pharmacologique, en utilisant des agents stimulateurs ou inhibiteurs des récepteurs adrénergiques et cholinergiques. L'interprétation des effets observés s'avérait difficile à cause de leur action simultanée sur le système nerveux central et périphérique, sur les récepteurs pré-

et post-synaptiques. Une autre méthode plus directe d'évaluer l'activité du système sympathique a été la mesure des catécholamines urinaires ou de leurs métabolites, ainsi que le dosage des catécholamines plasmatiques par des techniques radio-enzymatiques et par chromatographie liquide de haute performance. Ces méthodes ont des limites concernant la sensibilité, la reproductibilité et une grande variabilité d'interprétation des résultats; elles nécessitent une standardisation rigide pour produire des résultats valables. La méthode de spillover ou la mesure de l'enrichissement sanguin en noradrénaline permet plutôt la mesure de la cinétique de la noradrénaline (sa clairance métabolique et sa recapture par les terminaisons nerveuses). Les limitations de cette méthode comprennent l'utilisation de matériel radioactif coûteux, une approche invasive et un équipement de laboratoire complexe. La méthode neurophysiologique utilise de techniques d'enregistrements microneurographiques d'activité des nerfs sympathiques innervant des muscles squelettiques de la jambe. Cette méthode permet une évaluation directe de l'activité sympathique, mais nécessite aussi un environnement de laboratoire et un traitement informatique complexe. De plus, cette méthode se limite uniquement à l'enregistrement d'un seul territoire nerveux innervant les muscles squelettiques de la jambe, qui n'est pas nécessairement représentatif du territoire cardio-vasculaire.

Le dosage des catécholamines plasmatiques (la noradrénaline et l'adrénaline) par chromatographie liquide de haute performance, malgré ses limitations reste une méthode sensible et spécifique, fréquemment utilisée pour l'investigation du système nerveux sympathique.

Plusieurs études (125;126) ont évalué les concentrations plasmatiques de noradrénaline dans l'HTA. Les résultats parfois contradictoires, ont néanmoins démontré dans une proportion importante de patients hypertendus, une augmentation du taux de noradrénaline par rapport aux normotendus (125;126). Cette hyperactivité du système nerveux sympathique a été ultérieurement confirmée par d'autres méthodes d'investigation: soit par la mesure d'enrichissement sanguin en noradrénaline (*spillover*) (125;126) ou par la microneurographie des nerfs sympathiques innervant les muscles squelettiques de la jambe (127). La relation entre le tonus sympathique augmenté et l'hypertension artérielle a été démontrée, surtout dans la phase précoce de la maladie,

mais il semble que la corrélation entre le taux de noradrénaline plasmatique et l'HTA persiste aussi chez les patients plus âgés et avec l'HTA chronique (128). Une augmentation des concentrations plasmatiques d'adrénaline a aussi été observée chez les hypertendus. L'adrénaline favoriserait la transmission noradrénergique par l'activation des récepteurs adrénérgiques pré-synaptiques (19).

1.5.3. Évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque par analyse spectrale de l'intervalle RR

La variabilité de la fréquence cardiaque est un moyen d'évaluer l'effet du système nerveux autonome sur le cœur normal et pathologique (129). La variabilité de la fréquence cardiaque est le terme conventionnellement accepté pour décrire les variations de la fréquence cardiaque ou des intervalles RR (108).

La première étude publiée sur cette méthode remonte à 1978. Dans un article publié dans ``Australian Journal of Medicine`` Wolf montrait que les patients atteints d'infarctus du myocarde avaient un plus grand risque de mortalité si les variations de fréquence cardiaque mesurées sur un ECG 12 dériviations étaient faibles (18). Cette étude reste méconnue jusqu'aux travaux de Akselrod (130) sur l'utilisation de l'analyse spectrale pour étudier la physiologie du SNA et de Kleiger (131) qui démontrait qu'une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque mesurée sur un enregistrement Holter de 24 heures était un indice de mortalité indépendant après un infarctus de myocarde.

De nombreux travaux ont été réalisés sur l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque comme moyen d'évaluer l'état du système nerveux autonome dans des pathologies cardiovasculaire variées. Ainsi les études ont montré le rôle important de la variabilité de la fréquence cardiaque dans la stratification du risque de mortalité chez l'insuffisant cardiaque (130;132). Également d'autres études ont démontré l'importance de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les patients coronariens (132), chez les patients avec l'hypertension artérielle essentielle et l'hypertrophie gauche (27) ou chez les transplantés cardiaques (133). L'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque a aussi été utilisée pour l'évaluation des thérapies cardiovasculaires comme les

bêtabloquants et les inhibiteurs calciques (134) ou les antiarythmiques (135). Enfin, l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque a aussi permis diagnostiquer la dysautonomie chez des patients avec certaines affections comme les diabétiques (136), les alcooliques chroniques (137) ou avec les syndromes d'apnée du sommeil (129).

La variabilité de la fréquence cardiaque à partir des bandes d'enregistrement Holter peut être analysée dans le domaine temporel (*time domain*) où l'on mesure l'importance de la variation de fréquence cardiaque dans le temps, ainsi que dans le domaine fréquentiel (*frequency domain*) où l'on mesure la périodicité des variations de fréquence cardiaque.

1.5.3.1. Analyse spectrale de l'intervalle RR

Joseph Fourier a démontré en 1807 que tout signal périodique de forme quelconque est la superposition d'oscillations simples dites ``sinusoïdales``, d'amplitudes et de fréquences variées (108). Ces oscillations simples sont appelées ``harmoniques`` et les signaux sont dits ``périodiques`` et sont caractérisés par trois variables : l'amplitude, la fréquence (ou nombre d'oscillations par seconde) et la forme des oscillations. La transformée de Fourier du signal temporel permet de calculer le spectre du signal et d'accéder à sa représentation fréquentielle (108). L'analyse spectrale des signaux qui oscillent régulièrement, comme la fréquence cardiaque donne la possibilité d'étudier les fréquences spécifiques des oscillations de ces signaux. Ces oscillations reflètent à la fois la survenue des perturbations physiologiques qui se produisent naturellement et la réponse dynamique des systèmes de contrôle cardiovasculaires à ces perturbations (108).

L'analyse spectrale consiste à évaluer dans le domaine fréquentiel la variabilité de la fréquence cardiaque pour des fréquences données sur des enregistrements ECG sur l'ensemble des 24 heures, ainsi qu'au cours de périodes plus courtes de 2 à 5 minutes, diurnes ou nocturnes (129). Très schématiquement, l'ordinateur enregistre tous les espaces RR, établit une tachogramme et grâce à une décomposition spectrale effectuée par la transformée rapide de Fourier génère un spectre de fréquence avec des pics bien définis correspondant à une réalité physiopathologique (129). Généralement il est possible d'observer dans ces spectres :

- un pic de haute fréquence (*high-frequency* HF : 0.15 à 0.40 Hz), qui dépend de la modulation du système parasympathique, principalement médiée par la respiration; sa mesure permet une estimation du tonus vagal
- un pic de basse fréquence (*low-frequency* LF : 0.04 à 0.15 Hz), qui correspond à une modulation conjointe par le tonus sympathique et par le tonus parasympathique (129)
- de très basse fréquence (*very-low-frequency* VLF : 0.0033 à 0.04 Hz), reflète les faibles modulations de la fréquence cardiaque et peut représenter l'influence du système périphérique vasomoteur, de la thermorégulation, de la régulation des barorécepteurs et du système rénine-angiotensine-aldostérone (138).

La puissance spectrale peut être évaluée quantitativement et exprimé en unités normalisées qui représentent la valeur relative de chaque composé spectral en proportion de l'ensemble du spectre de fréquence. Un certain nombre d'auteurs ont démontré une bonne reproductibilité de tous ces indices (129). L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque ne renseigne pas directement sur l'état du tonus vagal ou sympathique, elle reflète plutôt la modulation de l'activité sinusale par ces deux composantes du système nerveux autonome.

1.5.3.2. Test de stimulation par le changement de posture

En décubitus dorsal la fréquence cardiaque est la plus lente car le relâchement musculaire complet réduit au minimum les besoins en oxygène et le débit cardiaque. Le décubitus facilite le retour veineux et le débit systolique est plus élevé qu'en position debout (18). Le passage en orthostatisme entraîne un remplissage veineux des membres inférieurs, une chute temporaire du retour veineux et une diminution du débit systolique. Le réflexe cardio-accélérateur se déclenche, les centres cardio-inhibiteurs parasympathiques sont désactivés, jusqu'à ce que l'augmentation de la fréquence cardiaque et la vasoconstriction périphérique restaurent le débit cardiaque et la pression artérielle (18).

L'orthostatisme provoque une élévation importante de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle attribuée à une réaction d'adaptation hémodynamique mettant en jeu les systèmes de régulation rapide de la PA (18). La majorité des sujets sains ont une

fréquence cardiaque qui augmente lors de l'orthostatisme sans différence selon le sexe (18). Le système nerveux sympathique réagit à certains stimuli afin d'assurer l'homéostasie cardio-vasculaire et le changement de posture de couché à debout entraîne une hyperactivité sympathique. Le changement actif de posture est associé à une réponse hémodynamique reproductible de sorte que cette manœuvre peut constituer un test de stimulation du tonus et de la réactivité du système nerveux autonome valable qui est utilisée comme méthode d'investigation (121).

1.5.4. Étude de la variabilité de la fréquence cardiaque dans l'hypertension artérielle essentielle

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir des enregistrements ECG Holter est devenue une méthode actuellement utilisable par les cliniciens pour évaluer le système nerveux autonome. Plusieurs travaux ont rapporté une altération de la variabilité de la FC au cours de l'hypertension artérielle essentielle. Les résultats publiés sont souvent controversés. De nombreux auteurs ont trouvé une activation du système nerveux sympathique dans l'HTA, mise en évidence par l'analyse spectrale, supportée par une augmentation de la BF ou du rapport BF/HF (139-142). D'autres auteurs n'ont pas confirmé cette hypothèse parce qu'ils n'ont pas trouvé de différence entre les normotendus et les hypertendus (143-145). D'autres études ont même rapporté une diminution de la BF chez les hypertendus avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche par rapport aux normotendus (146;147). Il est bien connu que l'hypertrophie ventriculaire gauche pourrait jouer un rôle direct dans l'altération de la variabilité sinusale (148;149). Selon plusieurs auteurs la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est corrélée avec l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'altération de la fonction ventriculaire (150;151). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé une corrélation entre la masse ventriculaire gauche indexée et les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque (152).

Ces résultats discordants peuvent s'expliquer au moins partiellement par le nombre de patients, les méthodes d'analyses différentes, par les facteurs confondants (médication, âge, sexe, etc.) (153), ainsi que par l'ancienneté, la sévérité de l'HTA, avec ou sans

hypertrophie ventriculaire gauche qui jouent probablement un rôle important dans la variabilité de la fréquence cardiaque (18).

1.5.5. Étude de la variabilité de la fréquence cardiaque dans la fibrillation auriculaire

Les altérations de la modulation autonome de la fréquence cardiaque, la pression artérielle, le volume cardiaque, la contractilité et sur les propriétés électrophysiologiques peuvent favoriser la genèse d'arythmies cardiaques. Considérant le rôle important joué par le SNA dans le déclenchement, maintien et l'arrêt des arythmies supraventriculaires (154), plusieurs travaux ont investigué la modulation autonome chez les patients avec FA paroxystique.

Au niveau auriculaire, selon l'étude de Friedman (150) la dilatation de l'oreillette gauche est corrélée avec une diminution de la variabilité de la FC et au fur et à mesure qu'elle se dilate, elle répond moins aux influences autonomes. Il est probable que l'oreillette gauche joue un rôle dans la modulation de la variabilité de la fréquence cardiaque (150). L'étude expérimentale de Chiou (155) a montré que la dénervation auriculaire réduit la variabilité de la fréquence cardiaque. La relation entre les changements auriculaires (la dilatation et la dysfonction) et la variabilité de la fréquence cardiaque doit être confirmée par des études expérimentales, qui, à notre connaissance, sont peu nombreuses. Frey et coll. (156) ont montré dans une étude expérimentale que le remplissage auriculaire et ventriculaire (témoin de la fonction de l'oreillette et ventricule) n'influence pas la variabilité de la fréquence cardiaque. Par contre, Haggstrom et coll. (157) ont montré une association entre la dimension de l'oreillette gauche et la variabilité de la fréquence cardiaque, proportionnelle à la sévérité de la dilatation auriculaire.

De nombreux auteurs ont étudié les fluctuations autonomes par l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque dans le domaine temporel ou fréquentiel avant les déclenchements de la FA, mais les résultats sont souvent contradictoires. Selon les populations étudiées il faut distinguer les études effectuées soit sur la FA isolée (sans évidence d'une

cardiopathie) soit sur la FA organique (associée à une maladie cardiaque). Fioranelli et coll. (158) ont observé chez les patients normotendus avec FA isolée et sans traitement pharmacologique : un sous-groupe avec une prédominance sympathique (augmentation des BF, du ratio BF/HF et réduction des HF), un autre sous-groupe avec une prédominance parasympathique (augmentation des HF, réduction des BF et du ratio BF/HF) et un sous-groupe avec une alternance du tonus vagal et adrénérrique. Zimmermann et coll. (159) ont trouvé chez les patients avec un déclenchement de la FA par foyer automatique localisé dans la région des veines pulmonaires, une prédominance vagale (augmentation significative des HF) avant un épisode de FA soutenue. Tomoda et coll. (160) ont conclu à une augmentation du tonus sympathique (augmentation du ratio BF/HF) avant le déclenchement de FA. Huang et coll. (161) étudiant des patients ayant ou non des cardiopathies sous-jacentes, ont conclu que la plupart des patients avec FA isolé ou idiopathique ont une prédominance vagale et que la majorité des patients avec FA organique ont une prédominance plutôt sympathique. Par contre, Lok et coll. (162) n'ont trouvé aucune dysfonction dans la modulation autonome des patients avec FA par rapport aux patients témoins. Les études de van den Berg et coll. (163), ainsi que de Herweg et coll. (164) ont démontré une corrélation entre la prédominance du tonus vagal et les épisodes de FA. Plus récemment, Bettoni et coll. (165) ont montré une augmentation linéaire du rapport BF/HF dans les dix minutes avant les épisodes de FA, suivie d'une réduction rapide juste avant le début de la FA, suggérant une augmentation du tonus adrénérrique, suivie par une prédominance du tonus vagal avant le déclenchement de la FA. Ils n'ont pas observé de différences entre les patients avec FA isolée et avec FA organique, ni après traitement avec les β -bloquants.

L'hypothèse confirmée par plusieurs études de l'augmentation du tonus sympathique avant le déclenchement de l'accès de FA a été également observée chez les patients qui ont subi un pontage aorto-coronarien (166;167).

Concernant la récurrence de la FA après la cardioversion, Kanoupakis et coll. (168) ont observé chez les patients avec des récides de FA, une prédominance vagale comme possible facteur prédictif de cette récurrence. Également Vikman et coll. (169) ont constaté une augmentation de la modulation parasympathique, exprimé par la puissance

spectrale des HF, qui était prédictive pour la récurrence précoce (< 7jours) de la FA. Par contre, Lombardi et coll. (170) ont trouvé une augmentation sympathique avec une réduction de la modulation vagale chez les patients avec une récurrence précoce de la FA, utilisant des enregistrements ECG de courte durée. Michelucci et coll. (128;171) ont confirmé cette hypothèse en démontrant, par l'analyse des enregistrements ECG de 24 heures, qu'une augmentation sympathique (augmentation du ratio BF/HF) caractérise les patients avec une récurrence précoce.

1.6. Rationnelles

Nos connaissances actuelles sur les mécanismes du déclenchement, du maintien et de la récurrence de la fibrillation auriculaire chez les patients hypertendus sans hypertrophie ventriculaire gauche associée mais présentant une dilatation et dysfonction auriculaire gauche, ainsi que nos connaissances sur l'effet des médicaments cardiovasculaire restent encore limitées.

L'influence du SNA chez les patients hypertendus est bien connue. Des changements dans la modulation du SNA ont également été démontrés chez les patients avec fibrillation auriculaire. Considérant l'importance du SNA dans ces deux pathologies on pourrait s'attendre à ce que le SNA puisse jouer un rôle dans le développement de la FA chez les hypertendus.

1.6.1. Objectif primaire

Évaluer le tonus et la réactivité du SNA associés à la présence d'une dilatation et d'une dysfonction de l'oreillette gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire.

1.6.2. Objectifs secondaires

Évaluer la fonction contractile auriculaire gauche en absence d'une hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire.

Évaluer le tonus du SNA par l'analyse spectrale sur l'intervalle RR (bande BF, HF, le rapport BF/HF) chez les patients hypertendus ayant une histoire de fibrillation auriculaire et avec une fonction auriculaire contractile gauche diminuée ou préservée au repos en position déclive.

Évaluer la réactivité du SNA par l'analyse spectrale sur l'intervalle RR (bande BF, HF, le rapport BF/HF) chez les patients hypertendus ayant une histoire de fibrillation auriculaire et avec une fonction auriculaire contractile gauche diminuée ou préservée après la stimulation du SNA par le changement de posture (orthostatisme).

Évaluer le tonus et la réactivité du SNA par le dosage des catécholamines plasmatiques mesurées en position déclive et après le changement de posture chez les patients hypertendus ayant une histoire de fibrillation auriculaire et avec une fonction auriculaire contractile gauche diminuée ou préservée.

Comparer les valeurs des paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) chez les patients hypertendus ayant une histoire de fibrillation auriculaire et avec une fonction auriculaire contractile gauche diminuée ou préservée.

Comparer les différents paramètres électrocardiographiques chez les patients hypertendus ayant une histoire de fibrillation auriculaire et avec une fonction auriculaire contractile gauche diminuée ou préservée.

MÉTHODE

2.1. Population

La population étudiée se compose de 22 patients, 13 hommes et 9 femmes avec hypertension artérielle essentielle et avec une histoire de FA (au moins un épisode antérieur de FA documenté sur un électrocardiogramme de surface standard ou bien sur un enregistrement Holter). La population de cette étude est retenue à partir d'un protocole de recherche multicentrique qui porte sur plusieurs marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients hypertendus à risque de FA. Le recrutement des patients a été effectué sans restriction d'âge et sans critères limitatifs pour leur traitement.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion dans le recrutement ont été les suivants : l'hypertension artérielle maligne, l'hypertension secondaire connue ou suspectée; la présence de FA (détectée sur l'ECG comme des petites ondulations irrégulières de la ligne de base d'amplitude et de morphologie variable, appelées ondes f, à une fréquence de 350 à 600 batt./min avec réponse ventriculaire irrégulière); l'insuffisance cardiaque classe fonctionnelle III-IV NYHA; l'infarctus du myocarde, l'angine instable, la chirurgie cardiaque ou l'angioplastie dans les 3 mois précédents; l'arythmie cardiaque avec signification clinique autres qu'auriculaires; cardiomyopathie primitive : obstructive hypertrophique, dilatée ou restrictive; sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement significative; accidents cérébraux vasculaires dans les 12 mois précédents; le diabète; l'insuffisance hépatique définie d'après les paramètres ALT ou AST plus que 2 fois les valeurs de référence; l'insuffisance rénale définie d'après la valeur de créatinine sanguine plus de 2.3 mg/dl (230.3 mmol/L); le stimulateur cardiaque; les troubles thyroïdiens; les maladies respiratoires chroniques, ainsi que le néoplasme sous traitement.

2.2. Protocole

Le protocole de recherche a été conduit en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et selon les normes du Guide pour les investigateurs cliniques du Canada. Il a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Tous les patients ont signé le Formulaire de consentement éclairé avant de participer à cette étude (annexe1).

Le protocole comporte d'une seule visite au matin entre 8:00 et 10:00 à l'Unité de recherche clinique de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. Les conditions ambiantes du protocole ont été standardisées. Tout d'abord le patient a été familiarisé avec le protocole et le milieu (la pièce et le matériel). La pièce de l'expérimentation a été calme et sans lumière vive afin d'avoir les conditions les plus stationnaires possibles. L'évaluation des patients était la suivante : l'histoire médicale (obtenue du patient et du dossier médical), un questionnaire de santé (annexe 2) rempli pour déterminer l'éligibilité conformément aux critères d'inclusion/exclusion et un examen physique (incluant mesure du poids, de la taille), ainsi que la mesure de la pression artérielle et du pouls, l'enregistrement de l'ECG standard de 12 dérivations, l'enregistrement ECG Holter, prélèvements sanguins des catécholamines et bilan biochimique de base. Le déroulement du protocole a inclus une première période en position déclive pendant 20 minutes, suivi d'une deuxième période en orthostatisme pendant 10 minutes (fig. 3). Durant chaque période, nous avons enregistré l'ECG Holter (pour évaluation de l'intervalle RR et la variabilité de la fréquence cardiaque) et prélevé du sang pour mesurer les catécholamines plasmatiques.

À noter que les patients étaient à jeun depuis la veille, sans prendre la dose matinale de leur médication. Au moment de l'étude les patients étaient en rythme sinusal et recevaient un traitement antihypertenseur et antiarythmique, soit en monothérapie, soit en association.

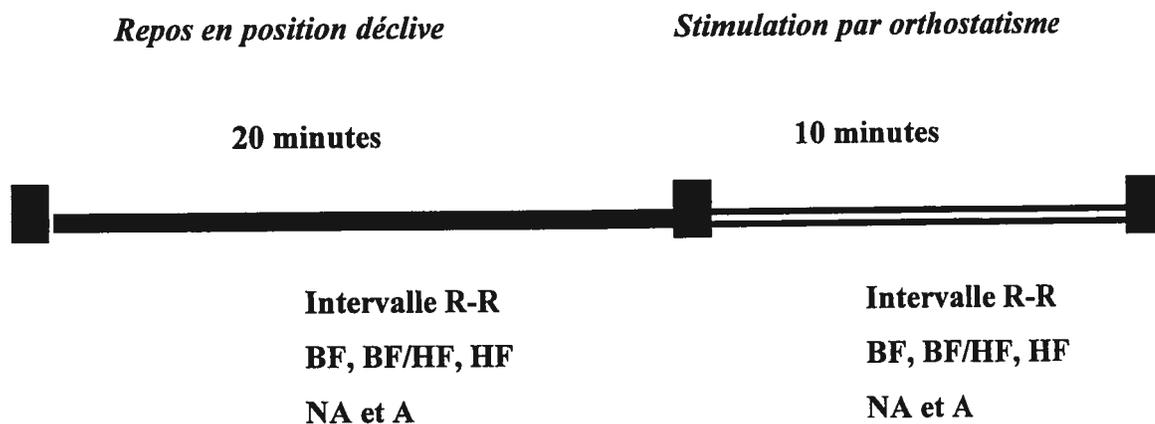


Figure 3. Test de stimulation du système nerveux autonome

HF : bande de haute fréquence (0,15-0,40 Hz)

BF : bande de basse fréquence (0,04-0,15Hz)

BF/HF : rapport basse fréquence/ haute fréquence

NA : Noradrénaline plasmatique

A : Adrénaline plasmatique.

2.3. Échocardiographie transthoracique et Doppler

Les mesures par échocardiographie transthoracique et Doppler permettent une évaluation noninvasive de la dilatation et de la fonction contractile de l'oreillette gauche, ainsi que l'exclusion d'anomalies associées : présence/absence d'hypertrophie VG ou de dysfonction systolique et/ou diastolique du VG chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire.

L'examen échocardiographique a été réalisé par l'équipe du département de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal avec un appareil Phillip 5500 et une sonde de 2.5 MHz. L'examen uni et bidimensionnel a été effectué avec le patient en décubitus latéral gauche. Les diverses positions obtenues étaient : le parasternal gauche grand axe et court axe (niveau mitral muscle papillaire et apex), les vues apicales 4 chambres et 2 chambres et sous-costal le long axe et le court axe. Les paramètres calculés à l'unidimensionnel au niveau du ventricule gauche étaient les suivantes : la dimension de l'oreillette gauche, du ventricule gauche en systole et en diastole et l'épaisseur des parois septale et postérieure en télédiastole. La masse indexée du ventricule gauche était calculée par la méthode recommandée par la Société américaine d'échocardiographie (ASE) (172). La fraction d'éjection du ventricule gauche était calculée de façon subjective et par le score. Le volume de l'oreillette gauche en 4 chambres et en 2 chambres était calculé par la technique de Simpson en télésystole (fin de l'onde T ou le plus gros volume auriculaire avant l'ouverture mitrale) et le volume télédiastolique (onde Q ou le plus petit volume de l'oreillette gauche). Une fraction d'éjection de l'oreillette gauche était calculée grâce aux volumes ainsi mesurés.

La fonction diastolique du ventricule gauche était analysée par étude Doppler selon le consensus canadien (173). Au niveau de la valve mitrale : le Doppler pulsé était placé à l'extrémité des feuillets mitraux. La vitesse maximale de l'onde E et A en cm/sec et la largeur de l'onde A était recueillie, ainsi qu'une mesure du temps de décélération de la pente EF. Au niveau des veines pulmonaires les vitesses des ondes S et D ont été calculées, ainsi que la largeur du renversement auriculaire au niveau de l'entrée de la veine pulmonaire supérieure droite. La dysfonction diastolique a été classifiée comme

légère (anomalie de la relaxation), modérée (pseudonormalisation) ou sévère (flux restrictif).

Pour définir la dilatation de l'oreillette gauche a été mesuré le volume indexé de l'oreillette gauche et pour l'hypertrophie ventriculaire gauche la masse indexée du ventricule gauche. La fonction contractile auriculaire gauche a été évaluée par la fraction d'éjection auriculaire gauche (FE) et selon sa valeur les deux groupes des patients hypertendus ayant FA ont été définis : le groupe avec une fonction contractile auriculaire normale ($FE > 45\%$) et le groupe avec fonction contractile auriculaire gauche réduite ($FE \leq 45\%$).

Les valeurs normales des paramètres d'échocardiographie chez l'adulte utilisés par le Service de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur sont présentées dans l'annexe 3.

2.4. Biochimie de base

Les examens de laboratoire permettent d'identifier les variations métaboliques (facteurs possibles d'influencer la modulation autonome, le diabète) et d'évaluer les variations électrolytiques sanguines (facteurs possibles de favoriser la FA, hypokaliémie) ou d'éliminer une cause extracardiaque de FA (profil biologique d'hyperthyroïdie).

Les tests biochimiques ont été effectués selon les normes utilisées et acceptés par le Laboratoire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour glucose (mmol/L), insuline (pmol/L), sodium (mmol/L), potassium (mmol/L), calcium (mmol/L), chlorure (mmol/L), TSH (mU/L).

Pour évaluer la résistance à l'insuline a été calculée HOMA (*homeostasis model assessment*) utilisant l'équation suivante (174) :

$$\text{HOMA} = \text{glucose (mmol)} \times \text{insuline } (\mu\text{U/ml}) / 22.5$$

Les valeurs de référence pour les analyses de biochimie utilisées par le Laboratoire de l'Hôpital du Sacré-Coeur sont présentées dans l'annexe 4.

2.5. Enregistrement de l'ECG

2.5.1. ECG standard à 12 dérivations

L'électrocardiogramme standard permet le dépistage des troubles du rythme cardiaque et l'étude des modifications de l'onde P, du complexe QRS et de leurs relations dans le temps peut identifier la présence de la dilatation auriculaire gauche, de troubles conductifs intra-auriculaires et/ou auriculo-ventriculaires et la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche.

L'enregistrement ECG standard à 12 dérivations a été réalisé en utilisant un appareil de type MAC 8 avec vitesse de déroulement du papier de 25 mm/sec. et de 50 mm/sec et calibré à un voltage de 10 mm/mV. Les mesures des paramètres électrocardiographiques ont été effectuées manuellement sur papier utilisant une règle de lecture ECG et une loupe, selon la méthode utilisée dans des autres études (175).

L'oreillette gauche a été évaluée par les mesures et calculs des différents paramètres de l'onde P. La durée et l'amplitude de l'onde P ont été mesurées dans la dérivation standard DII en utilisant les critères trouvés dans la littérature (175): le début de l'onde P est défini comme la jonction entre la ligne isoélectrique et le commencement de la déflexion de l'onde P et la fin de l'onde P est représentée par la jonction entre la partie terminale de la déflexion et la ligne isoélectrique. La morphologie de l'onde P a été évaluée dans les dérivations DII, V4- V6. La polarité (positive, négative, biphasique) de l'onde P a été évaluée dans la dérivation précordiale droite V1. Quand l'onde P était négative dans V1, le produit de la durée et de l'amplitude a été calculée pour définir la force terminale de l'onde P dans V1 (PTFV1) (176). L'axe de l'onde P a été aussi calculé.

Les modifications de l'onde P sur l'électrocardiogramme peuvent représenter selon plusieurs auteurs une surcharge de pression au niveau de l'oreillette gauche (177), une dilatation auriculaire gauche (178), une conduction intra-auriculaire altérée (179) ou

l'ensemble de tous ces facteurs (180). Les anomalies de l'onde P sur l'ECG standard ont été rapportées plus souvent chez les patients hypertendus que les normotendus (181). D'autre part les modifications de l'onde P sont associées au risque de fibrillation auriculaire (176). La durée prolongée de l'onde P (un indice de la modification de l'activation et de la conduction interauriculaire) est utilisée comme marqueur pour le risque de fibrillation auriculaire (175). La force terminale de l'onde P en V1 est utilisée comme marqueur des anomalies de l'oreillette gauche (182). Ce paramètre est corrélé avec la surcharge auriculaire (183;184) et est relié à la prédisposition du développement de la fibrillation auriculaire (176).

L'intervalle PR (PQ) a été mesuré entre le début de l'onde P et le début de QRS. L'intervalle PR était défini comme l'intervalle de temps entre le début de la systole auriculaire gauche et le début de la systole ventriculaire électrique. Les modifications de l'intervalle PR sont reliées aux changements du lieu de l'origine de l'influx sinusal et aussi du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Les critères électrocardiographiques suivantes peuvent définir la dilatation de l'oreillette gauche (annexe 5) :

- la durée de l'onde P dans la dérivation DII >120 ms et l'amplitude > 3 mm
- l'onde P bifide dans DII et précordiales V4-V6 avec l'intervalle entre les 2 pics >40 ms
- l'onde P biphasique dans la dérivation V1 avec la partie terminale négative > 40 ms et l'amplitude >1 mm, donc $PTFV1 > 0.04$ mm-sec (valeur négative)
- le changement de l'axe de l'onde P vers la gauche entre $(- 30^\circ)$ et $(+ 45^\circ)$.

Pour l'évaluation du ventricule gauche les paramètres suivants ont été mesurés : la durée et l'axe du complexe QRS, l'amplitude des ondes R et S dans les dérivations périphériques (DP) et précordiales (l'onde S en V1-V2 et l'onde R en V5-V6) et le décalage du segment ST-T en sens contraire du QRS. L'hypertrophie ventriculaire gauche était définie selon l'index Sokolov-Lyon et le score Perugia, qui inclut le calcul pour le score Romhilt-Estes (annexe 5).

Toutes les mesures ont été répétées 4 mois après la première lecture.

Les valeurs de référence utilisées pour les paramètres ECG standard 12 dérivations sont présentées dans l'annexe 5.

2.5.2. Enregistrement de l'ECG Holter

Les enregistrements Holter permettent l'étude de l'intervalle RR sur 1 heure et sa variation posturale par le passage en position debout, la mesure de la fréquence cardiaque et le nombre total de battements cardiaques sur 24 heures. Ces enregistrements peuvent révéler la fréquence des troubles du rythme auriculaire au cours de 24 heures chez les patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche.

L'enregistrement ECG en continue (de courte durée pendant 1 heure, incluant le test de stimulation par position debout et de longue durée pendant 24 heures) a été réalisé chez 22 patients en rythme sinusal en utilisant l'appareil Holter type Burdick Altair-Disc™ au moyen d'une configuration XYZ d'électrodes de Franck. Après l'acquisition sur la carte de mémoire du Holter, les données ont été transférées sur l'ordinateur et analysées par le logiciel Vision Premier. Ce logiciel a été utilisé pour la gestion des données d'ECG, l'analyse du rythme par la détection des QRS et l'identification de troubles du rythme. L'enregistrement ECG de courte durée (1 heure) a été utilisé pour mesurer l'intervalle R-R (l'espace R-R d'un battement à l'autre) et sa variation posturale provoquée par le passage en position debout.

L'enregistrement ECG de longue durée (24 heures) a permis le dépistage de la fréquence des troubles du rythme auriculaire par la mesure du nombre d'extrasystoles supraventriculaires par 24 heures rapporté au nombre total de battements enregistrés. La présence de plus de 100 extrasystoles auriculaires sur 24 heures était considérée comme la manifestation d'une hyperexcitabilité auriculaire (185).

2.6. Évaluation du système nerveux autonome

2.6.1. Mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

La mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en position assise et debout permettent l'évaluation clinique des patients et d'estimer l'état du volume circulant et les réponses réflexes vasoconstrictrices contrôlées par le système nerveux autonome.

La pression artérielle a été mesurée selon les recommandations de l'OMS (20) par la méthode indirecte auscultatoire utilisant un sphygmomanomètre à mercure relié à un brassard adapté à la circonférence du bras. Après un repos de 5 minutes du sujet en position assise les mesures ont été effectuées sur le bras dénudé au cours de trois lectures à 2 min d'intervalle chacune, suivie d'une mesure de la pression artérielle en position debout après 2 minutes d'orthostatisme. La pression artérielle diastolique a été déterminée par la phase V de Korotkoff et toutes les mesures ont été prises sur le bras avec la pression la plus élevée ou sur le bras non dominant avec le même manomètre à mercure, par la même infirmière.

La fréquence cardiaque a été évaluée par la mesure du pouls au niveau de l'artère radiale pendant 1 minute, après un repos de 5 minutes en position assise et après 2 minutes en position debout.

2.6.2. Analyse spectrale de l'intervalle RR

L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale de l'intervalle RR à partir des enregistrements Holter a été utilisée pour évaluer l'état du système nerveux autonome au repos (en position décline), ainsi que la réactivité du système nerveux autonome lors de la stimulation par changement postural (orthostatisme actif) chez les patients hypertendus avec FA répartis en deux groupes selon la présence ou non d'une dysfonction auriculaire gauche.

La variabilité de la fréquence cardiaque exprimée en intervalle RR (définie par les différences de l'espace R-R d'un battement à l'autre) a été analysée sur l'enregistrement ECG Holter de 1 heure, effectuée en position déclive et debout. À l'aide d'un logiciel VCGMI développé au Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal a été faite l'analyse de l'ECG avec l'exclusion des battements extrasystoliques et des artefacts potentiels et ont été générés les fichiers de résultats *.XYZ contenant les signaux battement par battement. L'échantillonnage a été effectué à 500 Hz, 500 échantillons/sec/canal et 16 bits par échantillon. L'analyse spectrale a été faite à l'aide d'un programme MATLAB basé sur la transformée rapide de Fourier et la méthode d'Hanning (186) sur des segments de 256 secondes (4,3 minutes) : une fenêtre affichant une tranche de signal retenue à chaque moment prédéterminé (5 min. avant le fin du repos de 20 minutes et avant le fin d'orthostatisme de 10 minutes). Les différents niveaux de fréquences ont été mesurés et exprimés en unité normalisée qui représente la valeur relative de chaque composé spectral en proportion de l'ensemble du spectre de fréquence. Les hautes fréquences (HF : 0,15-0,40 Hz) ont été utilisées comme indice de l'activité parasympathique, les basses fréquences (BF : 0,05-0,15 Hz) et le rapport BF/HF ont été utilisés comme indices de l'activité sympathique.

La capacité d'adaptation à l'orthostatisme exprimant la réactivité du SNA au changement de posture a été évaluée par la différence entre les mesures des valeurs de hautes fréquences, basses fréquences et du rapport BF/HF effectuées lors de la position debout et celles effectuées en position déclive.

2.6.3. Catécholamines plasmatiques

Le dosage des catécholamines plasmatiques par chromatographie liquide de haute performance a été utilisé pour l'évaluation du tonus du système nerveux sympathique au repos (en position déclive), ainsi que sa réactivité à la stimulation par changement de posture (orthostatisme actif) chez les patients hypertendus avec FA.

Les prélèvements sanguins ont été obtenus à partir d'un cathéter veineux installé 20 minutes avant le début des prélèvements. Les dosages des catécholamines ont été

effectués après le premier repos de 20 minutes et à la dixième minute en position debout. Les prélèvements et la préparation des échantillons de plasma pour dosage des catécholamines ont été effectués selon le protocole suivant : le sang de la veine antecubitale 5 ml (repos) + 5 ml (debout) a été prélevé, dans les 2 tubes prétraités avec héparine sodium (143USP/10ml). Les échantillons ont été centrifugés immédiatement pour 20 minutes à 3000 rotations par minute à 4°C et le surnageant de plasma 2 ml est entreposé dans les tubes de stockage contenant 40µl de solution préservative (95 mg EGTA et 60 mg glutathion dans 10 ml d'eau ajustée à un pH de 7,0) et conservé à -80°C jusqu'à leur analyse. La méthode de Hjemdahl (187) a été utilisée pour le dosage des catécholamines par chromatographie liquide de haute performance HPLC (détecteur Coulochem II relié à un appareil Waters 117). Dans 750µl de plasma, nous avons ajouté 75 µl d'une solution aqueuse contenant 2 ng/ml de dihydrobenzylamine (standard interne), 0,2N d'acide acétique glacial et une solution tampon 1 ml 2 mol/l NH₄OH-NH₄Cl (pH 8,7) contenant 0,1% diphenylborate-éthanolamine et 0,5% EDTA. Après l'addition de 5 ml de n-heptane contenant 1% d'1-octanol et 0,25% tetraoctylammoniumbromide les échantillons ont été mélangés vigoureusement pendant 3 minutes et centrifugé pendant 5 minutes à 2500 tours-minute. En suite la phase organique a été transférée dans un second tube et mélangée avec 2 ml d'1-octanol et 150 µl 0,1 ml/L d'acide acétique. La phase aqueuse (25µl refroidis à 7°C) a été ensuite transférée au système HPLC. La phase mobile utilisée modifiée selon la technique de Musso (188) était composée d'eau-acétonitrile ultra-pure (87 :13, vol :vol), de 50mmol/L sulfate de sodium dodecyl et de 0,5mmol/L EDTA. Le pH final de la phase mobile a été ajusté à 2,8 avec 85% d'acide phosphorique. La limite minimale de détection pour l'adrénaline et la noradrénaline était de 10pg/ml. La récupération à partir du plasma était de 98% pour la noradrénaline et de 95% pour l'adrénaline. La variabilité entre les dosages était de 4% pour la noradrénaline et de 6% pour l'adrénaline. Tous les dosages des catécholamines ont été effectués par la même technicienne.

Les valeurs de référence pour les catécholamines plasmatiques dosées par HPLC utilisées par le Laboratoire du système nerveux autonome de l'Institut de recherches cliniques de Montréal sont présentées dans l'annexe 6.

RÉSULTATS

3.1. Évaluation des modifications structurales et fonctionnelles cardiaques par l'échocardiographie et Doppler

Chez dix (45 %) patients hypertendus avec fibrillation auriculaire nous avons constaté une réduction de la fraction d'éjection auriculaire gauche ($FE < 45\%$) et nous avons utilisé ce paramètre pour constituer les deux groupes de l'étude. Dans le groupe avec dysfonction contractile auriculaire gauche, la fraction d'éjection moyenne est réduite ($37,7 \pm 6,7\%$ vs $54,4 \pm 5,4\%$) par rapport aux patients avec une fonction contractile auriculaire normale (tableau I et figure 4A).

Le volume indexé de l'oreillette gauche (31 ± 10 ml/m² vs 39 ± 10 ml/m²) montre une dilatation auriculaire gauche similaire dans les deux groupes d'hypertendus avec FA, qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau IV et figure 4B). La masse indexée du ventricule gauche ($83,9 \pm 16,5$ g/m² vs $94,3 \pm 19,6$ g/m²) et l'épaisseur des parois septale et postérieure montrent l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche. La fraction d'éjection du ventricule gauche ($67,8 \pm 10,7\%$ vs $60,4 \pm 9,5\%$) montre une fonction systolique ventriculaire normale dans ces deux groupes (tableau I et figure 5). Tous ces paramètres ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes.

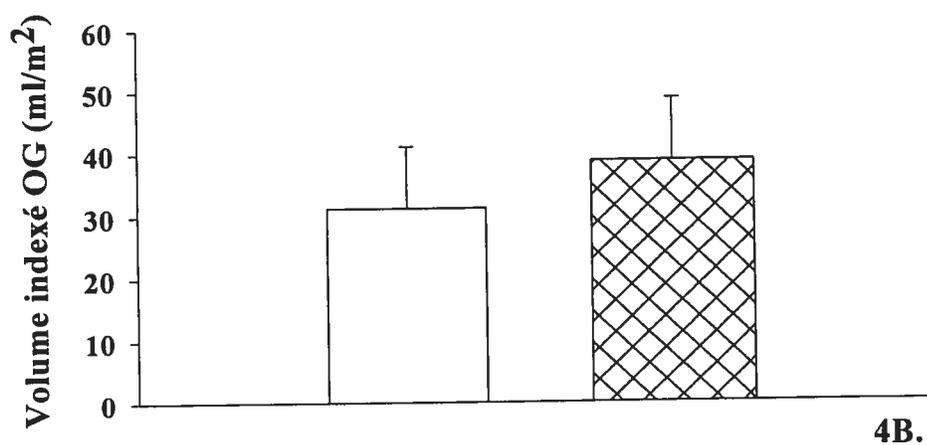
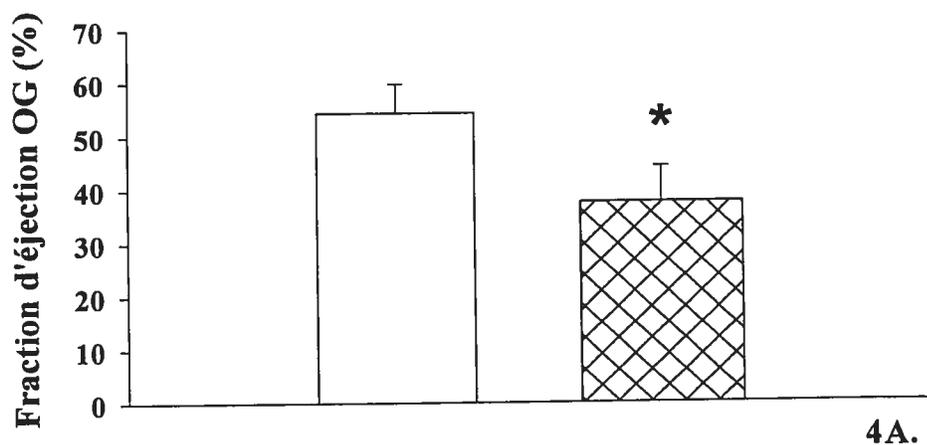
La présence et le degré de la dysfonction diastolique du ventricule gauche étaient similaires dans les deux groupes des patients (respectivement 33% vs 40%).

Caractéristiques	Patients HTA avec FA		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Fraction d'éjection auriculaire gauche (%)	54,4±5,4	37,7±6,7*	0,0000*
Volume indexé de l'oreillette gauche (ml/m ²)	31,2±9,9	38,7±10,0	0,0959
Masse indexée ventricule gauche (g/m ²)	83,9±16,5	94,3±19,6	0,1918
Épaisseur septum (cm)	8,7±1,2	9,6±1,1	0,0657
Épaisseur paroi postérieure (cm)	8,8±1,4	9,3±1,3	0,3387
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	67,8±10,7	60,4±9,5	0,1060
Dysfonction diastolique légère du ventricule gauche (no. pat et %)	4 (33%)	4 (40%)	

Tableau I. Paramètres échocardiographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

* : p < 0,05 vs groupe avec fonction auriculaire normale



Fonction auriculaire normale, n=12±SD
 Dysfonction auriculaire gauche, n=10±SD

Figure 4. Fonction contractile (4A) et volume indexé (4B) auriculaire gauche dans deux groupes de patients hypertendus avec FA divisés selon une fraction d'éjection auriculaire plus basse ou plus élevée que 45%.

OG : oreillette gauche

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

* : $p < 0,05$ vs groupe avec fonction auriculaire normale

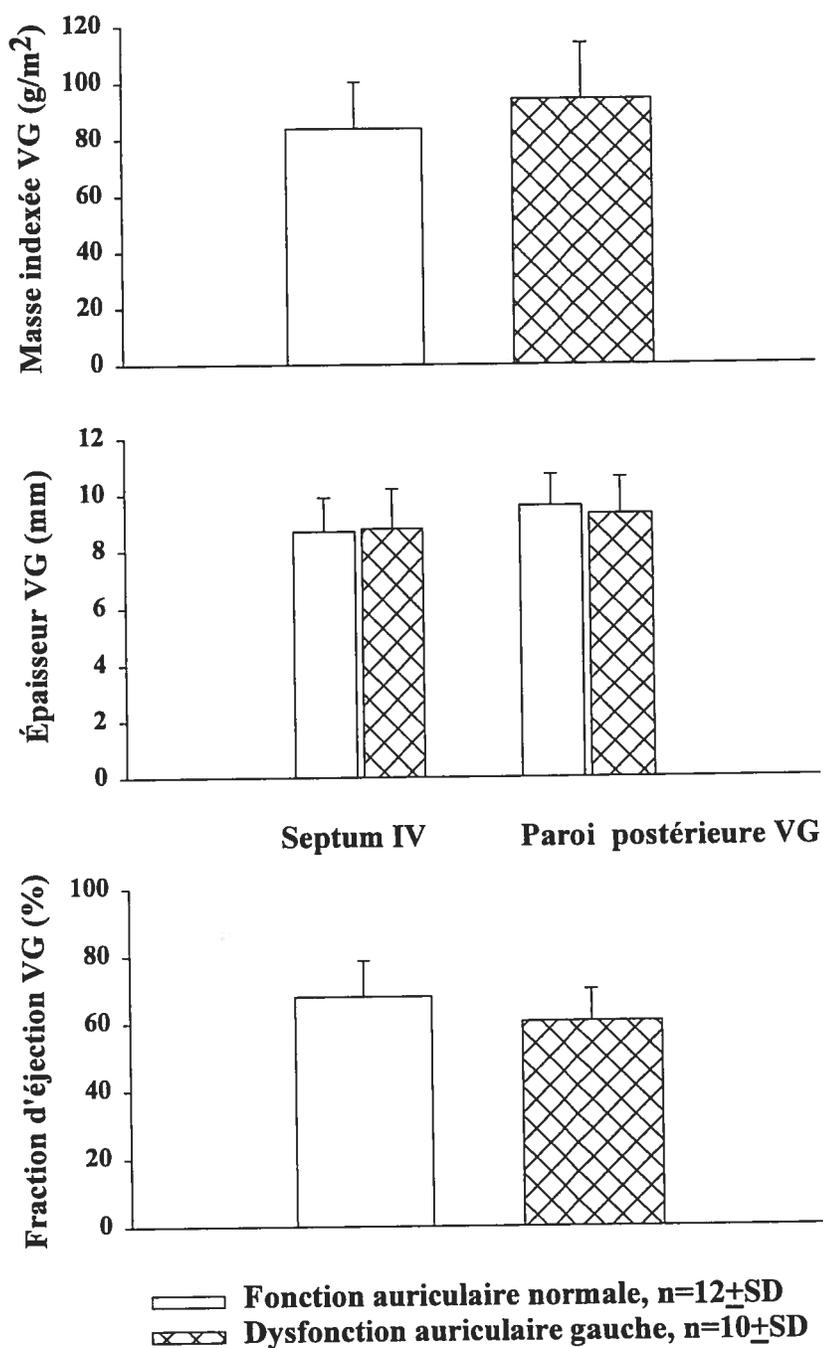


Figure 5. Masse indexée, l'épaisseur télédiastolique du SIV et de la paroi ventriculaire, ainsi que la fraction d'éjection du VG dans deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

VG : ventricule gauche

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

3.2. Évaluation démographique, clinique et biochimique des patients étudiés

Les 22 patients hypertendus avec FA ont été subdivisés selon la valeur échocardiographique de la fraction d'éjection (FE) auriculaire gauche : un groupe (n=12) avec une fonction contractile normale de l'oreillette gauche (FE>45%) et un groupe (n=10) avec une dysfonction contractile de l'oreillette gauche (FE≤45%).

Les deux groupes de patients étaient homogènes quant à l'âge, le poids, la taille et l'index de masse corporelle. Le nombre des hommes était similaire dans les deux groupes (6 vs 7), par contre le nombre des femmes était le double dans le groupe avec fonction normale de l'oreillette gauche (6 vs 3). La durée moyenne de l'hypertension chez les patients avec une fonction contractile normale était plus courte par rapport aux patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche (101,0±86,0 mois vs 146,4±106,1 mois), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. L'ancienneté de la FA depuis la première documentation était similaire dans les deux groupes de patients (72,8±57,6 mois vs 73,8±53,5 mois) (tableau II).

Les tests biochimiques ont révélé des valeurs dans les limites de la norme et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA (tableau III).

Caractéristiques	Patients HTA avec FA		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Age (années)	65,6±10,7	68,3±9,3	0,5380
Hommes/Femmes	6/6	7/3	
Poids (kg)	75,3±13,5	81,0±17,6	0,3982
Taille (cm)	168,8±6,7	171,9±7,2	0,3166
IMC (kg/m ²)	26,3±3,7	27,2±4,2	0,6167
Durée HTA (mois)	101,0±86,0	146,4±106,1	0,2803
Durée FA (mois)	72,8±57,6	73,8±53,5	0,9653

Tableau II. Caractéristiques démographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

IMC : index de masse corporelle.

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

	<i>Patients HTA avec FA</i>		
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	Valeur de p
Glucose (mmol/L)	4,5 ± 0,4	5,1 ± 1,2	0,1060
Insuline (pmol/L)	48,6 ± 15,0	53,9 ± 35,2	0,6436
HOMA	1.4 ± 0.5	1.8 ± 1.2	0.3154
Sodium (mmol/L)	141,8 ± 1,7	142,0 ± 2,0	0,7552
Potassium (mmol/L)	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,7	0,6370
Calcium (mmol/L)	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,9016
Chlorure (mmol/L)	103,3 ± 2,1	103,7 ± 2,0	0,6185
TSH (mU/L)	1,6±1,3	1,4±0,8	0,6904

Tableau III. Bilan biologique de base chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

TSH: thyrotropine hypophysaire (hormone thyroïdienne)

HOMA: homeostasis model assessment

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

L'étude comparative des médicaments cardiovasculaires, prises en monothérapie ou en association a révélé que le traitement des patients hypertendus avec FA était comparable pour la prise de bêta-bloquants (42% vs 50%) et d'inhibiteurs de canaux calciques (50% vs 50%). Par contre, la prise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ARA (17% vs 90%), ainsi que d'antiarythmiques (58% vs 90%) et de diurétiques (16.7% vs 40%) était plus importante chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau IVA). Les doses de médicaments étaient plus fortes chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche dans le cas de : metoprolol (pour 1 patient), sotalol (pour 2 patients) et propafenone (pour 2 patients). Chez les patients avec fonction auriculaire normale les doses étaient plus fortes dans le cas de : nifedipine (pour 1 patient), diltiazem (pour 2 patients) et fosinopril (pour 1 patient). Les doses de médicaments étaient similaires entre les deux groupes de patients pour amiodarone, digoxin et diurétiques (tableau IVB).

Médicaments	Patients HTA avec FA			
	Fonction normale (n=12)		Dysfonction gauche (n=10)	
	No. pat	(%)	No. pat	(%)
Bêta-bloquants	5	42	5	50
Inhibiteurs calciques	6	50	5	50
IEC et ARA	2	16.7	9	90
Antiarythmiques	7	58	9	90
Diurétiques	2	16.7	4	40
Anticoagulants plaquettaires	11	91.7	9	90

4A.

Tableau IV. Classes de médicaments cardiovasculaires chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche (4A). Doses des médicaments prises par chaque patient (4B).

Chaque valeur représente le nombre de patients, le pourcentage exprime la proportion de patients recevant le traitement dans chaque groupe et les doses sont exprim/es par jour et par patient.

Médicaments	Patients HTA avec FA					
	Fonction normale (n=12)			Dysfonction gauche (n=10)		
	No. pat	(%)	Dose/ jour	No. pat	(%)	Dose/jour
Bêta-bloquants	5	42		5	50	
metoprolol	2	17	50; 50	1	10	100
atenolol	2	17	50; 25	0	0	
nadolol	0	0	0	1	10	40
sotalol	1	8	160	3	30	80; 240; 320
Inhibiteurs calciques	6	50		5	50	
nifedipine	2	17	30; 60	1	10	30
amlodipine	0	0	0	2	20	5; 5
diltiazem	3	25	80; 180; 240	1	10	120
verapamil	1	8	480	0	0	0
felodipine	0	0	0	1	10	5
IEC et ARA	2	17		9	90	
enalapril	0	0	0	2	20	5; 20
perindopril	0	0	0	1	10	8
ramipril	0	0	0	2	20	5; 7,5
fosinopril	1	8.5	20	1	10	20
quinalapril	1	8.5	20	0	0	0
losartan	0	0	0	3	30	100; 100; 100
Antiarythmiques	7	58		9	90	
amiodarone	2	17	200; 200	3	30	200
sotalol	1	8	160	3	30	80; 240; 320
propafenone	2	17	150; ?	2	20	300; 300
flecainide	1	8	50	0	0	0
digoxin	1	8	0.25	1	10	0.25
Diurétiques (HCTZ)	2	17	25	4	40	25
Anticoagulants plaquettaires	11	92		9	90	

3.3. Évaluation cardiaque par l'électrocardiogramme

3.3.1. ECG standard à 12 dérivations

Tous les patients étaient en rythme sinusal au moment de l'examen.

La durée, l'amplitude et l'axe de l'onde P n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA. La durée de la partie négative de l'onde P en V1 était significativement ($p=0,0386$) plus élevée chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche ($60,0\pm 12,5$ ms vs $39,6\pm 26,8$ ms) (tableau V et figure 6).

L'intervalle PR était significativement ($p=0,0218$) plus long ($187,8\pm 26,7$ ms vs $165,7\pm 22,3$ ms) chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau V et figure 6).

La durée du complexe QRS était significativement ($p=0,0250$) prolongée chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche ($106,8\pm 17,5$ ms vs $89,2\pm 16,6$ ms), mais l'axe QRS ne différait pas de façon significative entre les deux groupes des patients. L'index Sokolov-Lyon était significativement ($p=0,0276$) plus augmenté chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche sans cependant excéder les valeurs normales ($27,9\pm 10,0$ mm vs $18,9\pm 7,8$ mm). Pour le score Perugia il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA (tableau V).

Caractéristiques	Patients HTA avec FA		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Durée l'onde P (ms)	119,2±30,3	133,0±16,4	0,2110
Amplitude P négative (mm)	1,1±0,3	1,2±0,3	0,7709
Axe l'onde P (°)	47,3±27,2	61,1±12,3	0,3690
Durée P négative (ms)	39,6±26,8	60,0±12,5*	0,0386*
Amplitude P négative (mm)	-0,6±0,5	-0,8±0,3	0,2983
PTFV1	-0,03±0,02	-0,05±0,02	0,0881
Intervalle PR (ms)	165,7±22,3	187,8±26,7*	0,0466*
Durée QRS (ms)	89,2±16,6	106,8±17,5*	0,0250*
Axe QRS (°)	11,4±34,7	2,4±36,6	0,5608
Index Sokolov	18,9±7,8	27,9±10,0*	0,0276*
Score Perugia	14,8±4,2	18,7±8,7	0,1892

Tableau V. Paramètres électrocardiographiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

PTFV1 : la force terminale de l'onde P mesurée en dérivation V1.

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

* : p < 0,05 vs groupe avec fonction auriculaire normale

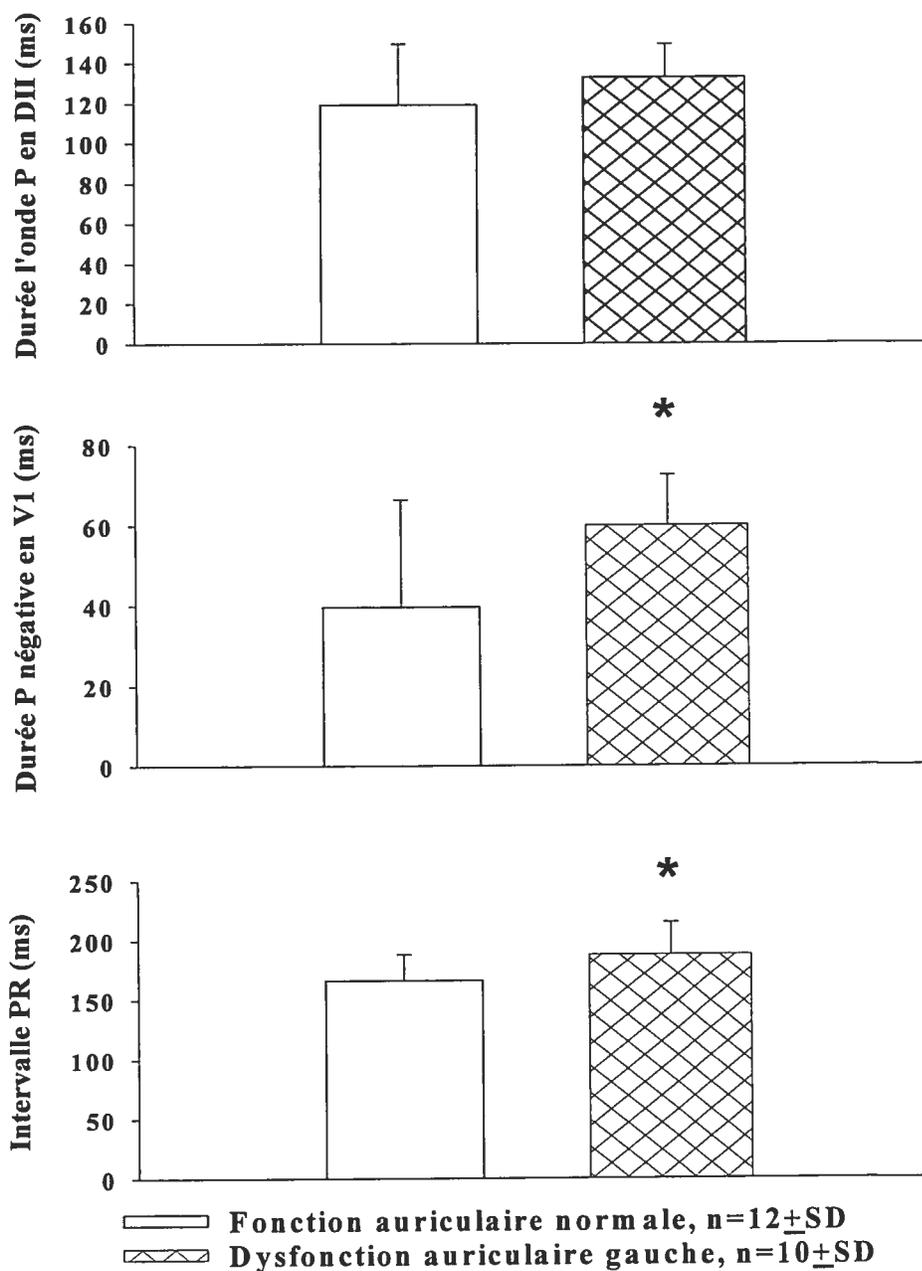


Figure 6. Paramètres électrocardiographiques (durée de l'onde P en DII et de la partie négative de l'onde P en V1, durée de l'intervalle PR) dans deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Durée de l'onde P et de l'intervalle PR sur l'ECG exprimée en millisecondes (ms).

DII : dérivation périphérique; V1 : dérivation précordiale.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

* : $p < 0,05$ vs groupe avec fonction auriculaire normale

3.3.2. Enregistrements Holter de 1 heure, de 24 heures et effets de l'orthostatisme

L'intervalle RR de repos en position déclive, ainsi que l'intervalle RR en position debout ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA (tableau VI et figure 7).

Le passage en orthostatisme a provoqué une diminution significative ($p < 0,05$) de l'intervalle RR dans ces deux groupes de patients (tableau VII). L'effet de la posture sur l'intervalle RR mesuré par le changement de l'intervalle RR en réponse à l'orthostatisme était moins marqué (à la limite de significativité $p = 0,0510$) chez les patients hypertendus avec FA ayant une dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau VI et figure 7).

La fréquence cardiaque moyenne sur 24 heures et le nombre total de battements cardiaques n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA (tableau VII).

Le nombre d'extrasystoles supraventriculaires par 24 heures rapporté au nombre total de battements enregistrés ne différait pas de façon significative entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA. À noter par contre, les importants écart-types rencontrés dans les enregistrements ECG de 24 heures, qui témoignent d'une distribution anormale dans cette population.

Les deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction contractile auriculaire gauche présentaient une hyperexcitabilité auriculaire telle que définie par la présence de plus de 100 extrasystoles auriculaires sur 24 heures (tableau VII).

Intervalle RR (ms)	<i>Patients HTA avec FA</i>		Valeur de p fonction normale vs dysfonction
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Repos	1135,7±359,6	1061,9±135,9	0,5475
Orthostatisme	988,0±357,8 [#]	985,9±145,1 [#]	0,9857
Δ Intervalle RR	-147,6±82,9	-76,0±77,8	0,0510
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.0001 [#]	0.0129 [#]	

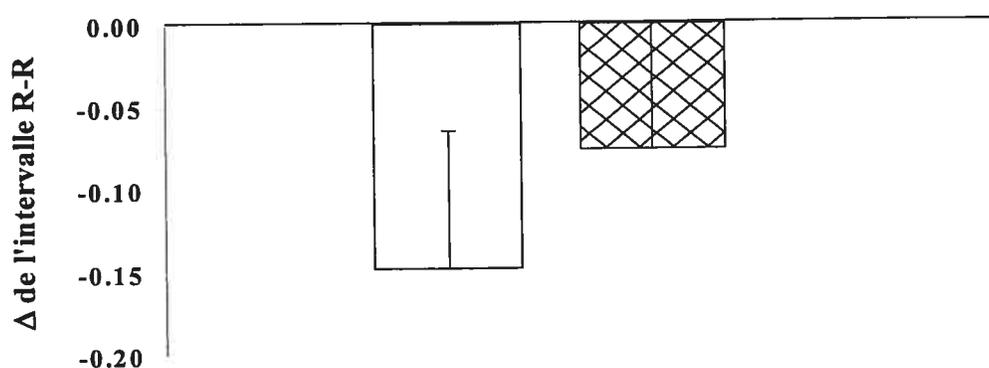
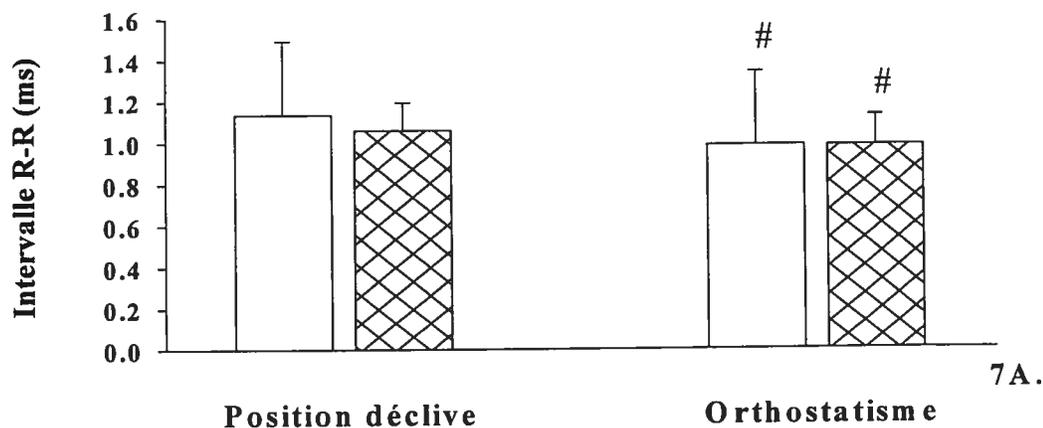
Tableau VI. Intervalle RR, en position déclive (R) et en orthostatisme (O), sur l'enregistrement Holter de 1 heure chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Durée de l'intervalle RR exprimée en millisecondes (ms).

Δ : changement différentiel entre les valeurs en orthostatisme (O) et celles observées au repos en position déclive (R)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

[#] : $p < 0,05$ vs valeurs au repos en position déclive



7B.

Fonction auriculaire normale, n=12±SD
 Dysfonction auriculaire gauche, n=10±SD

Figure 7. Intervalle RR, en position déclive (R) et en orthostatisme (O) sur l'enregistrement Holter de 1 heure dans deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche (7A). Le changement provoqué par l'orthostatisme actif, mesuré par la différence (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos (7B)

Durée de l'intervalle RR exprimée en millisecondes (ms).

Δ : changement différentiels entre les valeurs en orthostatisme (O) et celles observées au repos en position déclive (R)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

: $p < 0,05$ vs valeurs au repos en position déclive

Caractéristiques	<i>Patients HTA avec FA</i>		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Total battements /24h	84916,6±21550,4	80764,6±26747,6	0,6908
Fréquence cardiaque /24h (batt. /min)	67,5±8,2	64,4±9,0	0,2778
ESSV /24h (nombre et %)	1937,6±3993,9 (2,8%)	507,7±650 (0,78%)	0,4082
Hyperexcitabilité auriculaire	présente	présente	

Tableau VII. Paramètres d'enregistrement Holter de 24 heures chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Fréquence cardiaque exprimée en batt. /min.

ESSV /24h : Extrasystoles supraventriculaires sur 24h

Hyperexcitabilité auriculaire : plus de 100 extrasystoles auriculaires sur 24 heures

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

3.4. Effets de l'orthostatisme sur les paramètres hémodynamiques

La pression artérielle systolique n'était pas statistiquement différente entre les 2 groupes de patients hypertendus avec FA dans les deux conditions de mesure (en position assise et debout).

La pression artérielle diastolique était significativement plus élevée ($p=0,0329$) en position debout pour le groupe avec une dysfonction contractile auriculaire gauche.

La fréquence cardiaque était significativement ($p=0,0328$) plus basse en position debout et à la limite de la significativité ($0,0518$) en position assise chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau VIII et figure 8).

		<i>Patients HTA avec FA</i>		
Paramètres		Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	Valeur de p
assise	PAS (mm Hg)	138±21	144±21	0,9763
	PAD (mmHg)	79±9	87±11	0,6261
	FC (batt. /min)	71±18	58±7	0,0518
debout	PAS (mm Hg)	136±19	147±23	0,2038
	PAD (mmHg)	83±11	95±12*	0,0329*
	FC (batt. /min)	71±8	63±9*	0,0328*

Tableau VIII. Paramètres cardiovasculaires cliniques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

PAS = pression artérielle systolique

PAD = pression artérielle diastolique

FC = fréquence cardiaque

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

* : $p < 0,05$ vs groupe avec fonction auriculaire normale

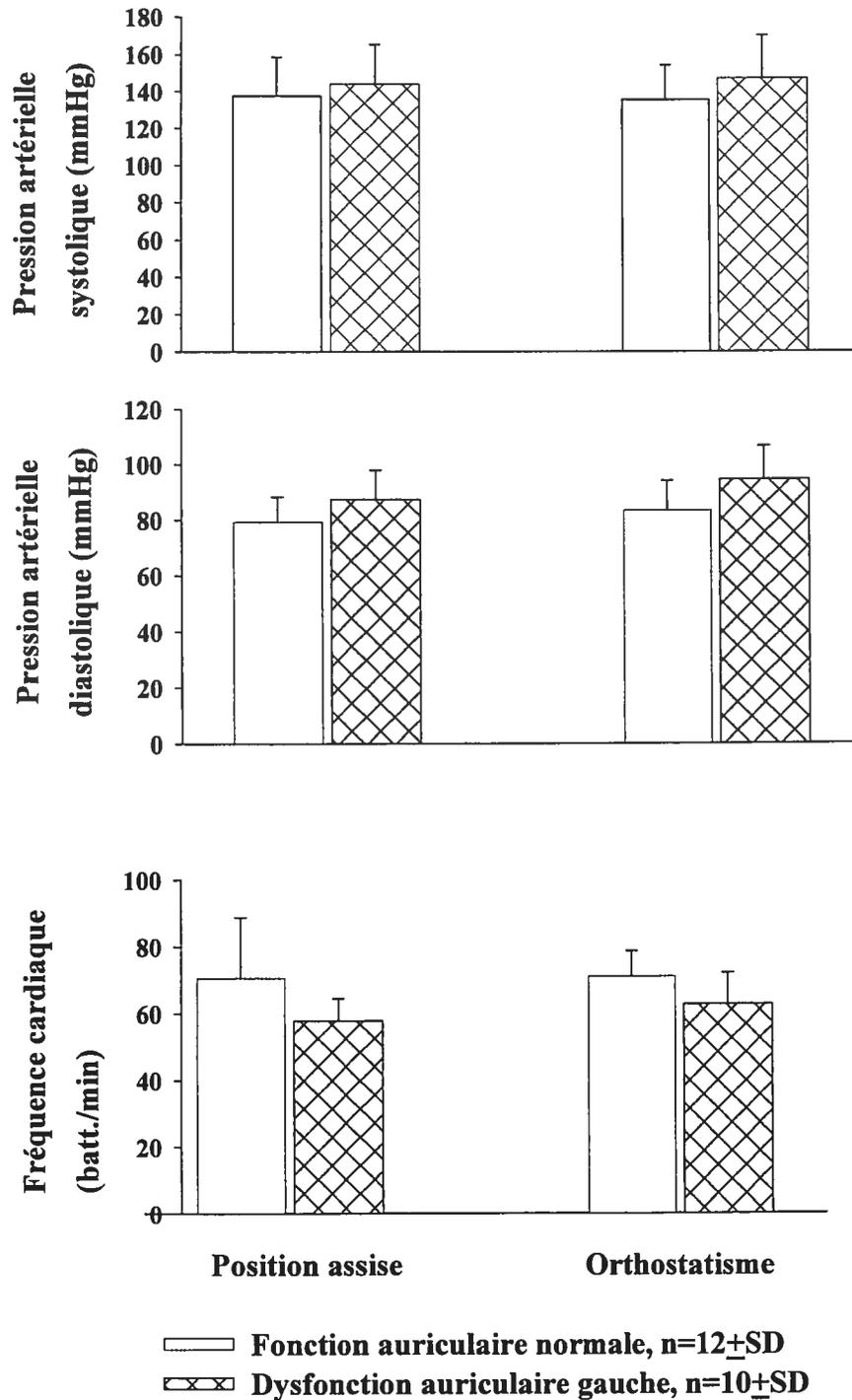


Figure 8. Paramètres cardiovasculaires cliniques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

* : $p < 0,05$ vs groupe avec fonction auriculaire normale

3.5. Évaluation du tonus et de la réactivité du système nerveux autonome par la variabilité de la fréquence cardiaque au repos et en réponse à l'orthostatisme

La bande de haute fréquence (HF) tant en position déclive qu'après le changement de posture en position debout n'était pas significativement différente entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche. À noter la tendance de la bande HF à être plus élevées dans ces deux situations de mesure pour le groupe de patients avec une dysfonction contractile auriculaire gauche.

La bande de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF dans les deux situations de mesure (position déclive et orthostatisme) ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA. Cependant le rapport BF/HF avait tendance à être moins élevé dans le groupe de patients avec une dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau IX et figure 9).

Par rapport au repos en position déclive l'orthostatisme actif a entraîné d'une façon significative ($p < 0,05$) une diminution de la bande HF, ainsi qu'une augmentation significative de la bande BF et du rapport BF/HF dans chacun des deux groupes (tableau IX). Ces modifications dans la variabilité de la FC sont survenues en parallèle avec la diminution significative de l'intervalle RR (tableau VI) et l'augmentation concomitante des catécholamines plasmatiques (tableau XI) dans chacun de ces groupes.

L'effet de l'orthostatisme actif, mesuré par le changement dans la bande HF, ainsi que dans la bande BF n'était pas significativement différent entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA. Par contre le changement (Δ) du rapport BF/HF était significativement ($p = 0,0129$) moins marqué chez les patients hypertendus avec FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau X et figure 10).

	<i>Patients HTA avec FA</i>		
Analyse spectrale de l'intervalle RR	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	Valeur de p fonction normale vs dysfonction
Bande HF (nu)			
Repos	12,7±8,2	19,3±15,0	0,2001
Orthostatisme	5,9±3,7 [#]	10,9±8,7 [#]	0,0839
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.0057 [#]	0.0220 [#]	
Bande BF (nu)			
Repos	15,5±5,7	18,0±8,4	0,4166
Orthostatisme	29,2±8,4 [#]	26,2±12,7 [#]	0,5255
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.0003 [#]	0.0050 [#]	
Rapport BF/HF			
Repos	2,3±3,3	1,7±2,0	0,6269
Orthostatisme	6,7±4,1 [#]	3,8±3,3 [#]	0,0878
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.0003 [#]	0.0030 [#]	

Tableau IX. Variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale de l'intervalle RR, mesurée en position décline (R) et en orthostatisme (O) chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Niveaux de fréquences exprimés en valeur relative (nu : unité normalisée).

HF : bande de haute fréquence (0,15-0,40 Hz); BF : bande de basse fréquence (0,04-0,15 Hz); BF/HF : rapport basse fréquence/ haute fréquence

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

: p < 0,05 vs valeurs au repos en position décline

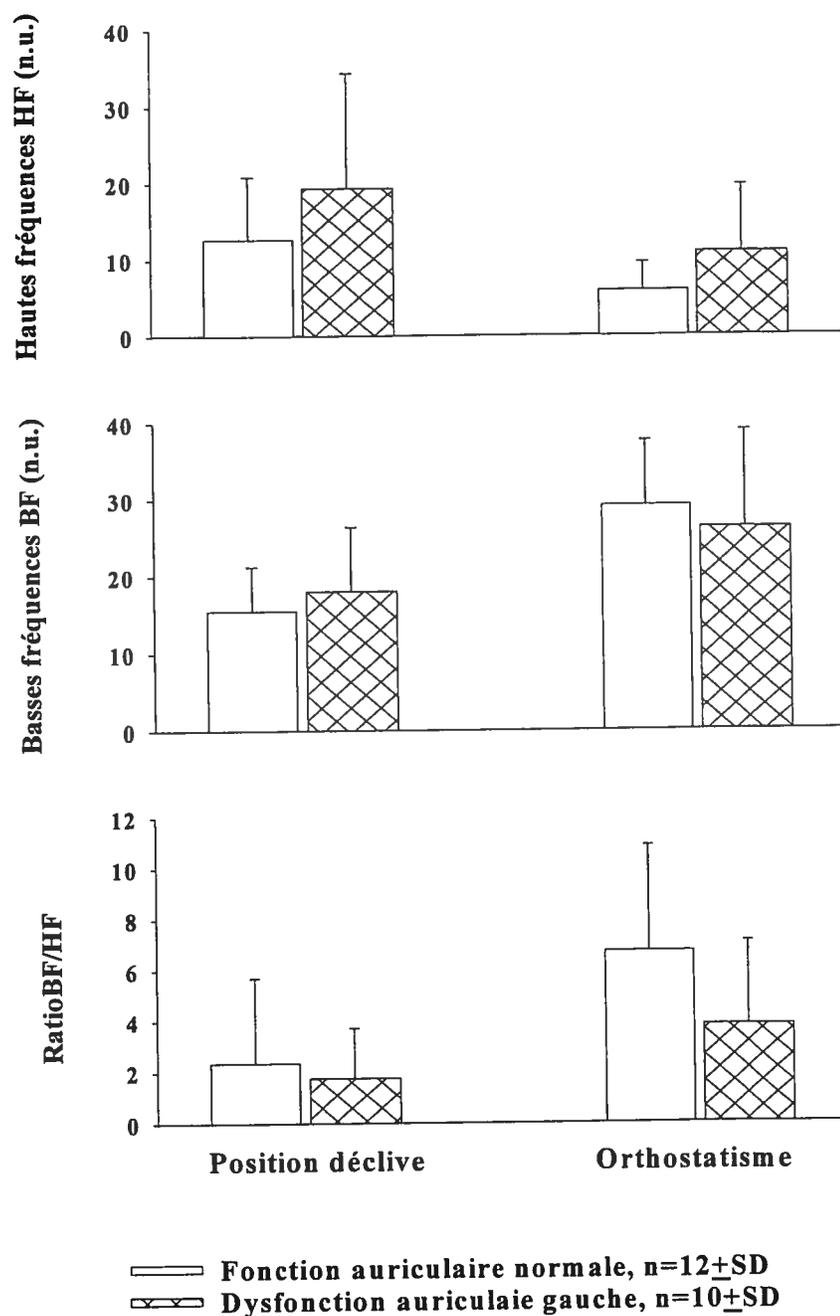


Figure 9. Variabilité de la fréquence cardiaque par l'analyse spectrale de l'intervalle RR, mesurée en position déclive et en orthostatisme, chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Niveaux de fréquences exprimés en valeur relative (nu : unité normalisée).

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

: $p < 0,05$ vs valeurs au repos en position déclive

Changements des niveaux de puissance spectrale (O-R)	Patients HTA avec FA		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Δ HF (nu)	-6,8±6,9	-8,4±9,7	0,6520
Δ BF (nu)	13,7±9,1	8,2±7,1	0,1406
Δ BF/HF	4,4±2,2	2,1±1,6 *	0,0129 *

Tableau X. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les bandes de haute fréquence (HF), de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Niveaux de puissance spectrale exprimés en valeur relative (nu : unité normalisée).

Δ : changement différentiel entre les valeurs en orthostatisme (O) et celles observées au repos en position déclive (R)

HF : bande de haute fréquence (0,15-0,40 Hz)

BF : bande de basse fréquence (0,04-0,15 Hz)

BF/HF : rapport basse fréquence/ haute fréquence

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

*p < 0,05 vs groupe avec fonction auriculaire normale

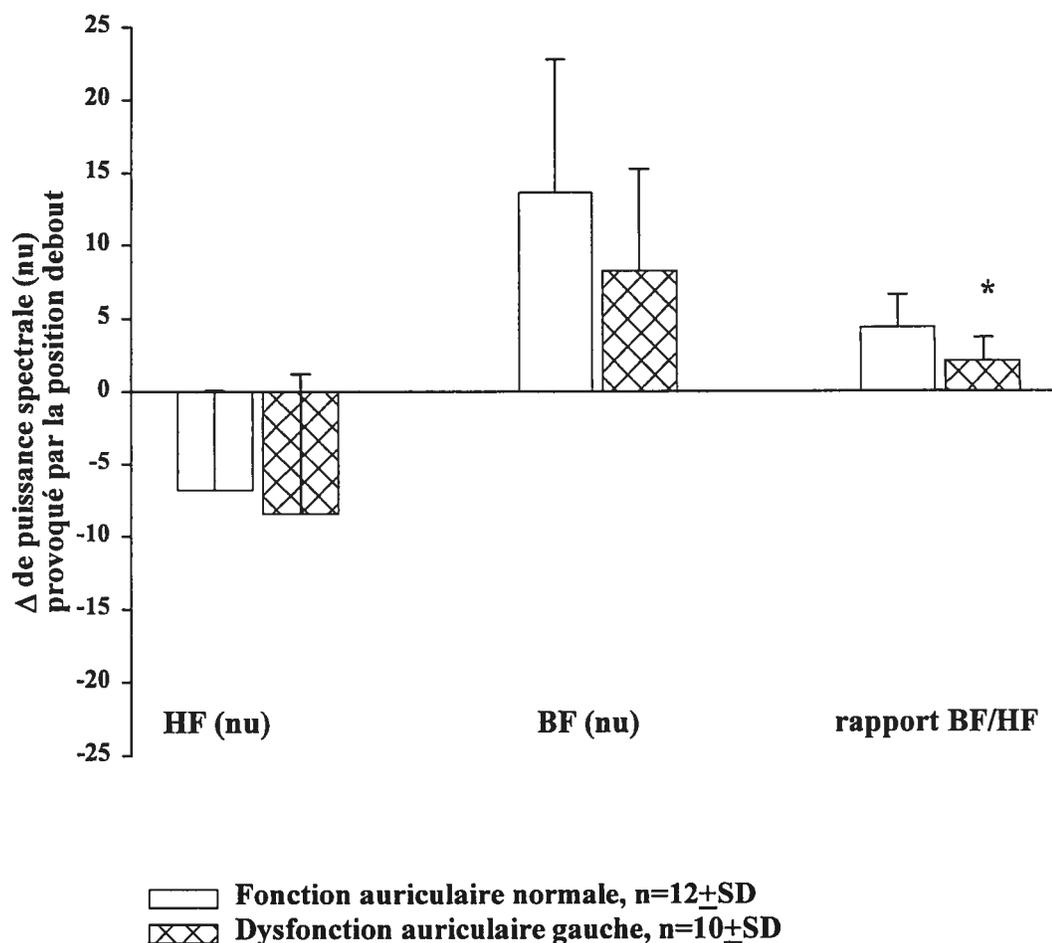


Figure 10. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les bandes de haute fréquence (HF), de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF entre deux groupes des patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Niveaux de puissance spectrale exprimés en valeur relative (nu : unité normalisée).

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

*p < 0,05 vs groupe avec fonction auriculaire normale

3.6. Évaluation du tonus et de la réactivité du système nerveux sympathique par la mesure des catécholamines plasmatiques au repos et en réponse à l'orthostatisme

Les valeurs de la noradrénaline et de l'adrénaline plasmatique tant en position déclive qu'après l'orthostatisme n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau XI et figure 11).

Les taux de la noradrénaline plasmatique étaient plus élevés que les valeurs de référence normales dans les deux situations de mesure (en position déclive et en position debout) chez les deux groupes de patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire. Les valeurs de l'adrénaline plasmatique se situaient dans les limites de la norme (annexe 6) pour les deux groupes de patients tant en position déclive qu'en position debout.

La stimulation par orthostatisme actif a entraîné des augmentations significatives des niveaux plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline par rapport à la position déclive dans chacun des groupes de patients hypertendus avec FA (tableau XI et figure 11).

Les changements induits par l'orthostatisme actif, mesurés par la différence (Δ) des valeurs entre les deux positions pour la noradrénaline et l'adrénaline plasmatique n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche (tableau XII et figure 11).

	<i>Patients HTA avec FA</i>		
Catécholamines plasmatiques (pg/ml)	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	Valeur de p fonction normale vs dysfonction
Noradrénaline			
Repos	252,8±131,3	280,8±171,8	0,6697
Orthostatisme	618,7±294,7 #	617,9±301,1 #	0,9953
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.00002 #	0.0005 #	
Adrénaline			
Repos	23,5±15,4	22,2±10,5	0,8234
Orthostatisme	38,8±36,0 #	35,8±11,8 #	0,8034
Valeur de p repos vs orthostatisme	0.039 #	0.0002 #	

Tableau XI. Valeurs des catécholamines plasmatiques chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche, en position déclive et après l'orthostatisme.

Taux plasmatiques exprimés en pg/ml.

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

: p < 0,05 vs valeurs au repos en position déclive

Changements des catécholamines plasmatiques (O-R)	Patients HTA avec FA		Valeur de p
	Fonction auriculaire gauche normale (n=12)	Dysfonction auriculaire gauche (n=10)	
Δ Noradrénaline (pg/ml)	365,8 \pm 178,2	337,1 \pm 198,8	0,7245
Δ Adrénaline (pg/ml)	18,2 \pm 25,4	13,6 \pm 7,4	0,5897

Tableau XII. Changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par les différences (Δ) entre les valeurs en orthostatisme et celles au repos pour les taux de catécholamines plasmatiques entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Taux plasmatiques exprimés en pg/ml.

Δ : changements différentiels entre les valeurs en orthostatisme (O) et celles observées au repos en position déclive (R)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

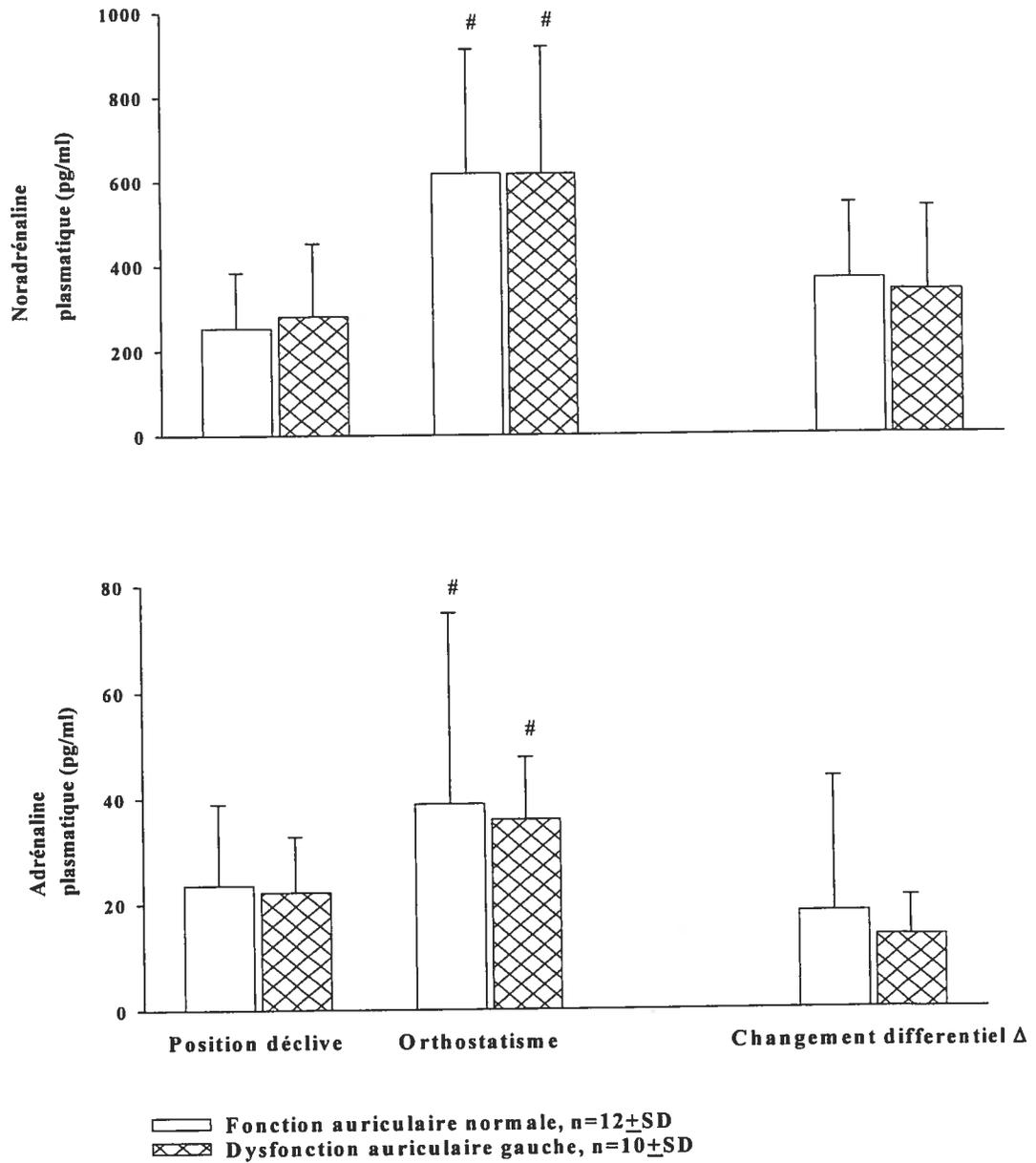


Figure 11. Valeurs des catécholamines plasmatiques et les changements provoqués par l'orthostatisme actif, mesurés par changement différentiel (Δ) chez deux groupes de patients hypertendus avec FA avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

Les taux de noradrénaline et d'adrénaline plasmatiques sont exprimés en pg/ml.
 Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart type.

: $p < 0,05$ vs valeurs au repos en position décline

DISCUSSION

4.1. Modifications structurales et fonctionnelles cardiaques évaluées par l'échocardiographie et Doppler

4.1.1. Fonction contractile auriculaire gauche

Notre étude a mis en évidence une réduction de la fonction contractile de l'oreillette gauche chez 45% des patients hypertendus d'une durée moyenne de 12 ans et avec une histoire de FA. Cette caractéristique a été utilisée pour définir les deux groupes de patients de notre étude, notamment le groupe de patients hypertendus avec FA qui présentent une fonction contractile de l'oreillette gauche normale (une fraction d'éjection normale $54 \pm 5\%$) et le groupe de patients hypertendus avec FA qui présentent une dysfonction contractile de l'oreillette gauche (une fraction d'éjection réduite $38 \pm 7\%$).

Plusieurs auteurs ont constaté une réduction de la fonction contractile auriculaire gauche chez des patients hypertendus. Qirko et coll. (42) ont trouvé une force d'éjection auriculaire gauche plus basse chez les patients hypertendus. Utsunomiya et coll. (189) ont trouvé une réduction de la force contractile de l'OG surtout chez des patients dont l'HTA était d'une durée de plus de 20 ans. Des résultats similaires ont été rapportés par les études utilisant la technique de Doppler chez les patients hypertendus qui avaient développé une FA paroxystique mettant en évidence une réduction de la force contractile auriculaire gauche (49;53). Il est bien connu que la réduction de la fonction contractile auriculaire gauche est associée au risque de développer la FA (54). Il a été proposé par Ciaroni et coll., que la réduction de la fonction contractile auriculaire gauche pourrait constituer un facteur prédictif pour la FA chez les patients hypertendus (53).

4.1.2. Dimension de l'oreillette gauche, la masse indexée et la fonction ventriculaire gauche

Dans notre étude l'évaluation par l'échocardiographie a montré la présence d'une dilatation de l'oreillette gauche dans les deux groupes d'hypertendus avec FA, qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche. D'après plusieurs études utilisant la technique de Doppler chez les hypertendus avec une histoire de FA il a été démontré que l'oreillette gauche était plus dilatée que chez les patients hypertendus sans histoire de FA (40;49).

Notre étude échocardiographique a également montré une absence d'hypertrophie ventriculaire gauche et une fonction systolique ventriculaire normale chez tous les patients dans les deux groupes d'hypertendus avec FA. Dans ces deux groupes, la dysfonction diastolique ventriculaire gauche était au même stade de sévérité, classifiée comme légère (anomalie de la relaxation) et sa fréquence était similaire (33% vs 40%).

La présence d'une dilatation et d'une dysfonction contractile de l'oreillette gauche observée dans notre étude en absence d'hypertrophie ventriculaire gauche et avec fonction systolique ventriculaire conservée confirme les résultats rapportés par d'autres études (39;48). Ils suggèrent que la dilatation de l'oreillette gauche et les anomalies de la fonction auriculaire peuvent précéder le développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche (10). Cependant peu d'études ont analysé la relation entre la fonction diastolique ventriculaire gauche et la fonction contractile auriculaire gauche chez les hypertendus.

En conclusion les patients hypertendus ayant une histoire de FA de notre étude sont caractérisés par une masse ventriculaire gauche normale, par une fonction systolique ventriculaire normale et par une dysfonction diastolique ventriculaire légère, tandis qu'au niveau auriculaire sont caractérisés par une dilatation de l'oreillette gauche avec une fonction systolique auriculaire gauche soit diminuée (n=10) soit préservée (n=12).

4.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et biochimiques des patients

Les deux groupes d'hypertendus avec FA, qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche étaient similaires quant à l'âge, l'index de masse corporelle et l'histoire de l'hypertension et FA.

Dans notre étude le bilan biologique de base effectué n'a pas mis en évidence aucun désordre métabolique ou électrolytique. D'après plusieurs études, le débalancement électrolytique, notamment au niveau des canaux calciques et potassiques (190), ainsi que les désordres électrolytiques provoqués par les diurétiques peuvent favoriser le développement d'arythmies (191). Les paramètres biologiques que nous avons déterminés dans notre étude n'étaient pas différents selon la présence ou non d'une dysfonction auriculaire gauche chez les deux groupes de patients hypertendus avec FA. À noter cependant une donnée manquante dans notre étude : la magnésémie. L'utilisation plus importante des diurétiques chez les patients avec dysfonction auriculaire gauche pourrait entraîner une hypomagnésémie dans ce groupe de patients.

L'étude de la thérapie cardiovasculaire chez les patients de notre étude a montré que le nombre des patients qui prenaient de bêta-bloquants et d'inhibiteurs de canaux calciques était similaire. Par contre, le nombre des patients qui prenaient d'IEC et d'ARA, ainsi que d'antiarythmiques et de diurétiques était plus élevé dans le groupe de patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche. L'évaluation a mis aussi en évidence que chez certains patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche (no=5, 50%) les doses de médicaments étaient plus fortes, notamment pour les bêta-bloquants et les antiarythmiques. Chez certains patients avec fonction auriculaire normale (no=4, 30%) les doses étaient plus élevées pour les inhibiteurs de canaux calciques. À noter que les doses d'amiodarone, de digoxin et de diurétiques étaient identiques entre les deux groupes de patients. Il est évident que les différentes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'HTA et de FA interviennent à différents niveaux, sur le système neurovégétatif ou sur le système cardiovasculaire lui-même. Les données exposées dans

l'annexe 7, loin d'être exhaustives, apportent quelques renseignements sur l'action sur la FC, l'intervalle PR et la variabilité de la fréquence cardiaque des médicaments cardiovasculaires utilisés par les patients de notre étude.

4.3. Modifications ECG associées à la dysfonction contractile de l'oreillette gauche

Les modifications ECG auriculaires sont bien connues chez les patients avec FA (175). En ce qui concerne la présence de ces modifications de l'oreillette gauche sur l'ECG chez les patients hypertendus certains auteurs (184) ont trouvé qu'elles sont reliées aux changements de la contractilité auriculaire plutôt qu'à la dilatation de l'oreillette gauche. Notre étude de l'ECG a permis de comparer les différents paramètres caractérisant l'oreillette et le ventricule gauche des patients hypertendus avec histoire de FA selon la présence d'une dysfonction auriculaire gauche. La durée prolongée de l'onde P considérée comme un indice de la modification de l'activation et de la conduction interauriculaire est utilisée comme marqueur de risque de FA (175).

Dans notre étude, la durée maximale de l'onde P calculée sur l'ECG standard de surface n'était pas différente selon la présence ou non d'une dysfonction auriculaire gauche entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA. Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés par Genovesi-Ebert et coll. (184) qui n'ont pas trouvé de corrélation entre la dimension de l'oreillette gauche sur ECG et les paramètres de dysfonction cardiaque.

Nos résultats de l'étude ECG ont mis en évidence que la durée de la partie négative de l'onde P en V1 était significativement plus prolongée chez les patients avec une fonction contractile auriculaire gauche diminuée. L'onde P diphasique avec une partie négative terminale large dans les dérivations précordiales est l'apanage des affections entraînant une surcharge, en pression ou en débit, au niveau de l'oreillette gauche, telle que l'hypertension artérielle. La force terminale de l'onde P en V1 dans notre étude n'était pas significativement différente entre les deux groupes de patients hypertendus. Ce résultat diffère des observations rapportées par d'autres auteurs (184). L'absence de différences significatives peut être expliquée soit par le choix des paramètres pour

caractériser les modifications de l'onde P dans notre étude qui ne sont probablement pas les plus pertinentes ou bien l'altération de ces paramètres qui est reliée à la sévérité de la dysfonction auriculaire gauche n'était pas encore manifeste chez ces patients.

Nous avons également observé la présence d'un intervalle PR significativement prolongé chez les patients avec histoire de FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche. Ces modifications corroborent celles rapportées par Passman et coll. (192) qui ont démontré chez les patients post pontage aorto-coronarien la présence d'un intervalle PR prolongé avec une valeur prédictive pour le développement de la FA. Il est toutefois difficile d'interpréter ces résultats car, en clinique, les troubles de conduction sont très variés et ils ont des causes multiples intrinsèques ou extrinsèques, anatomiques ou fonctionnelles et même parfois pharmacologiques (18). Il est possible que dans notre étude, cette augmentation de l'intervalle PR soit l'effet de la prise de bêta-bloquants (metoprolol) et des antiarythmiques (sotalol, propafenone) dans des doses plus fortes chez 50% de patients avec une dysfonction contractile auriculaire gauche. L'interprétation est difficile, car un tel effet de prolongation de PR aurait pu être produit aussi par les inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem), prises dans des doses plus fortes chez 30% de patients avec une fonction contractile auriculaire gauche normale. La prise d'amiodarone et de digoxin, qui provoque aussi l'allongement de l'intervalle PR était identique entre les deux groupes de patients. D'autre part, il n'est pas exclu que l'intervalle PR prolongé puisse être secondaire et refléter les effets du SNA, notamment une hyperactivité parasympathique ou une diminution de l'activité sympathique au niveau du nœud atrio-ventriculaire.

Notre étude a également permis de mettre en évidence des différences significatives pour les paramètres de l'ECG caractérisant l'hypertrophie du ventricule gauche. La durée du complexe QRS et l'index Sokolov étaient plus élevés chez les patients avec histoire de FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche, cependant à l'intérieur des limites de la norme. Ainsi par l'ECG nous pouvons conclure à une absence d'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus avec histoire de FA dans notre étude.

4.4. Modifications autonomiques associées à la dysfonction contractile de l'oreillette gauche

4.4.1. Paramètres hémodynamiques : pression artérielle et fréquence cardiaque

La PAD a été trouvée significativement ($p < 0,05$) plus élevée en réponse à l'orthostatisme chez les patients avec une dysfonction contractile auriculaire gauche, alors que la PAD avait tendance à être plus élevée aussi en position déclive dans ce groupe de patients. Il y avait aussi une tendance de la pression artérielle systolique à être plus élevée (non significative) chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche dans ces deux situations de mesure. Ces patients prenaient plus d'IEC/ARA, d'antiarythmiques et de diurétiques que les patients avec une fonction auriculaire gauche normale. La prise de bêtabloquants et d'inhibiteurs calciques était similaire, en ce qui concerne le nombre de patients, mais nous avons constaté que les doses de bêtabloquants et d'antiarythmiques étaient plus fortes chez les 50% de patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche, pendant que les doses d'inhibiteurs calciques étaient plus fortes chez les 30% de patients avec fonction contractile auriculaire gauche normale. Selon l'étude des données pour chaque patient, les valeurs de la PAD les plus élevées dans les deux situations de mesure, se retrouvent parmi ces 50% de patients traités avec des doses fortes. Il est évident que les valeurs de la PAS et PAD des patients dépendent essentiellement de leur traitement, qui a été très hétérogène dans notre étude. Ainsi, il arrive que l'impact de chaque produit prescrit et le manque de standardisation du traitement devienne facteur limitant d'interprétation des résultats dans notre étude. Dans la littérature à notre connaissance il n'y a pas d'études portant sur la relation entre PAD, PAS et la dysfonction de l'oreillette gauche chez les patients hypertendus.

La fréquence cardiaque (mesurée assis/debout par la prise du pouls sur 1 minute) a été observée dans les limites des valeurs normales. Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés dans d'autres études (37;53). Cependant, nos résultats montrent que la fréquence cardiaque était plus basse chez les patients avec dysfonction contractile auriculaire gauche, statistiquement significative en position debout et à la limite de la signification en position assise. Les résultats de l'étude de Barbier et coll. (49) sont

similaires : les fréquences cardiaques qui étaient dans la limite normale, étaient néanmoins significativement plus basses chez les patients hypertendus avec fibrillation auriculaire paroxystique et qui présentent aussi une fonction contractile auriculaire gauche significativement diminuée par rapport aux patients hypertendus sans histoire de fibrillation. Ce ralentissement de la fréquence cardiaque peut être le résultat soit de modifications organiques cardiaques (le remodelage cardiaque avec un envahissement progressif du nœud sinusal par une fibrose du tissu interstitiel, la disparition des cellules pacemaker, etc.) ou soit d'une réduction de la production ou de la sensibilité aux catécholamines; ou encore d'une augmentation du tonus vagal. Cette caractéristique clinique pourrait aussi refléter l'influence pharmacologique de la prise régulière de bêtabloquants, d'inhibiteurs calciques et d'amiodarone (18). La population de notre étude était homogène quant à l'âge et aux modifications structurelles de la dilatation de l'oreillette gauche. La répartition des classes de médicaments possédant un effet chronotrope négatif (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques) a été similaire entre les deux groupes de patients, mais les doses de metoprolol, sotalol et propafénone ont été plus fortes chez 5 patients (50%) du groupe avec dysfonction auriculaire gauche. D'autre part les doses d'inhibiteurs calciques ont été plus élevées chez 4 patients (30%) du groupe avec fonction auriculaire gauche normale. Les valeurs de la FC, les plus basses, ne se retrouvent pas nécessairement chez les patients avec les doses plus fortes, selon l'étude des données de chaque patient. Encore une fois nous ne pouvons alors assumer que cette diminution de la FC en présence d'une dysfonction auriculaire gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de FA pourrait refléter la prédominance du traitement bradycardisant ou pourrait résulter d'une altération du système nerveux autonome, notamment d'une augmentation du tonus vagal chez les patients avec dysfonction auriculaire gauche.

Cependant lorsque la fréquence cardiaque a été mesurée par la durée de l'intervalle RR sur l'enregistrement Holter nos résultats n'ont pas permis de mettre en évidence des différences entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction contractile auriculaire gauche, aussi bien en position déclive qu'en orthostatisme. Les différences entre les valeurs de la fréquence cardiaque peuvent s'expliquer par la méthode de mesure différente (prise du pouls ou enregistrement

Holter) ou par le temps de prise de mesure. Dans la littérature médicale il n'y a pas de standardisation de la mesure de la fréquence cardiaque, ainsi nous ne pouvons pas conclure sur la précision de ces deux méthodes.

Dans notre étude, la durée moyenne de l'intervalle RR enregistré sur une période de 24 heures a révélé des valeurs dans les limites normales, sans être significativement différente entre les deux groupes de patients hypertendus avec FA et avec ou sans dysfonction auriculaire gauche.

4.4.2. Paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque

En ce qui concerne l'analyse indirecte des deux composantes du SNA nous n'avons pas pu mettre en évidence de différences statistiquement significatives entre les résultats d'analyse spectrale de l'intervalle RR dans les deux groupes de patients hypertendus avec histoire de FA, aussi bien au repos en position déclive que pendant le test de stimulation par orthostatisme actif. À notre connaissance, il n'y a pas d'études qui ont évalué la variabilité de la fréquence cardiaque liée à la présence d'une dysfonction contractile auriculaire gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation auriculaire.

Tel que mentionné dans l'introduction, de nombreux auteurs ont étudié les fluctuations autonomiques par l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque dans le domaine temporel ou fréquentiel aussi bien chez les patients avec hypertension artérielle essentielle, que chez les patients avec fibrillation auriculaire. Les études chez les hypertendus ont conduit à des résultats parfois contradictoires, dus en partie aux différences dans la méthodologie utilisée, à l'ancienneté et la sévérité de l'hypertension artérielle ou à l'hypertrophie ventriculaire gauche. De même, il faut distinguer selon les populations étudiées les études effectuées chez les patients avec/sans traitement ou avec FA isolée (sans évidence d'une cardiopathie) ou avec FA organique (associée à une maladie cardiaque) ou les études sur la période du temps (5-20 min) qui précède le déclenchement de FA ou les études chez les patients avec FA après un pontage aorto-coronarien ou avec une récurrence de FA après une cardioversion.

Dans notre étude la bande de haute fréquence (HF), la bande de basse fréquence (BF) et le rapport BF/HF ont été similaires en position déclive et en position orthostatique entre les deux groupes des patients hypertendus avec FA indépendamment de la présence ou non d'une dysfonction contractile auriculaire gauche. Cependant nous avons observé chez les patients hypertendus avec histoire de FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche une tendance à l'augmentation pour les bandes de HF, ainsi qu'une tendance à la diminution pour le rapport BF/HF dans les deux situations de mesure. Si nous tenons compte de la puissance statistique relativement faible de notre étude, cela nous permet de penser que les patients hypertendus avec histoire de FA manifestent une prédominance plutôt vagale en présence d'une dysfonction auriculaire gauche. C'est une hypothèse plausible, compte tenu de l'importance possible de l'oreillette gauche dans la modulation de la variabilité de la fréquence cardiaque (150). Nos résultats sont compatibles avec l'absence d'une prédominance vagale ou sympathique tel que suggéré par Lok et coll. (162) et Fioranelli et coll. (158). Cependant la tendance à une augmentation du tonus vagal est en accord avec les résultats rapportés par Vikman et coll. (169), Kanoupakis et coll. (168) et Friedman (150).

4.4.3. Catécholamines plasmatiques

Les catécholamines plasmatiques basales en position déclive et après le test de stimulation par orthostatisme n'ont pas mis en évidence une différence statistiquement significative entre ces deux groupes des patients hypertendus ayant une histoire de FA et avec une fonction contractile auriculaire gauche diminuée ou préservée. À notre connaissance il existe peu d'études sur les modifications des catécholamines circulantes associées à une dysfonction de l'oreillette gauche chez les hypertendus.

Nos résultats concordent avec les observations de Legedz et coll. (23) qui suggèrent que les catécholamines plasmatiques n'affectent pas la dilatation de l'oreillette gauche et ni la fonction diastolique, malgré l'action hypertrophique sur le muscle cardiaque.

4.4.4. Réactivité du système nerveux autonome au changement de posture

Dans notre étude le passage en orthostatisme a provoqué d'une façon significative une diminution de l'intervalle RR, une diminution de la bande HF et une augmentation de la bande BF et du rapport BF/HF parallèle à l'augmentation des catécholamines plasmatiques, aussi bien chez les patients avec une fonction auriculaire gauche normale que les patients avec dysfonction auriculaire gauche.

Ces observations sont en accord avec celles de la plupart des auteurs qui ont rapporté que la capacité d'adaptation à l'orthostatisme est attribuable principalement à l'augmentation de l'activité du système sympathique (18;23;121;193).

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les changements de la durée de l'intervalle RR en réponse à l'orthostatisme étaient moins marqués (à la limite de significativité) en suggérant une prédominance vagale chez les patients hypertendus avec FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche. Selon Lok et coll. (162) un tonus vagal augmenté est associé à une diminution de la durée de l'intervalle RR en réponse à l'orthostatisme pas fortement marquée. Nos résultats des changements de la durée de l'intervalle RR en réponse à l'orthostatisme sont concordants avec ceux de Guzzetti et coll. (139) chez les patients hypertendus. Par contre, chez les patients avec FA par rapport aux normaux, Lok et coll. (162) n'ont pas trouvé de différences significatives pour la variation de la durée de l'intervalle RR en réponse à l'orthostatisme. Chez les personnes âgées, le passage en position debout provoque une plus faible augmentation de la fréquence cardiaque, probablement par un dérèglement de l'arc baroréflexe (18).

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence entre les changements différentiels induits par l'orthostatisme pour les bandes HF et BF des patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou non une dysfonction auriculaire gauche. Par contre, le changement différentiel du rapport BF/HF était significativement moins marqué chez les patients hypertendus avec FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche. La prise en compte du traitement des patients et de sa possible modulation pharmacologique du

SNA dans notre étude relève plusieurs explications de cette dysfonction de la réactivité sympathique. Une explication possible de la diminution de la reactivité sympathique cardiaque, en particulier du rapport BF/HF, chez les patients avec dysfonction auriculaire gauche concerne la prise de bêta-bloquants. La distribution de la prise de bêta-bloquants entre les deux groupes de patients était similaire, mais 50% des patients avec dysfonction de l'oreillette gauche prenaient des doses plus fortes. Les études des bêta-bloquants sur la variabilité de la FC ont montré que les bêta-bloquants augmentent la composante spectrale de HF, la variance des intervalles RR et diminuent la composante de BF (18). Toutefois, dans le contexte de notre étude, les 50% de patients qui ont pris des doses plus fortes n'ont pas montré les valeurs les plus basses de la composante de HF, ni du rapport BF/HF. Ainsi, il est possible de penser que l'augmentation moins marquée du rapport BF/HF peut refléter une diminution de la réactivité sympathique associée à une dysfonction contractile auriculaire gauche chez les hypertendus avec FA. Chez les patients avec dysfonction auriculaire gauche nous avons constaté une PAD plus élevée et également une tendance à être plus élevée pour PAS. Cette augmentation de la PA pourra représenter un mécanisme impliqué dans la diminution d'adaptation au passage en position debout chez les patients avec dysfonction de l'oreillette gauche. L'adaptation hémodynamique aux changements de posture est liée au contrôle baroréflexe et implique plusieurs facteurs vasculaires (résistance périphérique, etc) et autonomiques cardiaques (réactivité de baroréflexe, variabilité de la PA), mais qui n'ont pas été explorés dans notre étude.

Des résultats similaires ont été rapportés par Guzzetti et coll. (139) qui ont trouvé une réponse à l'orthostatisme passif (tilt) moins marquée pour tous les paramètres de la variabilité du rythme cardiaque chez les patients hypertendus.

Par contre, nous n'avons pu mettre en évidence de différences entre les changements induits par l'orthostatisme pour la noradrénaline ou l'adrénaline plasmatiques chez les patients hypertendus avec FA qu'ils présentent ou pas une dysfonction auriculaire gauche.

En conclusion, les modifications autonomiques observées dans notre étude pourraient être les effets du traitement des patients, notamment de bêta-bloquants, mais il n'est pas exclu que la capacité d'adaptation à l'orthostatisme pourrait être diminuée à cause d'une prédominance vagale chez les patients hypertendus avec FA et une dysfonction contractile auriculaire gauche. Nous avons essayé d'étudier le traitement des patients d'une manière comparative, mais son réel impact clinique a été difficile à évaluer. Un nombre plus considérable de patients est requis pour confirmer ces résultats (voir l'annexe 8 avec le calcul de la taille d'échantillon qui permettrait de détecter, de manière statistiquement significative, les différences attendues entre groupes). Les limitations de notre étude sont principalement du au nombre restreint de sujets étudiés ainsi qu'au fait que le traitement des patients n'a pas été interrompu de crainte d'aggraver l'évolution de l'HTA et de déclencher chez ces patients un retour à la FA.

CONCLUSION

Le tonus et la réactivité du système nerveux autonome sont associés au remodelage auriculaire gauche présent chez les patients hypertendus avec une histoire de FA.

Notre étude clinique a montré que la présence d'une dysfonction contractile auriculaire gauche chez les patients hypertendus avec une histoire de FA est probablement associée à une augmentation du tonus vagal, tel qu'exprimé par la fréquence cardiaque clinique et les modifications ECG. Nos résultats d'analyse spectrale montrent une diminution de la réactivité sympathique au changement de posture chez les patients hypertendus avec une histoire de fibrillation et une fonction auriculaire gauche diminuée. Ceci nous permet donc de postuler l'existence d'une prédominance vagale dans la modulation autonome possiblement associée au remodelage de l'oreillette gauche. La relation causale entre les modifications de l'oreillette gauche et la modulation du système nerveux autonome dans le développement de la FA chez les hypertendus, sans évidence clinique des altérations importantes du ventricule gauche reste encore imprécise dans notre étude. L'influence possible de la médication cardiovasculaire des patients de notre étude, ainsi que la puissance statistique faible de cette partie préliminaire de l'étude limitent la portée de ces conclusions.

Notre étude pilote réalisée d'une manière descriptive ne peut pas fournir spécifiquement des mécanismes ou des marqueurs cliniques impliqués dans le déclenchement de la FA chez les hypertendus. Néanmoins cette étude révèle cependant indiscutablement l'importance d'évaluer le système nerveux autonome chez les patients avec des modifications de l'oreillette gauche précocement au cours de l'hypertension artérielle essentielle, comme indice prédictif possible d'une FA.

Nos résultats préliminaires suggèrent une altération de l'activité du système nerveux autonome en faveur d'une prédominance vagale et d'une diminution de la réactivité sympathique chez les patients hypertendus qui ont eu une histoire de FA et qui présentent une dysfonction contractile auriculaire gauche. Cependant d'autres études

avec une approche méthodologique standardisée (patients hypertendus sans histoire de FA, patients normaux) sont requises pour mieux cerner la place respective de la modulation du système nerveux autonome dans le remodelage de l'oreillette gauche et dans la récurrence de la FA.

L'évaluation du SNA chez les hypertendus avec histoire de FA apparaît comme un outil physiopathologique à visée pronostique. Dans ce sens le rétablissement d'une balance sympathovagale équilibrée pourrait possiblement avoir un impact thérapeutique prometteur pour la prévention de la récurrence de FA chez les patients hypertendus.

SOURCES DOCUMENTAIRES

- (1) Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ, Fodor G. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001; 14(11 Pt 1):1099-1105.
- (2) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271(11):840-844.
- (3) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306(17):1018-1022.
- (4) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A):2N-9N.
- (5) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-988.
- (6) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155(5):469-473.
- (7) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74(3):236-241.
- (8) Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96(7):2455-2461.

- (9) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye RL et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104(17):2118-2150.
- (10) Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 91(10A):9G-14G.
- (11) Levy S, Attuel P, Fauchier JP, Medvedowsky JL. Nosology of atrial fibrillation. Attempt at clarification. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88(7):1035-1038.
- (12) Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13(4):392-400.
- (13) Galinier M, Pathak A, Fallouh V, Baixas C, Schmutz L, Roncalli J et al. Holter EKG for the hypertensive heart disease. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51(6):336-340.
- (14) Jeantet M, Losay J, Cassinat G, Andral J, Guize L, de Pourville G. Paroxysmal atrial fibrillation in community medicine: management intentions and cost estimates. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94(10):1103-1109.
- (15) Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; 21(20):1653-1665.

- (16) Société québécoise d'hypertension artérielle. Hypertension artérielle 2002: guide thérapeutique. 2003.
- (17) Gifford Jr RW. Maladies cardiovasculaires générales. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. Paris: Merck Research Laboratories, 1994: 388-404.
- (18) Brion N., Broustet J.-P., Le Heuzey J.-Y., Lévy B. Fréquence cardiaque. Wyeth Lederle Cardiovasculaire, 1998.
- (19) Megnien JL. Physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle. 2000.
- (20) Asmar R. Pression artérielle. Régulation et épidémiologie- mesures et valeurs normales. Elsevier, Paris, 1996.
- (21) Meneveau N and Ducloux D. Hypertension artérielle essentielle de l'adulte. www.besancon-cardio.com, 2001.
- (22) Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992; 86(6):1909-1918.
- (23) Legedz L, Rial MO, Lantelme P, Champomier P, Cerutti C, Vincent M et al. Markers of cardiovascular remodeling in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96(7-8):729-733.
- (24) Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13(6 Pt 2):112S-122S.
- (25) du CG, Pasquie JL, Halimi JM, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular hypertrophy and left atrial morphology in untreated hypertensive patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88(8):1111-1114.

- (26) Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19(12):954-959.
- (27) Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Aloun JS, Massabuau P, Curnier D et al. Left ventricular hypertrophy and sinus variability in arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94(8):790-794.
- (28) Messerli FH, Ventura HO. Cardiovascular pathophysiology of essential hypertension: a clue to therapy. *Drugs* 1985; 30 Suppl 1:25-34.
- (29) Loaldi A, Pepi M, Agostoni PG, Fiorentini C, Grazi S, Della BP et al. Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. *Br Heart J* 1983; 50(2):118-126.
- (30) McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317(13):787-792.
- (31) Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19(2):167-177.
- (32) Tardif JC, Rouleau JL. Diastolic dysfunction. *Can J Cardiol* 1996; 12(4):389-398.
- (33) Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):2005-2011.
- (34) Lerch R, Montessuit C. Hypertrophy due to left cardiac insufficiency: role of the neurohumoral system. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997; 86(7):238-241.

- (35) Inouye IK, Massie BM, Loge D, Simpson P, Tubau JF. Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities. *Am J Cardiol* 1984; 53(11):1583-1587.
- (36) Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacretaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(2):106-113.
- (37) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Boldrini F, Gatteschi C, Benemio G et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990; 11(8):679-691.
- (38) Brogan WC, III, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92(6):627-630.
- (39) Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90(12):1284-1289.
- (40) Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39(3):739-743.
- (41) Schannwell CM, Schoebel FC, Badiian M, Jax TW, Marx R, Plehn G et al. Diastolic function parameters and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123(33):957-964.
- (42) Qirko S, Goda T, Rroku LI. Relationship between the force of left atrial ejection to left ventricular function in arterial hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92(8):971-974.

- (43) Hoit BD. High frame rate echocardiography: 2D or not 2D? *Eur J Echocardiogr* 2001; 2(2):71-73.
- (44) Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21(6):475-482.
- (45) Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7):1972-1982.
- (46) Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G, Natale F, Iarussi D, Iacono A. Left atrial size in 164 hypertensive patients: an echocardiographic and ambulatory blood pressure study. *Clin Cardiol* 2001; 24(9):603-607.
- (47) Qirko S, Tase M, Lushnjari V, Sinjari T. Left atrial contractility function in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89(8):1003-1007.
- (48) Miller JT, O'Rourke RA, Crawford MH. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am Heart J* 1988; 116(4):1048-1051.
- (49) Barbier P, Alioto G, Guazzi MD. Left atrial function and ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(1):165-170.
- (50) Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53(2):273-279.

- (51) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82(3):792-797.
- (52) Sanada H, Shimizu M, Shimizu K, Kita Y, Sugihara N, Takeda R. Left atrial afterload mismatch in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68(10):1049-1054.
- (53) Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000; 139(5):814-819.
- (54) Vasan RS, Larson MG, Levy D, Galderisi M, Wolf PA, Benjamin EJ. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 91(9):1079-1083.
- (55) Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(1):197-204.
- (56) Puech P. *Fibrillation auriculaire*. Elsevier SAS, Paris, 1989.
- (57) Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9(6 Pt 2):1095-1100.
- (58) Le Heuzey JY, Copie X, Henry P, Piot O, Lavergne T, Guize L. Mechanisms of atrial fibrillation. Recent progress and therapeutic implications. *Presse Med* 1996; 25(12):590-594.
- (59) Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58(1):59-70.

- (60) Pelosi F, Jr., Morady F. Evaluation and management of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2001; 85(2):225-44, ix.
- (61) Fareh S, Atallah G. Mechanisms of atrial fibrillation. *Rev Prat* 2002; 52(12):1301-1306.
- (62) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67:200-220.
- (63) Allesie M, Lammers WJEP, Bonke FIM. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. New York: Grune and Stratton Inc., 1985: 265-275.
- (64) Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89(4):1665-1680.
- (65) Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101(2):194-199.
- (66) Ikeda T, Czer L, Trento A, Hwang C, Ong JJ, Hough D et al. Induction of meandering functional reentrant wave front in isolated human atrial tissues. *Circulation* 1997; 96(9):3013-3020.
- (67) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10):659-666.
- (68) Piot O, Paziand O, Digeos S, Copie X, Lavergne T, Guize L et al. Electrophysiological remodeling induced by atrial fibrillation. An experimental

curiosity or major factor in atrial fibrillation in man? *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(7):841-848.

- (69) Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42(2):298-308.
- (70) Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982; 2(2):179-197.
- (71) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92(7):1954-1968.
- (72) Daoud EG, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96(5):1542-1550.
- (73) Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1785-1792.
- (74) Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98(25):2860-2865.
- (75) Davy JM, Beck L, Pons M, Piot C. Electrophysiologic and anatomic atrial remodeling: an atrial rhythmic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93(3 Spec No):39-45.

- (76) Gagey S, Le Heuzey JY, Lavergne T, Guize L, Boutjdir M, Von Euw D et al. Effect of the sinus rate on experimental vagal atrial arrhythmia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988; 81(12):1563-1568.
- (77) Ciaroni S, Bloch A. Mid-term clinical and prognostic evaluation of idiopathic atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86(7):1025-1030.
- (78) Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 80(6):772-781.
- (79) Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 85(5):428-436.
- (80) Ausma J, Coumans WA, Duimel H, Van der Vusse GJ, Allessie MA, Borgers M. Atrial high energy phosphate content and mitochondrial enzyme activity during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4):788-796.
- (81) Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997; 96(11):4027-4035.
- (82) Piot O, Copie X, Lascault G. Electrophysiologic remodeling and drug treatment of atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2003; 52(4):264-271.
- (83) Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 91(5):1588-1595.
- (84) Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997; 96(9):3157-3163.

- (85) Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(3):617-623.
- (86) Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1535-1540.
- (87) Fatkin D, Kelly R, Feneley MP. Left atrial appendage blood velocity and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(5):1429-1430.
- (88) Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage "stunning" after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130(1):174-176.
- (89) Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(5):1577-1586.
- (90) Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:51-77.
- (91) Ikeda T, Yashima M, Uchida T, Hough D, Fishbein MC, Mandel WJ et al. Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size. *Circ Res* 1997; 81(5):753-764.
- (92) Wu TJ, Yashima M, Xie F, Athill CA, Kim YH, Fishbein MC et al. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res* 1998; 83(4):448-462.

- (93) Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res* 1999; 41(1):41-54.
- (94) Arora RC, Ardell JL, Armour JA. Cardiac Denervation and Cardiac Function. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2(3):188-195.
- (95) Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Losier AM, Armour JA. Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1994; 239(1):75-87.
- (96) Govier WC, Mosal NC, Whittington P, Broom AH. Myocardial alpha and beta adrenergic receptors as demonstrated by atrial functional refractory-period changes. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 154(2):255-263.
- (97) Masuda Y, Levy MN. Responses of the atrial myocardium to cardiac sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol* 1985; 249(2 Pt 2):H207-H211.
- (98) Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996; 94(11):2953-2960.
- (99) Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Armour JA. Differential cardiac responses induced by nicotine sensitive canine atrial and ventricular neurones. *Cardiovasc Res* 1993; 27(5):760-769.
- (100) Vaidya D, Morley GE, Samie FH, Jalife J. Reentry and fibrillation in the mouse heart. A challenge to the critical mass hypothesis. *Circ Res* 1999; 85(2):174-181.
- (101) Levy MN. Sympathetic-vagal interactions in the sinus and atrioventricular nodes. *Prog Clin Biol Res* 1988; 275:187-197.
- (102) Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: role of autonomic nervous system. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87 Spec No 3:55-62.

- (103) Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29(5):437-445.
- (104) Lavallee M, de Champlain J, Nadeau RA, Yamaguchi N. Muscarinic inhibition of endogenous myocardial catecholamine liberation in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56(4):642-649.
- (105) Lathrop DA, Spooner PM. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(7):841-844.
- (106) Walker RJ, Brooks HL, Holden-Dye L. Evolution and overview of classical transmitter molecules and their receptors. *Parasitology* 1996; 113 Suppl:S3-33.
- (107) Beaulieu P, Lambert C. Peptidic regulation of heart rate and interactions with the autonomic nervous system. *Cardiovasc Res* 1998; 37(3):578-585.
- (108) Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. To understand blood pressure and heart rate variability. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22(5):425-452.
- (109) Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001; 322(7291):912-916.
- (110) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31(1):68-72.
- (111) de Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Larochelle P. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl A:8A-14A.
- (112) de Champlain J, Karas M, Nguyen P, Cartier P, Wistaff R, Toal CB et al. Different effects of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998; 16(9):1357-1369.

- (113) Kim JR, Kiefe CI, Liu K, Williams OD, Jacobs DR, Jr., Oberman A. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertension* 1999; 33(2):640-646.
- (114) White M, Fourney A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alphas-agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens* 1999; 12(2 Pt 1):151-158.
- (115) Feldman RD. Beta-adrenergic receptor alterations in hypertension--physiological and molecular correlates. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65(8):1666-1672.
- (116) de Champlain J. Pre- and postsynaptic adrenergic dysfunctions in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1990; 8(7):S77-S85.
- (117) Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325(14):986-990.
- (118) Elliott WJ. Circadian variation in blood pressure: implications for the elderly patient. *Am J Hypertens* 1999; 12(2 Pt 2):43S-49S.
- (119) Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999; 12(2 Pt 2):35S-42S.
- (120) de Champlain J, Cousineau D, Lapointe L. Evidences supporting an increased sympathetic tone and reactivity in a subgroup of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1980; 2(3-4):359-377.
- (121) Streeten DH, Auchincloss JH, Jr., Anderson GH, Jr., Richardson RL, Thomas FD, Miller JW. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension* 1985; 7(2):196-203.

- (122) Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17(6):719-734.
- (123) Julius S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988; 116(2 Pt 2):600-606.
- (124) Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113(6):1489-1494.
- (125) Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11(1):3-20.
- (126) Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5(1):86-99.
- (127) Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14(2):177-183.
- (128) Izzo JL, Jr., Smith RJ, Larrabee PS, Kallay MC. Plasma norepinephrine and age as determinants of systemic hemodynamics in men with established essential hypertension. *Hypertension* 1987; 9(4):415-419.
- (129) Le Heuzey JY. Sinus variability: value of rhythmology. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85 Spec No 4:37-43.
- (130) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220-222.

- (131) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4):256-262.
- (132) Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61(15):1292-1299.
- (133) Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH, Jr., Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79(1):76-82.
- (134) Cook JR, Bigger JT, Jr., Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2):480-484.
- (135) Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3):604-612.
- (136) Ewing DJ, Neilson JM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991; 65(5):239-244.
- (137) Malpas SC, Whiteside EA, Maling TJ. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. *Br Heart J* 1991; 65(2):84-88.
- (138) Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50:249-261.

- (139) Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6(9):711-717.
- (140) Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000; 41(2):173-182.
- (141) Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Kisters K, Rahn KH. Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13(5):315-319.
- (142) Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R, Castellano M, Bettoni G, Porteri E et al. Power spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: the effect of a left ventricular mass reduction. *J Hypertens* 1998; 16(11):1641-1650.
- (143) Aono T, Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. *Hypertens Res* 1996; 19(1):9-16.
- (144) Dassi S, Balsama M, Guzzetti S, Ponti GB, Magni L, Pagani M et al. Twenty-four-hour power spectral analysis of heart rate variability and of arterial pressure values in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(6):S72-S73.
- (145) Radaelli A, Bernardi L, Valle F, Leuzzi S, Salvucci F, Pedrotti L et al. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994; 24(5):556-563.
- (146) Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993; 126(6):1364-1372.

- (147) Siche JP, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, Mallion JM. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13(1):147-153.
- (148) Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE, Rantala AO et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77(12):1073-1077.
- (149) Mandawat MK, Wallbridge DR, Pringle SD, Riyami AA, Latif S, Macfarlane PW et al. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73(2):139-144.
- (150) Friedman HS. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size. *Am J Cardiol* 2004; 93(6):705-709.
- (151) Horner SM, Murphy CF, Coen B, Dick DJ, Harrison FG, Vespalcova Z et al. Contribution to heart rate variability by mechanoelectric feedback. Stretch of the sinoatrial node reduces heart rate variability. *Circulation* 1996; 94(7):1762-1767.
- (152) Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesaniemi YA et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28(1):16-21.
- (153) Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Santagada E, Durante M, Bucca C et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999; 34(2):242-246.
- (154) Waxman MB, Wald RW, Cameron D. Interactions between the autonomic nervous system and tachycardias in man. *Cardiol Clin* 1983; 1(2):143-185.

- (155) Chiou CW, Zipes DP. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation. *Circulation* 1998; 98(4):360-368.
- (156) Frey B, Heger G, Mayer C, Kiegler B, Stohr H, Steurer G. Heart rate variability in isolated rabbit hearts. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 2):1882-1885.
- (157) Haggstrom J, Hamlin RL, Hansson K, Kwart C. Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels. *J Small Anim Pract* 1996; 37(2):69-75.
- (158) Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Sgreccia F, Azzolini P, Risa MP et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(5):743-749.
- (159) Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(3):285-291.
- (160) Tomoda Y, Uemura S, Fujimoto S, Yamamoto H, Matsukura Y, Hashimoto T et al. Assessment of autonomic nervous activity before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 1998; 31(1):11-17.
- (161) Huang JL, Wen ZC, Lee WL, Chang MS, Chen SA. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1998; 66(3):275-283.
- (162) Lok NS, Lau CP. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(2):386-395.

- (163) van den Berg MP, Haaksma J, Brouwer J, Tieleman RG, Mulder G, Crijns HJ. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone. *Circulation* 1997; 96(4):1209-1216.
- (164) Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82(7):869-874.
- (165) Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105(23):2753-2759.
- (166) Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998; 82(1):22-25.
- (167) Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6):1709-1715.
- (168) Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. *Am J Cardiol* 2000; 86(9):954-958.
- (169) Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, Nurmi M, Airaksinen KE, Huikuri HV. Heart rate variability and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Ann Med* 2003; 35(1):36-42.
- (170) Lombardi F, Colombo A, Basilio B, Ravaglia R, Garbin M, Vergani D et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):157-162.
- (171) Michelucci A, Lazzeri C, Padeletti L, Bagliani G, Colella A, Sabini A et al. Altered values of heart rate variability in patients with relapse of atrial

fibrillation during the first week after electrical cardioversion: preliminary data. *Ital Heart J* 2001; 2(6):435-440.

- (172) Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108(9):1146-1162.
- (173) Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(5):736-760.
- (174) Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14(1):51-53.
- (175) Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135(5 Pt 1):733-738.
- (176) Stafford PJ, Kolvekar S, Cooper J, Fothergill J, Schlindwein F, deBono DP et al. Signal averaged P wave compared with standard electrocardiography or echocardiography for prediction of atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Heart* 1997; 77(5):417-422.
- (177) Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977; 39(7):967-971.

- (178) Termini BA, Lee YC. Echocardiographic and electrocardiographic criteria for diagnosing left atrial enlargement. *South Med J* 1975; 68(2):161-165.
- (179) Waggoner AD, Adyanthaya AV, Quinones MA, Alexander JK. Left atrial enlargement. Echocardiographic assessment of electrocardiographic criteria. *Circulation* 1976; 54(4):553-557.
- (180) Romhilt DW, Bove KE, Conradi S, Scott RC. Morphologic significance of left atrial involvement. *Am Heart J* 1972; 83(3):322-327.
- (181) Tarazi RC, Miller A, Frohlich ED, Dustan HP. Electrocardiographic changes reflecting left atrial abnormality in hypertension. *Circulation* 1966; 34(5):818-822.
- (182) Mehta A, Jain AC, Mehta MC, Billie M. Usefulness of left atrial abnormality for predicting left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2000; 85(3):354-359.
- (183) Di Bianco R, Gottdiener JS, Fletcher RD, Pipberger HV. Left atrial overload: a hemodynamic, echocardiographic, electrocardiographic and vectorcardiographic study. *Am Heart J* 1979; 98(4):478-489.
- (184) Genovesi-Ebert A, Marabotti C, Palombo C, Ghione S. Electrocardiographic signs of atrial overload in hypertensive patients: indexes of abnormality of atrial morphology or function? *Am Heart J* 1991; 121(4 Pt 1):1113-1118.
- (185) Breuillac JC, Babuty D, Charniot JC, Fauchier L, Richard MP, Cosnay P et al. Prevalence of atrial arrhythmia in 48 hypertensive patients: research of predictive criteria. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85(8):1123-1126.
- (186) Macor F, Fagard R, Vanhaecke J, Amery A. Respiratory-related blood pressure variability in patients after heart transplantation. *J Appl Physiol* 1994; 76(5):1961-1962.

- (187) Hjemdahl P. Plasma catecholamines as markers for sympatho-adrenal activity in human primary hypertension. *Pharmacol Toxicol* 1988; 63 Suppl 1:27-31.
- (188) Musso NR, Gianrossi R, Pende A, Vergassola C, Lotti G. Plasma dopamine response to sympathetic activation in man: a biphasic pattern. *Life Sci* 1990; 47(7):619-626.
- (189) Utsunomiya T, Tokushima T, Morooka T. Left atrial systolic dysfunction is a sensitive precursor for heart failure in patients with hypertension. *Circulation* 1997; (suppl.)(96).
- (190) Bayes dL, Vinolas P, X, Guindo J. Ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy and heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl J:62-64.
- (191) Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100(12):1311-1315.
- (192) Passman R, Beshai J, Pavri B, Kimmel S. Predicting post-coronary bypass surgery atrial arrhythmias from the preoperative electrocardiogram. *Am Heart J* 2001; 142(5):806-810.
- (193) Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 2):1979-1987.

ANNEXES

Annexe 1

Formulaire d'information et de consentement approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

NOM DU SUJET : _____

TITRE DU PROTOCOLE :

Identification de marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients hypertendus à risque de fibrillation auriculaire

Chercheurs :

Dr Jacques de Champlain, Dr Réginald Nadeau et Dr Teresa Kus : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Unité de recherche, Tél. : (514) 338-2216 ou (514) 338-2459

Dr Paolo Costi : Hôpital Hôtel Dieu de Montréal, Tél. : (514) 890-8000, poste 8172

Dr Yves Lacourcière et Luc Poirier : Pavillon CHUL, Québec, Tél. : (418) 654-2759

Dr Denis Roy : Institut de Cardiologie de Montréal, Tél. : (514) 376-3330, poste 3992

Dr Pierre Larochelle, J. de Champlain, E. Schiffrin : Institut de recherches cliniques de Montréal, Tél. : (514) 987-5550

Organisme subventionnaire: Réseau cardiovasculaire du Fonds de la Recherche en Santé Québec

550, rue Sherbrooke Ouest, Bureau 1950, Montréal
(Québec) H3A 1B9

Avant d'accepter de participer à cette étude, il est important que vous compreniez les risques et les bienfaits qui peuvent résulter de cette étude. Ce formulaire de consentement fournit des renseignements détaillés sur l'étude pour vous aider à prendre une décision éclairée. Un des investigateurs discutera avec vous de l'information contenue dans ce formulaire. Lorsque vous aurez compris en quoi consiste l'étude et si vous acceptez d'y participer, on vous demandera de signer le présent formulaire.

Nature et objectif de l'étude

On vous a invité (e) à participer à la présente étude de recherche car vous avez reçu un diagnostic d'hypertension associée ou non à un épisode de fibrillation ou de flutter auriculaire (ou vous êtes un sujet normal sans épisode de fibrillation ou de tachycardie auriculaire dans le passé).

La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus fréquemment rencontrée en pratique médicale. Elle est une cause majeure d'accidents cérébraux-vasculaires. Le risque de développer la fibrillation auriculaire chronique chez les patients atteints d'hypertension est assez élevé d'après les données épidémiologiques. Nous vous demandons de participer à une étude multicentrique portant sur le rôle du système nerveux autonome, ainsi que le rôle des changements de la structure du cœur dans le déclenchement de la

fibrillation auriculaire chez les patients hypertendus. On espère identifier des marqueurs prédictifs anatomiques, électrophysiologiques, hormonaux, autonomiques et génétiques chez les patients hypertendus qui sont à risque de développer une fibrillation auriculaire. Cette étude comporte également un volet génétique dont la participation du sujet est entièrement facultative, c'est à dire que le sujet qui décide de participer à l'étude peut librement refuser de participer à la recherche sur les marqueurs génétiques. Nous cherchons à identifier des gènes candidats possiblement impliqués dans l'hypertension artérielle et la fibrillation auriculaire.

Déroulement de l'étude et méthodes utilisées

Il s'agit d'une étude clinique pilote à long terme impliquant plusieurs centres de recherche (Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Hôpital Universitaire de l'Université Laval à Québec, Institut de cardiologie de Montréal, Institut de recherches cliniques de Montréal). Des patients hypertendus, ayant présenté une fibrillation auriculaire, des patients hypertendus sans trouble du rythme supraventriculaire ainsi que des sujets normotendus d'âge comparable seront évalués à l'hôpital.

L'étude se déroulera dans cinq centres et comprendra 250 sujets, dont environ 50 à l'Hôpital Sacré-Coeur. Elle durera 2 ans et les sujets doivent se présenter à **trois** visites à la clinique pendant l'étude.

À la première visite, celle de sélection, l'histoire médicale sera notée et un questionnaire de santé sera rempli. Des explications seront données et le formulaire de consentement sera signé. On vous donnera un rendez-vous pour un échocardiogramme si vous n'en avez pas passé un dans les dernières 4 semaines. Vous devez être à jeun depuis 12 heures au moment de votre présentation à la clinique pour qu'on puisse vous faire des prélèvements sanguins. Après l'enregistrement de votre pression artérielle au repos, on vous installera un appareil « Type Baladeur » (Holter-Burdick) pour un enregistrement de l'électrocardiogramme par un moniteur pendant le repos de 20 min et de 10 min en position debout et on vous fera en même temps des prélèvements sanguins après 20 min de repos et pendant 10 min de station debout (orthostatisme). Par la suite un électrocardiogramme de 12 dérivations sera fait suivi de branchement à un appareil « Type Baladeur » pour les 24 heures suivantes.

À la deuxième visite, le lendemain matin, à la suite des 24 heures de monitorat, on vous retirera l'appareil Holter.

Un an plus tard, on vous demandera de revenir à la clinique pour une visite de contrôle. On mesurera votre pression artérielle et on enregistrera un ECG à 12 dérivations.

Risques, effets secondaires et désagréments

Vous ne prenez pas un nouveau médicament, donc il n'y a aucun risque d'avoir un effet secondaire relié à la médication. Le seul désagrément pourrait se produire suite à la prise de sang et se manifeste par des ecchymoses (bleus), une décoloration, une rougeur ou une légère enflure au point de piqûre. Vous pourriez présenter aussi des étourdissements à la position debout.

Bénéfices autres que monétaires

Il est possible que vous ne retiriez aucun bienfait direct en participant à cette étude, à l'exception d'une surveillance étroite de votre pression artérielle et de la fibrillation auriculaire. Les résultats de vos tests vous seront disponibles.

Participation volontaire/Refus et droit de retrait de l'étude

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision à l'un des chercheurs ou à l'un/e de ses assistants/e/s. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Votre décision de ne pas participer à l'étude ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur les soins qui vous seront fournis par la suite ou sur vos relations avec votre médecin et les autres intervenants.

Confidentialité

Les données de cette étude seront traitées en toute confidentialité. A moins qu'il n'en soit autrement prescrit par la loi, seuls les chercheurs, des représentants du FRSQ qui parraine l'étude et une personne mandatée par le comité d'éthique de votre hôpital pourront avoir accès aux documents confidentiels dans lesquels vous êtes identifié(e). Les résultats obtenus ne pourront être divulgués ou utilisés à des fins autres que le présent projet.

Indemnisation en cas de préjudice

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, les organismes, ou les institutions impliqués de leurs responsabilités légales et professionnelles.

Personnes à contacter

Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude ou s'il survient un incident quelconque ou si vous désirez vous retirer de l'étude, vous pouvez communiquer avec les médecins responsables de l'étude selon l'hôpital. À l'hôpital du Sacré-Cœur vous pouvez contacter :

Dr Jacques de Champlain au (514) 338-2216 ou (514) 343- 7562

ou

Dr Réginald Nadeau ou Dr Teresa Kus_au (514) 338-2216

Si vous voulez poser des questions à un chercheur qui n'est pas impliqué dans cette étude, vous pouvez communiquer avec :

Dr Pierre Cartier au (514) 338- 2883

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que sujet de recherche, ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'hôpital du Sacré- Cœur au (514) 338-2222, poste 2730.

Une copie du présent document d'information vous sera remise aux fins de classement dans vos dossiers ou de discussions avec votre médecin, les membres de votre famille ou toute autre personne à qui vous désirez parler de cette étude.

CONSENTEMENT DU SUJET

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation à cette étude ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliquées.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et on y a répondu de façon satisfaisante. Je reconnais qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

Je, soussigné(e), accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans que cela ne nuise aux relations avec mon médecin et les autres intervenants et ce, sans préjudice d'aucune sorte.

Je recevrai une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement.

_____ Signature du sujet	_____ Nom (en lettres moulées)	_____ Jour / mois / année
_____ Signature du témoin	_____ Nom (en lettres moulées)	_____ Jour/mois / année

DÉCLARATION DU CHERCHEUR

J'affirme avoir expliqué au sujet dont le nom figure ci-dessus la nature de l'étude, les bénéfices possibles, ainsi que les risques connus et éventuels que peut comporter sa participation à cette étude. En outre, je lui ai mentionné qu'il est libre de prendre part à la présente étude et qu'il peut mettre fin à sa participation en tout temps, sans que cela n'influe sur les soins médicaux qui lui seront prodigués.

L'un de mes confrères ou moi-même sera disponible en tout temps en cas d'urgence.

Signature du chercheur/médecin Nom (en lettres moulées)

____/____/____/
jour mois année*

Une copie de ce formulaire de consentement vous a été remise. Veuillez la conserver dans vos dossiers pour référence future.

* VEUILLEZ DATER PERSONNELLEMENT VOTRE SIGNATURE .

Formulaire d'information et de consentement

Protocole : Identification de marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients hypertendus à risque de fibrillation auriculaire

Volet de recherche génétique

Investigateurs : Dr de Champlain J, Dr Nadeau R, Dr Kus T : *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*
 Dr Costi P : *Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal*
 Dr Lacourcière Y, Poirier L : *CHUL à Québec*
 Dr Roy R. : *Institut de Cardiologie de Montréal*
Dr Larochelle P, Dr de Champlain, Dr E. Schiffrin : Institut de recherches cliniques de Montréal

Organisme subventionnaire: Réseau cardiovasculaire du Fonds de la Recherche en Santé Québec
 550, rue Sherbrooke Ouest, Bureau 1950, Montréal
 (Québec) H3A 1B9

Description et but du volet génétique

Nous vous invitons à participer à une étude additionnelle de recherche qui constitue un volet de l'étude principale ci-dessus mentionnée. La description générale et le but de l'étude principale sont inclus dans le formulaire de consentement de cette étude. Le but du volet génétique est de déterminer les marqueurs génétiques associés à l'hypertension et à la fibrillation auriculaire. On va procéder à l'analyse d'ADN - molécule qui renferme toutes les informations génétiques transmissibles qui dirigent les activités des cellules de notre corps. L'ADN fournit une série d'instructions déterminant les caractères héréditaires d'une personne tels que la couleur de ses yeux ou son groupe sanguin.

Description et procédures des visites

Si vous acceptez de participer à cette recherche on vous fera des prélèvements sanguins (deux échantillons de 10 ml de sang chacun) pour l'analyse d'ADN. Ces prélèvements seront ajoutés aux autres prévus pour la première visite. Le jeûne n'est pas requis pour cet échantillon sanguin. L'analyse des données sera faite de façon confidentielle et exclusivement à des fins de recherche. Il est probable que dans le futur de nouveaux gènes soient découverts qui pourraient affecter le développement de votre maladie ou sa réponse à la médication. Pour cette raison, votre échantillon sanguin sera entreposé pour une période de maximum 10 ans après la fin de l'étude, dans le but de permettre l'étude de nouveaux gènes possiblement impliqués dans vos maladies. À la fin de cette période les échantillons seront détruits.

Avantages

Votre participation à ce volet génétique ne vous apportera aucun avantage direct ou personnel. Toutefois, votre participation peut contribuer à une meilleure compréhension de l'évolution et de la progression de la fibrillation auriculaire et de l'hypertension artérielle et leurs traitements. Ceci peut conduire à une amélioration dans les soins aux futurs patients souffrant de la même maladie que vous.

Risques et inconvénients

Les risques associés à un prélèvement sanguin incluent: la douleur, la possibilité d'infection, perforation ou pénétration de la veine par l'aiguille, une ecchymose (bleu), décoloration ou saignement du site. Il y a aussi une faible possibilité de la formation d'un caillot ou que vous puissiez vous sentir faible.

Confidentialité

La confidentialité de l'information relative à votre échantillon de marqueurs génétiques sera protégée dans les limites prévues par la loi. Pour vous protéger contre le risque de bris de confidentialité tous les échantillons seront marqués avec un numéro de code seulement et vous ne serez pas identifié(e) par votre nom. Les résultats de ces études sont pour des fins de recherche seulement. Ces résultats et les dossiers génétiques ne pourront être accessibles ni pour vous, ni pour les membres de votre famille, votre médecin, ou une tierce partie. Vous ne serez identifié(e) dans aucun rapport ou publication résultant de cette étude. Vous devez être informé(e) que seul un médecin de l'Hôpital de Sacré-Cœur de Montréal participant à cette étude aura accès au code permettant à vous identifier. Votre participation à ce volet est toute à fait libre et volontaire et votre refus de participer n'affectera en rien les soins fournis par la suite. Au cas où vous vous retirerez de cette étude, votre échantillon sanguin sera retracé et détruit.

Collecte, recherche et entreposage du matériel génétique

Au cours de cette étude, le médecin de l'étude ou un membre de l'équipe médicale vous prélèvera un échantillon de votre sang. Cet échantillon et le dérivé d'ADN de cet échantillon seront entreposés à l'Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, sous la responsabilité du Dr Johanne Tremblay, ainsi qu'à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, sous la responsabilité du Dr Pierre Larochelle, pour une période maximale de 10 ans après la fin de l'étude, pour permettre de répondre à des questions de recherche scientifique reliées à l'hypertension artérielle et à la fibrillation auriculaire, selon les découvertes réalisées dans le futur. Vous continuerez de pouvoir disposer de votre échantillon et garderez le droit de faire détruire le matériel d'échantillon à tout moment en contactant le médecin de l'étude. L'organisme subventionnaire sera le propriétaire exclusif de toutes données, découvertes, ou matériel dérivé provenant du matériel d'échantillon.

Acceptation volontaire ou consentement éclairé

J'ai pris connaissance du document d'information et j'ai été informé sur la nature et les buts du projet de recherche sur les marqueurs génétiques de l'hypertension artérielle et de la fibrillation auriculaire ainsi que sur son déroulement.

Je comprends que ma participation pour un prélèvement de marqueurs génétiques (l'ADN) est volontaire. Je peux refuser de participer à l'étude ou me retirer en tout temps sans pénalité ou perte de bénéfices que je recevrais autrement.

Je comprends que les données de cette étude génétique seront traitées en toute confidentialité et qu'elles ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques et que les résultats obtenus ne pourront être divulgués ou utilisés à des fins autres que le présent projet.

J'ai été informé(e) que les échantillons de marqueurs génétiques (ADN) seront entreposés à l'Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, sous la responsabilité du Dr Johanne Tremblay, ainsi qu'à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, sous la responsabilité de Dr Pierre Larochelle pour une période maximale de 10 ans après la fin de l'étude, pour que, dans le futur, ils puissent être utilisés pour répondre à des questions de recherche scientifique reliées à l'hypertension artérielle et à la fibrillation auriculaire.

J'ai également été informé(e) que tous les renseignements découlant de ma participation au projet sont anonymisés(codifiés) et que seul un médecin nommé par le Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur aura accès, pour la durée de l'étude, au code permettant de m'identifier. Au cas où je me retirerais de cette étude, mon échantillon sanguin sera retracé et détruit.

J'ai lu attentivement et je comprends l'information contenue dans ce formulaire d'information et de consentement. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et on y a répondu à ma satisfaction. Toutes nouvelles informations ou découvertes importantes qui peuvent affecter ma décision de maintenir ma participation dans cette étude me seront fournies, ou seront fournies à mon représentant légal et mon médecin au fur et à mesure.

Après avoir pris connaissance de l'information mise à ma disposition et après avoir reçu des réponses satisfaisantes à toutes mes questions et demandes de renseignements, je déclare accepter librement et volontairement de participer au projet de recherche sur l'identification de gènes candidats testés actuellement pour la fibrillation auriculaire.

Je comprends que je recevrai une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement. De plus, sur demande, une autre copie de ce formulaire de consentement ou une copie du formulaire d'information et de consentement signé lors de ma participation à l'étude principale me sera fournie.

Si j'ai des questions durant cette étude de marqueurs génétiques je peux contacter en tout temps les médecins de l'étude, dont les noms sont écrits dans le formulaire principal de l'étude. Concernant mes droits en tant que sujet de recherche, je peux communiquer à la direction générale de l'hôpital au 338-2222 poste 2730.

Nom et Signature du sujet

Date

Nom et Signature du témoin

Date

**Nom et Signature de la personne
qui obtient le consentement**

Date

Annexe 2

Questionnaire de santé rempli au cours du protocole de recherche clinique

Dossier du patient

Protocole : Identification de marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients hypertendus à risque de fibrillation auriculaire

Centre hôpital : ___ ___ ___

Patient numéro : ___ ___ ___

Initiales : ___ ___ ___

Identification de marqueurs de fibrillation auriculaire	No. hôpital :	VISITE 1 Date (jj / mm / aa)
	No. sujet :	
	Initiales sujet :	

Critères d'inclusion :

1. Patients hypertendus
2. Patients normotendus
 - sans épisode de fibrillation auriculaire
 - présentement en fibrillation auriculaire
 - avec au moins un épisode antérieur de fibrillation auriculaire documenté(enregistrement ECG) présentement en rythme sinusal

Critères d'exclusion

1. Hypertension maligne oui non
2. Hypertension secondaire connue oui non
3. Insuffisance cardiaque classe fonctionnelle III- IV NYHA oui non
4. Infarctus du myocarde, angine instable, chirurgie cardiaque ou angioplastie dans les 6 mois précédents oui non
5. Arythmie cardiaque significative autre que fibrillation auriculaire oui non
6. Cardiomyopathie primitive : obstructive hypertrophique, dilatée ou restrictive oui non
7. Sténose aortique ou mitrale oui non
8. Stimulateur cardiaque oui non
9. Accidents vasculaires cérébraux dans les 12 mois précédents oui non
10. Insuffisance hépatique définie selon les paramètres ALT ou AST de plus 2 fois les valeurs de référence oui non
11. Insuffisance rénale définie selon une créatinine sanguine de plus de 2.3 mg/dl (203.3 mmol/L) oui non
12. Troubles thyroïdiens oui non
13. Maladies respiratoires chroniques oui non
14. Néoplasme sous traitement oui non
15. Abus d'alcool ou de drogues oui non
16. Inaptitude de décider la participation à l'étude et de donner la signature du formulaire de consentement libre et éclairé

Note : L'hypertension essentielle définie en utilisant la classification de la pression artérielle selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS 1993) et selon le rapport du Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure

Raison d'arrêt de l'étude :

- ◆ refus du patient de continuer
- ◆ critère d'exclusion identifié au cours de l'étude
- ◆ toute raison jugée valable par l'investigateur

Identification de marqueurs de fibrillation auriculaire	No. hôpital :	VISITE 1 Date (jj / mm / aa)
	No. sujet :	
	Initiales sujet :	

Identification

No. dossier de l'hôpital :

NAM :

L'histoire médicale

Système cardio-vasculaire :

Fibrillation auriculaire

- Classification
 - chronique depuis quand _ _ _ _
 - paroxystique(< 7 jours)
- Caractéristiques de l'épisode de FA :
 - épisode(s) de FA unique plusieurs
 - fréquence d'apparition :
 - quotidien hebdomadaire mensuel occasionnel indéterminée
 - durée moyenne des épisodes :
 - minutes heures jours semaines 1 mois et plus indéterminée
 - dernier épisode _ _ / _ _ / _ _ (jj/mm/aa)
- Événements précipitants l'apparition de FA :
 - possibles _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
 - indéterminés
- Histoire familiale : oui non mère père frère/sœur enfant
- Traitement de l'épisode de la FA:
 - pas de cardioversion fréquence contrôlée
 - cardioversion: convertie spontanément
 - nombre de cardioversions _ _ _ _ _
 - dernière cardioversion _ _ / _ _ / (mm/aa) électrique pharmacologique
 - après l'intervention rythme sinusal FA
 - la récurrence: aucune immédiate tardive(>1semaine)

Hypertension

- Premier diagnostique de HTA _ _ _ _ _
- Histoire familiale oui non mère père frère/sœur enfant
- Traitement de l'hypertension artérielle :
 - style de vie modifié (mesures non médicamenteuses- diète, exercice)
 - pharmacologique
 - sans traitement

Identification de marqueurs de fibrillation auriculaire	No. hôpital :	VISITE 1	
	No. sujet :		Date (jj / mm / aa)
	Initiales sujet :		

Autres maladies et interventions cardio-vasculaires :

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Cardiopathie ischémique | | |
| - infarctus ancien du myocarde(> 6 mois) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - PAC (> 6 mois) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - angioplastie (> 6 mois) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - angine instable(> 6 mois) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - angine stable | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. insuffisance cardiaque classe I- II NYHA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. embolie périphérique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. maladie vasculaire artérielle périphérique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. procédure chirurgicale pour FA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. ablation par cathétérisme de radiofréquence | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. syncope | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. autres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Autres systèmes :

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. accident ischémique transitoire | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. hémorragie intracérébrale | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. diabète | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. néphropathie sans insuffisance rénale | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. rétinopathie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. interventions chirurgicales | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. autres | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Médication prise actuellement :

Indications	Nom commercial / générique
Médication cardio-vasculaire	
Antiarythmique(s) (actuellement ou dans la dernière année)	
Antiplaquettaire(s)/anticoagulante(s)	
Antihypertensive(s)	
Autre(s)	
Médication non- cardio-vasculaire	

Identification de marqueurs de fibrillation auriculaire	No. hôpital :	VISITE 1	
	No. sujet :		Date (jj / mm / aa)
	Initiales sujet :		

Habitudes :

- Diète normale
- spéciale -----
- excès sel
- sucre
- Activité professionnelle -----
- Activité physique ----- sédentaire oui non
- Stress mental ----- oui non
- Sommeil ----- heures
- ronflement nocturne oui non
- syndrome d'apnée du sommeil oui non
- Fumeur jamais cessé présentement occasionnel
- Alcool jamais modéré occasionnel
- Drogues oui non -----

Examen clinique

- **Système respiratoire - thorax** normal oui non
- **L'examen du cœur :**
 - rythme actuel : sinusal FA
 - les bruits cardiaques : normaux oui non
 - B3 oui non
 - B4 oui non
 - souffles cardiaques : systoliques oui non grade__/VI
 - diastoliques oui non grade__/VI
 - reflux hépato- jugulaire oui non
- **Système vasculaire périphérique** normal oui non
- **Système digestif - abdomen** normal oui non
- **Système nerveux** déficit oui non
- **Spécifiez les signes pathologiques** -----

Commentaires : -----

Formulaire rempli par :

Annexe 3

Échocardiographie - Liste des valeurs normales (chez l'adulte)

Service de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur

Écho TM (unidimensionnel)

Diamètre télédiastolique du VG	35 - 55 mm
Diamètre télésystolique du VG	25 - 35 mm
Épaisseur télédiastolique du SIV	7 - 11 mm
Épaisseur télédiastolique de la paroi postérieure du VG	7 - 11 mm
Fraction d'éjection	50 - 60 %
Index masse VG	≤ 100 g/m ² femme ≤ 130 g/m ² homme

Écho 2D (bidimensionnel)

Volume télédiastolique du VG	34 - 100 mL/m ²
Volume télésystolique du VG	7 - 44 mL/m ²
Volume télésystolique OG	9 - 20 mL/m ²
Volume télédiastolique OG	25 - 47 mL/m ²
Volume indexé OG	≤ 27 ml/m ² femme ≤ 27 ml/m ² homme
Fraction d'éjection auriculaire gauche :	FE ≥ 45%-50%

Annexe 4

Indice de masse corporelle (IMC) :

Goldman : Cecil Textbook of Medicine, 21 st ed., 2000

IMC = poids (kg) / taille² (mètres)

Valeurs de référence pour les analyses de biochimie

Laboratoire de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Biochimie générale :

Glycémie	3.9 – 6.4	mmol/L
Insulinémie	18.0 – 150.0	pmol/L
	2.60 – 21.42	μU/ml
Cholestérol total	4.20 – 6.20	mmol/L
Triglycérides	0.60 – 2.30	mmol/L
Cholestérol HDL	0.90 – 2.00	mmol/L
Chol.tot. /HDL	0.00 – 5.00	
Sodium	135 – 150	mmol/L
Potassium	3.5 – 5.3	mmol/L
Calcium	2.02 – 2.65	mmol/L
Chlorure	95 – 110	mmol/L
Créatinine	53 – 120	umol/L
TSH	0.45 – 4.50	mU/L

Verdecchia P et al. Circulating Insulin and Insulin Growth Factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. Circulation 1999; 100:1802-1807.

HOMA	2.13 – 3.50
------	-------------

Annexe 5

Critères électrocardiographiques de dilatation OG et HVG

Zareba W, Maison-Blanche P, Locati EH. *Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice, 2001*

Onde P :	durée	DII	normal : < 120msec
	amplitude	DII	normal : < 3mm
	polarité	V1-V2 positive/ négative/ biphasique	
P négative	durée	V1	normal : < 40msec
	amplitude	V1	normal : < 1 mm
PTFV1	durée x amplitude P négative		normal : < -0,04mm-sec
Axe P			normal : > + 45°
Intervalle PR (PQ) durée			normal : 120msec
QRS	durée		normal : 120msec
L'onde S	amplitude	V1-V2 -V3	
L'onde R	amplitude	V5-V6; aVL	

Index Sokolov-Lyon = amplitude R (V5-V6) + amplitude S (V1-V2) > 35 mm

Score Romhilt-Estes :		≥ 5 points
Anomalies QRS	1. Amplitude S DP >20 mm/ V1-V2 >30 mm	3 points
	R DP >20 mm/ V5-V6 >30 mm	
	2. $\hat{A}QRS < -30^\circ$	2 points
	3. Durée du QRS > 90 msec	1 point
Anomalies ST-T	1. ST-T sens contraire QRS sans digitale	3 points
	2. ST-T sens contraire QRS avec digitale	1 point
Anomalies P négative V1 :	durée > 40 msec et/ou amplitude > 1mm	3 points
Score Perugia (au moins 1 critère) :	1. S (V3) + R (aVL) > 20/24 mm femme/homme	
	2. Score Romhilt-Estes	≥ 5 points

Annexe 6

Valeurs de référence pour les catécholamines sanguines dosées par HPLC

Laboratoire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal

	Position couchée	Position debout
Noradrénaline	98 – 220 pg/ml	295 – 497 pg/ml
Adrénaline	0 – 41 pg/ml	10 – 44 pg/ml

Annexe 7

Effets des antiarythmiques de la classe I, II, III et IV de la classification de Vaughan-Williams.

Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic actions. In: Vaughan Williams EM, Ed. *Antiarrhythmic Drugs*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. p. 45-68.

Classe I : « stabilisants membranaires » = inhibition du courant sodique rapide = diminution de la vitesse de conduction, de l'excitabilité et de l'automaticité.

Sous-groupe Ia (quinidine, procaïnamide, disopyramide)

ECG : augmentation du QRS

Sous-groupe Ib (lidocaïne, mexiletine, diphénylhydantoïne)

ECG : QRS et QT non modifiés

Sous-groupe Ic (flécaïnide, propafénone, cibenzoline)

ECG : augmentation du QRS

Effets cardio-vasculaires: diminution modérée de la FC. Propafénone a un effet bêta-bloquant non sélectif responsable d'une diminution plus nette de la FC.

Classe II : bêta-bloquants adrénergiques (nadolol, sotalol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, etc)

ECG: QRS non modifié, QT non modifié ou diminué, PR augmenté

Effets cardio-vasculaires: diminuent la FC (effet chronotrope négative), la contractilité myocardique (effet inotrope négative), le débit cardiaque, la pression artérielle systolique et diastolique. Ils ralentissent la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif).

Effet sur le SNA: augmentation de la composante spectrale HF, de la variance des intervalles RR et diminution de la composante BF.

(Brion N., Broustet J.-P., Le Heuzey J.-Y., Lévy B. *Fréquence cardiaque*. Wyeth Lederle Cardiovasculaire, 1998)

Classe III : substances prolongeant le potentiel d'action = possible interférence avec les échanges Na-Ca, diminution du courant potassique

Amiodarone: ralentit l'automatisme sinusal et freine la conduction auriculo-ventriculaire.

ECG: ↓ FC; ↑ PR; ↑ QT; aplatissement des ondes T

Effets sur le SNA : diminution du tonus du SNA chez les patients avec FA paroxystique de type adrénérique et sans influence du tonus parasympathique chez les patients avec FA paroxystique de type cholinérique

(Shabalina AV, Shaposhnikova YS, Guseva IA. Effect of amiodarone on autonomic status and its efficacy in the treatment of different variants of paroxysmal atrial fibrillation. Kardiologiia. 2002;42(8):25-9)

Sotalol: propriétés anti-arythmiques de classe III et l'effet bêta-bloquant de ralentir la FC et la conduction du nœud auriculo-ventriculaire.

Effets sur le SNA : augmentation de l'activité parasympathique

(Brembilla-Perrot B, Houriez P, Claudon O, Preiss JP, Beurrier D. Predicting the effect of D,L-sotalol on ventricular tachycardia inducibility from the RR variability response. Heart. 1999 Sep;82(3):307-11)

Classe IV : inhibiteurs du canal calcique lent (diltiazem, vérapamil et bépridil)

Effets cardio-vasculaires: diminuent la FC et la contractilité myocardique (l'effet inotrope négatif est moins marqué pour le diltiazem), diminuent les résistances vasculaires systémiques, baissent la pression artérielle.

Effets sur le SNA: sans effets ou diminution de la bande BF et/ou du rapport BF/HF

(Kawano Y et al. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. Blood Press Monit. 2000 Jun;5(30):181-5.)

Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. Eur Heart J. 1997 Jan;18 Suppl A:A36-50.)

Digoxine

ECG : - ralentissement du rythme sinusal

- sous-décalage de ST en cupule à concavité supérieur
- T biphasique ou négative, mais asymétrique
- PR augmente modérément

Effets sur le SNA: principalement par stimulation du vague (parasymphomimétique) soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des barorécepteurs.

(http://www.sfar.org/sfar_actu/ca01/html/ca01_06/01_06-1.gif)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA):

Effets cardio-vasculaires : une baisse de la pression artérielle systémique, ne modifient pas la fréquence cardiaque et n'entraînent pas de tachycardie réflexe.

Effets sur le SNA: sans effets modulateur sympathique et/ou parasymphatique (enalapril et losartan)

(Guasti L and all. *Autonomic function and baroreflex sensitivity during angiotensin-converting enzyme inhibition or angiotensin II AT-1 receptor blockade in essential hypertensive patients. Acta Cardiol.* 2001 Oct;56(5):289-95.)

Annexe 8

Calculs de taille d'échantillons pour le projet : *Identification des marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients hypertendus à risque de fibrillation auriculaire*

**Calculs de taille d'échantillons pour le projet :
Identification des marqueurs hormonaux, génétiques et autonomiques chez les patients
hypertendus à risque de fibrillation auriculaire**

Le but de cette étude étant d'identifier des caractéristiques chez des patients à risque de développer une fibrillation auriculaire et non de suivre des patients à risque pour déterminer l'incidence de fibrillation auriculaire, un devis transversal a été choisi.

La détermination de la taille d'échantillon a été effectuée en vue de comparer des moyennes entre échantillons indépendants.

Parmi les facteurs qui seront évalués dans cette étude, certains ont été choisis à cause de leur pertinence pour faire les calculs dont les résultats sont présentés plus loin.

Pour les calculs de taille d'échantillon, la probabilité d'erreur de Type I (valeur α) est de 0.05, la puissance considérée est de 85 ou 90%, les valeurs de déviation standard ainsi que les valeurs de différence entre groupes (HTA, HTA+FA et normaux) sont des valeurs attendues basées sur des travaux publiés dans la littérature ou effectués dans les laboratoires de l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et du CHUM-Hôtel-Dieu.

La taille d'échantillon (le « n ») qui permettrait de détecter, de manière statistiquement significatives, les différences attendues entre groupes est marquée en gris.

1. ECG (P maximum)

1.1 Comparaison entre Groupe I et Groupe II

Calcul de n_2 (nombre de sujets dans le Groupe II) si n_1 (nombre de sujets dans le Groupe I) est de moitié le nombre de sujets dans le Groupe II

Déviation standard	Puissance							
	85%				90%			
	Différence entre Groupes I et II				Différence entre Groupes I et II			
	5ms	8ms	10ms	15ms	5ms	8ms	10ms	15ms
±10	108	43	28	13	126	51	33	15
±15	242	95	62	28	284	111	72	33
±18	-	136	87	40	-	160	102	47

(Références 1,3,6,7,18)

Commentaire : Avec 100 sujets HTA et 50 sujets normaux, une différence de 10ms ou plus pourrait être détectée entre ces deux groupes en supposant une déviation standard intra-groupe de ±18ms, une valeur $\alpha = 0.05$ et une puissance de 0.90.

1.2 Comparaison entre Groupes II et III

Calcul de n_2 et n_3 ($n_2 = n_3$)

Déviation standard	Puissance							
	85%				90%			
	Différence entre Groupes II et III				Différence entre Groupes II et III			
	5ms	8ms	12ms	15ms	5ms	8ms	12ms	15ms
±15	162	63	29	19	189	74	34	22
±18	233	91	41	27	272	106	48	31

(Références 27,18)

2. Norépinéphrine

2.1. Pour détecter une différence de 69 pg/ml (référence HSC) entre sujets hypertendus et sujets normaux peu de patients suffiront : 6 sujets hypertendus et 3 sujets normaux

- pour
- une déviation standard intra-groupe = 27 pg/ml
 - une valeur alpha = 0.05
 - une puissance = 0.90

2.2. Si on a 100 patients dans chacun des Groupes II et III, il sera possible de détecter une différence de **12 pg/ml** entre groupes

- pour
- une déviation standard intra-groupe = 27 pg/ml
 - une valeur alpha = 0.05
 - une puissance = 0.90.

3. ANP

3.1. Comparaison entre Groupe I et Groupe II

Calcul de n_2 (nombre de sujets dans le Groupe II) si n_1 (nombre de sujets dans le Groupe I) est de moitié le nombre de sujets dans le Groupe II

Déviation standard	Puissance					
	85%			90%		
	Différence entre Groupes I et II			Différence entre Groupes I et II		
	20pg/ml	25pg/ml	30pg/ml	20pg/ml	25pg/ml	30pg/ml
± 15	17	11	8	19	13	9
± 30	62	40	28	72	47	33
± 45	136	87	62	160	102	72

(Références 5,23)

3.2 Comparaison entre Groupes II et III

Calcul de n_2 et n_3 ($n_2 = n_3$)

Déviation standard	Puissance					
	85%			90%		
	Différence entre Groupes II et III			Différence entre Groupes II et III		
	22pg/ml	50pg/ml	100pg/ml	22pg/ml	50pg/ml	100pg/ml
±48	86	18	5	100	20	6

(Référence 5)

Commentaire : Selon J Am Coll Cardiol, 1987 (ref. 5) une différence de 22 pg/ml a été détectée entre patients avec FA et sujets normaux. Avec 100 sujets HTA et 100 sujets HTA+FA, une différence de 22 pg/ml ou plus pourrait être détectée entre les deux groupes (HTA et HTA+FA) en supposant une déviation standard intra-groupe de 48 pg/ml, une valeur alpha = 0.05 et une puissance de 0.90.

4. BNP

4.1. Comparaison entre Groupe I et Groupe II

Calcul de n_2 (nombre de sujets dans le Groupe II) si n_1 (nombre de sujets dans le Groupe I) est de moitié le nombre de sujets dans le Groupe II

Déviation standard	Puissance					
	85%			90%		
	Différence entre Groupes I et II (pg/ml)			Différence entre Groupes I et II (pg/ml)		
	3	5	10	3	5	10
±5	76	28	8	88	33	9

(Référence 24)

4.2. Comparaison entre Groupes II et III

Calcul de n_2 et n_3 ($n_2 = n_3$)

Déviation standard	Puissance					
	85%			90%		
	Différence entre Groupes II et III (pg/ml)			Différence entre Groupes II et III (pg/ml)		
	3	5	10	3	5	10
±5	51	19	6	59	22	6

(Référence 24)

Si on a 100 patients dans chacun des Groupes II et III, il serait possible de détecter une différence de **2.5 pg/ml** entre groupes

- pour
- une déviation standard intra-groupe = 5 pg/ml (réf. 24)
 - une valeur alpha = 0.05
 - une puissance = 0.90

Par contre, pour détecter une différence de 5pg/ml entre groupes, 22 patients par groupe (HTA et HTA+FA) seraient suffisants.

5. Echocardiographie

LAD mm

5.1. Comparaison entre Groupe I et Groupe II

Calcul de n_2 (nombre de sujets dans le Groupe II) si n_1 (nombre de sujets dans le Groupe I) est de moitié le nombre de sujets dans le Groupe II

Déviation standard	Puissance									
	85%					90%				
	Différence entre Groupes I et II mm					Différence entre Groupes I et II mm				
	2	4	6	8	10	2	4	6	8	10
±6	242	62	28	17	11	284	72	33	19	13
±8	431	108	49	28	19	505	126	57	33	22

(Références 1,6,7,18)

5.2. Comparaison entre Groupes II et III

Calcul de n_2 et n_3 ($n_2 = n_3$)

Déviation standard	Puissance									
	85%					90%				
	Différence entre Groupes II et III mm					Différence entre Groupes II et III mm				
	2	3	4	6	8	2	3	4	6	8
±6	162	72	41	19	11	189	84	48	22	13
±8	287	128	72	33	19	336	149	84	38	22

(Références 1,2,6,7,18)

En conclusion :

Il sera nécessaire de recruter 100 patients hypertendus (HTA, Groupe II), 100 patients hypertendus avec épisode antérieur de fibrillation auriculaire (HTA + FA, Groupe III) et 50 sujets normaux (Groupe I).

Cette taille d'échantillon permettra de détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes et de l'ordre de grandeur attendu pour les marqueurs suivants : - durée de l'onde P (P maximum), - peptides natriurétiques (ANP), et - changements structuraux du myocarde (LAD mm).

Pour les BNP, il y a peu de données dans la littérature, mais il serait prudent d'avoir au moins 90 patients HTA et 90 patients avec HTA+FA pour détecter une différence de l'ordre de 3 pg/ml entre ces deux groupes avec une puissance de 90%.

Pour la norépinéphrine, la taille d'échantillon choisie pour les Groupes II et III permettra de détecter une différence de 12 pg/ml entre ces groupes.

Les hypothèses sur les différences attendues sont basées sur les données publiées dans la littérature et celle obtenues aux laboratoires de l'hôpital du Sacré-Coeur et du CHUM-Hôtel-Dieu. Les données publiées proviennent principalement d'études effectuées chez des patients HTA et des patients avec fibrillation auriculaire (FA), mais sont très rares pour les patients hypertendus avec épisode antérieur de fibrillation auriculaire. Ainsi il a été supposé que les valeurs pour les marqueurs étudiés chez ces derniers se situent entre celles pour patients avec HTA et patients avec FA.



Denyse Gauthier, PhD
Épidémiologiste
Axe de recherche en santé respiratoire
20 mars, 2002

- 1) Am Heart J 1998;135 :733-8
- 2) PACE 2000;23 :352-358
- 3) PACE 1999; 22 :1532-1538
- 4) Hypertension 1999; 33 :1195-1200
- 5) J Am Coll Cardiol 1987 9(3) :509-14
- 6) PACE 2000;23 :1109-1112
- 7) PACE 2000;23(PtII) :1859-1862
- 8) Hypertension 1996;28 :22-30
- 9) Am Heart J 1998;135 :242-4
- 10) Am Heart J 1997;134(6) :985-993
- 11) J Am Coll Cardiol 1993;21(7) :645-1651
- 12) Pacing Clin Electrophysiol 1996;19(PtII) :1928-1932
- 13) J Hypertension 2001;19 :143-148
- 14) Noninvasive electrocardiology in clinical practice, 2001
- 15) British Heart Journal 1990;64(1) :9-13
- 16) PACE 1998;21 :386-395
- 17) Hypertension 2001;37 :1351-1356
- 18) Am Heart J 2000; 139 :814-819
- 19) Circulation 1991; 83 :162-169
- 20) N Engl J Med 1994;331;1249-52
- 21) Circulation 1999 ;100 :1802-1807
- 22) Circulation 1999; 99 :3028-3035
- 23) Am J Physiol.1997;272(2Pt2) :H820-6
- 24) J Card Fail 2000Jun 6(2) :92-6
- 25) Circulation 1994; 89 :724-730

16 octobre 2001

Étude Marqueurs hormonaux et autonomiques de la fibrillation auriculaire

Calcul de taille d'échantillon

1. Comparaison entre Groupe I et II – Calcul de n_2

Calculs effectués pour une valeur alpha de 0.05

Groupe I ($n_1=n_2/2$) proportion avec marqueur	Puissance								
	80%			85%			90%		
	Groupe II Proportion avec marqueur			Groupe II Proportion avec marqueur			Groupe II Proportion avec marqueur		
	30%	35%	40%	30%	35%	40%	30%	35%	40%
5%									
8%	90	66	51	99	73	56	112	82	63
10%	110	79	59	124	87	65	140	98	73

2. Comparaison entre Groupe II et III – Calcul de n_3

Calculs effectués pour une valeur alpha de 0.05

Groupe II ($n_2=n_3$) proportion avec marqueur	Puissance								
	80%			85%			90%		
	Groupe III Proportion avec marqueur			Groupe III Proportion avec marqueur			Groupe III Proportion avec marqueur		
				80%	85%	90%		85%	90%
30%				20	16			18	
35%				24	20			22	
40%				30	23			26	

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de ce mémoire, docteur Jacques de Champlain, pour m'avoir fait confiance et m'avoir accueilli dans son laboratoire, puis pour m'avoir guidé, encouragé pendant presque quatre ans tout en me laissant une grande liberté et en me déléguant plusieurs responsabilités dont j'espère avoir été à la hauteur.

Mes remerciements vont également à docteur Réginald Nadeau pour tous les conseils judicieux et sa collaboration tout au long de ce travail, et aussi pour la gentillesse et la patience qu'il a manifestée à mon égard durant la rédaction de ce mémoire.

Je remercie docteur Maria Karas, pour son soutien constant, sa disponibilité, son professionnalisme et son aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Elle a également contribué par ses nombreuses remarques et suggestions à améliorer la qualité de ce mémoire, elle a fait une lecture attentive de ce texte et a dû supporter mes longues heures de travail. Pour tout cela, je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier l'équipe du département de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, en particulier à docteur Réal Lebeau qui a réalisé l'échocardiographie des patients. Mes remerciements vont aussi à l'équipe de l'unité de recherche clinique, en particulier à Carole Fortier, pour son support indispensable lors du déroulement du protocole.

En ce qui concerne la partie informatique de ce travail, je remercie Bruno Dubé pour toute sa disponibilité dans la mise au point des programmes nécessaires pour l'analyse spectrale utilisée dans ce travail.

Je remercie de plus l'équipe du Laboratoire du système nerveux autonome de l'IRCM : Magdalena Florescu, assistante de recherche avec qui la tâche de réalisation du protocole et la cueillette de données a été partagée et Jo-Anne Le Guerrier qui a réalisé le dosage des catécholamines plasmatiques.

Un grand merci aussi à l'équipe de la bibliothèque de l'IRCM, en particulier à Nicole Campeau pour m'avoir fortement aidé dans la partie de sources documentaires de ce travail.

Je n'en serais pas arrivé à ce point sans le soutien constant de mes proches : mon mari, mes filles et mes parents.