

Université de Montréal

**Étude de la modulation autonome de la fréquence
cardiaque en sommeil quantifiée par analyse spectrale**

par

Maud Richard

Institut de génie biomédical
Faculté des études supérieures

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences Appliquées
en Génie biomédical

Décembre, 2005

© Maud Richard, 2005



AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Étude de la modulation autonome de la fréquence cardiaque en sommeil
quantifiée par analyse spectrale

présenté par :
Maud Richard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Alain Vinet, président-rapporteur
A.-Robert LeBlanc, directeur de recherche
Paola Lanfranchi, codirectrice de recherche
Réginald Nadeau, membre du jury

Résumé

Le système nerveux autonome (SNA) joue un rôle primordial dans la régulation du système cardiovasculaire tant au repos qu'en réponse à différents stimuli. Cette modulation autonome peut varier dans différentes conditions physiologiques, telles que le vieillissement. Les personnes âgées comparativement aux sujets jeunes ont une mauvaise qualité du sommeil et une activation du système nerveux central et autonome plus élevée. Nous ne savons pas exactement comment l'âge peut affecter l'interaction entre le système nerveux central et le système nerveux autonome au cours du sommeil. Ce projet porte sur le développement d'un logiciel avec une interface graphique usager conviviale afin d'analyser des séries chronologiques comme entre autre le tachogramme, la respiration, la pression diastolique et systolique, dans le domaine temporel et fréquentiel. Une deuxième phase de ce projet porte sur l'application de ce logiciel à deux études permettant d'analyser la modulation autonome de la fréquence cardiaque durant le sommeil et ses changements rapides associés à des événements transitoires, tels que des microéveils.

L'analyse spectrale de la variabilité du rythme cardiaque est un outil non-invasif utilisé pour mieux comprendre le contrôle de la fonction cardiaque de la part du système nerveux autonome. Le logiciel HolSpec, développé sous Matlab, au centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Mokrane, LeBlanc, de Champlain et Nadeau) dans les années 90, comprend une interface graphique permettant les analyses dans le domaine du temps et des fréquences. Cet outil a été redéveloppé et renommé HolSpec 2004 au cours de ce projet afin d'y ajouter plusieurs fonctionnalités comme entre autre l'analyse spectrale par méthode Autorégressive et la distribution temps-fréquence Wigner-Ville. L'utilisation de ce nouveau logiciel appliqué à deux études cliniques ont permis, en plus de démontrer les diverses possibilités de l'application du logiciel, de mettre en évidence de nouvelles connaissances d'intérêts majeurs pour le milieu de la recherche cardiovasculaire au niveau de la modulation du système nerveux autonome en sommeil. Deux approches d'analyse spectrale, la transformée de Fourier rapide et la distribution Wigner-Ville, ont été utilisées à partir de l'interface HolSpec 2004, pour déterminer les effets de l'âge et du sexe sur des changements de la variabilité cardiaque au cours du sommeil stable et ses variations par rapport à la stimulation sympathique associée à des microéveils.

La première étude a permis de démontrer que les effets physiologiques de l'âge et du sexe doivent être pris en compte lors d'étude sur la modulation autonome de la variabilité de l'intervalle R-R que se soit à l'éveil ou en sommeil. En effet, les sujets âgés montrent une diminution de l'activité parasympathique et une augmentation de l'activité sympathique au cours du sommeil, que se soit en stade 2 NREM ou en REM. Les changements autonomes du passage du sommeil NREM vers le sommeil REM montrent une augmentation relative des composantes en LF plus accentuée chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Au niveau du sexe, les changements autonomes du passage de sommeil NREM vers le sommeil REM montrent une augmentation relative des composantes en LF plus accentuée chez les femmes comparativement aux hommes. Ces résultats suggèrent que les femmes âgées pourraient être plus vulnérables à des événements cardiovasculaires durant le sommeil REM.

La seconde étude a permis de démontrer que l'âge a également un effet important sur les changements autonomes cardiovasculaires rapides associés à un microéveil. Le vieillissement cause une réponse atténuée et plus tardive du SNA associée à des stimuli sympathiques transitoires (microéveil).

Ainsi, l'âge et le sexe sont d'importants déterminants de la variabilité de l'intervalle R-R pour les sujets sains et il est primordial de les considérer tous deux lors de la formation des groupes d'étude.

L'amélioration et le perfectionnement de l'outil HolSpec 2004 pour ce projet, ont rendu cette interface plus simple d'utilisation tout en étant un outil très rigoureux. HolSpec 2004 se démarque par le choix des différentes techniques d'analyse spectrale offertes, par la simplicité de son utilisation, par la possibilité d'étudier la variabilité de l'intervalle R-R en sommeil (présence de l'hypnogramme sur le tracé temporel) et par la grande liberté de contrôle de l'utilisateur. HolSpec 2004 est un outil pouvant évoluer et se perfectionner afin de participer à la recherche en sommeil-cardiovasculaire.

Mots-clés : Système nerveux autonome, analyse spectrale, sommeil, âge, sexe

Abstract

The autonomic nervous system (ANS) plays an essential role in the regulation of the cardiovascular system at rest as well as in response to various stimuli. This autonomic modulation can vary under various physiological conditions, such as aging. Compared to their younger counterparts, older people present a poor quality of sleep and a higher activation of the central and autonomic nervous system. We cannot exactly say how the age affects the interaction between the central nervous system and the autonomic nervous system during sleep. This project focuses on the development of a software with a friendly graphic user interface in order to analyze time series, like the tachogram, respiration, systolic and diastolic pressure, in the time and frequency field. A second phase of this project relates to the application of this software to two studies making it possible to evaluate the autonomic modulation of the heart rate during sleep and its rapid changes as it associated to transient events, such as microarousals.

Spectral analysis of heart rate variability (HRV) is a non-invasive tool used to better understand the control of the cardiac function on behalf of the autonomic nervous system. HolSpec software, developed at the research center of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (Mokrane, LeBlanc, de Champlain, Nadeau) in the 90ies, is a software including a graphic user interface allowing analysis in the areas of time and frequencies. HolSpec has been redeveloped and renamed HolSpec 2004 during this project in order to add several functionalities to it, such as spectral analysis by Autoregressive method and time-frequency Wigner-Ville distribution. Beyond demonstrating the various software application possibilities, the utilization of this new software applied to two clinical studies has enabled to generate new knowledge of great interest for cardiovascular research as it relates to the modulation of the autonomic nervous system during sleep. Two approaches of spectral analysis, the fast Fourier transform and the Wigner-Ville distribution, have been used to determine the effects of age and gender on changes of cardiac variability during stable sleep and its variations associated to sympathetic stimulation like a microarousal.

The first study has revealed that the physiological effects of age and gender must be taken into account when studying the autonomic modulation of HRV, whether it be during sleep or awoken period. Indeed, older subjects have presented a reduction in the parasympathetic activity and an increase in the sympathetic activity during sleep, in stage 2 NREM as well as in REM sleep. The autonomic changes from NREM sleep towards REM sleep has shown a greater increase in LF among older compared to the young subjects. As for the gender effects, the autonomic changes from NREM sleep towards REM sleep have indicated a greater increase in LF among women compared to men. These results suggest that older women could be more vulnerable to cardiovascular events during REM sleep.

The second project has allowed to discover that age also has a significant effect on the rapid cardiovascular autonomic changes related to microarousal. Aging causes an attenuated and late response of the ANS associated with transient sympathetic stimuli such as microarousals.

Thus, age and gender are significant variables of HRV for healthy subjects and it becomes crucial to consider both of them when selecting pools of candidates for analysis.

The improvement of HolSpec 2004 for this project, made this software user friendly while being a rigorous tool. HolSpec 2004 offered various techniques of spectral analysis, the simplicity of utilization, the possibility of studying the HRV during sleep (presence of the hypnogram with the temporal series) and a great freedom of control of the user. HolSpec 2004 is a tool which can evolves and improves in order to take part in sleep-cardiovascular research.

Keywords : autonomic nervous system, spectral analysis, sleep, aging, gender

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	v
Table des matières.....	vii
Liste des tables et tableaux.....	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xiv
Chapitre 1. Introduction	1
1.1 Système Nerveux	1
1.1.1 Généralités.....	1
1.1.2 Le système nerveux autonome cardiovasculaire.....	5
1.2 Les rythmes biologiques	8
1.2.2 Variabilité de la fréquence cardiaque.....	11
1.2.3 Mesures de la variabilité de l'intervalle R-R	15
1.3 Sommeil : caractéristiques générales	28
1.4 Objectifs du mémoire	35
Chapitre 2. Acquisition et traitement des signaux	36
Chapitre 3. HolSpec 2004 et compléments d'analyse spectrale	40
3.1 Présentation générale du logiciel HolSpec 2004.....	40
3.2 Principales caractéristiques d'HolSpec 2004	42
3.3 Caractéristiques d'HolSpec 2004 : Application 1 – FFT et AR.....	44
3.3.1 Affichage des stades de sommeil et événements transitoires.....	45
3.3.2 Stationnarité et approbation du segment	46
3.3.3 Observation des données brutes	48
3.3.4 Paramètres d'analyse spectrale	50
3.3.5 Variables étudiées	62
3.3.6 Validation de l'analyse spectrale	63
3.3.7 Représentation du patron spectral 3D	67

3.4 Caractéristiques d’HolSpec 2004 : Application 2 – Wigner-Ville.....	69
Chapitre 4. Applications cliniques.....	75
4.1 Étude clinique 1.....	75
4.1.1 Justification des analyses statistiques	77
4.1.2 Article.....	78
4.2 Étude clinique 2.....	114
4.2.1 Introduction du sujet	114
4.2.2 Méthode	116
4.2.3 Résultats	119
4.2.4 Discussion	124
4.2.5 Projets futurs et Conclusion	124
Conclusion générale	126
Bibliographie.....	129
Annexe 1. Étapes pour acquisition et traitement des signaux.....	I

Liste des tables et tableaux

Table 1.1 Effets autonomes sympathiques et parasympathiques au niveau du coeur.....	6
Table 1.2 Caractéristiques générales résumant le sommeil lent et paradoxal.....	33
Table 3.1 Liste de correspondance couleurs-événements pour l'hypnogramme et pour les événements transitoires	46
Table 4.1 Variables autonomes associées à un ME pour les groupes jeune et âgé.....	123

Liste des figures

Figure 1.1 Généralités du Système Nerveux.....	4
Figure 1.2 Innervation du cœur par voies sympathiques et parasympathiques.....	7
Figure 1.3 Schéma-bloc de l'organisation de la variabilité circadienne du rythme cardiaque.....	10
Figure 1.4. Système de conduction du cœur.....	12
Figure 1.5 Représentation d'un ECG normal.....	13
Figure 1.6 Tachogramme et sa méthode de calcul.....	14
Figure 1.7 Schéma des mécanismes opposés de feedback contrôlant la régulation du système cardiovasculaire.....	15
Figure 1.8 Exemple de la densité spectrale de puissance correspondant aux trois pics principaux des bandes de fréquences.....	19
Figure 1.9 Mesures principales pour l'étude du sommeil.....	28
Figure 1.10 Représentation des 3 états de vigilance.....	37
Figure 1.11 Représentation de l'hypnogramme, distribution des différents états de sommeil au cours de la nuit, pour un jeune adulte et pour un sujet âgé.....	34
Figure 2.1 Étapes permettant d'acquérir et de traiter les données.....	37
Figure 3.1 Logiciel HolSpec avec ses caractéristiques majeures.....	41
Figure 3.2 Représentation de la fenêtre Signal du logiciel HolSpec illustrant deux séries chronologiques : le RR et la Respiration.....	46
Figure 3.3 Justification de l'acceptation ou du rejet de segments pour l'analyse spectrale.....	47
Figure 3.4 Données brutes.....	49
Figure 3.5 Représentation simultanée de la densité spectrale de puissance par méthode de FFT (ligne colorée) et par méthode AutoRégressive (ligne pointillée).....	51
Figure 3.6 Boîte de dialogue « Compute Spectrum 2D ».....	52
Figure 3.7 Représentation de deux exemples de segments différents à analyser par FFT provenant du même signal sinusoïdale.....	53
Figure 3.8 Exemple des 4 fenêtres de pondérations usuelles.....	56
Figure 3.9 Critère Akaike.....	61
Figure 3.10 Segments du tachogramme et de la respiration, analyse spectrale et analyse croisée.....	68
Figure 3.11 Analyse spectrale par FFT 3D pour la respiration au cours de la nuit.....	68
Figure 3.12 Représentation de la boîte de dialogue permettant l'analyse temps-fréquence par distribution SPWV.....	69
Figure 3.13 Distribution spectrale d'un signal chirp linéaire par la méthode temps-fréquence de distribution SPWV.....	71
Figure 3.14 Analyse spectrale temps-fréquence SPWV d'un signal artificiel composé de 2 sinusoïdes.....	72
Figure 4.1 Réponse cardiaque de l'intervalle R-R lors d'un ME.....	116
Figure 4.2 Paramètres étudiés suite à l'analyse temps-fréquence SPWV pour la composante LF.....	119

Figure 4.3 Représentation de la réponse cardiaque associée à un ME pour un sujet homme, jeune et âgé	121
Figure 4.4 Représentation des changements LF, relatifs à la ligne de base, associés à un ME pour un sujet homme, jeune et âgé.....	122
Figure A1. Schéma-bloc des étapes de l'acquisition jusqu'au traitement des signaux.....	IV

Liste des abréviations

- AIC : « Akaike Information Criterion »; Critère d'information Akaike
AR : Autorégressif
ASDA : « American Sleep Disorders Association »
AV : Auriculoventriculaire
FC : Fréquence cardiaque
FFT : « Fast Fourier transform »; transformée de Fourier rapide
IN : Influx nerveux
HRV : « Heart rate variability »; variabilité de l'intervalle R-R
HF : « High Frequency »; haute fréquence
LF : « Low Frequency »; basse fréquence
ME: Microéveil
ms: milliseconde
NREM : « Non rapid eye movement »
NS : Nœud sinusal
nu : « Normalized unit »
pNN50 : « Percentage of NN intervals over 50ms »
PT: Puissance totale
PWV : Pseudo-Wigner-Ville
QdS : Qualité du Signal
REM : « Rapid eye movement »
SdRR : Déviation standard de l'intervalle R-R
SLP : Sommeil lent profond
SN : Système nerveux
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SNS : Système nerveux somatique
SPWV : « Smoothed-Pseudo-Wigner-Ville », Pseudo-Wigner-Ville lissée
STFT : « Short-time Fourier transform », spectrogramme
TFD : Transformée de Fourier discrète « Discret Fourier transform; DFT »
VLF : « Very low frequency »; très basse fréquence
WV : Wigner-Ville

À mes parents, Claudette et Robert

Remerciements

Je désire exprimer ma profonde reconnaissance à mon directeur et ma co-directrice de maîtrise, Robert LeBlanc et Paola Lanfranchi pour leur aide, leur appui et leur encouragement constants tout au long de mon processus de maîtrise. Ils ont tous deux, à leur façon, été un modèle pour moi. Robert LeBlanc par sa disponibilité, son expérience et ses conseils et Paola Lanfranchi par sa présence, sa motivation et sa ténacité. Par votre supervision, mon projet de maîtrise s'est effectué dans un environnement agréable, de bonne entente et d'apprentissage.

Je tiens à remercier Bruno Dubé et Gaétan Poirier pour leur aide technique, leur patience et pour tous les programmes qui m'ont sauvée de bien des embûches! Je dois mentionner également toutes les personnes qui m'ont côtoyée pendant ces deux années et qui m'ont donné un peu d'eux-mêmes et permis de m'épanouir en tant qu'être social. J'ai nommé Alain Vinet pour sa passion de la recherche si contagieuse et tous mes nombreux camarades avec qui je l'avoue certaines de nos discussions étaient à tous points hors contexte de la recherche scientifique. Merci à Louis-Philippe pour sa compréhension, à Marilyn pour ses monologues si divertissants, à Stéphanie pour sa bonne humeur, à Mike pour l'histoire de la poupée, à Simon pour ses chansons matinales et à Marie-Hélène pour son écoute.

Je remercie la Faculté des Études Supérieures et la Fondation J.A.-DeSève pour leur support financier sans lequel je n'aurais pu réaliser ces deux années de maîtrise.

Du fond du cœur, j'adresse mes derniers remerciements à ma famille pour leur soutien continu et leur amour inconditionnel.

Chapitre 1. Introduction

1.1 Système Nerveux

1.1.1 Généralités

Le système nerveux peut être défini comme le centre de la régulation et de la communication de l'organisme. Les cellules du système nerveux communiquent entre elles par des signaux électriques (aussi appelé potentiel d'action ou influx nerveux). Le système nerveux remplit trois fonctions majeures :

1. Il reçoit l'information par l'intermédiaire de ces récepteurs sensoriels afin de connaître tous les changements dans l'organisme et le milieu externe
2. Il analyse l'information sensorielle afin de déterminer l'action à entreprendre
3. Il fournit une réponse qui active les effecteurs, muscles ou glandes.

Le système nerveux peut être divisé en deux grandes parties, le Système Nerveux Central (SNC) et le Système Nerveux Périphérique (SNP).(voir schéma explicatif du SN à la Figure 1.1)

Le système nerveux central (SNC) est composé de l'encéphale et de la moelle épinière, il est profondément situé dans la boîte crânienne et est entouré de méninges. L'encéphale comprend lui-même plusieurs parties: le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Le SNC est le centre de régulation et d'intégration du système nerveux. Il interprète l'information sensorielle et détermine les réponses motrices adéquates à entreprendre.

Le système nerveux périphérique (SNP) est situé à l'extérieur du SNC et il constitue le réseau de communication entre le corps et le SNC. Il est principalement composé de

nerfs rachidiens et de nerfs crâniens. Les nerfs rachidiens acheminent les influx nerveux entre les parties de la périphérie et la moelle épinière tandis que les nerfs crâniens acheminent les influx nerveux entre les parties de la périphérie vers le SNC. Ainsi, le SNP comprend deux voies, soit la voie afférente (de la périphérie vers SNC) et la voie efférente (du SNC vers organes effecteurs, muscles ou glandes). La voie efférente comprend quant à elle, deux subdivisions, le Système Nerveux Autonome (SNA) et le Système Nerveux Somatique (SNS). Le SNA est composé de neurones efférents qui gèrent les activités des muscles lisses, cardiaques et certains effecteurs glandulaires. Le SNA peut être appelé également le système nerveux involontaire car ces activités sont engendrées inconsciemment. Le SNS est, quant à lui, composé de neurones efférents qui transportent le message nerveux entre le SNC et les muscles squelettiques; il est également appelé, système nerveux volontaire car ses décisions font partie de la conscience de la personne. La Figure 1.1 présente un schéma global du système nerveux et des différentes divisions. Pour ce travail, l'emphase sera dirigée sur le système nerveux autonome et ses subdivisions, voir encadré rouge de la Figure 1.1.

Système Nerveux Autonome

Le système nerveux autonome est la portion du système nerveux permettant le contrôle des fonctions viscérales afin de conserver l'homéostasie. Ce faisant, le SNA régularise des mécanismes tels que le rythme cardiaque, la pression artérielle, la respiration, la sécrétion gastro-intestinale, la température corporelle et plusieurs autres activités. Le SNA fait l'intégration de plusieurs systèmes dont leurs différents centres d'activité sont localisés dans la moelle épinière, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Ce système peut être décomposé en deux composantes efférentes distinctes par leurs fonctions, physiologies et anatomies : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. Ces deux subdivisions sont communément formées de deux chaînes de neurones divisées en neurones préganglionnaires et postganglionnaires.

Système Nerveux Sympathique

Les nerfs sympathiques sont différents des nerfs moteurs squelettiques, lesquels ne possèdent qu'un seul neurone. La voie sympathique à partir de la moelle jusqu'au tissu à stimuler est composée de deux neurones : un neurone préganglionnaire et un neurone postganglionnaire. Les neurones préganglionnaires du système nerveux sympathique sont situés dans la colonne de cellule intermédiolatérale de la matière grise, dans les niveaux T1 à L4 de la moelle épinière. Ces axones myélinisés se joignent ensuite à un ganglion de la chaîne sympathique ganglionnaire (appelé aussi truncus sympathicus) situé latéralement à la moelle épinière. Ensuite la course de la fibre peut devenir l'un de ces choix :

1. Joindre un neurone postganglionnaire situé sur ce même ganglion
2. Se déplacer sur d'autres ganglions en suivant le truncus sympathicus et se joindre à un neurone postganglionnaire

Dans l'un ou l'autre de ces choix, le résultat est semblable, l'utilisation des neurones postganglionnaires afin de se rendre jusqu'à l'organe cible.

Système Nerveux Parasymphatique

Les nerfs du système nerveux parasymphatique proviennent de deux sections : à partir des nerfs III, VII, IX et X de la portion crânienne du tronc cérébral et par les nerfs sacraux S2 et S3 et occasionnellement par les nerfs sacraux S1 et S4 de la colonne de cellules intermédiolatérales de la portion sacrale de la moelle épinière. Une distinction physiologique du système nerveux parasymphatique est les neurones postganglionnaires qui sont localisés plus près des organes de destination. Souvent, ces neurones postganglionnaires vont être situés sur la paroi de l'organe cible et peuvent être aussi petit qu'un millimètre.

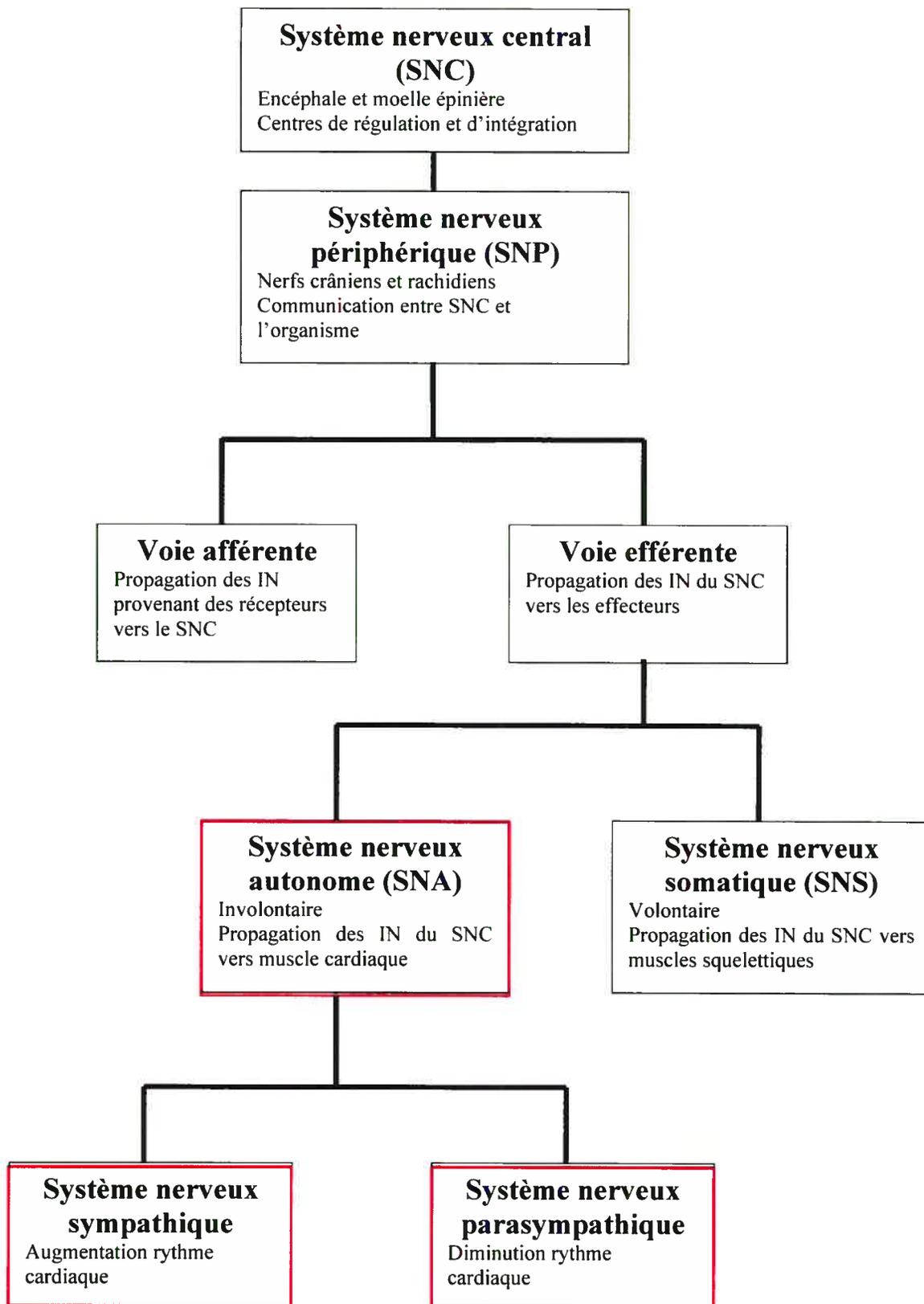


Figure 1.1 Généralités du Système Nerveux. Représentation de l'organisation du système nerveux et les sous divisions s'y rattachant. L'emphase de ce mémoire sera dirigée sur le système nerveux autonome et ses divisions. IN : influx nerveux. Source : figure modifiée de Marieb, p. 341

1.1.2 Le système nerveux autonome cardiovasculaire

Le système nerveux autonome permet une régulation du système cardiovasculaire par ses mécanismes sympathique et parasympathique. Au niveau sympathique, le cœur reçoit plusieurs fibres nerveuses sympathiques par la portion du cou de la chaîne ganglionnaire sympathique. Au niveau parasympathique, le cœur reçoit plusieurs fibres nerveuses parasympathiques en provenance du nerf crânien X aussi appelé nerf vague.(Figure 1.2) Des ajustements rapides et continus au niveau du rythme cardiaque, de la contractilité cardiaque et le tonus vasomoteur permettent de maintenir la pression artérielle et de fournir le sang nécessaire aux organes vitaux. Ce mécanisme continu d'homéostasie est possible grâce à l'équilibre des systèmes sympathique et parasympathique. Pour atteindre leurs objectifs d'équilibre par leurs neurones pré et post ganglionnaires, les nerfs sympathiques et parasympathiques sécrètent des transmetteurs synaptiques : l'acétylcholine et la norépinéphrine (ou noradrénaline). Ainsi, l'acétylcholine est sécrétée par tous les neurones préganglionnaires et par les neurones postganglionnaires parasympathiques tandis que la norépinéphrine est sécrétée par les neurones postganglionnaires sympathiques. Une exception intervient au niveau des nerfs postganglionnaires sympathiques provenant des glandes de sudation, ceux-ci sécrètent l'acétylcholine. Ainsi tous les neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques et les neurones postganglionnaires parasympathiques peuvent être définis comme cholinergique (sécrétion acétylcholine). Tandis que la plupart des neurones postganglionnaires sympathiques sont définis comme adrénérgique (sécrétion norépinéphrine). Ces hormones agissent sur différents organes afin de causer les effets sympathiques ou parasympathiques désirés. Afin de causer ces effets, il faut tout d'abord que des récepteurs spécifiques à ces hormones se retrouvent sur l'organe cible. Les récepteurs de l'acétylcholine sont les récepteurs muscariniques et nicotiques. Les récepteurs de la norépinéphrine sont les récepteurs alpha (alpha-1 et alpha-2) et beta (beta-1 et beta-2). Donc les effets relatifs de la stimulation sympathique sur un organe cible sont déterminés par le type et la concentration des adrénorécepteurs multiples. Par exemple, dans le lit vasculaire, la stimulation des récepteurs alpha-1 résulte en une vasoconstriction

tandis que la stimulation des récepteurs beta-2 résulte en une vasodilatation. L'activation du récepteur beta-1 dans le cœur résulte en une augmentation du rythme cardiaque et de la contractilité cardiaque. La stimulation parasympathique du système cardiovasculaire est, quand à elle, modulée premièrement par le nerf vague et est manifestée principalement par une bradycardie et une réduction de la contractilité cardiaque. Ainsi, les effets sympathiques et parasympathiques sont opposés l'un à l'autre comme le présente la Table 1.1. Le système nerveux sympathique stimule l'augmentation de l'efficacité du cœur comme une pompe tandis que le système nerveux parasympathique stimule la diminution des capacités de pompage du cœur. Une vision simpliste de l'équilibre sympathovagal est de se représenter le cœur comme une voiture sur l'autoroute, la vitesse est toujours variable dû à la pression exercée sur l'accélérateur et l'intervention des freins..

Table 1.1 Effets autonomes sympathiques et parasympathiques au niveau du coeur

Organe	Effet de la stimulation sympathique	Effet de la stimulation parasympathique
Cœur		
Muscle	Augmentation de la vitesse de conduction du nœud auriculoventriculaire (AV)	Diminution de la vitesse de conduction du nœud nœud auriculoventriculaire (AV)
	Augmentation du rythme cardiaque	Diminution du rythme cardiaque
	Diminution de l'intervalle QT	Augmentation de l'intervalle QT
Coronaires	Augmentation de la force de contraction des ventricules	Diminution de la force de contraction des oreillettes
	Dilatation (β_2); Constriction (α)	Dilatation

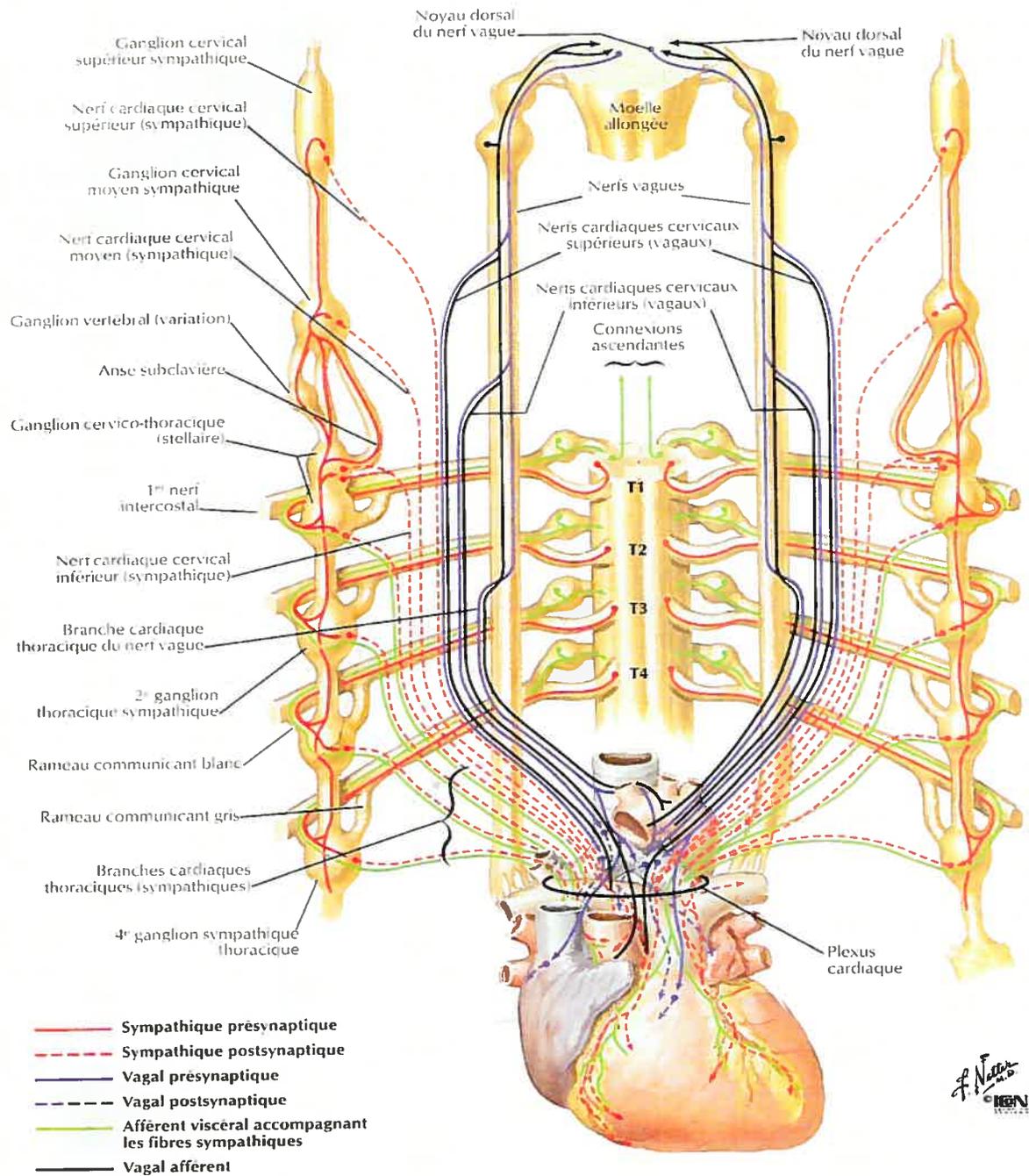


Figure 1.2 Innervation du cœur par voies sympathiques et parasympathiques. Source : Netter, planche 223

1.2 Les rythmes biologiques

« Les êtres vivants sont dotés de véritables horloges qui donnent l'heure à toutes les cellules et déterminent des rythmes auxquels obéissent tous les phénomènes biologiques »[†]. La rythmicité est une des propriétés fondamentales de la matière vivante. Des variations périodiques gouvernent les fonctions de tous les êtres vivants. Toutes nos activités métaboliques (hormone, synthèse moléculaire), physiologiques (battement cardiaque) et comportementales (sommeil, migration) ont des rythmes. Un rythme biologique est une variation régulière et périodique et peut être caractérisé par sa période, sa phase et son amplitude. La classification la plus couramment utilisée est fondée sur la période de ces biorythmes. Il existe plusieurs classes de biorythmes reliées à la période observable :

1. La variabilité circadienne (période d'environ 24 heures) : alternance sommeil-éveil
2. La variabilité ultradienne (période de moins de 20 heures) : fréquence cardiaque, pression artérielle
3. La variabilité infradienne (période de plus de 24 heures) : cycle menstruel

Variabilité circadienne

Chez les êtres vivants, les variations périodiques circadiennes sont des alternances d'environ 24 heures et dominant les fonctions métaboliques, physiologiques et psychologiques. Cette alternance est souvent synchronisée par le rythme nuit-jour. Les fonctions principales touchées par ce rythme sont :

- rythme cardiaque
- respiration
- température du corps
- tension artérielle
- production d'hormones

[†] Extraits du LAROUSSE MEDICAL Edition BORDAS 1998

Dans la littérature, une théorie stipule qu'il y a une sorte d'horloge interne dans chaque organisme qui permet d'organiser notre vie dans des cycles de 24hres.¹ Ces cycles périodiques ne sont pas dus au hasard mais ils relèvent d'une véritable programmation dans le temps. Cette horloge interne de l'organisme humain est située dans le cerveau. La régulation des rythmes circadiens se produit dans le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus qui est composé de quelques milliers de neurones. Le rôle de ce noyau est de générer, d'entretenir et de contrôler les rythmes circadiens physiologiques. Le noyau supra-chiasmatique est relié à la glande pinéale (épiphyse) et aux yeux et contrôle ensemble la synthèse d'hormones et les paramètres physiologiques comme le rythme cardiaque, la température corporelle.²

Même sans synchronisateur externe (présence de lumière, noirceur), l'horloge biologique interne persiste dans ses fonctions, ce qui laisse croire à un phénomène endogène dépendant de facteurs génétiques. L'origine de la variation du rythme cardiaque est donc endogène parce qu'elle dépend de l'activation des gènes dans le noyau supra-chiasmatique qui va transmettre par la suite des signaux chimiques au SNA par un message nerveux. Le noyau supra-chiasmatique peut être influencé par plusieurs facteurs environnementaux. Des signaux chimiques vont être transmis au SNA d'où un message nerveux va circuler soit vers le système nerveux sympathique ou vers le système nerveux parasympathique afin de réguler le rythme cardiaque. La Figure 1.3 présente un schéma bloc simplifié du fonctionnement des cycles circadiens régis par le noyau suprachiasmatique.

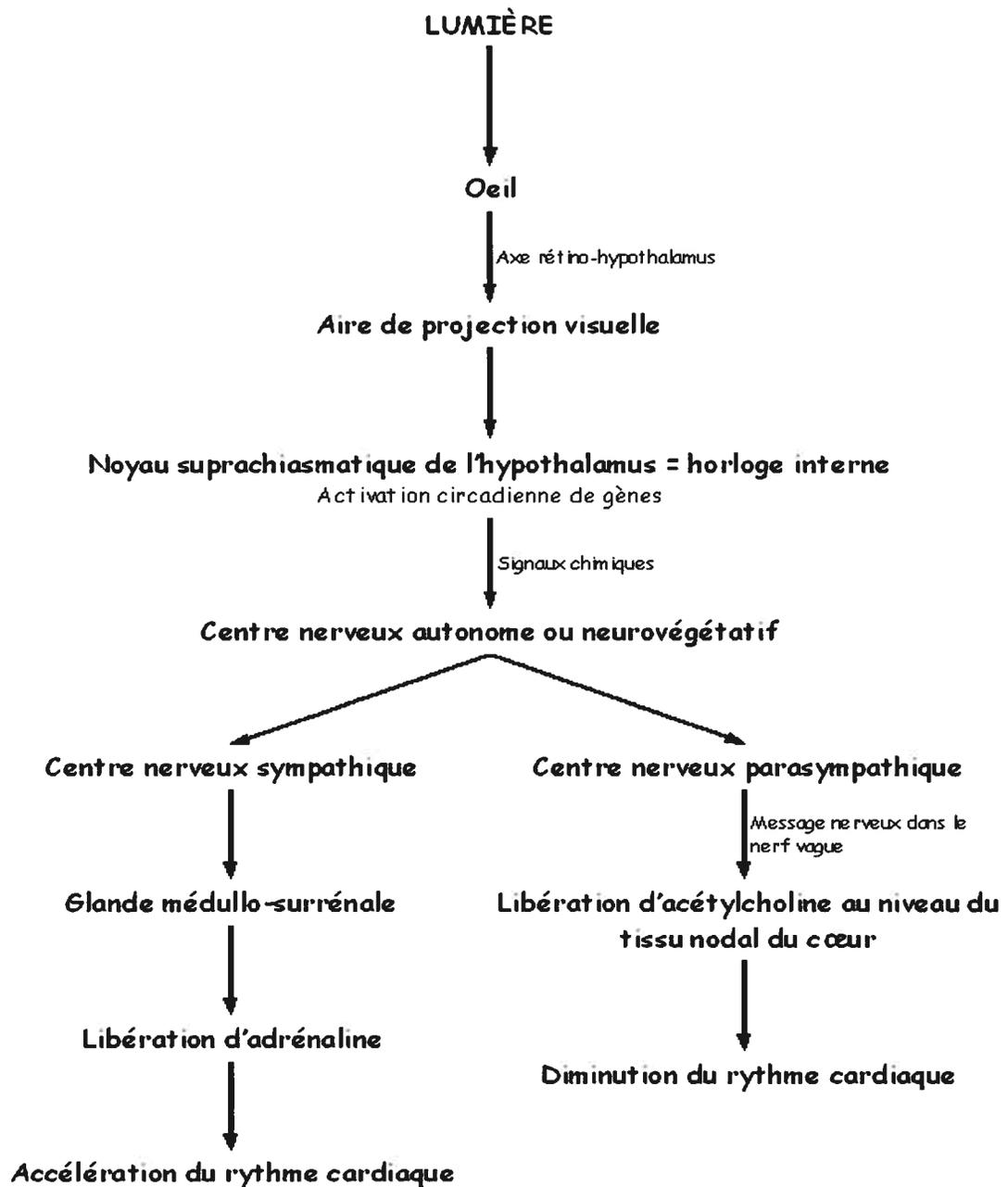


Figure 1.3 Schéma-bloc de l'organisation de la variabilité circadienne du rythme cardiaque. La lumière perçue par l'œil humain permet de moduler l'activité autonome afin d'accélérer ou diminuer le rythme cardiaque. Certains neurones du noyau suprachiasmatique sont actifs à la lumière tandis que d'autres sont actifs à l'obscurité. Ainsi selon la lumière perçue par l'œil, les neurones actifs du noyau vont sécréter des signaux chimiques vers le centre nerveux autonome (hypothalamus) afin de transmettre l'information aux organes périphériques, cœur, vaisseaux, glandes hormonales.

Variabilité ultradienne

Les rythmes ultradiens sont les rythmes biologiques dont la période est la plus courte, de quelques minutes, à quelques heures. Ils permettent la régulation à court terme de nos jours et nuits. Les cycles nocturnes du sommeil, les alternances du sommeil lent et paradoxal, l'alternance de fatigue et d'efficacité dans la journée et également le rythme cardiaque dont la période oscille autour de 1 seconde en sont des exemples. Tout comme les rythmes circadiens, ces rythmes influencent la plupart de nos fonctions biologiques : rythme cardiaque, rythme respiratoire, température corporelle, sécrétion hormonale.

1.2.2 Variabilité de la fréquence cardiaque

Le cœur humain se contracte de manière rythmique avec une période d'environ 1 seconde. Ce cycle de contraction et de relaxation est appelé un battement cardiaque. La contraction du cœur est amorcée par une impulsion électrique, le potentiel d'action au niveau du nœud sinusal (NS), qui se propage dans les cellules myocardiques. Environ 1% des fibres cardiaques ont le pouvoir de se dépolariser spontanément, appelées aussi cellules pacemaker, et donc de fournir un potentiel d'action permettant d'amorcer la contraction cardiaque. Le NS se trouve dans la paroi supérieure de l'oreillette droite, tout juste sous l'entrée de la veine cave supérieure et possède plusieurs fibres dites autocontractiles,³ voir Figure 1.4. Ainsi, les potentiels d'action sont rythmiquement générés par le NS du cœur. La propagation de l'influx nerveux (IN) dans les oreillettes se répand ensuite par le nœud atrio-ventriculaire (AV), le faisceau de His et les fibres de conduction de Purkinje qui permettent la propagation de l'IN vers les ventricules. Bien que plusieurs autres cellules pacemaker se retrouvent dans les régions du cœur, la fréquence de dépolarisation du NS, 70 à 80 fois la minute, entraîne les autres éléments et rend possible un rythme bien synchronisé des différentes composantes du cœur. Par exemple, le nœud auriculo-ventriculaire (AV) a la possibilité de se dépolariser à un rythme de 40 à 60 fois la minute et le nœud de Purkinje entre 15 à 40 fois la minute.

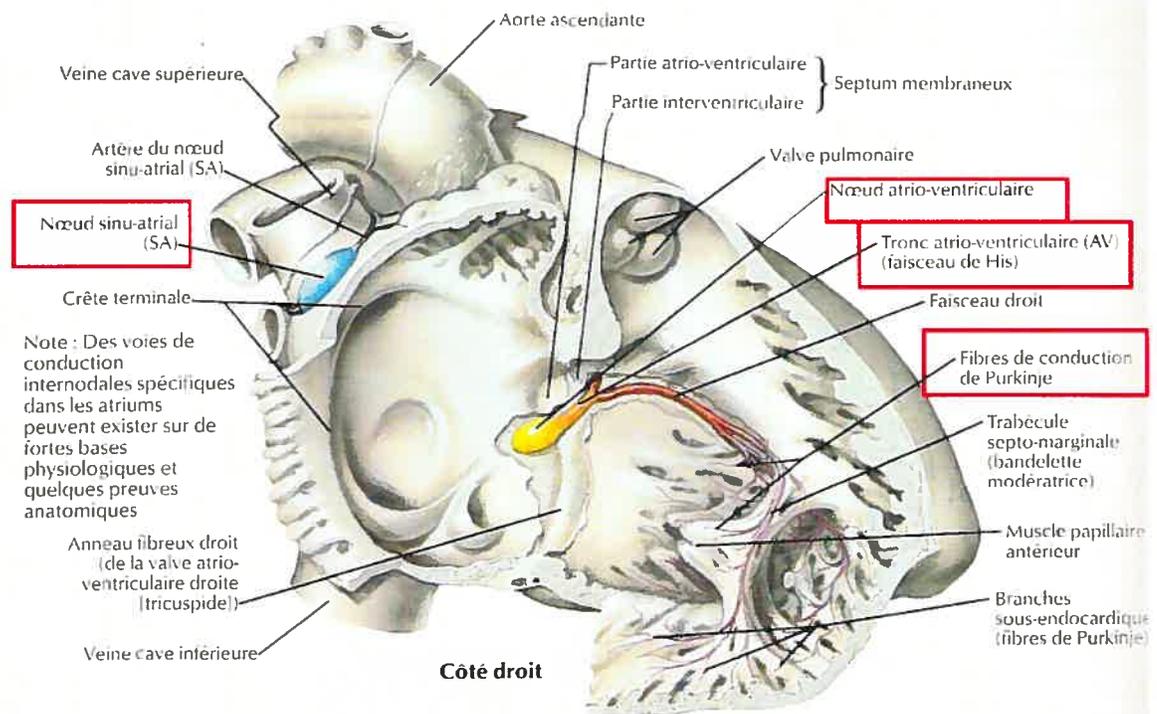


Figure 1.4. Système de conduction du cœur. Le NS est situé dans la paroi supérieure de l'oreillette droite et amorce l'IN pour la contraction cardiaque. Source : Netter planche 221

La contraction et relaxation du cœur sont précédées par des phénomènes électriques pouvant être mesurés sur la peau par la méthode de l'électrocardiogramme (ECG). Un ECG normal pour deux battements consécutifs est représenté à la Figure 1.5. L'ECG normal est composé d'une onde P, d'un complexe QRS et de l'onde T. L'onde P est causée par un potentiel électrique généré par la dépolarisation des oreillettes tout juste avant la contraction. Le complexe QRS, les ondes Q, R et S, est causé par un potentiel électrique généré lors de la dépolarisation des ventricules avant la contraction. L'onde T est causée par un potentiel électrique généré par la repolarisation des ventricules et survient généralement 0,25 à 0,35 secondes suite à la dépolarisation.

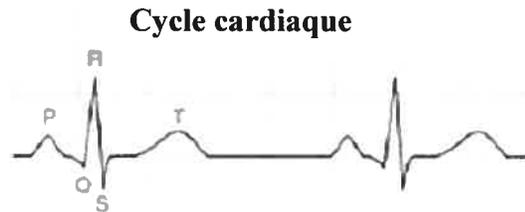


Figure 1.5 Représentation d'un ECG normal composé de l'onde P, du complexe QRS et de l'onde T formant un cycle cardiaque complet.

La fréquence cardiaque (FC) est le nombre de battements cardiaques par minute, donc le taux de décharge de potentiel d'action à la minute par le NS. Toutefois, il est impossible de mesurer de manière non-invasive ce taux de décharge de potentiel d'action. En regard aux ondes obtenues lors de l'enregistrement de l'ECG, l'onde P (dépolarisation et contraction auriculaire) est celle qui se rapproche le plus dans le temps, du potentiel d'action généré par le NS. Ainsi, le taux de décharge pourrait être mesuré en calculant le temps entre deux ondes P adjacentes. En regard à la Figure 1.5, la morphologie de l'onde P peut être difficilement détectable puisque la forme de l'onde P n'est pas bien définie, sensible au bruit et de faible amplitude comparativement à l'onde R du complexe QRS. Ainsi, de manière standard, la fréquence cardiaque peut également se mesurer à partir de deux ondes R consécutives appelées l'intervalle R-R et la représentation de ces intervalles en fonction du temps se nomme le tachogramme comme illustré à la Figure 1.6. Pour un individu sain, le NS décharge de manière rythmique et à une fréquence cardiaque de base. L'activité nerveuse continuellement variable exprime l'interaction complexe entre les variables hémodynamiques, humorales et électrophysiologiques qui sont intégrées par les systèmes nerveux sympathique et parasympathique du SNA. Ainsi, le sympathique et le parasympathique module directement le taux de décharge des potentiels d'action du NS variant donc implicitement la durée des cycles cardiaques. La variabilité de l'intervalle R-R est donc un marqueur électrocardiographique non invasif reflétant l'influence des composantes du système nerveux autonome, le sympathique et le parasympathique, sur le NS. Cette variabilité exprime la variation totale du tachogramme.

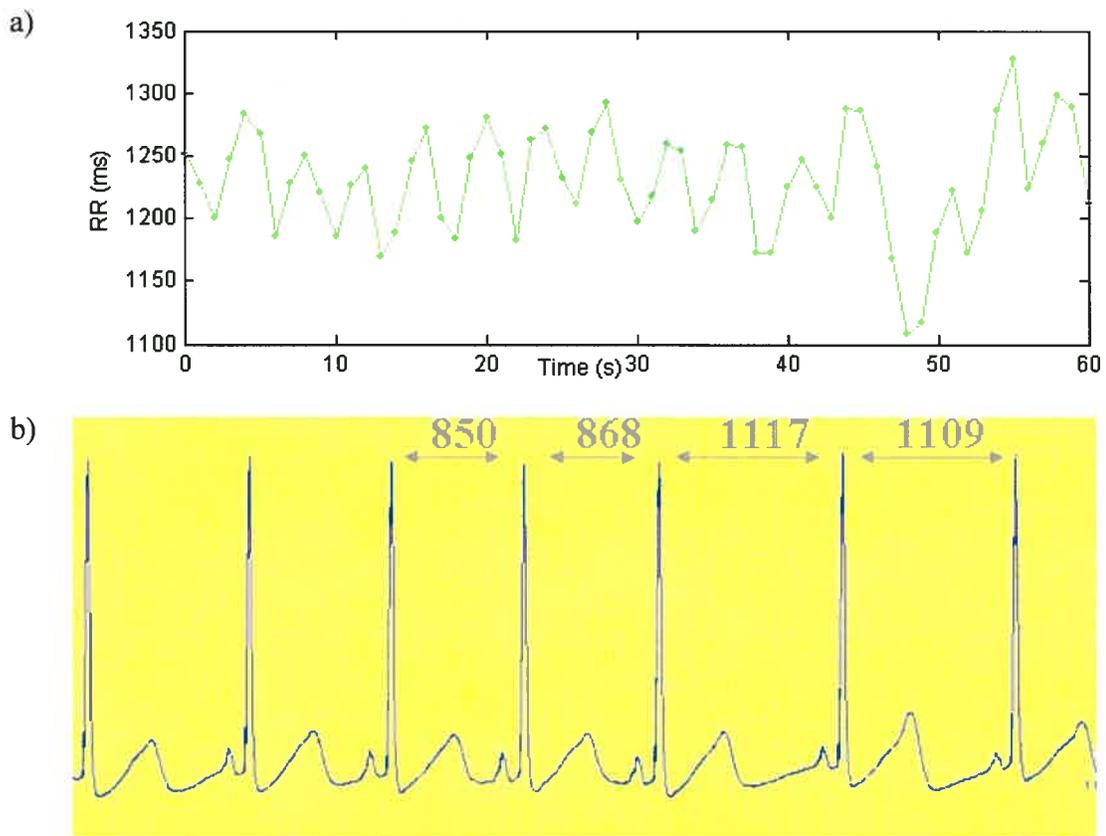


Figure 1.6 Tachogramme et sa méthode de calcul a) Tachogramme b) méthode de calcul du tachogramme : mesurer intervalle de temps en ms entre deux ondes R consécutives et représenter ces intervalles en fonction du temps

En rythme sinusal, la régulation de la variabilité de l'intervalle R-R peut être représentée comme une balance. (Figure 1.7) L'activation de l'activité sympathique ou parasympathique est accompagnée de l'inhibition de l'activité parasympathique ou sympathique respectivement. Ce modèle simple de la régulation de la variabilité R-R provient du modèle de Malliani et coll, 1991.⁴

Dans un cœur normal, les variations physiologiques continues des cycles du NS reflètent la balance sympathovagale et une variabilité normale de l'intervalle R-R. Toutefois, chez des cœurs endommagés, il a été observé un déséquilibre marqué de l'équilibre sympathovagal reflété par une diminution de la variabilité de l'intervalle R-R.⁵⁻⁷

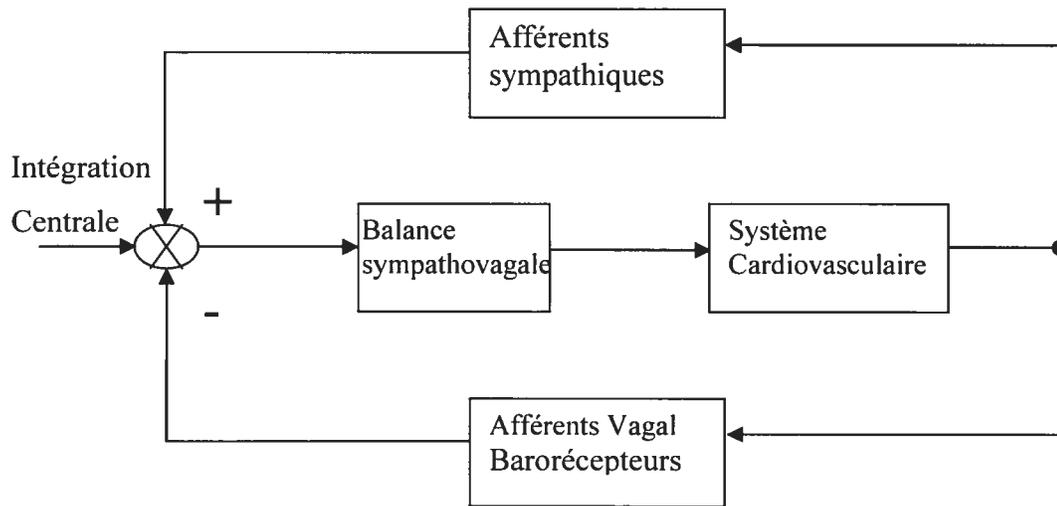


Figure 1.7 Schéma des mécanismes opposés de feedback contrôlant la régulation du système cardiovasculaire. Les fibres afférentes vagales et le barorécepteur de la région cardiopulmonaire module les mécanismes de feedback négatif (excitant l'activité vagale et inhibant l'activité sympathique) tandis que les mécanismes de feedback positif sont modulés par les fibres afférentes sympathiques (excitant l'activité sympathique et inhibant l'activité vagal). Source : Modifié de Malliani et coll.⁴

1.2.3 Mesures de la variabilité de l'intervalle R-R

Plusieurs méthodes permettent de mesurer la variabilité de l'intervalle R-R. Certaines mesures de l'étude de la variabilité de l'intervalle R-R sont facilement applicables mais peuvent être plus complexes au niveau de la compréhension des résultats ce qui peut amener des conclusions erronées. Afin de faciliter le bon emploi de ces méthodes, deux sociétés, l'« European Society of Cardiology » (ESC) et le « North American Society of Pacing and Electrophysiology » (NASPE) ont établi un 'Groupe de Travail' (« Task Force ») pour définir un consensus sur les standards de mesures, les interprétations physiologiques et les applications cliniques au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R.⁸ Depuis sa publication, ce document est une référence primordiale pour une majorité d'études portant sur l'analyse de la variabilité des signaux cardiaques.

L'analyse de la variabilité de l'intervalle R-R peut être divisée en deux sections : l'analyse dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel.⁸⁻¹² L'analyse dans le domaine temporel permet une analyse non-invasive la plus simple et la plus rapide. Les variables étudiées dans le domaine temporel incluent entre autres, la moyenne et l'écart-type de l'intervalle R-R (sdRR), la variance, le pNN50, le coefficient de variation, les valeurs maximale et minimale de l'intervalle R-R. Également, l'analyse dans le domaine du temps est souvent utilisée afin d'établir une mesure normale de base, dite « baseline », de la variabilité de l'intervalle R-R pour ensuite mesurer la variabilité de la réponse cardiaque à une stimulation du système nerveux autonome, par exemple la manœuvre de Valsalva.

Comme la variabilité de l'intervalle R-R peut être définie comme un ensemble d'oscillations suivant différents rythmes, une deuxième approche d'analyse de la variabilité de l'intervalle R-R est basée sur la description de ces fréquences d'oscillations. L'analyse spectrale est la deuxième alternative. Tout comme l'analyse dans le domaine temporel, elle est un outil non-invasif utilisé pour mieux comprendre le contrôle de la fonction cardiaque de la part du SNA.^{8, 13} Cette mesure permet d'estimer l'équilibre entre l'activité sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque dans le domaine fréquentiel permet d'effectuer la décomposition fréquentielle du signal obtenu du tachogramme afin de mettre en évidence les fréquences les plus importantes dans ce signal et leurs amplitudes. Cette analyse fournit également de l'information au niveau de l'intensité relative (puissance totale ou variance) du rythme sinusal du cœur.¹¹

Au début des années soixante-dix, Hyndman et Sayers ont concentré leur attention sur l'existence de rythmes physiologiques dans le signal cardiaque battement par battement.^{14, 15} En 1981, Akselrod et coll.,¹³ introduisent, par le concept de l'analyse spectrale de puissance, l'idée que l'analyse des fluctuations du rythme cardiaque est une mesure quantitative et non-invasive permettant d'évaluer le fonctionnement des systèmes de commandes cardiovasculaires à court terme. Ils mettent au premier plan la perspective

que les activités sympathique et parasympathique présentent des fréquences spécifiques et distinctes sur le spectre de puissance du rythme cardiaque.

Le tachogramme, les signaux hémodynamiques et autres signaux cardiovasculaires sont dits pseudo-périodiques car ils oscillent avec une période qui n'est pas tout-à-fait constante ¹⁶. L'analyse spectrale du tachogramme (intervalles R-R de l'ECG) sur des segments de courte durée (2 à 5 minutes) a révélé trois composantes distinctes du spectre de fréquences allant de 0 à 0,4 Hz pour l'homme : VLF (Very Low Frequency), LF (Low Frequency) et HF (High Frequency). Ce qui suggère l'existence de fluctuations principales et périodiques du signal de l'intervalle R-R comme démontré à la Figure 1.8. La distribution de la puissance et la fréquence centrale de LF et HF ne sont pas fixes mais varient par rapport aux changements des modulations autonomes cardiaques.⁸ Les très basses fréquences (VLF; 0-0,04 Hz) représentent les mécanismes de variation à long terme pouvant être associés à la thermorégulation¹⁷, à la vasomotricité et au système rénine-angiotensine¹³. Toutefois, ces rythmes sont plus difficiles à analyser avec les méthodes traditionnelles d'analyse spectrale dû aux très lentes oscillations les composant. Pour l'instant, dans la littérature, il n'y a donc pas de consensus sur l'association de cette bande de fréquence à un aspect précis des mécanismes et systèmes chez l'homme. Les basses fréquences (LF; 0,04-0,15 Hz), bien que plus étudiées, présentent également une définition controversée. Certaines études suggèrent que cette composante est un marqueur quantitatif de la modulation sympathique ^{4, 18-20} tandis que d'autres considèrent les basses fréquences comme une combinaison de l'activité sympathique et parasympathique^{13, 21} au niveau du cœur. Toutefois, tous sont en accords pour avancer qu'il peut y avoir une augmentation de la composante LF en réponse à une stimulation sympathique (exercice léger, stress mental, changement de posture). Les hautes fréquences (HF; 0,15-0,5 Hz) sont sensibles au rythme de la respiration et seraient reliées à l'entrée efférente du nerf vague sur le NS. Les HF ne peuvent pas refléter uniquement la modulation de la FC sur le vague puisque la modulation sympathique des variations de la FC liées à la respiration peut être présente si l'activité respiratoire est inférieure à 0,15 Hz (9 respirations/minute)²². Toutefois, les fréquences observées dans les HF, au-dessus de 0,15 Hz, sont un indice satisfaisant du contrôle

cardiaque vagal même si cet indice est incomplet puisque la modulation de la fréquence cardiaque liée au phénomène de la respiration peut être présente à une fréquence inférieure à 0,15 Hz. C'est pourquoi, lors d'étude sur la variabilité du rythme cardiaque, il est important d'inclure l'enregistrement de la respiration afin d'en vérifier les fréquences. Bref, la plupart des études à ce sujet s'accordent pour dire que la composante spectrale présente dans la bande HF est un bon index de l'activité parasympathique. Le ratio LF/HF est souvent utilisé comme une mesure de l'équilibre sympathovagal⁴ en se basant sur le fait que les influences cardiaques de l'activité sympathique et parasympathique sont réciproquement régulées.

L'analyse spectrale appliquée sur un segment temporel stable et stationnaire permet de mettre en évidence des informations qui étaient plus difficilement décelables dans le domaine temporel; il fournit un bon indice du tonus sympathique et parasympathique. Toutefois, comparativement à l'analyse temporelle, l'analyse spectrale traditionnelle possède des limites d'utilisation importantes, qui doivent être connues et respectées de tous, avant son utilisation afin de ne pas introduire des conclusions erronées dues à une mauvaise utilisation de la technique. Entre autre, cette technique conventionnelle ne peut être utilisée lorsque le signal présente des fluctuations brusques, comme les variations dues aux microéveils dans le sommeil. Depuis les trente dernières années, plusieurs nouvelles techniques ont vu le jour et ne sont pas influencées par ces limitations : analyse par ondelettes, distribution Wigner-Ville, modèle autorégressif.

L'utilisation de la technique d'analyse spectrale par transformée de Fourier rapide et par méthode autorégressive est possible grâce au logiciel HolSpec du centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur. Ce logiciel a été grandement modifié et amélioré dans la première phase de ce travail, entre autre pour ajouter un module de distribution temps-fréquence Wigner-Ville.

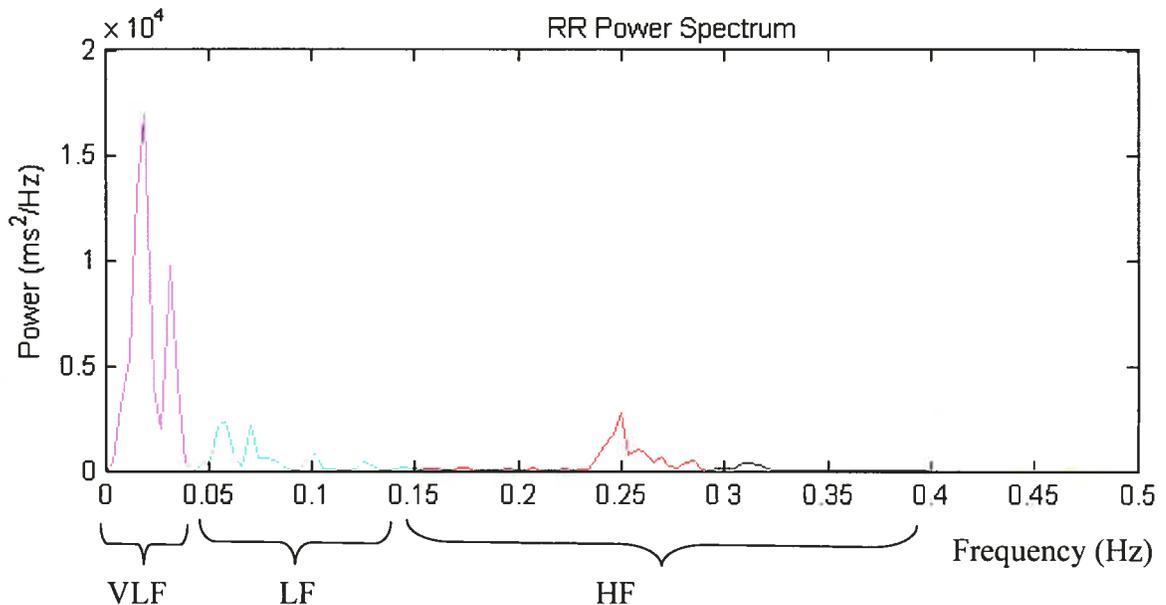


Figure 1.8 Exemple de la densité spectrale de puissance correspondant aux trois pics principaux des bandes de fréquences : très basse fréquence (VLF; 0-0,04 Hz), basse fréquence (LF; 0,04-0,15 Hz) et haute fréquence (HF; 0,15-0,4 Hz). Le spectre de puissance reflète l'amplitude des fluctuations de l'intervalle R-R présentée à différentes fréquences. La représentation spectrale traditionnelle présente en abscisse une échelle de fréquence en Hz et en ordonnée une échelle d'amplitude de puissance (en ms^2/Hz). À remarquer que l'abscisse du spectre se limite à la fréquence d'échantillonnage (ici, 1 Échantillons/seconde) divisée par 2 (théorème de Nyquist).

Lorsqu'il est question d'analyse spectrale sur courte période de signal (2 à 5 minutes), deux méthodes sont principalement choisies :

1. Une méthode non-paramétrique : la transformée de Fourier rapide
2. Une méthode paramétrique : la méthode autorégressive (AR)

Ces deux méthodes, bien qu'elles soient très différentes permettent l'obtention de résultats similaires. Elles ont en commun le fait que pour permettre leur utilisation, il faut que le signal choisi soit stationnaire car le spectre de densité de puissance obtenu doit être une représentation monodimensionnelle de la fréquence et décrire complètement le signal sur le plan énergétique.

Méthode non-paramétrique - Transformée de Fourier rapide

C'est en étudiant le phénomène de la propagation de la chaleur que Joseph Fourier fit une grande découverte pour le domaine des mathématiques et de la physique. Il observa que la variation de la température dans ou derrière un mur était rapidement sinusoïdale ce qui l'amena à soupçonner que les fonctions trigonométriques pouvaient être le principal constituant de toute fonction périodique. Il trouva donc plusieurs solutions à l'étude de la chaleur sous forme de séries trigonométriques et ensuite s'intéressa particulièrement à l'étude de ces séries, à en trouver la généralisation, avec l'intégrale de Fourier pouvant même s'appliquer aux phénomènes non périodiques. En 1807, Fourier présente sa théorie mais elle n'est pas complètement acceptée par l'Académie des Sciences pour cause de manque de rigueur. Finalement, c'est en 1822 que sa théorie complète et définitive sera imprimée et publiée. Sa principale découverte fut de montrer que toute onde physique peut être représentée par une somme de fonctions trigonométriques appelée série de Fourier. Toute onde comporte un terme constant et des fonctions sinusoïdales d'amplitudes et de phases diverses. Ces oscillations simples sont appelées harmoniques. Plus le signal étudié possède une forme complexe, plus il contient d'harmoniques.

L'analyse de Fourier est un des acquis majeurs de la physique et des mathématiques. En traitement du signal, elle est d'une grande importance car ses principes de fréquence et de périodicités d'événements rejoignent une multitude de domaines. La transformée de Fourier et son inverse sont des transformées mathématiques qui permettent de passer de la représentation temporelle du signal à sa représentation spectrale et inversement. Si des techniques d'analyses numériques doivent être utilisées pour analyser une onde continue, alors il est nécessaire d'échantillonner préalablement les données (normalement, à des intervalles de temps uniformes) afin de produire des séries temporelles discrètes. Si le critère de Nyquist est respecté lors de l'échantillonnage, ces nouvelles séries temporelles représentent complètement l'onde continue. Le critère de Nyquist sera abordé plus en détails à la section « Présentation générale du logiciel » du « Chapitre 3. » de ce document. Ainsi, la Transformée de Fourier dite discrète (TFD) de ces séries est

fortement reliée à la transformée de Fourier de l'onde continue. Elle permet de définir le spectre des séries temporelles. L'équation de la TFD pour une séquence $X(k)$ comportant N échantillons est définie par :

$$A_r = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X_k e^{(-2\pi jrk/N)} \quad r = 0, \dots, N-1 \quad [1]$$

où A_r est le $r^{\text{ième}}$ coefficient de la TFD et X_k représente le $k^{\text{ième}}$ échantillon de la série temporelle comportant N échantillons et $j = \sqrt{-1}$. Comme X_k sont les valeurs d'une fonction à temps discret, l'index r peut être appelé « fréquence » de la TFD.

En 1965, Cooley et Tuckey ont proposé un algorithme de calcul rapide de transformée de Fourier discrète de séries temporelles, la Fast Fourier Transform (FFT, Transformée de Fourier Rapide). La seule limitation de cet algorithme est que la taille de la séquence dont on veut obtenir la FFT doit être une puissance de 2. Le temps de calcul d'une FFT est environ 10 fois inférieur à celui d'une TFD classique. Le temps de calcul de la TFD est de N^2 opérations, où N est le nombre d'échantillons, tandis que l'algorithme FFT permet le calcul en $N \log_2 N$ opérations. Le principe fondamental de cet algorithme est basé sur la décomposition du calcul de la transformée de Fourier discrète sur une séquence temporelle de longueur N en petites transformées de Fourier discrètes successives. L'efficacité de cette méthode est telle que plusieurs solutions à de nombreux problèmes complexes peuvent maintenant être résolues et ce, plus rapidement que par le passé.²³

Méthode paramétrique - Méthode autorégressive

Les méthodes paramétriques utilisent une approche différente d'estimation spectrale. Au lieu de tenter d'estimer la densité spectrale de puissance directement à partir des données, ces méthodes modélisent les données comme la sortie d'un système linéaire conduit par du bruit blanc et tentent ensuite d'estimer les paramètres de ce système linéaire. Le modèle du système linéaire le plus souvent utilisé est le modèle tout-pôle. Ce modèle est un filtre dont tous les zéros sont à l'origine dans le plan- z . La sortie de ce type de filtre

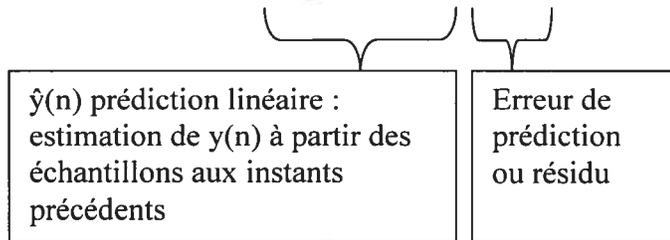
avec du bruit en entrée est un processus autorégressif (AR). Ces méthodes sont donc souvent référées comme l'estimation spectrale par méthode autorégressive.

L'analyse spectrale par méthode autorégressive consiste à faire l'hypothèse que les échantillons y_1, y_2, \dots, y_n recueillis sont issus d'un processus AR d'ordre p de coefficients a_1, a_2, \dots, a_p , qui s'écrit donc sous cette forme :

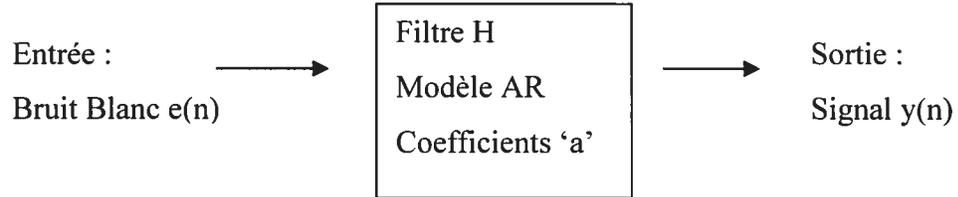
$$y(n) = -(a_1 y_{n-1} + a_2 y_{n-2} + a_3 y_{n-3} + \dots + a_p y_{n-p}) + e_n. \quad [2]$$

Cette sommation peut s'exprimer plus facilement et simplement sous cette forme:

$$y(n) = -\sum_{k=1}^p a_k y(n-k) + e(n) \quad [3]$$



où $e(n)$ est un bruit blanc gaussien centré de variance σ^2 .¹⁶ On cherche donc à trouver le meilleur prédicteur d'ordre p de $y(n)$. Pour ce faire, on cherche à estimer les coefficients a_k ($k = 1, 2, \dots, p$) qui minimisent au sens des moindres carrés la puissance (ou variance) de l'erreur de prédiction, σ^2 , calculée sur les données. Ainsi, les coefficients a_k sont les paramètres du modèle, $e(n)$ représente l'erreur de prédiction entre le signal et sa prédiction linéaire calculée à partir des échantillons précédents, et p est l'ordre du modèle. Donc, les séries à un temps n sont prédites par une combinaison linéaire des p valeurs précédentes et de l'erreur $e(n)$. Comme mentionné précédemment, les séries $y(n)$ peuvent être interprétées comme la sortie d'un filtre linéaire invariant dans le temps avec à son entrée un bruit blanc, qui a une densité spectrale de puissance uniforme lorsque la fréquence varie.



En entrée, le bruit blanc, « H » est le filtre dynamique tel que la sortie « y » peut être interprétée comme le résultat du filtrage du bruit par le filtre H.

Le filtre a la fonction d'arrêter les fréquences dans la bande du bruit blanc et d'amplifier les autres, ceci permettant de générer la densité spectrale de puissance du signal $y(n)$.²⁴ Lorsque les paramètres du modèle AR sont obtenus, il est possible d'obtenir l'estimation de la densité spectrale de puissance par ce calcul :

$$P(f) = \frac{\sigma^2}{\left| 1 - \sum_{k=1}^p a_k e^{-2i\pi f/k} \right|^2} \quad [4]$$

Limitations de la représentation fréquentielle traditionnelle

La transformée de Fourier est donc une découverte majeure permettant une meilleure compréhension de nombreux domaines s'intéressant aux ondes physiques ou à des événements périodiques. Les méthodes traditionnelles présentées, la FFT et la méthode AR permettent la dualité des domaines temporels et fréquentiels, la lacune de ces techniques est l'impossibilité de fournir ces informations de manière conjointe en temps et en fréquence. Ainsi, le spectre de densité spectrale ne donne aucune information de la localisation temporelle des composantes de fréquences obtenues. L'analyse de Fourier s'avère moins bien adaptée pour des signaux présentant une non stationnarité, comme il arrive souvent pour des signaux biologiques comme la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Un signal est dit non-stationnaire lorsque ses propriétés statistiques varient dans le temps. Pour juger de la non-stationnarité d'un signal, il faut diviser le signal en plusieurs segments et analyser s'il y a une différence significative entre les statistiques de chaque

segment. Lorsqu'un signal est jugé non-stationnaire, les techniques d'analyse spectrale comme l'AR et la FFT ne peuvent être utilisées mais l'analyse temps-fréquence peut être appliquée. Ainsi, pour contrer les limitations de représentation et de non-stationnarité, une nouvelle méthode d'analyse de Fourier à fenêtre glissante est introduite dans les débuts des années 1940 et appelée spectrogramme « short-term Fourier transform » (STFT).²⁵ Dans les décennies suivantes, l'emphase de plusieurs chercheurs se concentre au développement de nouvelles méthodes de représentation « temps-fréquence » permettant de satisfaire la demande de non-stationnarité des signaux biologiques et de suivre l'évolution des changements fréquentiels dans le domaine temporel.

Distribution temps-fréquence Wigner-Ville

Il y a plusieurs méthodes permettant de représenter simultanément les fréquences en fonction du temps. La distribution Wigner-Ville fut introduite en 1948 par Ville²⁶ quelques 16 ans suite à l'article de Wigner²⁷. La représentation Wigner-Ville est l'une de ces méthodes pilier, elle joue un rôle primordial dans la théorie et la pratique de la distribution temps-fréquence depuis plusieurs années. C'est en fait à partir de la connaissance de cette distribution, de la connaissance de sa structure et de la compréhension de ses bonnes qualités que des chercheurs sont parvenus à développer à partir de cet objet mathématique une famille d'outils opérationnels.²⁸ Pour bien différencier cette méthode temps-fréquence, voici brièvement sa comparaison avec le spectrogramme.

La méthode du spectrogramme (STFT) est une méthode classique de la distribution temps-fréquence et l'une des méthodes la plus utilisée lorsque le signal varie lentement dans le temps ou lorsqu'il est quasi-stationnaire. Par définition, le spectrogramme d'un signal $x(t)$ s'écrit ainsi :

$$S_x(t, f) = \left| \int_{-\infty}^{\infty} x(s)h^*(s-t)e^{-j2\pi fs} ds \right|^2 \quad [5]$$

Le calcul du spectrogramme du signal $x(t)$ correspond premièrement à une opération linéaire (par la TF du signal pondéré par la fenêtre $h(t)$) suivie d'une opération quadratique (le module carré). Ainsi, l'utilisation du STFT est basée sur la stationnarité des données observées dans la fenêtre et la sélection de la largeur de la fenêtre utilisée est un compromis entre la résolution temporelle et fréquentielle. Il existe des signaux naturels (par exemple la voix humaine) dont les composantes spectrales changent si rapidement que trouver une fenêtre temporelle de courte durée devient un problème majeur puisqu'il se peut qu'il n'existe pas d'intervalle pour lequel le signal est plus ou moins stationnaire.²⁵ Si la fenêtre temporelle choisie est de courte durée (bonne résolution temporelle), la fenêtre fréquentielle sera large et dans le même sens, si la fenêtre temporelle est de grande durée alors la fenêtre fréquentielle sera étroite (bonne résolution fréquentielle). Le choix de la durée de la fenêtre est la limite importante de cette méthode. Par définition, la distribution Wigner-Ville d'un signal $x(t)$ s'écrit ainsi :

$$W_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x\left(t + \frac{\tau}{2}\right) x^*\left(t - \frac{\tau}{2}\right) e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad [6]$$

Par opposition au spectrogramme, le calcul Wigner-Ville du signal $x(t)$ se fait premièrement par une opération quadratique qui est la multiplication du signal par le conjugué de son image miroir, de façon à obtenir la quantité

$$q_x(t, \tau) = x\left(t + \frac{\tau}{2}\right) x^*\left(t - \frac{\tau}{2}\right) \quad [7]$$

Cette opération est suivie par une transformation linéaire par la TF de $q_x(t, \tau)$ sur la variable de décalage τ . La différence significative de ces deux méthodes est que la distribution WV ne nécessite pas l'introduction d'une fenêtre extrinsèque au signal puisque pour la distribution WV, la fenêtre est continuellement adaptée au signal puisqu'elle n'est autre que le signal lui-même, renversé dans le temps. Ainsi, dû à ces différences, la distribution WV est plus performante que n'importe quel spectrogramme.²⁹ Malgré ce fait, la distribution WV possède une limitation importante qui est l'apparition de terme spectral croisé (« spectral cross term »), aussi appelé termes d'interférence, dans le domaine

fréquentiel lors d'analyse sur un signal composé de multiples composantes fréquentielles. Ces termes croisés sont des artéfacts et ils sont dû à la nature de la distribution WV.²⁵ Si nous faisons par exemple la distribution WV d'un signal composé d'une somme de deux pures sinusoïdes, nous allons obtenir dans le plan des fréquences deux composantes fréquentielles aux fréquences des deux sinusoïdes. Le terme croisé sera localisé à mi-chemin de la position des fréquences des deux sinusoïdes composant le signal. L'apparition de l'interférence de la distribution WV peut être résumée ainsi : deux points dans le plan temps-fréquence interfère pour créer un troisième point qui sera localisé à mi-distance des deux points. Le terme croisé peut donc entraver l'interprétation de la distribution temps-fréquence.

En référence à l'équation 6, le calcul de la TF de la quantité $q_x(t, \tau)$ peut correspondre à un support temporel infini allant de $\tau = -\infty$ à $\tau = \infty$, ce qui du point de pratique peut causer un problème. Il est donc possible de modifier la distribution WV originelle en restreignant la variable de décalage τ par l'intermédiaire d'une fenêtre $h(\tau)$. Ce qui revient à effectuer un lissage fréquentiel de la distribution WV :

$$PW_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(\tau) x(t + \frac{\tau}{2}) x^*(t - \frac{\tau}{2}) e^{-j2\pi f \tau} d\tau \quad [8]$$

Parce que les termes croisés sont sinusoïdaux, le lissage de la distribution WV va réduire les amplitudes des ondes sinusoïdales. Cette nouvelle distribution s'appelle la distribution Pseudo Wigner-Ville (PWV). Le problème avec cette fonction de lissage est qu'elle ne possède qu'un degré de liberté, en ce sens qu'elle est seulement contrôlée par la fenêtre de courte durée $h(\tau)$. La précédente limitation du spectrogramme au niveau du compromis à faire entre la résolution temporelle et fréquentielle se retrouve également pour le choix de la fenêtre de courte durée $h(\tau)$ pour la distribution PWV. En considérant les deux dimensions offertes dans le plan temps-fréquence, une amélioration de ce problème serait de passer à un lissage à deux degrés de liberté, relatifs, l'un au temps et l'autre à la fréquence. Une façon d'y parvenir est de considérer une fonction de lissage

séparable, $\Pi(t, f) = g(t)H(-f)$ où $H(f)$ est la TF de la fenêtre de lissage fréquentielle $h(\tau)$ et $g(t)$ une fenêtre temporelle. Cette fonction de lissage séparable offre un contrôle progressif et indépendant, en temps et en fréquence, du lissage appliqué sur la distribution PWV. Suite à l'ajout de cette fonction, la distribution obtenue est connue sous le nom de pseudo-Wigner-Ville lissée ou Smoothed-Pseudo Wigner-Ville (SPWV) :

$$SPW_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(\tau) \int_{-\infty}^{\infty} g(s-t) x(s + \frac{\tau}{2}) x^*(s - \frac{\tau}{2}) ds e^{-j2\pi f\tau} d\tau \quad [9]$$

Dans le contexte explicite de la réduction des interférences, la notion de distribution SPWV a été introduite Flandrin en 1984.³⁰ Le compromis observé pour le spectrogramme et pour la distribution PWV est maintenant remplacé par un compromis entre la résolution conjointe temps-fréquence et le niveau des termes d'interférence. Ainsi, plus le niveau du lissage est élevé dans le domaine temporel et/ou fréquentiel pour réduire l'effet des termes croisés, plus la résolution temporelle et/ou fréquentielle sera faible. L'utilisation d'un lissage séparable comme offert par la distribution SPWV est directement guidée par la connaissance de la géométrie des interférences. Ainsi, si l'on considère un exemple de la distribution SPWV associé seulement au lissage fréquentiel, alors les oscillations d'interférence parallèle à l'axe des fréquences seront réduites; la fenêtre à court terme h permet de réduire les interférences entre des composantes décalées en temps. Tandis que l'utilisation d'un lissage temporel à comme effet de réduire les interférences dont la direction de leur oscillation est parallèle à l'axe du temps, donc la fenêtre g permet de réduire les interférences entre des composantes décalées en fréquence.²⁸ À noter que si aucun lissage temporel n'est appliqué ($g(t)=\delta(t)$) on retrouvera la définition de la distribution PWV et si l'on fait tendre la fenêtre h vers l'unité, la distribution résultante tend vers la distribution WV non lissée. La méthode de la distribution SPWV permet le meilleur compromis entre une bonne résolution temps-fréquence et la présence des termes d'interférence.

1.3 Sommeil : caractéristiques générales

Le sommeil n'est pas un état passif comme certains pourraient le croire; il est plutôt une période d'intense activité où plusieurs états s'enchaînent cycliquement avec régularité. Traditionnellement, trois mesures primaires sont utilisées afin de définir physiologiquement le sommeil et de différencier les stades de sommeil. Ces mesures sont :

1. l'électroencéphalogramme, communément appelé l'EEG,
2. l'électrooculogramme, communément appelé l'EOG
3. l'électromyogramme, communément appelé l'EMG

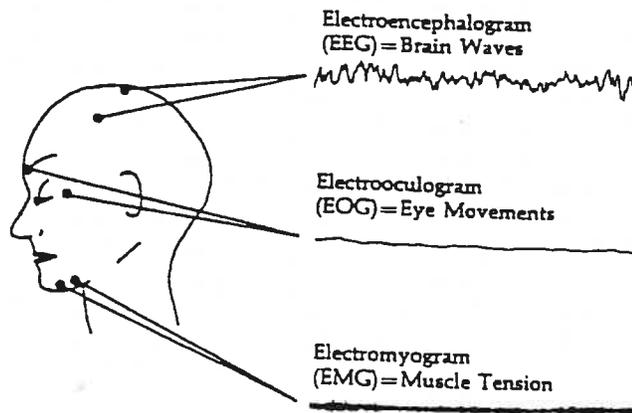


Figure 1.9 Mesures principales pour l'étude du sommeil : l'EEG, l'EOG et l'EMG. L'EEG permet l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau, l'EOG permet l'enregistrement du mouvement des yeux et l'EMG permet d'enregistrer l'activité électrique provenant des muscles. Cet enregistrement musculaire provient habituellement des muscles sous le menton, cette région est sujette à des changements marqués associés aux différents stades du sommeil. Source : « Basics of Sleep behavior³¹, Sleep Research Society p.6

L'EEG fut découvert en 1924 par Hans Berger, un psychiatre suisse. Lors d'expérience, il trouva des changements de voltage entre deux morceaux de métal (électrodes) placés en contact avec le scalp. En pratique, ces trois mesures sont enregistrées et visualisées simultanément afin de permettre l'établissement de relations entre ces signaux. L'activité

cardiaque (ECG) et la respiration, sont deux mesures qui de nos jours sont également étudiées lors d'étude sur le sommeil. L'étude physiologique du sommeil a vraiment débuté avec la découverte de l'électroencéphalographie par Hans Berger. Avant cet événement, seulement quelques descriptions du phénomène du sommeil ont été trouvées, sans plus. En 1937, Loomis réalise le premier enregistrement complet d'une nuit de sommeil chez l'homme. Mais c'est véritablement vers la fin des années cinquante que débiteront et se succéderont des études scientifiques sur les différents états de vigilance pendant le sommeil. Depuis 1968, toutes les études cliniques sur le sommeil ont abouti à une classification standard des états de vigilance en fonction des différents stades de l'EEG. Cette standardisation a été élaborée par Rechtschaffen et Kales, « A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects, 1968 », et de nos jours, toutes les études tenant compte du sommeil considèrent ces critères. De ce manuel ressort principalement les trois états de vigilance qui se succèdent cycliquement dans la vie des adultes humains et qui sont distincts dans leur traduction encéphalographique :

1. L'éveil
2. Le sommeil lent
3. Le sommeil paradoxal

Les états d'éveil et de sommeil sont vraiment distincts, l'éveil est principalement influencé par le système nerveux sympathique tandis que le sommeil reflète la dominance du tonus parasympathique qui est exprimé par l'augmentation de la variabilité de l'intervalle R-R au cours du sommeil. En plus du rythme circadien existant dans la distribution éveil-sommeil, il existe des rythmes plus courts, ultradiens, qui composent le sommeil et qui sont l'alternance des états de vigilance du sommeil lent et paradoxal. La Figure 1.10 présente les caractéristiques distinctes de l'ECG, l'EOG et l'EMG de ces trois états de vigilance, l'éveil, le sommeil lent (stades 1 à 4) et le sommeil paradoxal.³² Une définition plus détaillée de ces états est documentée dans les sections suivantes.

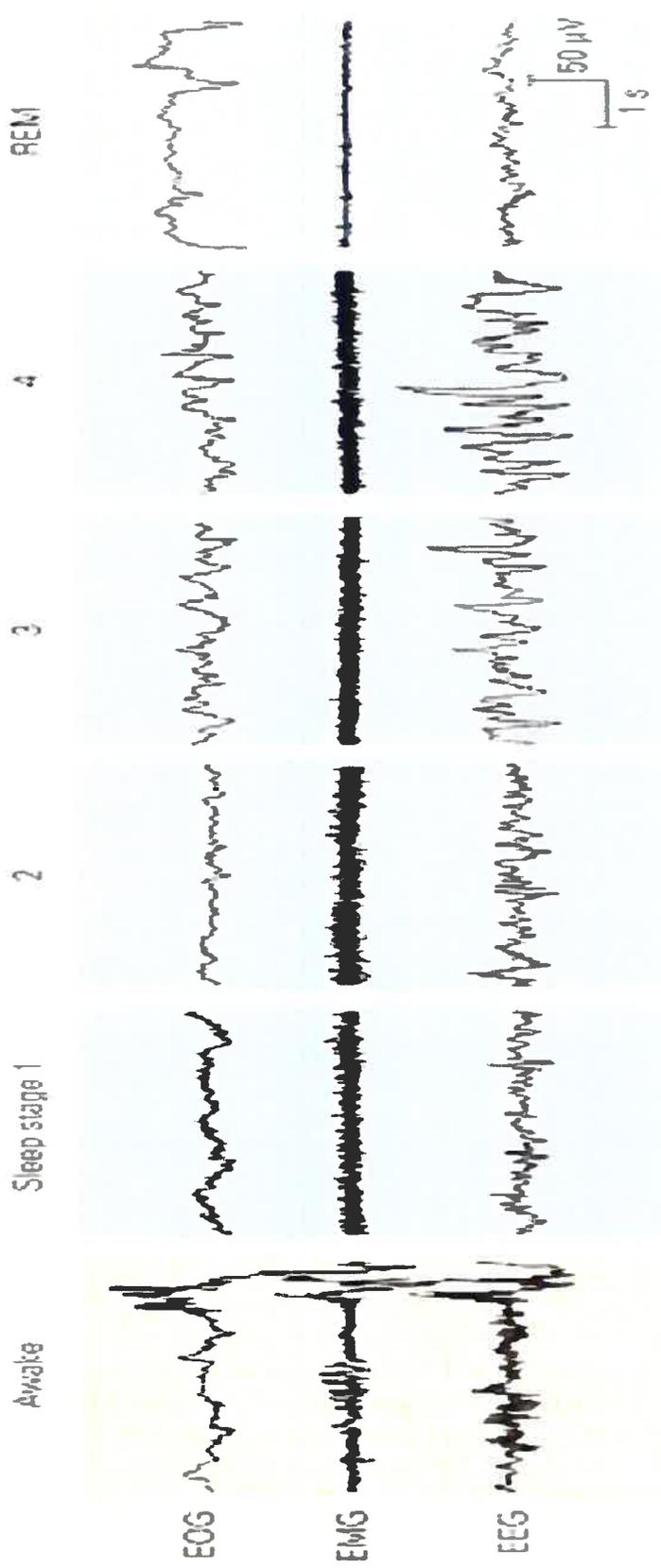


Figure 1.10 Représentation des trois états de vigilance, l'éveil, le sommeil lent (stade 1 à 4) et le sommeil paradoxal. Au niveau de l'EEG, l'éveil est caractérisé par une activité électrique cérébrale rapide et de faible amplitude. Le sommeil lent présente une évolution marquée, de stade 1 à 4, d'un ralentissement et une augmentation d'amplitude progressive de l'activité électrique cérébrale. Le sommeil paradoxal présente un patron similaire à l'état d'éveil actif avec des ondes rapides et de basses amplitudes; toutefois, l'activité musculaire des yeux présente des déplacements réguliers dits mouvements rapides qui sont distincts à cet état. Source: Appleton & Lange Fig. 47.01

L'éveil représente les moments conscients de la vie, qui correspond à environ deux tiers du temps. Il est composé de deux états, l'éveil actif et l'éveil passif. L'éveil actif est un état très dynamique, les yeux sont ouverts et attentifs, le cerveau est en alerte constante, le délai de réponse à une stimulation est très court, bref l'activité électrique recueillie par l'ECG lors de cet état est très rapide et peu ample (16-25 Hz). L'éveil passif est caractérisé par une activité plus lente et le temps de réaction à une stimulation est plus long. Cet état est souvent une porte d'entrée pour le sommeil. L'activité électrique y est un peu plus ample et plus lente, de type alpha (8 à 12 Hz). Ces ondes alpha sont plus abondantes lorsque le sujet est calme et les yeux fermés.

Les caractéristiques principales de l'état du sommeil lent (SL) sont le ralentissement et l'augmentation en amplitude des ondes électriques corticales. Le sommeil lent est également connu sous le terme anglais de « non-REM sleep » où REM signifie *Rapid Eye Movement*. Habituellement, un adulte s'endort en sommeil lent et cet état de vigilance représente environ 70-75% du sommeil total. Quatre stades distincts, stade 1 à 4, composent le sommeil lent et sont différents au niveau de leurs caractéristiques de l'EEG.

Le stade 1 correspond à l'endormissement et ne dure que quelques minutes. Cet état fait la transition entre l'état d'éveil et le début du sommeil. Pendant cette période, il y a diminution de l'activité alpha et l'activité électrique corticale est ralentie, 3-7 Hz et de faibles amplitudes. Les mouvements rapides des yeux (REM) sont absents mais il peut y avoir certains mouvements de roulement des yeux. Le stade 2 correspond à une activité électrique corticale de faible amplitude avec des fréquences variables mais présentant des pics d'ondes ou bouffées d'activités, à des fréquences distinctes, 12-14 Hz, appelés fuseaux³³. Le stade 1 et 2 représentent environ 50% du sommeil total. Les stades 3 et 4 correspondent à un sommeil très profond, ils sont d'ailleurs reconnus sous le nom de sommeil lent profond (SLP). La réactivité à des stimulations extérieures est très faible et l'immobilité est presque totale. Toutefois, l'activité musculaire reste présente, d'où l'expression dormir à poings fermés prend tout son sens. L'activité électrique corticale de l'EEG présente des ondes lentes (0,5-2 Hz) d'amplitude amples, appelés « ondes delta ».

Ces ondes dominent complètement l'EEG au niveau du stade 4. Chez le jeune adulte le sommeil lent profond correspond à environ 20-25% du sommeil total. Cet état de sommeil diminue toutefois avec l'âge et peut même disparaître complètement chez certains individus âgés. Comparativement à l'éveil, le sommeil lent se distingue par une réduction significative de l'activité sympathique périphérique.³⁴ Au niveau cardiaque, il y a une augmentation du tonus parasympathique, qui s'exprime par une prolongation de l'intervalle R-R, une augmentation de la variabilité de l'intervalle R-R et de sa composante spectrale à haute fréquence.³⁴⁻³⁶

Le sommeil paradoxal, appelé aussi en anglais « REM sleep », a été nommé paradoxal par le chercheur Michel Jouvét afin de mettre l'accent sur le contraste entre un sujet dans cet état de vigilance qui est complètement endormi et détendu et parallèlement, l'activité électrique s'y raccordant, intense avec des ondes rapides, peu amples, très proches des ondes retrouvées à l'éveil et au stade 1. Ce contraste est donc très paradoxal. L'activité électrique corticale en sommeil paradoxal est le reflet d'une activité cérébrale intense, d'un véritable éveil cérébral. Cet état est caractérisé par une hypotonie musculaire intense, les muscles sont complètement relâchés, ce qui entraîne donc une certaine paralysie contribuant entre autre à ne pas exécuter les actes physiques lors des rêves. Ce sommeil présente environ 20-25% du sommeil total. Pendant le sommeil paradoxal, la régulation de l'activité cardiovasculaire semble plus complexe. Le sommeil paradoxal est considéré comme un état d'instabilité du système nerveux autonome, l'alternance rapide de l'influence sympathique et parasympathique s'exprime par des changements brusques de la fréquence cardiaque avec apparition soudaine de tachycardie et de bradycardie.^{34, 37, 38}

La Table 1.2 résume les grandes lignes du sommeil lent et du sommeil paradoxal.

Table 1.2 Caractéristiques générales résumant le sommeil lent et paradoxal

Sommeil lent (SL)	Sommeil paradoxal (SP)
<ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque lent et régulier sous influence parasympathique • Tonus musculaire conservé • Activité électrique cérébrale de plus en plus lente et ample • Visage inexpressif; pas de mouvement rapide des yeux 	<ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque irrégulier influencé par sympathique et parasympathique • Tonus musculaire aboli; paralysie • Activité électrique cérébrale rapide et intense • Visage expressif; mouvement rapide des yeux

L'alternance du sommeil lent et paradoxal survient par cycles d'environ 90 à 120 minutes. Le nombre de cycles dans une nuit de sommeil varie généralement entre 4 et 6 cycles. La fin du sommeil paradoxal est souvent marquée par une phase de pré-éveil très courte, insensible pour un dormeur normal, donc si aucune stimulation particulière n'intervient à cet instant, un nouveau cycle débute. La Figure 1.11 schématise le patron des cycles des stades du sommeil à deux moments de la vie : pour un jeune adulte et pour un sujet âgé. À remarquer que la qualité du sommeil se modifie au courant de la nuit.³² Dans le premier tiers, le sommeil lent est plus profond et prolongé. En fait, souvent les deux premiers cycles comportent presque la totalité du sommeil lent profond. Le sommeil lent léger et le sommeil paradoxal sont proportionnellement plus importants en fin de nuit. Le sujet âgé présente une diminution des stades de sommeil lent profond comparativement au jeune adulte.

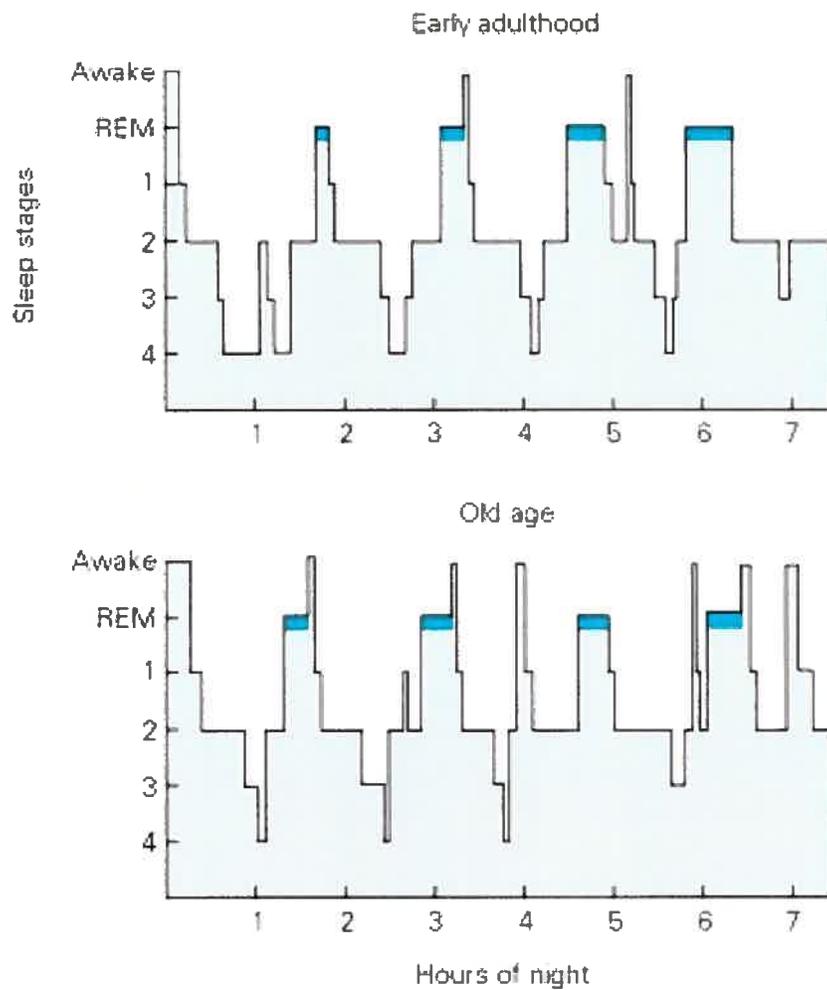


Figure 1.11 Représentation de l'hypnogramme, distribution des différents états de sommeil au cours de la nuit, pour un jeune adulte et pour un sujet âgé. Dû à davantage d'éveil, le sujet âgé présente des cycles de sommeil fragmentés par des périodes d'éveil. Également, comparativement au jeune adulte, ils ont moins de temps en sommeil lent profond, au bénéfice d'un sommeil beaucoup plus léger qui peut être impliqué dans l'augmentation des périodes d'éveil. Par contre, au niveau du sommeil paradoxal, la proportion du temps dans cet état de vigilance est la même que pour le jeune adulte. Source : Appleton & Lange; Kandel/Schwartz/Jessel Principles of Neural Science Fig. 47.02

1.4 Objectifs du mémoire

Les objectifs du mémoire peuvent être divisés en deux sections. La première section cible le développement de l'interface graphique permettant l'analyse temporelle et fréquentielle de séries chronologiques. L'objectif pour cette section est de démontrer les atouts de cette interface et les avantages à son utilisation en recherche dans l'intérêt d'étudier le SNA, que ce soit à l'éveil ou en sommeil, à partir d'analyse temporelle et fréquentielle sur des séries chronologiques comme le tachogramme, la pression systolique et diastolique, la respiration.

Le second objectif est d'appliquer cet outil d'analyse à deux projets cliniques dans le but d'étudier les mécanismes du SNA, en sommeil, quantifiés par analyse spectrale. Ces deux projets permettront de mettre en valeur l'outil d'analyse et les différentes méthodes d'analyse spectrale offertes, soit les méthodes traditionnelles, la FFT et l'AR, et la méthode temps-fréquence par distribution Pseudo-Wigner-Ville lissée. Dans un premier temps, il sera question d'explorer les effets des facteurs d'âge et de sexe sur la modulation autonome quantifiée par analyse spectrale traditionnelle dans différents stades de sommeil. Le second projet abordera l'exploration des effets de l'âge sur la modulation autonome cardiovasculaire, quantifiée par analyse spectrale temps-fréquence SPWV, associée à un microéveil qui est un événement sympathique transitoire.

Le chapitre 2 contient les étapes requises pour arriver, à partir de l'acquisition des signaux, à l'utilisation de l'interface graphique. Le chapitre 3 présente, en première partie et de manière générale, les caractéristiques d'HolSpec 2004, le logiciel développé. En seconde partie de ce chapitre, il sera question du développement spécifique qui a été requis pour les deux projets cliniques. Finalement, le chapitre 4 présente les deux projets cliniques réalisés dans le cadre de ce projet.

Chapitre 2. Acquisition et traitement des signaux

Ce chapitre documente les méthodes pour l'acquisition, la détection, la validation et l'analyse des signaux biologiques pour l'évaluation du contrôle autonome de la variabilité de l'intervalle R-R dans le domaine temporel et fréquentiel. Les signaux acquis pour les deux projets sont l'électrocardiogramme (ECG), la pression artérielle (PA), la respiration (R), l'électroencéphalogramme (EEG) et l'électromyogramme (EMG).

Les différentes étapes requises pour le traitement global des données peuvent être divisées en quatre maillons :

1. acquisition des signaux polysomnographiques
2. extraction des signaux d'intérêts
3. détection et validation des signaux (ECG, pression)
4. analyse des séries temporelles (intervalle R-R, respiration, pression systolique et diastolique)

Ces divisions sont illustrées par la Figure 2.1; chaque division sera discutée dans les prochaines sections.

L'acquisition des signaux biologiques se fait au laboratoire du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Le logiciel Harmonie de la compagnie Stellate permet l'acquisition d'un maximum de 32 signaux biologiques continus comme l'électroencéphalogramme (EEG), l'électromyogramme (EMG), l'électrooculogramme (EOG), la respiration, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Ces signaux sont numérisés à une fréquence d'échantillonnage qui peut varier entre 128 et 512 échantillons/seconde.

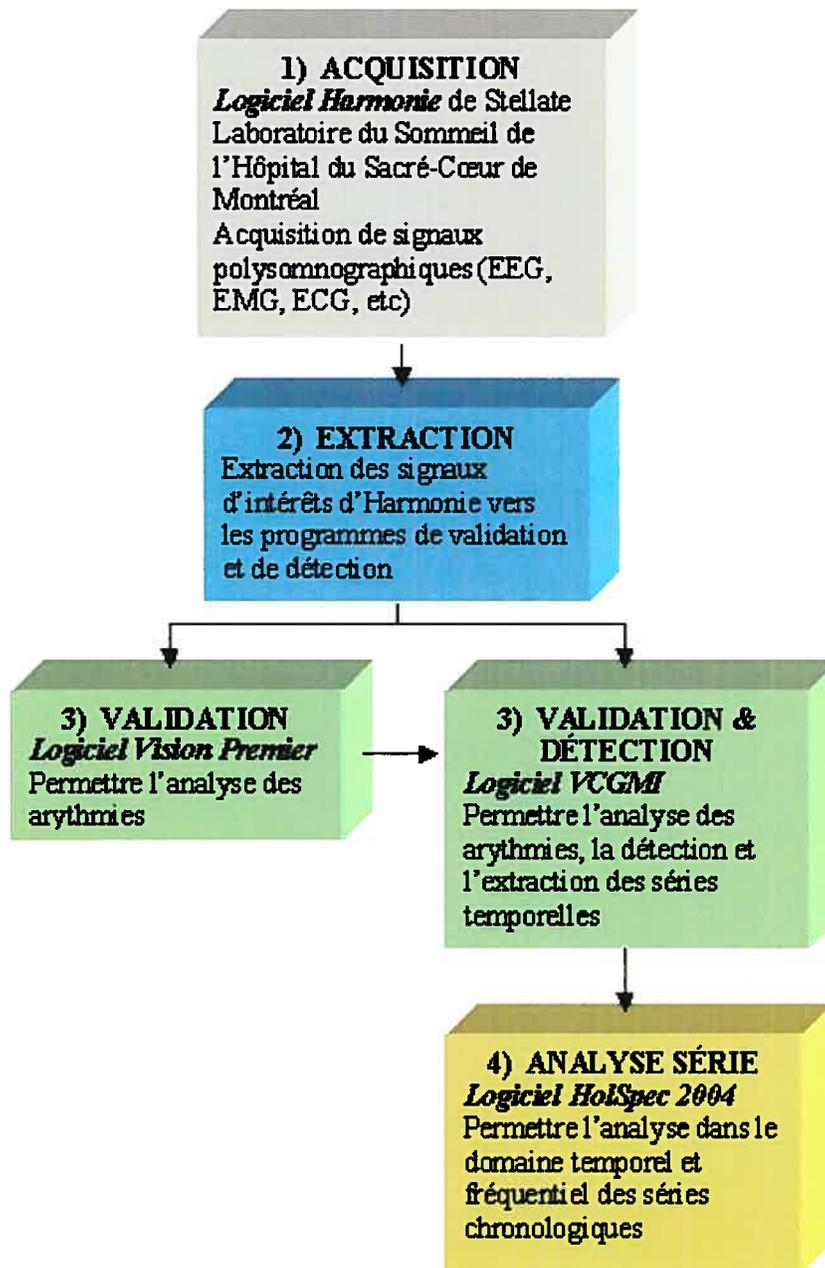


Figure 2.1 Étapes permettant d'acquérir et de traiter les données 1) l'acquisition 2) l'extraction, 3) la validation et la détection et 4) l'analyse des séries temporelles.

La deuxième étape consiste en l'extraction des signaux d'intérêts. Ceux-ci doivent être extraits de la structure d'Harmonie pour ensuite être importé dans les programmes de détection et de validation système-usager; les logiciels Vision Premier® et VCGMI. Ce programme permet l'extraction de 8 signaux déterminés par l'utilisateur. Comme les signaux peuvent être numérisés au départ à diverses valeurs de fréquences d'échantillonnage, il y a, à cette étape d'extraction, rééchantillonnage à une valeur fixe de 512 Hz pour tous les signaux afin d'obtenir une certaine homogénéité pour les prochaines étapes de traitement. En plus des données extraites, il y a également extraction d'un fichier comportant l'information temporelle au sujet des stades de sommeil et des événements transitoires pendant le sommeil.

Deux programmes de détection et validation, Vision Premier® et VCGMI, permettent à l'utilisateur de valider les signaux cardiaque, hémodynamique et respiratoire. La validation consiste à exclure les échantillons des signaux contenant arythmie, artefact ou bruit. Ce contrôle de qualité est d'une part exécuté automatiquement sur les données par le système et ensuite peut être géré par l'utilisateur. Le logiciel Vision Premier® permet la détection et le rejet des arythmies (ventriculaire, supra-ventriculaire) au niveau de trois dérivations simultanées de l'ECG. Le système VCGMI offre un environnement multisingnaux, permettant d'effectuer le contrôle de qualité sur trois dérivations de l'ECG, la pression artérielle et la respiration. La validation est une étape d'une grande importance car elle permet de signaler à l'utilisateur l'information du contenu en arythmies et par le fait même d'éliminer leurs influences sur les données en les rejetant. Suite à la validation des données, les séries chronologiques (tachogramme, pression systolique, diastolique, respiration) peuvent être extraites afin de débiter les analyses dans le domaine temporel et fréquentiel.

La majeure partie de ce travail a été de développer un outil d'analyse de séries chronologiques dans le domaine du temps et des fréquences. HolSpec 2004 est un logiciel développé en Matlab, permettant d'analyser des séries chronologiques dans le domaine du temps et des fréquences. La première version de cet outil a été élaborée par Abdelkader

Mokrane, ing., Ph.D., en 1996 sous la supervision de A.-Robert LeBlanc au centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Toutefois, les années passant et sans mise à jour fréquente du logiciel, cette version est devenue désuète malgré l'utilisation régulière de cette interface pour les besoins des Drs Karas, De Champlain, Nadeau et LeBlanc. Une partie de cette interface a été utilisée comme tremplin de départ sur lequel de nombreuses fonctionnalités ont été développées pour les analyses de séries temporelles et pour améliorer et faciliter l'approche usager. Le Chapitre 3 fera référence aux fonctionnalités principales d'HolSpec 2004 et les différentes techniques d'analyses dans le domaine temporel et fréquentiel utilisées dans les deux applications cliniques.

Placé en Annexe 1, un document, plus précis et détaillé, traite de toutes les étapes à effectuer pour concrétiser les 4 étapes énoncées dans ce chapitre.

Chapitre 3. HolSpec 2004 et compléments d'analyse spectrale

3.1 Présentation générale du logiciel HolSpec 2004

Le logiciel HolSpec 2004 est une interface usager programmée en Matlab qui a été amélioré et redéveloppé. HolSpec 2004 permet l'analyse temporelle et fréquentielle des séries chronologiques biologiques. La Figure 3.1 est une vision globale de l'interface et présente les majeures caractéristiques du logiciel.

Les nombreuses fenêtres de cet outil permettent à l'utilisateur une visualisation claire et globale de toute les analyses possibles des séries chronologiques tant dans le domaine temporel que fréquentiel. Le menu principal donne accès à de nombreuses fonctionnalités qui réfèrent à l'affichage des séries, à l'analyse des données, aux paramètres utilisés pour les analyses, à de l'informations pertinentes sur le patient à l'étude, etc. Une deuxième version de l'interface a été développée au cours de ce travail afin de permettre une utilisation facile, simple et rapide du logiciel. Pour faciliter l'utilisation et l'apprentissage du logiciel, l'option « Help » du menu principal permet à l'utilisateur à tout moment de consulter le manuel d'utilisation du logiciel. Ce manuel d'utilisation peut être également retrouvé en format papier au centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Les premières actions exécutées par HolSpec 2004 avant de permettre à l'utilisateur de débiter les analyses des séries temporelles sont:

1. une interpolation des valeurs non valides, rejetés par les logiciels de validation à l'étape précédente
2. un rééchantillonnage des séries chronologiques

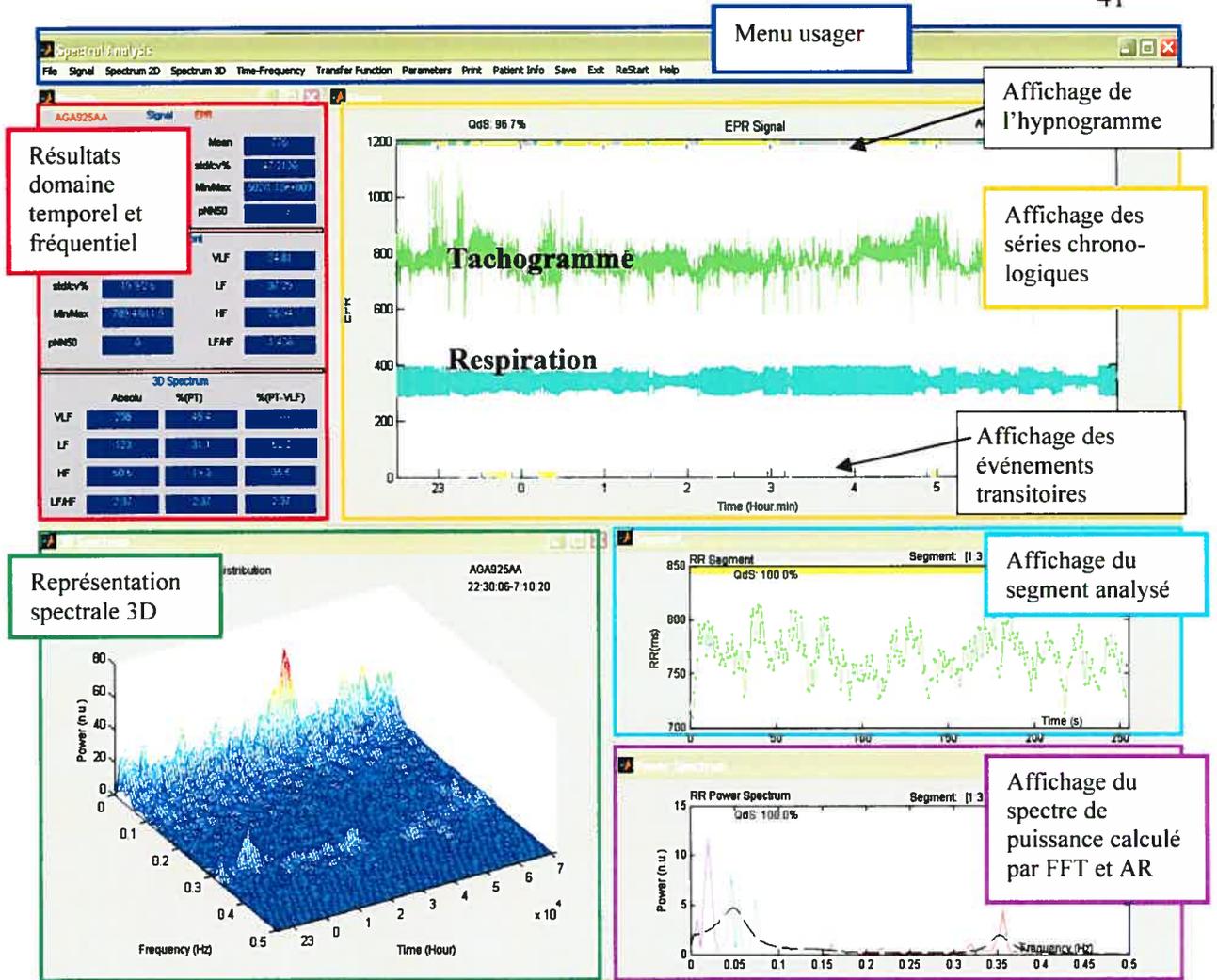


Figure 3.1 Logiciel HolSpec 2004 avec ses caractéristiques majeures

HolSpec 2004 interpole linéairement les rejets obtenus lors de la précédente étape de validation et prend soin d'étiqueter ces valeurs nouvellement interpolées comme étant rejetées afin d'en informer l'utilisateur lors d'analyses sur des segments contenant l'une de ses valeurs interpolées. Ainsi, à l'ouverture d'un fichier dans HolSpec 2004, les séries chronologiques sont affichées dans la fenêtre Signal et la qualité du signal, affichée sous l'abréviation « QdS » (pour Qualité du Signal) dans la fenêtre Signal, indique le pourcentage des échantillons non interpolés et donc attribue au signal entier une note globale de la qualité du signal. Cette information sur la qualité du signal peut devenir un critère de sélection important. Lors de l'analyse spectrale, le segment choisi sera affiché dans la fenêtre Segment et ce contrôle perdurera pour le segment analysé.

HolSpec 2004 reçoit au départ les différentes tendances chronologiques. Toutefois, les échantillons reçus ne sont pas à un temps régulier mais ils sont existants à chaque temps de battement cardiaque. Ils suivent le temps de l'intervalle R-R qui n'est pas régulier. Afin d'obtenir des résultats de la transformée de Fourier en 'cycle par seconde' au lieu de 'cycle par battement', il est important de rééchantillonner à un pas régulier les différentes séries chronologiques. Puisque ces séries sont originellement évaluées pour chaque battement, si le pas d'interpolation est trop grand, il y a aura une perte d'information. Le choix de la fréquence d'échantillonnage (ou de rééchantillonnage dans notre cas) doit répondre au théorème d'échantillonnage de Shannon-Nyquist. Ce théorème stipule que pour ne pas avoir de perte d'information, il est important que la fréquence d'échantillonnage choisie soit supérieure à deux fois la fréquence maximale recherchée du signal. Comme la plage de fréquence étudiée pour la variabilité cardiaque s'étend de 0 Hz à 0,4 Hz, il est donc important que le pas d'échantillonnage soit 2 fois la fréquence maximale du signal, donc dans notre cas, 0,8 Hz. Pour ce projet, la fréquence de rééchantillonnage est de 1 Hz, i.e., les tendances sont rééchantillonnées et les signaux résultants sont des échantillons équidistants de 1 seconde. Lorsque la fréquence d'échantillonnage ne respecte pas le critère de Nyquist-Shannon, il se passe un phénomène de repliement de bande (« aliasing ») au niveau des fréquences. Les fréquences les plus élevées, en plus d'être reproduites à leurs justes valeurs, se voient alors inversées et décalées pour se superposer aux fréquences plus basses du signal.

3.2 Principales caractéristiques d'HolSpec 2004

Les principales caractéristiques de cette interface, dont la plupart sont illustrées à la Figure 3.1, sont l'analyse dans le domaine temporel, l'analyse spectrale par la méthode FFT et la méthode AR, l'affichage du patron spectral 3D par tranches d'analyse spectrale par FFT, l'analyse temps-fréquence haute résolution par la méthode « smoothed pseudo Wigner-Ville » (SPWV), la possibilité d'afficher les stades et événements transitoires du sommeil, l'affichage des données brutes et le contrôle de la qualité du signal.

Analyse dans le domaine temporel

La variabilité des séries chronologiques peut être étudiée soit par le calcul d'indices statistiques temporel et/ou fréquentiel. La dispersion temporelle des données hémodynamiques est calculée par diverses méthodes et représentée dans la figure Résultats d'HolSpec 2004. Les variables étudiées dans le domaine temporel incluent les valeurs minimum, maximum, la moyenne, l'écart type, le coefficient de variation, le pNN50.

La plus petite valeur (minimum) et la plus grande valeur (maximum) indiquent l'étendue possible des échantillons de la série. La moyenne est utilisée comme mesure de la tendance centrale. Le SDNN est la déviation standard de l'intervalle R-R sur toute la période d'enregistrement. Cette variable représente la dispersion des données autour de la moyenne et renseigne donc sur la variabilité. Plus l'écart-type se rapproche de zéro, plus les données sont près de la moyenne et donc similaires entre elles. Le coefficient de variation est obtenu en divisant l'écart-type par la moyenne et est exprimé en pourcentage. Lorsque la moyenne est numériquement petite, le coefficient de variation peut être très élevé même si la variation ne l'est pas pour les données.³⁹ Le pNN50 indique le nombre en pourcentage d'intervalles R-R successifs dont la différence est supérieure à 50 ms comparativement au nombre total d'intervalles. Ce paramètre reflète la variabilité des hautes fréquences qui est principalement d'origine parasympathique et modulée par la respiration.

Ces mesures sont des outils non invasifs permettant l'étude de la réponse cardiaque à une stimulation du système nerveux autonome et sont recommandées par le Groupe de Travail sur la variabilité de l'intervalle R-R⁸ afin d'étudier la variabilité cardiaque.

Analyse dans le domaine fréquentiel

La variabilité de la FC peut être définie comme un ensemble de fluctuations plus ou moins rapides. Pour décrire la modulation du signal selon ses fréquences, une deuxième alternative est l'étude dans le domaine fréquentiel par analyse spectrale. Afin d'avoir un

outil d'analyse complet et pratique, une grande attention a été portée pour le développement des fonctionnalités des analyses dans le domaine des fréquences. HolSpec 2004 offre une multitude de choix pour ce genre d'analyse afin d'être le plus versatile selon les divers protocoles. Il peut être question d'analyse spectrale par méthode FFT et AR sur des segments stationnaires dont la durée de l'analyse et le choix des paramètres peut varier au gré de l'utilisateur. Également, l'option de la représentation spectrale 3D par FFT permet d'offrir une vue générale du patron spectral pour plusieurs heures. Pour les segments non stationnaires, l'analyse temps-fréquence permet de suivre au niveau fréquentiel les variations temporelles par la technique « Pseudo Wigner-Ville lissée » (SPWV). Finalement, l'analyse spectrale croisée (cospectre) permet de mesurer la corrélation entre deux séries par bande de fréquence. Comme les deux applications cliniques de ce travail n'ont pas la même approche dans leur analyse dans le domaine des fréquences, les développements et méthodes des techniques utilisées pour ces projets seront abordés séparément dans les deux prochaines sections.

3.3 Caractéristiques d'HolSpec 2004 : Application 1 – FFT et AR

Pour la première application clinique, les analyses spectrales effectuées sont des analyses par technique FFT et AR sur des segments de courte durée dans un stade précis du sommeil. L'analyse spectrale a été effectuée sur des segments du tachogramme sélectionnés lors du stade 2 NREM et REM au cours du sommeil. Ces segments devaient être stationnaires et libres d'artéfact, d'arythmie, de microéveil et de mouvement de jambes. Davantage d'informations concernant les contraintes de l'analyse seront exposées dans la section méthodologie de l'application clinique 1. La présente section est un supplément au niveau du développement et de l'utilisation du logiciel d'analyse pour ce projet.

3.3.1 Affichage des stades de sommeil et événements transitoires

Le logiciel HolSpec 2004 (voir Figure 3.2) permet l'affichage des différents stades du sommeil par un code de couleur spécifique. L'hypnogramme est affiché dans la fenêtre du signal à la limite maximale de l'axe des amplitudes. Cette représentation permet à l'utilisateur d'avoir une vue d'ensemble de l'architecture du sommeil du sujet. Également, HolSpec 2004 permet l'affichage des événements transitoires du sommeil par le même principe de code de couleur affiché à la limite inférieure de l'axe des amplitudes

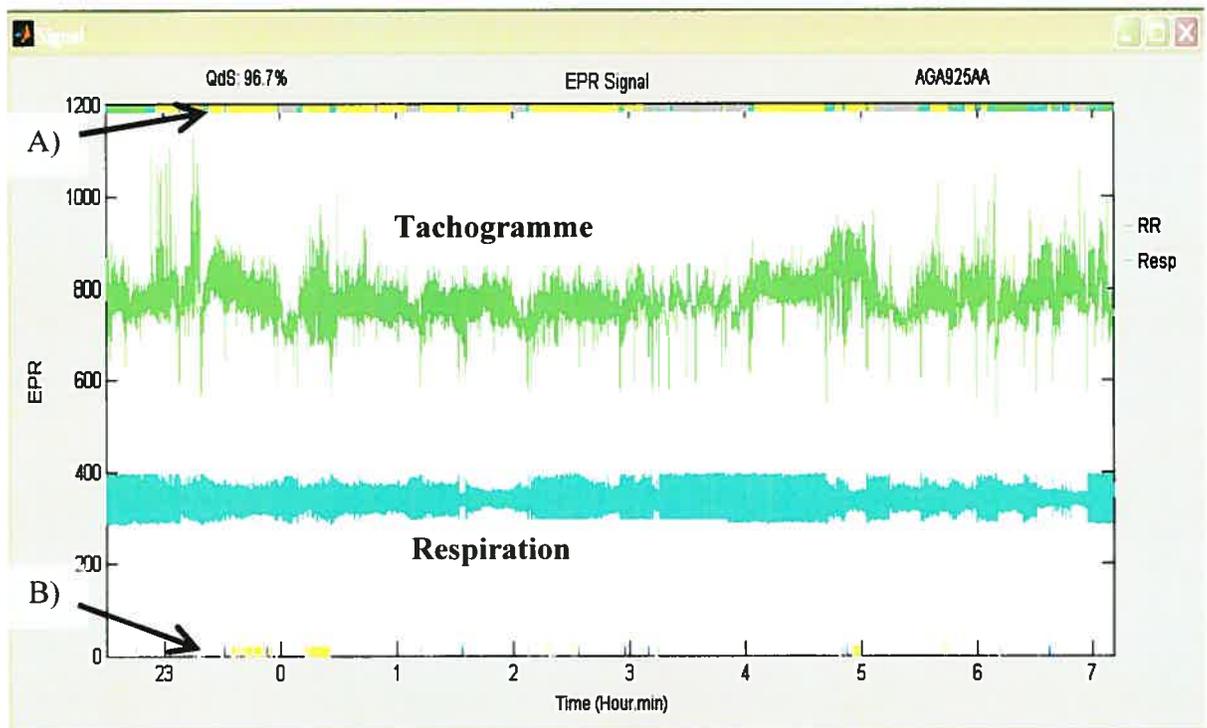


Figure 3.2 Représentation de la fenêtre Signal du logiciel HolSpec 2004 illustrant deux séries chronologiques : le RR et la Respiration. A) La bande de couleur supérieure, affichée à l'amplitude 1200, représente l'organisation des différents stades de sommeil par un code de couleur spécifique à chaque stade. B) La bande de couleur inférieure, affichée à l'amplitude 0, représente la présence d'événements transitoires au cours du sommeil. Les différents événements sont également représentés par un code de couleur présenté à la Table 3.1.

La Table 3.1 présente la liste complète des correspondances « couleurs-stades de sommeil » et « couleurs-événements transitoires ». Grâce à l'affichage de ces bandes de stades de sommeil et d'événements, il est plus facile pour l'utilisateur de sélectionner des

segments dans le stade du sommeil de son choix et d'être maître de la présence ou non des événements transitoires.

Table 3.1 Liste de correspondance couleurs-événements pour l'hypnogramme et pour les événements transitoires

	Événements	Couleurs
Hypnogramme	Stade 1	Bleu
	Stade 2	Jaune
	Stade 3	Magenta
	Stade 4	Noir
	REM	Rouge, gris
Événements transitoires	Ronflement	Jaune
	Microéveil	Bleu
	Mouvement jambes	Rouge
	Autres	Cyan

3.3.2 Stationnarité et approbation du segment

Un signal est dit stationnaire si ses propriétés statistiques (moyenne, écart type) et son contenu spectral sont indépendants de l'origine du temps, c'est-à-dire, invariants dans le temps. Le logiciel ne permet pas de vérifier par méthode mathématique la stationnarité du segment choisi. Il serait intéressant pour de futurs développements du logiciel de remédier à ce problème en appliquant la méthode développée par Funnell et coll. au niveau de l'analyse de la stationnarité de signaux.⁴⁰ Il est important que l'utilisateur prenne en considération ce point et qu'il juge lui-même l'aspect de stationnarité du segment choisi. Pour ce faire, l'affichage du segment lors de sa sélection pour l'analyse spectrale permet d'observer les fluctuations du RR.(réf. Figure 3.3)

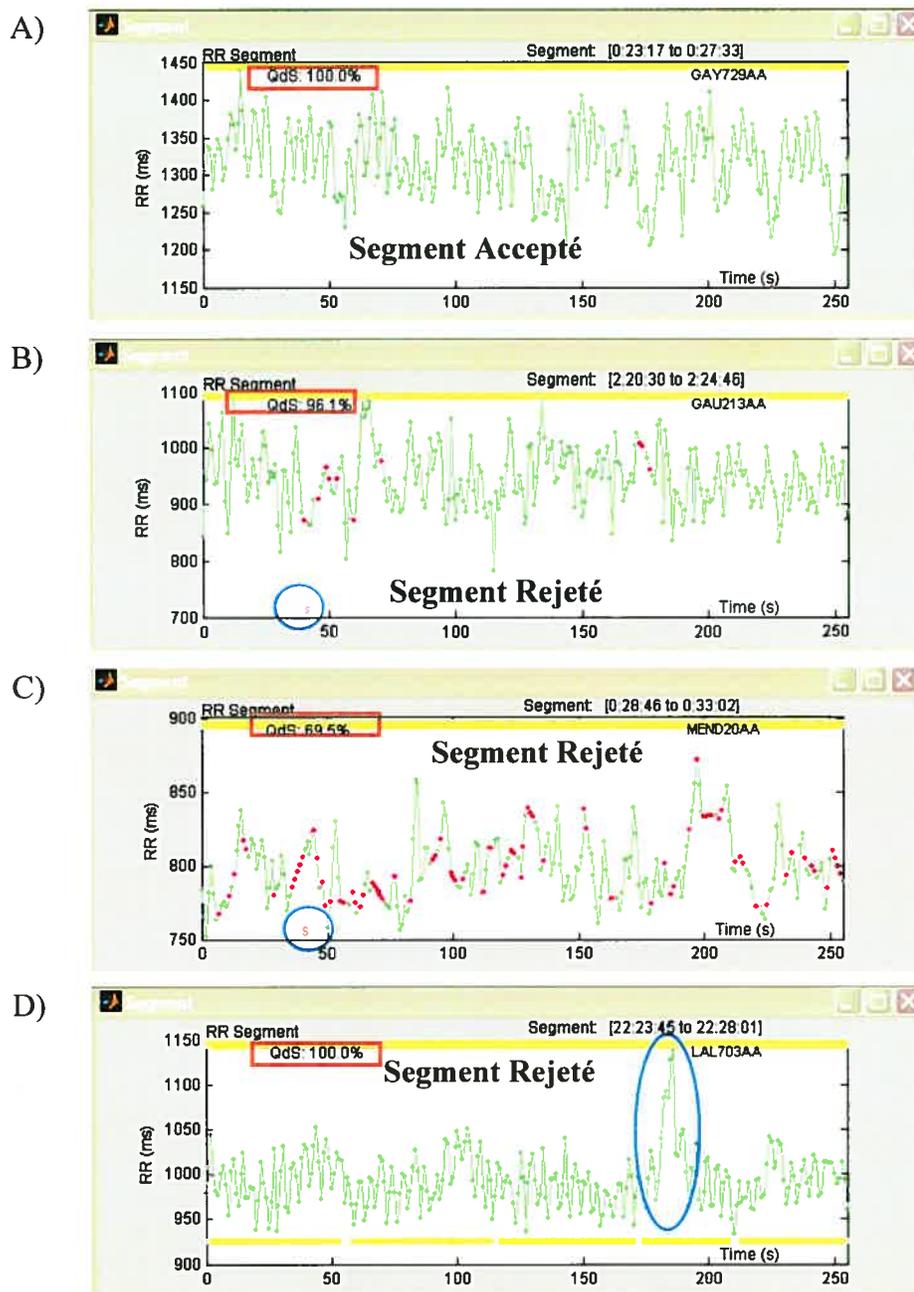


Figure 3.3 Justification de l'acceptation ou du rejet de segments pour l'analyse spectrale. A) le segment est formé de 100% d'échantillons non-interpolés et peut être considéré comme stationnaire. Cet exemple peut être considéré comme un bon choix d'analyse car il répond aux critères de sélection : sans événements transitoire ou arythmie. B) le segment possède quelques échantillons interpolés, toutefois, sa QdS est bonne, 96,1%. Le peu d'échantillons interpolés (points rouge sur le segment) ne causent pas de problème de non-stationnarité. Le segment pourrait être sélectionné, toutefois, on remarque un événement d'arythmie autour de 50 secondes, ce segment doit être rejeté C) Ce segment est formé de plus de 30% d'échantillons interpolés ce qui cause de l'instabilité au niveau des fluctuations. Également, il inclut un événement d'arythmie. Ce segment doit être rejeté D) la QdS est de 100%, sans événement transitoire ou arythmique. Toutefois, une brusque fluctuation autour du temps 175 secondes vient troubler la stationnarité du segment. Ce segment doit également être rejeté dû au non respect du critère de stationnarité.

Tous segments possédant des variations brusques avec ou sans annotations d'événements transitoires ou arythmiques reliés, devront être exclus de la sélection. De plus, il est possible, grâce au logiciel HolSpec 2004 de contrôler la qualité du segment choisi. Dans la fenêtre « Segment » du logiciel HolSpec 2004, en plus de l'affichage des échantillons du segment, il y a comme information supplémentaire le pourcentage des échantillons non-interpolés par le logiciel (voir annotation QdS dans la fenêtre Segment). Lors de chaque sélection de segment, l'utilisateur doit porter une attention particulière à cette valeur et être en mesure de se fixer un pourcentage limite d'acceptation. Lorsque la qualité du segment est sous 70%, le logiciel affiche un message d'avertissement sans interdire toutefois l'analyse spectrale du segment. L'utilisateur reste le seul juge de la sélection et de l'approbation du choix du segment.

3.3.3 Observation des données brutes

Lorsqu'un segment ou un élément du segment reste en questionnement, une autre vérification possible et fortement suggérée est l'observation des données brutes afin de s'assurer de la validité de ce segment temporel (réf. Figure 3.4). Il est possible d'effectuer cette dernière manœuvre à partir du logiciel HolSpec 2004 en sélectionnant dans le menu « Signal », le sous-menu « Raw Data ». À partir de la boîte de dialogue, affichée par l'activation du sous-menu Raw Data, l'utilisateur décide du temps, en secondes, de données brutes à afficher et sélectionne le point dans la fenêtre « Signal » ou « Segment » qu'il désire observer. Par la suite, s'il reste encore quelques doutes suite à ces manœuvres, il est conseillé de rejeter le segment et de passer à une nouvelle sélection.

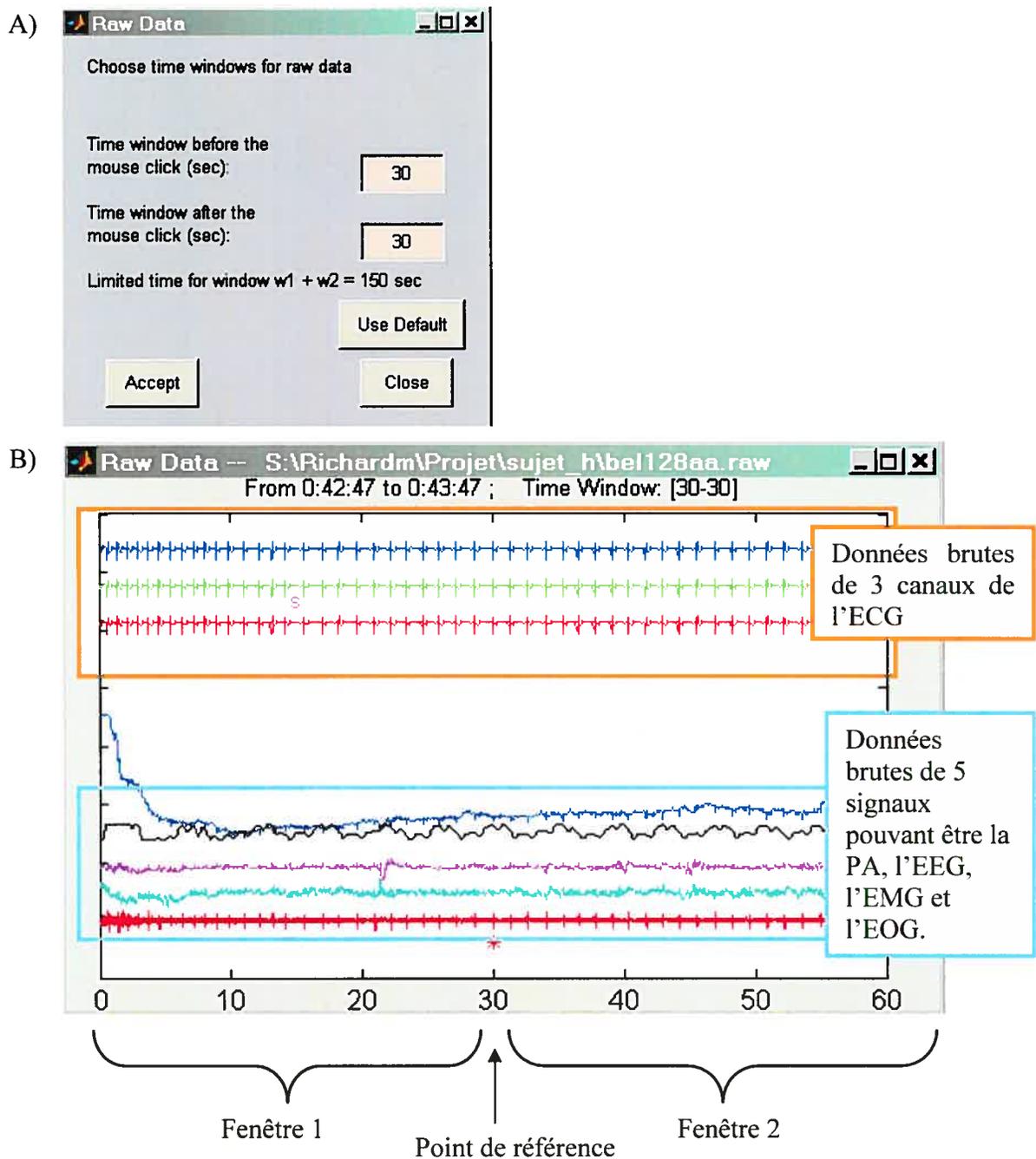


Figure 3.4 Données brutes A) Boîte de dialogue « Raw Data » affichée lors de l'activation du sous-menu Raw Data du menu principal Signal. Pour une meilleure visualisation de ces données brutes, un temps maximal de segment à afficher est limité à 150 secondes. L'utilisateur peut choisir la plage de temps en secondes à afficher avant (fenêtre 1) et après (fenêtre 2) le point de référence qui est sélectionné en cliquant dans la fenêtre Signal ou Segment. B) Données brutes : les trois premiers signaux sont l'ECG et les 5 autres signaux peuvent être la PA, la respiration, l'EEG, l'EMG et l'EOG. L'étoile rouge correspond au temps de référence que l'utilisateur a choisi en sélectionnant un point dans la fenêtre Signal ou Segment

3.3.4 Paramètres d'analyse spectrale

Techniques utilisées

Le logiciel HolSpec 2004 permet d'effectuer l'analyse spectrale par les techniques non paramétrique et paramétrique, la méthode par FFT et AR. Ces deux approches ont prouvé leur utilité dans les applications clinique et recherche en cardiologie mais il existe toujours une certaine controverse à savoir laquelle de ces techniques est la plus valide. Des études sur des sujets sains ont comparées les deux méthodes d'analyse spectrale et ont démontré une reproductibilité similaire des résultats pour les deux méthodes. Pitzalis et coll., ont démontré pour des sujets sains que les résultats, obtenus par FFT et AR, montraient une reproductibilité similaire.⁴¹ Peu d'études ont comparé ces méthodes lors de pathologie. Récemment, Chemla et coll., ont comparé la FFT et l'AR pour l'étude de la HRV pour des sujets diabétiques et ont démontré que globalement, la reproductibilité de la FFT était meilleure que l'AR.⁴² Toutefois, il n'y a pas vraiment de consensus dans la littérature quant au meilleur choix entre ces 2 méthodes.

Considérant ces études, l'utilisateur d'HolSpec 2004 doit être qualifié afin de choisir la meilleure technique à utiliser se basant sur le type de sujets et sur les conditions d'étude. Comme ces techniques sont différentes, elles possèdent chacune des avantages et désavantages. Les avantages de l'utilisation d'une technique non paramétrique, la FFT dans notre cas, sont la simplicité de l'algorithme de la transformée de Fourier rapide et sa haute vitesse d'exécution. L'avantage de l'utilisation de la méthode paramétrable est le lissage des composantes spectrales permettant une meilleure interprétation des courbes et facilitant alors l'identification de la fréquence centrale de chaque composante. Également, cette technique n'implique pas de fenêtre de pondération contrairement à la FFT et peut-être utilisée pour de courts enregistrements. Toutefois, le principal désavantage des méthodes paramétrables est le besoin de vérifier l'applicabilité du modèle choisi et le choix de l'ordre (complexité) du modèle.^{8, 43} Malgré leurs différences, ces deux méthodes permettent l'obtention de résultats similaires, comme le démontre la Figure 3.5, et

l'utilisation de ces deux techniques simultanément lors d'analyse sur un segment est recommandée pour valider davantage le choix du segment.

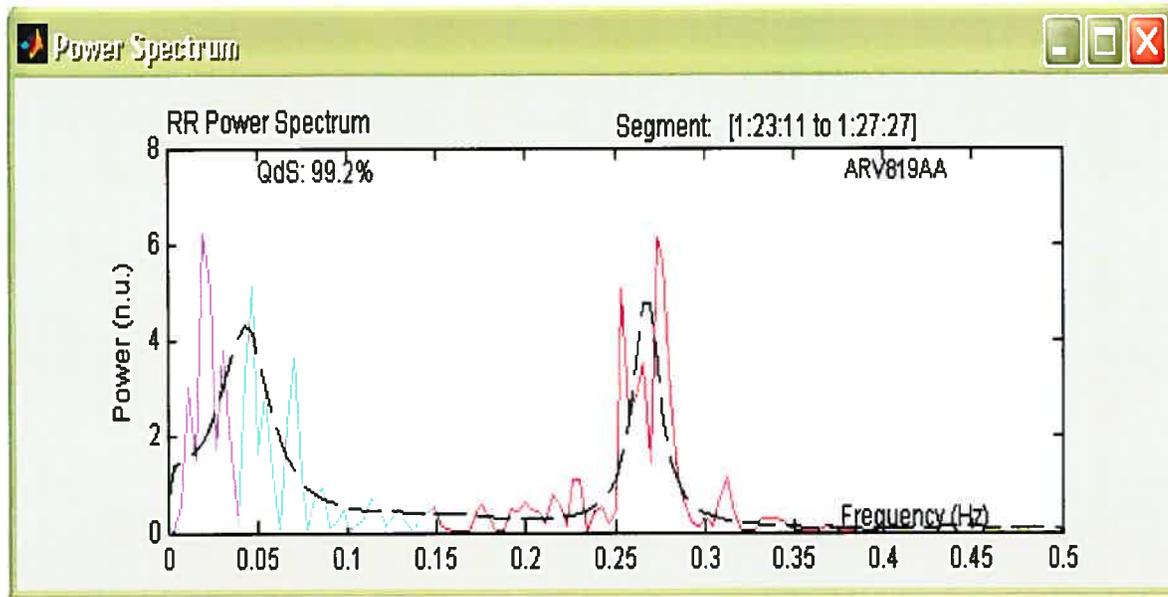


Figure 3.5 Représentation simultanée de la densité spectrale de puissance par méthode de FFT (ligne colorée) et par méthode AutoRégressive (ligne pointillée). Les différentes couleurs pour la méthode FFT représentent les 3 bandes de fréquences étudiées : VLF (mauve), LF (cyan) et HF (rouge).

Pour effectuer le calcul d'analyse spectrale dans le logiciel HolSpec 2004, il suffit d'activer l'option « Spectrum 2D » du menu principal de l'interface pour afficher la boîte de dialogue permettant l'analyse spectrale (voir Figure 3.6).

Fenêtre de pondération

Une importante limitation de la technique d'analyse spectrale par FFT est l'analyse sur un temps limité du signal. Le comportement du signal à l'extérieur de la plage du segment choisi ne peut être connu. La transformée de Fourier doit donc assumer que le segment choisi pour l'analyse est répétitif. Donc, le fait d'analyser sur un signal d'une durée finie amène un phénomène de fuite spectrale. Ce phénomène est relié aux discontinuités du signal à la fin de la durée du segment. La Figure 3.7 présente un exemple

avec un signal artificiel pour expliquer plus concrètement ce problème fondamental de la FFT.

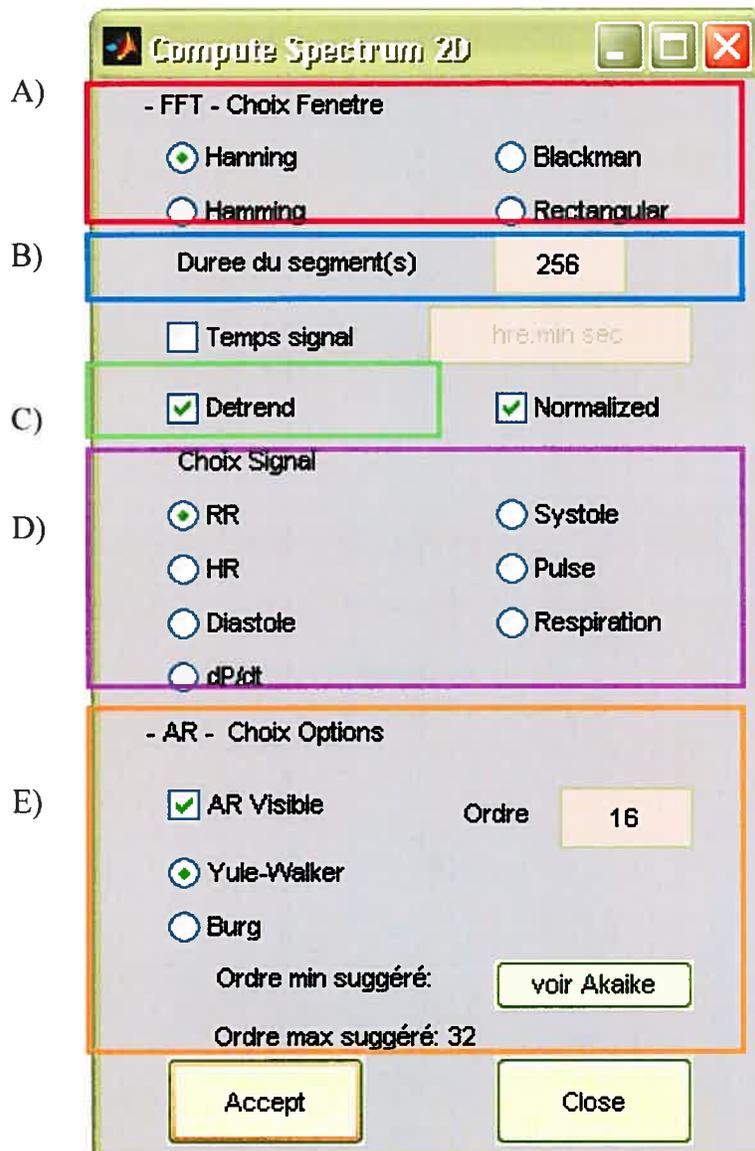
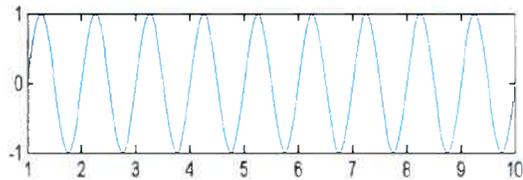
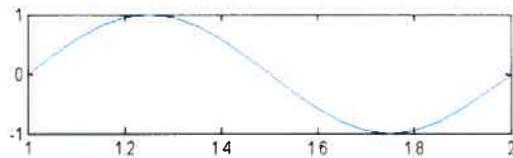


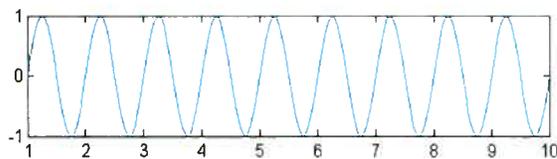
Figure 3.6 Boîte de dialogue « Compute Spectrum 2D » affichée lors de l’activation du sous-menu Calcul dans le menu Spectrum 2D. Les options les plus importantes pour l’usager sont A) Choix de fenêtre pour FFT B) Durée du segment C) « Detrend » D) Choix du signal E) Options méthode Auto-Régressive

Exemple AÉtape 1 : Signal original

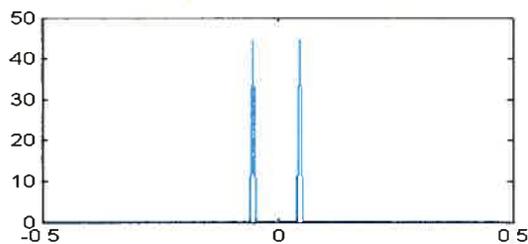
Temps

Étape 2 : Choix de deux segments différents de durée finie

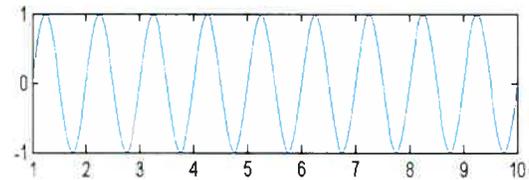
Temps

Étape 3 : Reconstruction du signal assumé par l'algorithme de FFT

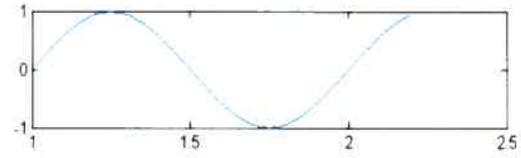
Temps

Étape 4 : Résultats de l'analyse spectrale par FFT

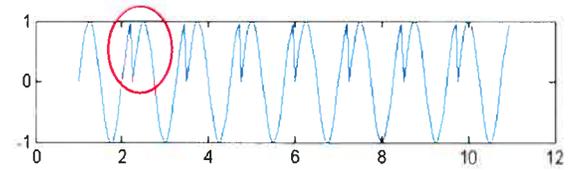
Fréquence (Hz)

Exemple BÉtape 1 : Signal original

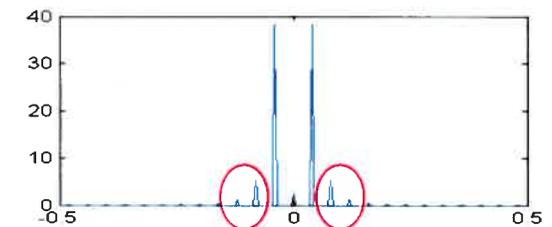
Temps

Étape 2 : Choix de deux segments différents de durée finie

Temps

Étape 3 : Reconstruction du signal assumé par l'algorithme de FFT

Temps

Étape 4 : Résultats de l'analyse spectrale par FFT

Fréquence (Hz)

Figure 3.7 Représentation de deux exemples de segments différents à analyser par FFT provenant du même signal sinusoïdale. L'étape 1 représente le signal original. L'étape 2 représente les deux segments différents de durée finie choisis pour l'analyse spectrale. L'étape 3 présente le signal assumé par la FFT qui est une répétition du segment choisie. Finalement, l'étape 4 présente les résultats de l'analyse spectrale par FFT.

L'exemple de la Figure 3.7 démontre bien le phénomène de fuite spectrale. Provenant de la même sinusoïde, les segments choisis ne donnent pas le même résultat au niveau spectral. L'exemple A représente le cas 'sans fuite spectrale', comme affiché à l'étape 4. Le segment choisi d'une durée finie contient exactement une période de cycle. Donc, le résultat final du signal à l'étape 3, suite à la périodisation de cette durée temporelle finie, est inchangé; les périodes coïncident pour reformer la sinusoïde d'origine. Toutefois, pour ce qui est de l'exemple B, il est facile de remarquer que lors de la périodisation, à l'étape 3, la sinusoïde reconstruite est discontinue et distordue dû au saut brusque dans le signal tronqué. À l'étape 4 de cet exemple, il y a apparition d'une raie spectrale principale à la même fréquence que pour l'exemple A, toutefois la puissance est dispersée vers d'autres fréquences adjacentes. C'est le phénomène de fuite spectrale. En résumé, ce phénomène cause une diminution de l'amplitude de l'harmonique principale et comme cette puissance perdue fuie sur les autres niveaux de fréquence, elle pourrait masquer des raies plus petites mais importantes à trouver. Il y a donc une perte de précision en amplitude et une perte de résolution fréquentielle.

La cause du problème de fuite spectrale provient principalement par la discontinuité du début et de la fin du segment. Ainsi, il serait plausible de diminuer ce phénomène en réduisant les discontinuités à la fin du segment. C'est la base de la technique de fenêtrage. L'idée est donc de multiplier le segment de durée finie par une fonction qui réduit progressivement le signal vers zéro. Plusieurs types de fenêtres peuvent contribuer à régler ce problème. Le logiciel HolSpec 2004 offre le choix de 4 fenêtres : Hanning, Hamming, Blackman et Rectangle. Ici, la fenêtre utilisée pour le calcul de la FFT est la fenêtre Hanning qui est d'usage général et peut être utilisée dans la plupart des cas. Elle est le type de fenêtre le plus souvent utilisé avec Hamming et triangulaire.⁴⁴ La fenêtre rectangulaire est le type de fenêtrage le plus simple. Les fenêtres de pondération jouent un rôle primordial dans l'analyse de Fourier. Elles sont caractérisées par :

1. La résolution fréquentielle de l'analyse
2. La résolution d'amplitude de l'analyse

Pour faire le choix de la fenêtre de pondération idéal pour un projet, il faut faire le meilleur compromis résolution/dynamique en évaluant les besoins de l'étude. La résolution fréquentielle est l'aptitude à pouvoir distinguer deux fréquences l'une de l'autre et c'est la largeur du lobe principal de la fenêtre qui fixe cette résolution. La résolution d'amplitude de l'analyse est l'aptitude de bien mesurer les amplitudes de deux composantes de fréquence éloignées et c'est l'amplitude des lobes secondaires qui fixe cette résolution. En référence à la Figure 3.8, il est possible de remarquer les différentes caractéristiques pour chaque type de fenêtre de pondération et de déterminer le meilleur choix pour ce projet. Deux paramètres principaux permettent de caractériser les différentes fenêtres de pondération. Le premier est la largeur du lobe principal et le second est le rapport de l'amplitude du lobe secondaire sur l'amplitude du lobe principal, ce ratio est exprimé en décibel.⁴⁵ Pour ce qui est de la première caractéristique, i.e. la largeur du lobe principal, la fenêtre Rectangle permet l'obtention de la meilleure résolution fréquentielle car la largeur de son lobe principal est la plus étroite (voir Figure 3.8 courbe cyan pour la fenêtre rectangle). Toutefois, ce type de fenêtrage très simple ne permet pas d'obtenir une bonne résolution d'amplitude car l'amplitude de ses lobes secondaires décroît très lentement, ce qui amène plus de fuite spectrale. En observant, les amplitudes des lobes secondaires, les trois autres types de fenêtrage permettent l'obtention d'une meilleure résolution d'amplitude mais par contre elles ont un lobe principal plus large donc une résolution fréquentielle moins bonne que la fenêtre rectangulaire. Dans notre cas, les fréquences importantes à distinguer ne sont pas nécessairement très proches, nous désirons surtout distinguer des plages de fréquences. Donc, la fenêtre Hanning semble un bon choix car l'atténuation des lobes secondaires décroît quand la fréquence augmente. Dans le même ordre d'idée, une fenêtre Hamming serait l'option idéale pour distinguer des fréquences proches car le premier lobe secondaire et les suivants sont déjà à -45 dB du lobe principal. Blackman offre une meilleure dynamique que Hamming et Hanning, toutefois, son lobe principal est plus large ce qui nuit à sa résolution fréquentielle. La fenêtre Hanning réalise le meilleur compromis entre la précision dans l'amplitude des fréquences et la résolution entre deux raies fréquentielles.

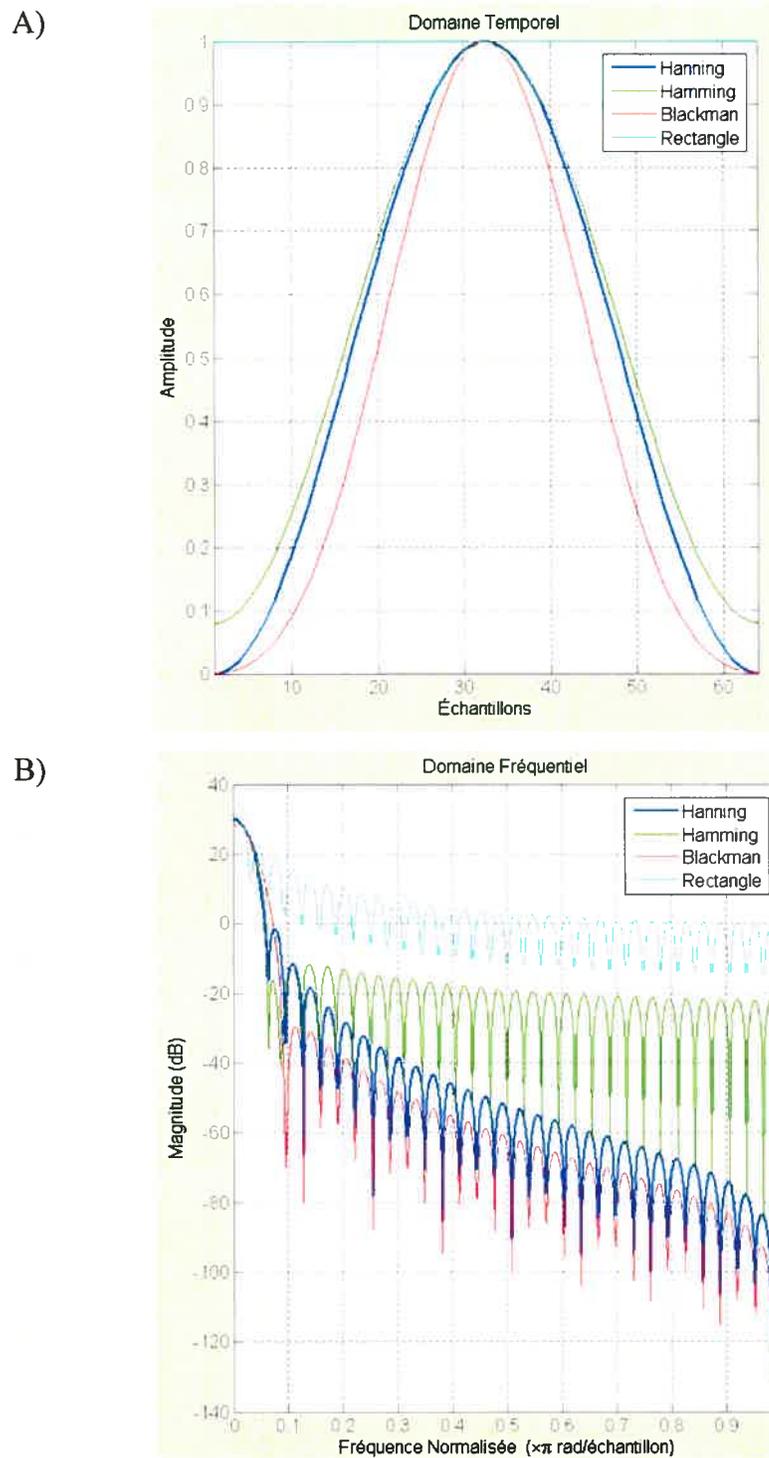


Figure 3.8 Exemple des 4 fenêtres de pondérations usuelles. A) domaine temporel et B) domaine fréquentiel des 4 types de fonctions, Hanning, Hamming, Blackman et Rectangle, pour fenêtrage sur le signal avant calcul de la transformée de Fourier afin de réduire les effets de discontinuités du signal.

Durée d'analyse spectrale

Dans la boîte de dialogue, l'utilisateur peut entrer la durée en seconde du segment désirée qui correspond également à la durée du fenêtrage. Par défaut, la durée est de 256 secondes et c'est également la durée minimale possible permise par le logiciel pour l'analyse spectral. L'étude du « Groupe de travail » sur la variabilité cardiaque⁸, suggère un temps d'analyse spectrale entre 2 et 5 minutes (120 et 300 secondes) pour une étude sur des enregistrements de courte durée. L'algorithme de la transformée de Fourier rapide permet de diminuer la complexité du calcul de la transformation de Fourier. Le délai d'exécution pour la FFT dépend de la longueur de la transformée. Elle est plus rapide pour des puissances de 2.⁴⁶ Toutefois, il est important de noter que l'algorithme de la FFT offert par Matlab peut être utilisé pour des segments qui ne sont pas une puissance de 2. Dans ce cas, l'algorithme va utiliser la technique d'ajout de zéro (« zero padding ») afin de ramener le signal à une puissance de 2 afin de faire le traitement. Pour ces raisons, le choix de la durée du segment pour l'analyse spectrale est fixée à 256 secondes (4 minutes 16 secondes).

« Detrend »

L'option « Detrend » dans la boîte de dialogue est activé par défaut et permet d'éliminer les fluctuations de la ligne de base du signal (les fluctuations lentes de fréquence $< 0,005$ Hz sont éliminées par défaut). Cette élimination de la ligne de base est primordiale pour le traitement par FFT. Sans l'élimination de la composante continue du signal, la densité de puissance des composantes à étudier, entre 0,04 Hz et 0,4 Hz, serait complètement masquée par la puissance des composantes près de la composante continue du signal, située autour de 0 Hz. L'élimination de cette tendance se fait par la soustraction du signal et de son approximation polynomiale de quatrième degré au sens des moindres carrés. L'objectif à réaliser est d'éliminer la composante DC sans affecter l'activité des basses fréquences. Lorsque cette option est désactivée, seulement la moyenne du signal est soustraite à chacune des valeurs.

Choix du signal

Cette option permet à l'utilisateur de choisir la série chronologique à analyser. Les différents choix sont l'intervalle R-R, la pression systolique, diastolique, le pulse (valeur systolique-valeur diastolique), dP/dt (le taux de changement de la pression artérielle dans le temps) et la respiration. Les tendances utilisées sont l'intervalle R-R et la respiration. La série chronologique de la respiration joue un rôle primordial dans la validation des résultats de puissance pour les composantes spectrales au niveau des hautes fréquences. Ce point sera relevé plus en détails à la section 2.3.

Option de la méthode AutoRégressive

Comme mentionné auparavant, il est fortement conseillé lors d'analyse spectrale d'afficher sur la même figure la densité spectrale de puissance obtenue par FFT et par méthode AR. Pour ce faire, il suffit d'activer, dans la boîte de dialogue du menu d'analyse spectrale, l'option « Autorégressif » (voir Figure 3.6). Par défaut, le calcul de cette méthode paramétrable se fait par l'algorithme Yule-Walker, l'autre option étant l'algorithme de Burg. Voici de nouveau l'équation principale de la méthode autorégressive présentée à l'introduction:

$$y(n) = -\sum_{k=1}^p a_k y(n-k) + e(n) \quad [10]$$

Où p est l'ordre du modèle, $y(n)$ est le signal échantillonné au temps n , a_k sont les coefficients AR et $e(n)$ représente le terme d'erreur indépendant des échantillons passés. Comme mentionné précédemment, le but de cette méthode est de trouver le meilleur modèle linéaire, prédicteur d'ordre p de $y(n)$. Pour ce faire, il faut trouver les coefficients a_k qui sont les paramètres du modèle autorégressif. Les paramètres sont estimés par résolution d'un système linéaire d'équations dites de Yule-Walker concernant les fonctions de corrélation entre l'entrée $e(n)$ et la sortie $y(n)$. La méthode de Yule-Walker est également appelée la méthode d'autocorrélation et elle permet d'adapter un modèle autorégressif d'ordre 'p' à la fenêtre du signal d'entrée, en minimisant l'erreur de

prédiction par les moindres carrés. Les équations de Yule-Walker sont résolues par récursion de Levinson-Durbin.

Plusieurs fonctions développées dans l'outil Matlab permettent d'effectuer l'analyse autorégressive. L'utilisateur doit cependant choisir l'ordre du modèle à utiliser. Le choix de l'ordre du modèle autorégressif est une décision importante dans l'analyse spectrale AR et peut devenir un problème majeur. L'ordre peut être choisi sur la base du compromis entre la fréquence de résolution et la stabilité statistique. Il est important de savoir que choisir un ordre trop faible, revient à lisser le spectre (faible variance, fort biais) tandis que choisir un ordre trop élevé conduit à l'obtention de pics secondaires non désirés sur le spectre (forte variance, faible biais). Le meilleur ordre dans le sens théorique peut être estimé empiriquement par différents critères, Akaike Information Criterion, Final Prediction Error, Criterion Autoregressive Transfer Function, etc... Ces critères dépendent généralement de la puissance de l'erreur de prédiction aux différents ordres; l'ordre choisi sera celui qui minimise le critère. Le nombre d'échantillons du signal d'entrée est également pris en compte. L'un des plus populaires critères de détermination de l'ordre et celui utilisé ici, est le critère « Akaike Information Criterion » (AIC). Ce critère utilisé pour un problème régressif général peut être décrit en fonction de l'ordre du modèle p :

$$AIC(p) = N \ln(\sigma_e^2) + 2p \quad [11]$$

où N est le nombre d'échantillons dans le segment du signal et où σ_e^2 , l'estimée de la variance de l'entrée du bruit blanc au modèle autorégressif (puissance de l'erreur de prédiction), peut être obtenu par l'équation [10] ou en appliquant la fonction « aryule » ou « arburg » dans Matlab :

$$\sigma_e^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N [data(p) - estimé(p)]^2 \quad [12]$$

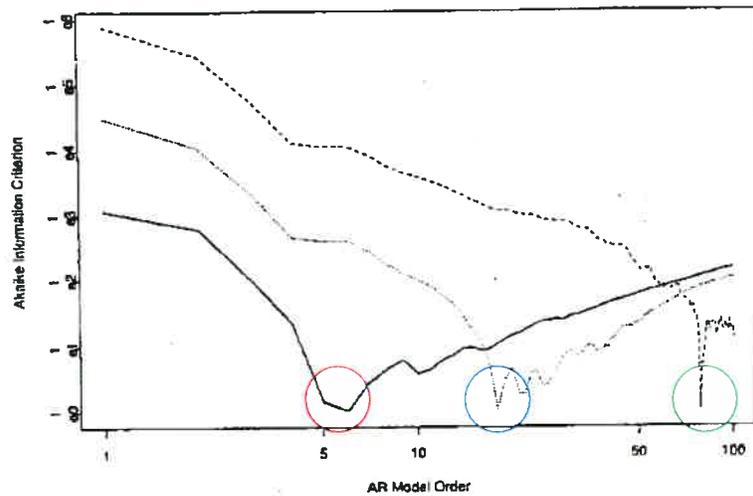
source des deux équations : Christini ⁴⁷

L'équation 11 présente deux termes, celui de gauche « $N \ln(\sigma_e^2)$ », diminuant constamment, correspond à la prévision de plus en plus meilleure selon l'augmentation de l'ordre p . Le terme à gauche « $2p$ », augmentant constamment, correspond à la pénalité statistique d'avoir un plus grand nombre de paramètres à estimer. Lorsque ce critère est représenté graphiquement sur des échelles logarithmiques (AIC en fonction de l'ordre), le graphique obtenu est en forme de V. La Figure 3.9, permet de déterminer l'ordre à utiliser en choisissant celui qui minimise le critère Akaike. Les cercles de couleur sur cette figure correspondent à la valeur qui minimise le critère Akaike. Cette valeur minimale (la pointe du V appelé MAIC) est représenté comme l'ordre du modèle qui permet le meilleur compromis entre la variance résiduelle (ajustement du modèle) et le nombre de paramètres (complexité du modèle). Le but est donc de trouver un ordre qui permette de bien ajuster les données sans toutefois utiliser des paramètres inutiles. Pour l'exemple concret de la Figure 3.9 b), l'ordre à choisir serait autour de 10. Toutefois, selon Christini et coll., il a été démontré que certains critères utilisés pour déterminer la valeur de l'ordre, comme les critères AIC, FPE (find prediction error) ou CAT (criterion autoregressive transfer function), peuvent amener à une sous-estimation du choix de l'ordre et donc obtenir des spectres trop lisses. Selon la même source, il est également possible de limiter la valeur de l'ordre en désignant un p_{\max} déterminé par :

$$p_{\max} = 2\sqrt{N} \quad [13]$$

où N correspond au nombre d'échantillons.⁴⁷

A)



B)

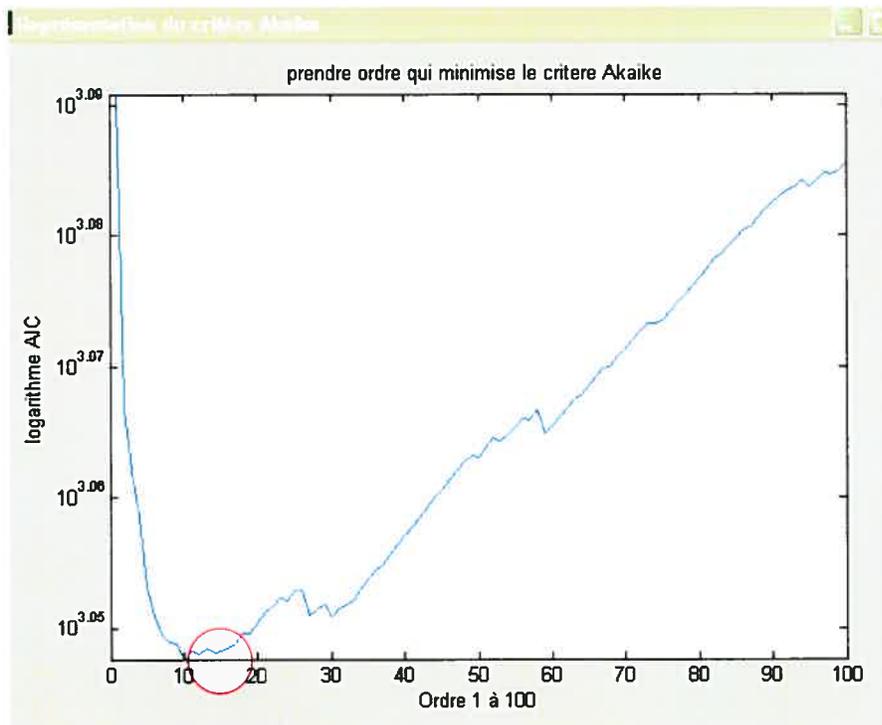


Figure 3.9 Critère Akaike A) obtenu pour 3 exemples de séries chronologiques Source : Burr et col.⁴⁸ B) obtenu pour un exemple d'analyse à partir du logiciel HolSpec 2004

Ainsi, le choix de l'ordre requiert une expertise particulière dans la connaissance des signaux. Une procédure automatique et infallible pour le choix de l'ordre n'existe malheureusement pas, il faut donc être attentif aux signaux avant de fixer l'ordre. Bien que

les critères de prédiction de l'ordre puissent être inconsistants, le critère AIC et le p_{\max} fournissent de l'information utile pour le choix de l'ordre. Carvalho et coll., ont étudié l'ordre optimal pour l'analyse temps-fréquence de la variabilité du tachogramme par la méthode autorégressive. Ils ont démontré que pour un segment de 300 secondes et pour une fréquence d'échantillonnage de 2 échantillons/seconde, l'ordre optimal serait situé entre 12 et 16.⁴⁹ Ainsi, en étudiant ces deux sources et en regard à la littérature portant sur la variabilité cardiaque par méthode autorégressive, le choix de l'ordre fut arrêté à un ordre fixe de 16 pour toutes les analyses.

3.3.5 Variables étudiées

Les variables étudiées résultant de l'analyse spectrale, tant par méthode de FFT que par méthode autorégressive, sont les composantes de puissances spectrales VLF (0-0,04 Hz), LF (0,04-0,15 Hz), HF (0,15-0,4 Hz), le ratio LF/HF et la puissance totale (PT; toute l'échelle de puissance mais approximativement 0-0,4 Hz chez l'homme). Ces composantes de puissances sont obtenues en calculant l'aire sous le spectre sur une bande de fréquences donnée, c'est-à-dire, par intégration de bandes spectrales. Ces composantes ont été enregistrées en valeur absolue (ms^2) pour toutes les composantes et en valeur normalisée (nu) pour LF et HF. La normalisation de ces composantes représentent la valeur relative de chaque composante de puissance par rapport à la puissance totale moins la composante VLF comme le présente l'équation 14 ci-dessous:

$$LF \text{ ou } HF \text{ norm } (nu) = \frac{LF \text{ ou } HF(ms^2)}{total \text{ power}(ms^2) - VLF(ms^2)} \times 100 \quad [14]$$

Ces valeurs normalisées de LF et HF sont d'intérêts majeurs car elles permettent de mettre l'emphase sur le comportement de contrôle et de balance des deux branches du système nerveux autonome, le sympathique et le parasympathique. La normalisation tend à diminuer les changements de puissance totale sur les bandes LF et HF.¹⁰ Également, lorsqu'il est question de comparaison de la variabilité inter-sujet, il est parfois impossible de comparer seulement les valeurs absolues (la puissance totale peut comporter des

différences majeures selon les groupes d'étude), et il est important d'ajouter dans l'analyse le poids des valeurs normalisées. Toutefois, ces valeurs normalisées doivent toujours être présentées avec les valeurs absolues afin de décrire complètement la distribution de puissance dans les composantes spectrales.⁸

3.3.6 Validation de l'analyse spectrale

Afin de s'assurer de la validité de nos résultats spectraux et des limites des bandes de fréquence utilisée, il est possible et conseillé d'effectuer de simples vérifications. Concernant la validité des résultats spectraux, d'après le théorème de Parseval, il y a conservation d'énergie entre les domaines temporels et fréquentiels. Cette conservation d'énergie peut être retrouvée par l'égalité de la variance dans le domaine temporel et de la puissance totale du signal dans le domaine fréquentiel.⁸ Concernant la validité des limites des bandes de fréquences choisies, il est possible de vérifier la fréquence du signal de respiration afin de s'assurer de sa présence en haute fréquence.

L'analyse spectrale croisée

L'analyse croisée est une analyse de la fonction de transfert entre deux signaux et est calculée en utilisant la FFT. L'un des signaux est considéré comme l'entrée d'un système linéaire et le second signal est considéré comme la sortie. Le calcul de cette fonction de transfert correspond à la multiplication fréquentielle des deux densités spectrales des deux signaux afin d'en faire ressortir les fréquences communes à ces signaux. Ici, le calcul pour l'analyse spectrale croisée a été effectué dans les mêmes conditions que l'analyse spectrale simple et peut être représentée par cette équation :

$$C_{xy}(f) = \frac{1}{N} (X(f) \cdot Y^*(f)) \quad [15]$$

où N est le nombre d'échantillons et l'étoile indique le conjugué complexe. L'analyse spectrale dite croisée (cospectre) permet de calculer une fonction de cohérence, de gain et de phase. La fonction de cohérence est une fonction de fréquence dont les valeurs sont

situées entre 0 (pas de cohérence) et 1 (cohérence maximale). Le but de la cohérence est de caractériser, pour chaque fréquence, la force de la relation linéaire entre les deux signaux temporels.⁵⁰ La fonction de cohérence peut être calculée par cette équation :

$$K_{xy}^2(f) = \frac{|C_{xy}(f)|^2}{S_x(f)S_y(f)} \quad [16]$$

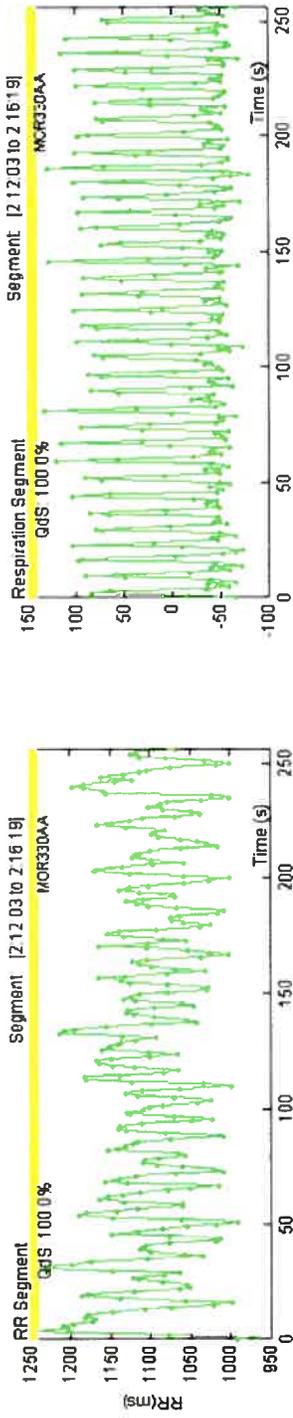
Ainsi, la caractérisation de l'interaction mutuelle entre deux séries est obtenue en faisant le rapport de la norme au carré de la densité spectrale croisée $C_{xy}(f)$ des deux séries analysées sur $S_x(f)$ et $S_y(f)$, la densité spectrale de puissance (autospectre) des deux séries analysées, $x(n)$ et $y(n)$.

Le calcul de l'analyse spectrale croisée entre l'intervalle R-R et la respiration permet de vérifier avant l'analyse spectrale de la variabilité du segment R-R, que les fréquences importantes de la respiration sont reflétées dans la bande haute fréquence du tachogramme. L'exemple de la Figure 3.10 démontre l'importance de faire cette vérification avant le début des analyses. Il est possible de remarquer qu'avec les limites des plages de fréquences habituelles (VLF : 0-0,04; LF : 0,04-0,15; HF : 0,15-0,4 Hz), la densité spectrale de puissance de l'intervalle R-R de ce sujet présente peu de composantes de puissance en HF et la densité de puissance du segment de la respiration présente deux fréquences principales dont la plus importante se retrouve dans les composantes LF (voir Figure 3.10 B). Le calcul du spectre croisé de ce même segment pour les signaux R-R et respiration permet de s'assurer des bonnes limites fixées pour les bandes de fréquence en observant la cohérence obtenue entre les deux signaux. Il est important d'observer qu'il y a une importante cohérence entre l'intervalle R-R et la respiration au niveau des basses fréquences en plus des hautes fréquences.(Réf. Figure 3.10 C) La fonction de phase du spectre croisé permet de spécifier si le mouvement du segment considéré (respiration) est en phase (0 ± 20 degrés) ou déphasé (180 ± 20 degrés) par rapport au mouvement du point de référence (tachogramme). Dans le cas présent, une phase de près de 0 degré signifie un mouvement en phase dans le plan, et une phase de près de 180 degrés signifie un mouvement opposé en phase. Afin de faciliter l'observation de la fonction de cohérence,

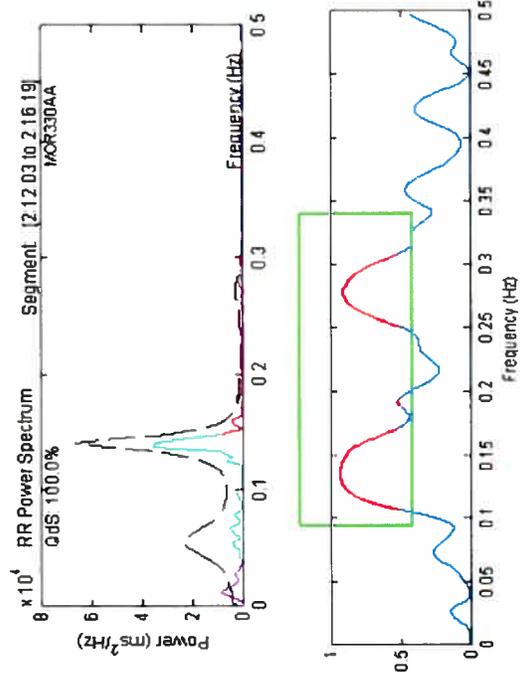
les parties des courbes qui correspondent à des valeurs de cohérence supérieures à 0,5 sont affichées en trait gras rouge. Ainsi, l'influence de la respiration est observable au niveau des LF ce qui peut impliquer une fréquence de respiration plus basse pour ce sujet. Ainsi, puisque la fréquence de respiration de ce sujet est très basse, il serait bon de changer les limites des bandes de fréquences afin d'inclure la fréquence de la respiration au niveau des hautes fréquences. Ainsi, les nouvelles valeurs des plages fréquentielles pour ce sujet pourraient être : VLF : 0-0,04 Hz; LF : 0,04-0,11 Hz; HF: 0,11-0,4 Hz.

Ces vérifications sont primordiales pour chaque sujet afin de valider les résultats de l'analyse spectrale et permettent la validation des limites de bandes de fréquences fixés et par ce fait, une bonne décomposition des puissances dans les différentes bandes de fréquences.

A) Représentation temporelle



B) Représentation fréquentielle



C) Analyse croisée cohérence et phase
In : tacho
Out : respiration

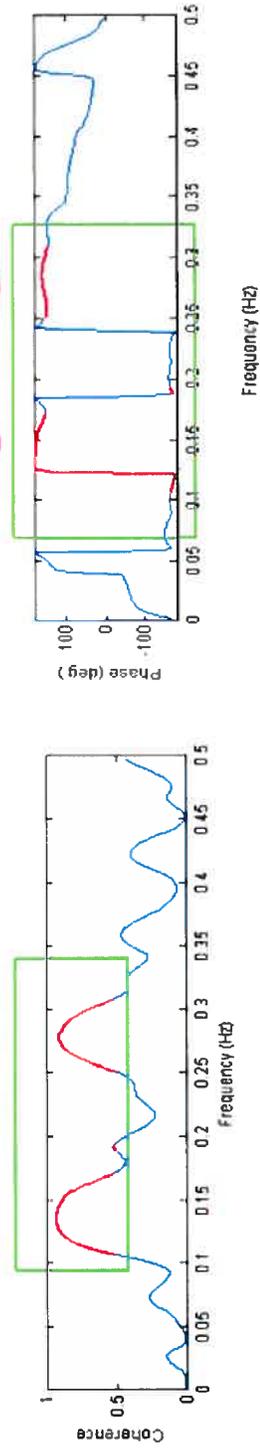


Figure 3.10 Segments du tachogramme et de la respiration, analyse spectrale et analyse croisée. A) Segments Tachogramme et Respiration B) Analyse spectrale des 2 signaux C) Analyse croisée

3.3.7 Représentation du patron spectral 3D

La représentation du patron spectral 3D par FFT, (voir Figure 3.11) d'un sujet au cours de la nuit, permet d'obtenir une première impression de la distribution des fréquences dans les bandes de fréquences étudiées, VLF, LF et HF et de cibler en regard à ces puissances, quelle branche du système nerveux autonome est majoritaire au courant de la nuit et de visualiser globalement les différents changements ou décalage de fréquence possible lors des différents moments de la nuit et stades de sommeil. Cette distribution est calculée par FFT sur des tranches successives de 256 secondes tout au long de la nuit. À noter que cette distribution temps-fréquence est à basse résolution contrairement aux méthodes haute résolution temps-fréquence comme la distribution Wigner-Ville.

Pour l'instant, cette fonction ne permet pas la possibilité d'appliquer automatiquement le critère de qualité du signal sur chaque fenêtre afin d'exclure les segments qui ont une qualité du signal faible lors du calcul de cette distribution continue 3D. Toutefois, l'information de la qualité du signal est incluse lors de la sauvegarde des résultats de la distribution 3D dans le fichier de sauvegarde de format ASCII. Ce dernier fichier de résultats est structuré en colonne, ce qui permet l'importation directe dans un logiciel tableur comme Excel. Ainsi, suite aux calculs de la distribution 3D, il est possible de rejeter des segments de la distribution 3D en considérant le critère de la qualité du signal en observant le fichier sauvegarde. Au départ de chaque analyse de sujet, il est fortement suggéré d'afficher cette distribution de l'analyse spectrale pour le signal de la respiration afin d'observer la fréquence principale de la respiration et observer s'il y a des moments dans la nuit où il y a décalage de la fréquence de la respiration.

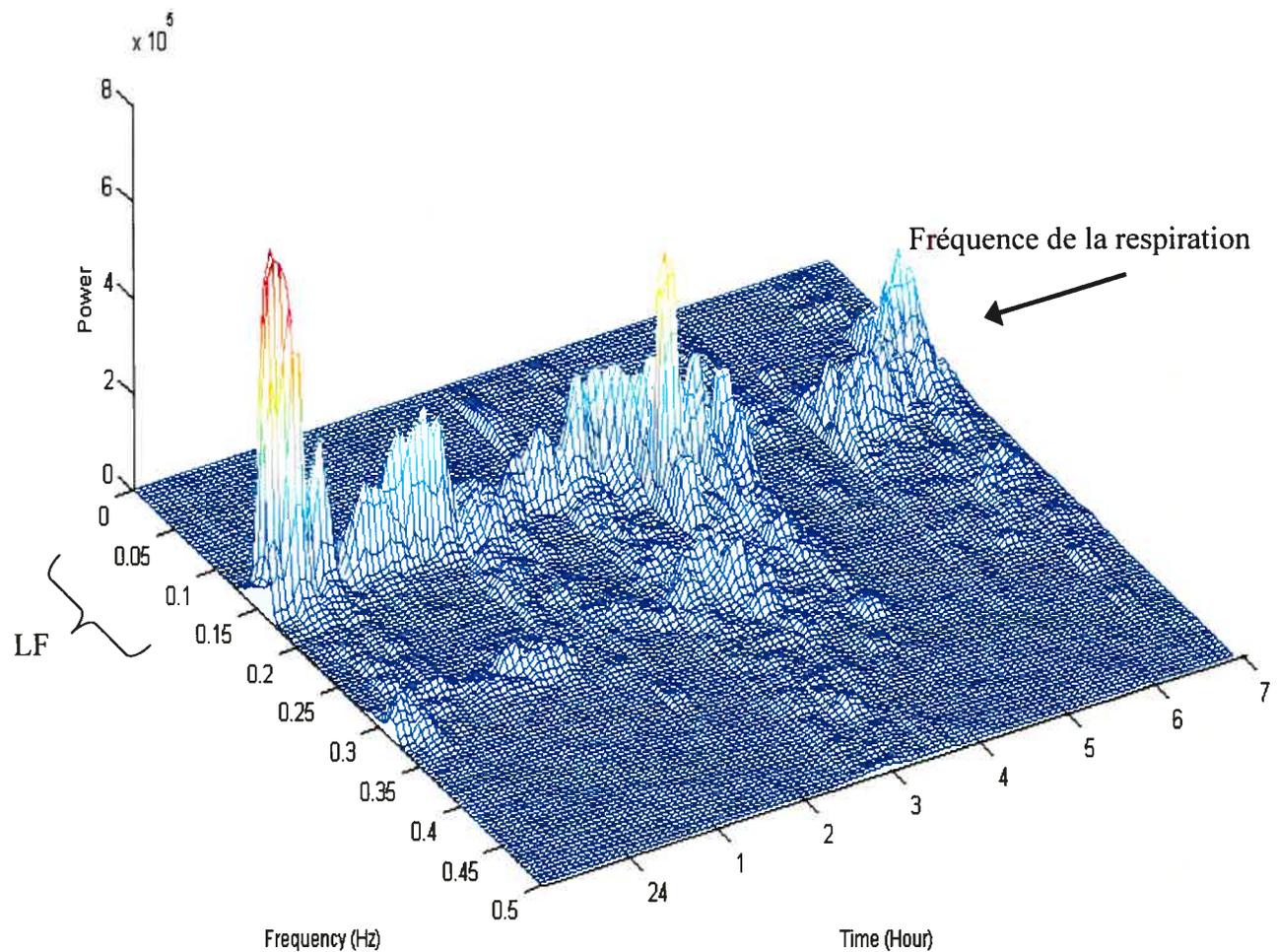


Figure 3.11 Analyse spectrale par FFT 3D pour la respiration au cours de la nuit. Cette figure est le patron spectral du même sujet de la Figure 3.10 où la fréquence de respiration n'est pas située dans les hautes fréquences mais dans les basses fréquences (autour de 0,15 Hz) pour toute la durée de la nuit.

3.4 Caractéristiques d'HolSpec 2004 : Application 2 – Wigner-Ville

Pour permettre le début de l'analyse temps-fréquence Pseudo-Wigner-Ville lissée (SPWV), l'utilisateur doit choisir l'option « Time-Frequency » du menu principal qui permet l'affichage de la boîte de dialogue. La Figure 3.12 présente les options usagers reliées à l'analyse SPWV. Les choix de l'utilisateur sont le choix de la figure, le temps en secondes pour le segment avant et après le début de l'événement et les bandes de fréquence étudiées.

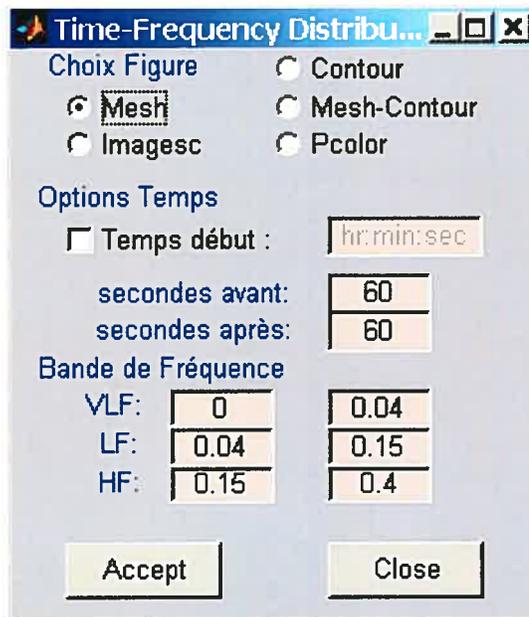


Figure 3.12 Représentation de la boîte de dialogue permettant l'analyse temps-fréquence par distribution SPWV.

L'implantation de la technique temps-fréquence « smoothed pseudo Wigner-Ville » dans le programme HolSpec 2004, s'est fait à partir de la boîte d'outils Matlab pour l'analyse temps-fréquence développée par Auger et coll. Cette boîte d'outils est une collection de plus de 100 fichiers permettant l'analyse de signaux non-stationnaires en utilisant les distributions temps-fréquence. Cette boîte d'outils est disponible gratuitement sur ces différents sites internet :

1. <http://www-isis.enst.fr/Applications/tftb/iutsn.univ-nantes.fr/auger/tftbftp.html>
2. <http://perso.wanadoo.fr/francois.auger/tftbftp.html>

Cet outil requiert la boîte d'outils « Signal Processing v3.0 ou suivante » pour son fonctionnement et une version Matlab V6 (mais il y a encore possibilité d'obtenir une version précédente pour fonctionner avec Matlab V4).

Suite au téléchargement de cette boîte d'outils, l'utilisateur a accès au manuel d'utilisation de l'outil qui inclut plusieurs validations des méthodes avec des signaux artificiels. Voici une validation très simple de la technique temps-fréquence « smoothed pseudo Wigner-Ville » avec un signal artificiel « chirp ». (Réf. Figure 3.13) Un chirp est un signal dont on fait varier la fréquence pendant un laps de temps, et peut être également défini comme un sinus balayé. En référence à la Figure 3.13, la localisation dans le plan temps-fréquence est presque parfaite. Toutefois, il est possible de remarquer que la distribution spectrale n'est pas tout à fait stable au départ et à la fin du segment pour environ 15 secondes.

Nous avons effectué d'autres tests avec des signaux artificiels afin de connaître davantage les limites de cette technique. Ainsi, la technique de distribution SPWV fut également testée sur des signaux simulés possédant les mêmes composantes spectrales principales que le tachogramme (basses et hautes fréquences). Le signal artificiel étudié consiste en deux fonctions sinusoïdales avec des amplitudes qui changent brusquement et qui pourraient se rapprocher d'un épisode de l'intervalle R-R contenant un événement transitoire comme le microéveil. La Figure 3.14 A) présente ce type de signal dans lequel il y a une augmentation brusque des hautes fréquences et une brusque diminution des basses fréquences.

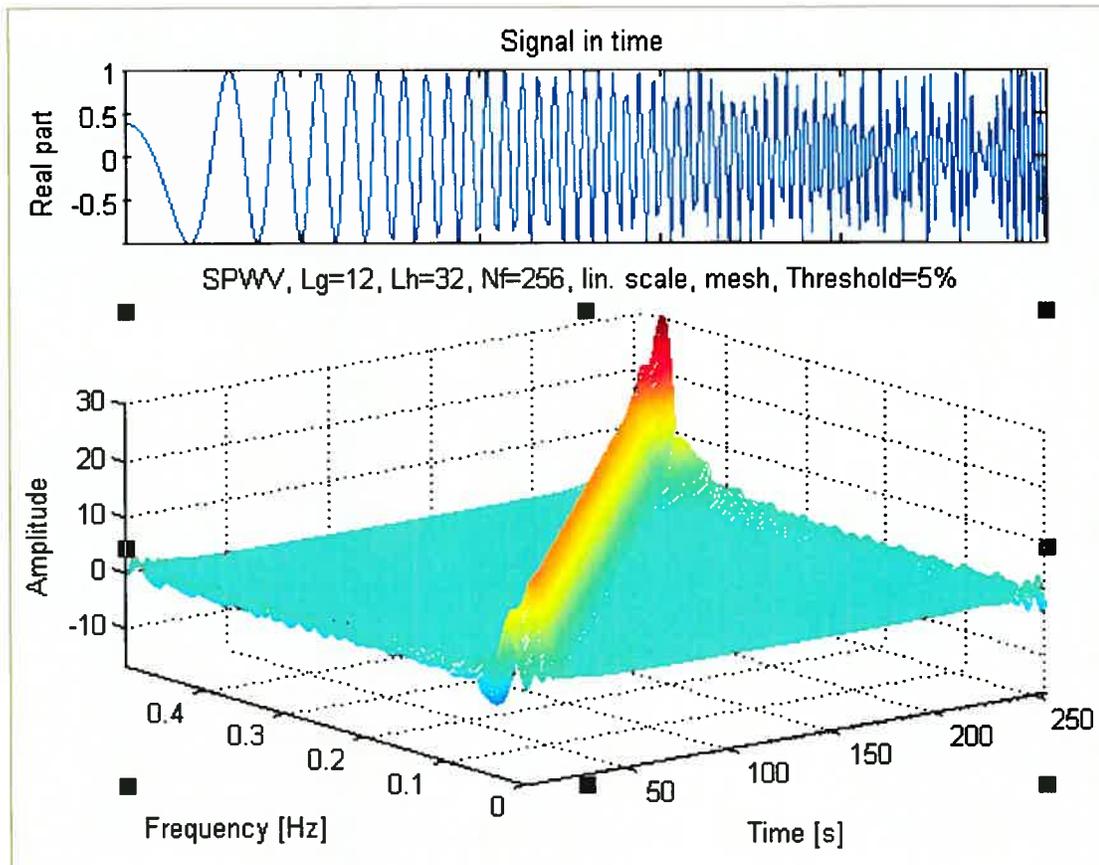


Figure 3.13 Distribution spectrale d'un signal chirp linéaire par la méthode temps-fréquence de distribution SPWV. Le paramètre L_g représente la taille de la fenêtre de lissage temporelle, le paramètre L_h représente la fenêtre de lissage fréquentielle et le terme N_f représente le nombre de divisions fréquentielles. Ces paramètres sont à définir pour effectuer la distribution SPWV.

En regard à la Figure 3.14 ci-dessous, la technique de la distribution SPWV localise bien les fréquences composant le signal (0,1 et 0,3 Hz). Toutefois, la localisation temporelle des fréquences, lors des changements brusques de fréquences, comporte un certain délai temporel. Ainsi, la technique prend environ 20 secondes pour bien répondre aux changements brusques de fréquence. Au niveau fréquentiel, ces changements spectraux débutent non pas au temps 60 secondes comme dans le domaine temporel mais environ 10 secondes avant le changement brusque de fréquence et prend environ 10

secondes suite au changement pour se stabiliser aux bonnes fréquences, ce qui donne une fenêtre de 20 secondes d'instabilité temps-fréquence autour du changement.

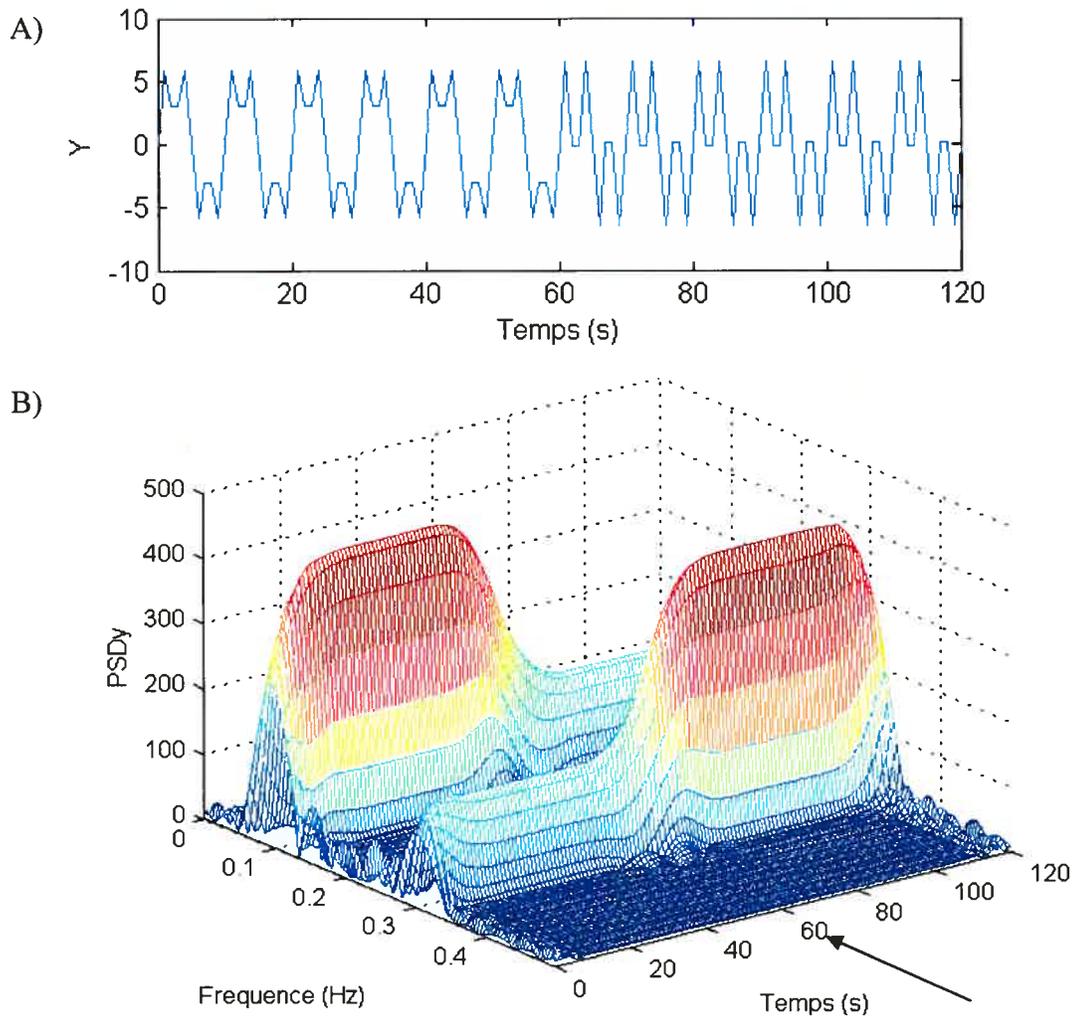


Figure 3.14 Analyse spectrale temps-fréquence SPWV d'un signal artificiel composé de 2 sinusoïdes A) Le signal simulé contient, pour les 60 premières secondes, une forte composante de 0,1 Hz et une faible composante de 0,3 Hz et brusquement au temps 60 secondes et pour les 60 dernières secondes, il devient un signal contenant une faible composante de 0,1 Hz et une forte composante de 0,3 Hz. B) La densité spectrale de puissance pour l'analyse temps-fréquence du segment représenté en A.

Ce délai d'ajustement est une limitation importante pour notre étude. Comme le signal artificiel utilisé se rapproche d'un signal composé d'un microéveil (à un instant précis il y a augmentation brusque des basses fréquences), il est possible d'imaginer le même scénario.

Ainsi, le temps de réaction de la technique pour suivre ce changement prendra environ 20 secondes (+/- 10 secondes autour du microéveil). Pour l'instant, il est donc impossible de démontrer par l'utilisation de cette technique, avec ses paramètres par défaut, si les changements du SNA observés par SPWV devancent le commencement du microéveil au niveau de l'activité corticale.

Dans la littérature, Blasi et coll., présentent une étude sur la variabilité cardiovasculaire en sommeil suite à un éveil quantifiée par analyse temps-fréquence par méthode autorégressive, avec un algorithme des moindres carrés récurrents pour estimer les coefficients du modèle autorégressif.⁵¹ Ils ont testé leur méthode en utilisant un signal formé de deux composantes fréquentielles principales, 0,1 et 0,3 Hz, l'une faible et l'autre forte, changeant brusquement d'amplitude à mi-segment. Tout comme notre démonstration à la Figure 3.14, les résultats à partir de la méthode autorégressive se rapprochent de nos résultats. Ainsi, l'algorithme des moindres carrés récurrents prend environ 20 secondes à se stabiliser au départ. Toutefois, lors du changement brusque des fréquences du signal artificiel, l'algorithme a été apte à détecter le changement brusque en LF assez rapidement (environ 1 seconde), tandis que le changement en HF fut repéré en environ 20 secondes. Ainsi, il n'y a pas de méthode parfaite mais pour la suite de ce projet puisqu'un projet futur pour cette étude serait d'examiner plus précisément si l'activation autonome précède l'activation corticale, il faudrait améliorer notre technique de distribution SPWV afin d'être en mesure de détecter des changements brusques de la fréquence (surtout au niveau des LF) plus rapidement sans introduire trop de termes d'interférence, c'est le compromis qu'il faudra analyser davantage dans le futur.

Pour ce faire, il serait bon tout d'abord de faire varier les paramètres d'entrée de la méthode de distribution SPWV, soit la largeur de la fenêtre temporelle et fréquentielle, L_g et L_h respectivement. Pour les premiers essais et la démonstration du projet clinique 2, nous avons utilisé des fenêtres d'Hamming de largeur $N/10$ pour la fenêtre temporelle et $N/4$ pour la fenêtre fréquentielle où N est le nombre d'échantillons du segment à analyser. Nous avons choisi ces paramètres puisqu'ils ne causaient pas de termes d'interférence que

ce soit dans l'axe des fréquences ou du temps. Si nous désirons être plus précis au niveau du changement de fréquence, nous pouvons utiliser une fenêtre temporelle plus courte, nous pourrions ainsi obtenir une meilleure précision temporelle du changement brusque de fréquence. Toutefois, il ne faut pas négliger l'envers de la médaille, en diminuant la largeur de la fenêtre de lissage temporelle, nous allons introduire des termes d'interférence. Ainsi, de la définition de la taille et de la forme de la fenêtre utilisée dépendront les résultats obtenus dans le domaine de la résolution et de la validité des mesures.

Il faudrait donc étudier les différentes avenues offertes par de nouveaux paramètres et évaluer si la méthode est plus performante que d'autres méthodes pour traquer le changement brusque plus précisément en basse fréquence puisque lors du microéveil il y a davantage activation de l'activité sympathique. La méthode autorégressive par algorithme des moindres carrés récursifs pourrait permettre une détection rapide (de l'ordre de la seconde) au niveau des LF comme démontrée par Blasi et coll. Également, l'approche de l'analyse par ondelettes pourrait être une avenue intéressante. La théorie des ondelettes est née au milieu des années quatre-vingts pour répondre aux problèmes de résolution temps-fréquence des méthodes de type Fourier. En effet, nombre de signaux non-stationnaires nécessitent une analyse dont la résolution fréquentielle (respectivement temporelle) varie avec la localisation temporelle (respectivement fréquentielle). C'est pour permettre cette flexibilité que la méthode des ondelettes, un concept d'analyse dite «multi-résolution» ou «multi-échelle», a vu le jour. Ainsi, tout comme l'analyse temps-fréquence, l'analyse temps-échelle a été développée pour répondre à un besoin de mise en évidence de phénomènes très localisés en temps comme en fréquence. Le principal avantage de cette approche est qu'elle permette une prise en compte fine de la régularité locale des signaux car contrairement au spectrogramme, la résolution de la représentation temps-fréquence obtenue par ondelette est dépendante de la fréquence et du temps. La transformée en ondelette offre des propriétés de zoom permettant une localisation précise en temps et en fréquence, ce qui pourrait en faire un outil idéal pour la détection de phénomènes associés à des changements brusques de fréquences, comme un microéveil.

Chapitre 4. Applications cliniques.

Les deux applications cliniques présentées permettent dans un premier temps l'utilisation de l'interface HolSpec 2004 développée dans ce projet afin d'en démontrer les principales caractéristiques et utilités pour la recherche. Également, ces deux applications permettent un avancement majeur au niveau de la recherche sur la modulation autonome de la FC en sommeil en plus de distinguer deux facteurs influençant le SNA, l'âge et le sexe.

Pour décrire globalement ces deux applications, la première étude clinique permet d'étudier les effets des facteurs âge et sexe sur la modulation autonome cardiovasculaire en sommeil explorée par analyse spectrale traditionnelle (FFT ou AR). La seconde étude correspond pour l'instant à un projet pilote et permet d'étudier les effets de l'âge sur la réponse autonome cardiovasculaire à une stimulation sympathique transitoire, le microéveil, explorée par analyse spectrale temps-fréquence par la distribution Pseudo-Wigner-Ville lissée.

4.1 Étude clinique 1

Afin de réaliser cette première étude, quelques ajouts fonctionnels au logiciel HolSpec 2004 ont été nécessaires. La fonctionnalité de visualisation EPR (ECG, pression artérielle et respiration), afin d'afficher plusieurs signaux simultanément a dû être redéveloppée afin de permettre entre autre la visualisation du tachogramme et de la respiration simultanément. Cette mise au point du mode d'ouverture EPR et le développement de l'analyse spectrale croisée entre les segments du tachogramme et de la respiration ont permis d'exclure les cas où la fréquence de respiration se situait en basses fréquences. Au niveau de l'affichage des signaux, plusieurs fonctionnalités dans le menu d'HolSpec 2004 ont été ajoutées afin de permettre à l'utilisateur une meilleure visualisation des signaux. Ainsi, des options pour modifier l'amplitude des signaux (pour ne pas que les signaux se chevauchent dans la fenêtre d'affichage) et permettre le choix des signaux à afficher et à analyser ont été ajoutées au menu « Signal » d'HolSpec 2004.

Afin de faciliter le choix des segments à analyser, l'hypnogramme et les événements transitoires au cours du sommeil ont été ajoutés dans la fenêtre affichant les signaux et le segment analysé. L'ajout de certaines options, comme celle de choisir le segment à analyser en inscrivant le temps du début du segment permet une meilleure latitude à l'utilisateur (la première version HolSpec offrait seulement la possibilité de cliquer sur le signal ou d'encadrer une partie du signal).

L'ajout de l'option d'affichage de l'analyse spectrale autorégressive permet à l'utilisateur d'obtenir une confirmation visuelle, des résultats obtenus par la méthode de FFT, puisque les courbes des densités spectrales de puissance obtenues par les méthodes AR et FFT sont représentées sur la même figure.

Également, des ajouts au niveau de l'affichage des signaux, comme l'information de la qualité du signal (QdS) et les échantillons interpolés représentés par des points rouges sur le tracé, offrent à l'utilisateur des guides lors de la sélection des segments à analyser. Plusieurs autres ajouts et modifications ont permis de rendre plus facile et efficace l'utilisation de cette interface pour cette première étude, comme la modification de certains menus et de certaines fenêtres du logiciel. Un menu « save » rend maintenant possible la sauvegarde des analyses en continue, c'est-à-dire que les résultats de l'analyse spectrale de plusieurs segments seront cumulés dans un seul fichier pouvant être par la suite facilement exporté dans logiciel tableur comme Excel.

L'originalité de cette première étude ne provient pas de la méthodologie utilisée puisque c'est l'analyse spectrale standard (FFT) qui est appliquée et le développement de cette méthode était présent dans la première version de ce logiciel. Toutefois, il est important de noter que la nouvelle version contribue grandement à rendre plus conviviale et facile l'utilisation du logiciel et donc, favorise son utilisation en recherche.

4.1.1 Justification des analyses statistiques

Comme cette première étude est présentée sous forme d'article, voici la justification des analyses statistiques choisies.

Comme notre intérêt du point de vue statistique est de comparer des moyennes, nous avons fait au départ un plan des différents tests recherchés pour notre étude et indiqué le nombre d'échantillons par test car c'est le nombre d'échantillons à comparer qui permet de distinguer plusieurs méthodes statistiques paramétriques.

Tout d'abord comme nous voulions comparer les moyennes des deux groupes d'âge et de sexe pour les deux stades de sommeil séparément, nous avons procédé à des tests de T-Student. Ce test paramétrique repose sur des comparaisons de moyennes (2 au maximum). Si la différence observée est plus du double de son erreur d'estimation, on conclura que la différence est significative, sinon on conclura que la différence est compatible avec le hasard. Les conditions d'utilisation du test de Student sont tout d'abord que la distribution suit la loi normale et qu'il soit question de comparer deux échantillons (indépendants ou appariés). Pour notre part, ces échantillons sont indépendants.

Par la suite, afin de comparer pour les 2 stades de sommeil, les variables autonomes entre les 4 groupes de sujets (femmes jeunes, femmes âgées, hommes jeunes et hommes âgés), nous avons réalisé des analyses de variance (ANOVA à un facteur). Les ANOVA généralisent le test t de Student aux cas où il y a plus de 2 moyennes à comparer. Lorsque l'on effectue plusieurs comparaisons non indépendantes, l'erreur de type I augmente (la probabilité de rejeter H_0 à tort, c'est à dire le risque que α , soit en réalité plus importante que le 5% que l'on fixe ordinairement). L'ANOVA permet de contourner ce problème en faisant un test global. Elle consiste à comparer deux sources de variance : la variance entre les groupes et la variance résiduelle au sein des groupes. Si la variance entre les groupes n'est pas plus grande que la variance des observations au sein des groupes, les différences observées ne sont que le reflet des aléas liés à l'échantillonnage. Il n'y a donc pas de différence réelle entre les moyennes des populations. L'ANOVA suppose, tout comme le

test t de Student, des conditions de validité : la normalité des échantillons (distribution suit une loi normale) et les observations doivent être indépendantes. Suite à ce test, nous avons effectué des tests de Tukey HSD pour permettre des comparaisons multiples post-hoc, aussi appelé « honestly significant difference ».

Comme notre intérêt était également d'étudier ces groupes et leur interaction lors du changement de stade de sommeil (NREM vers REM), nous avons donc effectué des analyses ANOVA pour mesures répétées (NREM et REM) à deux facteurs indépendants (âge et sexe).

4.1.2 Article

Voici, écrit sous forme d'article la description complète de cette étude clinique

**Effets de l'âge et du sexe sur la modulation autonome cardiovasculaire en sommeil
quantifiée par analyse spectrale**

Richard M, Lanfranchi PA, Dubé B, Pennestri MH, Montplaisir J, LeBlanc AR.

Centre de Recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et Institut de génie biomédical,
Université de Montréal

Correspondance : Dr Paola Lanfranchi, Centre de Recherche,

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 Boul. Gouin Ouest,

Montréal, Québec.

H4J 1C5



Résumé

L'âge et le sexe sont connus pour affecter le sommeil et la modulation autonome cardiovasculaire. Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de l'âge et du sexe et leur interaction sur la régulation autonome cardiaque durant le sommeil NREM et REM pour des individus en bonne santé. Nous avons étudié deux groupes de 16 sujets, chacun incluant 8 femmes et 8 hommes, dont l'âge se situait dans la plage de 20 à 30 ans et 50 à 60 ans respectivement. Les femmes des deux groupes d'âge suivaient un traitement hormonal sous oestrogène et progestérone. Pour tous les participants, une nuit d'enregistrement polysomnographique standard fut acquise. Des paramètres de la variabilité R-R dans le domaine temporel et fréquentiel ont été obtenus en choisissant des segments de cinq minutes durant le sommeil, en 2 NREM et en REM. Ces segments devaient être stables (aucune arythmie, modèle de respiration stable, loin des changements de stade de sommeil et sans microéveil). L'intervalle R-R moyen, l'écart type de l'intervalle R-R (sdRR), les basses fréquences (LF) et hautes fréquences (HF) normalisées (LFnu et HFnu) et le rapport des puissances LF/HF ont été calculés et moyennés pour les deux stades de sommeil étudiés. Les sujets âgés ont montré un sdRR inférieur, une composante LFnu et un rapport LF/HF relativement plus élevés pendant le sommeil NREM et REM, comparativement aux jeunes. Également, les sujets âgés ont montré une plus grande augmentation du ratio LF/HF lors du REM que les sujets jeunes (interaction état par âge $p=0.05$). Les femmes (de tous les âges) ont obtenu un R-R moyen et un sdRR plus faibles que les hommes durant le sommeil ($p<0.05$ pour les deux). Également, les femmes ont montré une légère prédominance de la composante HFnu ($p=NS$) pendant le sommeil NREM et une augmentation plus marquée de la composante LFnu et du ratio LF/HF lors du sommeil REM comparativement aux hommes (interaction état par sexe $p<0.05$). Nous n'avons pas observé d'interaction sexe par âge par état de sommeil. L'âge et le sexe sont impliqués dans la réponse autonome reliée au sommeil. Le vieillissement et le sexe féminin sont deux facteurs associés à une réponse sympathique accentuée lors du REM. Nos données suggèrent donc que des femmes plus âgées pourraient posséder un risque cardiaque plus élevé relié au sommeil.

1. Introduction

Le système nerveux autonome (SNA) joue un rôle primordial dans la régulation du système cardiovasculaire tant au repos qu'en réponse à différents stimuli. Cette modulation autonome peut varier dans différentes conditions physiologiques, telles que le vieillissement, ainsi que dans différentes conditions pathologiques qui affectent le système cardiovasculaire (par exemple l'hypertension ou suite à un infarctus) ou le système autonome (par exemple le diabète). Plusieurs études ont montré qu'une altération de la fonction autonome et, plus spécifiquement une augmentation de l'influence sympathique, peut jouer un rôle dans le déclenchement et progression de la maladie cardiovasculaire.^{1,2}

L'analyse spectrale de la variabilité de l'intervalle R-R ('HRV= heart rate variability') est une mesure quantitative permettant d'évaluer le fonctionnement des systèmes de commandes autonomes cardiovasculaires à court et long terme et de façon non invasive.²⁻⁵ Sur des segments de courte durée (2 à 5 minutes), cette analyse a révélé trois composantes distinctes du spectre de fréquences allant de 0 à 0,4 Hz pour l'homme : Très basse fréquence ('Very Low Frequency' - VLF, sous 0,04 Hz), Basse fréquence ('Low Frequency' - LF, autour de 0,10 Hz entre 0,04-0,15 Hz) et Haute Fréquence ('High Frequency' - HF, autour de 0,25 Hz entre 0,15-0,4 Hz). Les composantes LF et HF sont les composantes les plus étudiées et d'intérêt majeur en ce qui concerne l'influence autonome sympathique et parasympathique. Les basses fréquences sont sensibles à des stimulations sympathiques (exercice léger, stress mental, changement de posture). Les hautes fréquences reflètent l'influence de la respiration sur le nœud sinusal, par la médiation de l'activité efférente parasympathique.

La modulation autonome de la variabilité R-R varie par rapport au cycle veille-sommeil, ainsi qu'en association aux stades du sommeil. Comparativement à l'éveil, l'intervalle R-R moyen et sa variabilité sont plus élevés durant le sommeil.^{2,6,7} Dans les différents stades de sommeil, les composantes LF de la variabilité de l'intervalle R-R diminuent durant le sommeil lent ('NREM : non rapid eye movement'), pour augmenter au cours du sommeil paradoxal ('REM : rapid eye movement').^{2,6,8} Ces évidences supportent

le fait que l'activité parasympathique est prédominante au cours du sommeil lent pour changer au cours du sommeil paradoxal vers une prédominance de l'activité sympathique.²

L'âge et le sexe affectent tous deux la régulation autonome cardiovasculaire. L'âge est associé à des changements complexes et diversifiés de la structure et des fonctions cardiovasculaires. Avec l'âge, le cœur devient légèrement hypertrophique et hypersensible aux stimuli sympathiques.⁹ Des changements sont aussi observés au niveau du SNA et du sommeil. Les études sur la HRV à long terme (24 heures) ont permis de démontrer que l'âge a comme effet de réduire la variabilité cardiaque globale tant en éveil¹⁰ qu'en sommeil.^{11, 12} En effet, des résultats significatifs ont démontré une diminution continue et linéaire avec l'âge des puissances spectrales LF et HF.¹³ Des études réalisées sur des hommes en bonne santé provenant d'une grande plage d'âge (jeunes enfants à personnes âgés de plus de cent ans) ont démontré, par analyse spectrale de la variabilité R-R, que les jeunes adultes de moins de 40 ans ont une composante HF plus importante que les autres groupes d'âge.¹⁴ Également, les sujets âgés de 50 ans et plus ont démontré une prédominance de l'activité sympathique sur un fond d'activité parasympathique faible.¹⁵

Au niveau de la structure du sommeil, l'âge supprime de manière marquée le sommeil profond qui est composé des stades 3 et 4 du sommeil lent.^{16,17} Les effets de l'âge sur le patron de l'intervalle R-R et sa variabilité au cours du sommeil sont moins bien définis. Brandenberger et al ont récemment démontré que l'activité sympathique est plus élevée et l'activité vagale plus basse pour des sujets âgés comparativement aux sujets jeunes.¹⁸ Toutefois, dans cette étude, la majorité des sujets âgés présentaient un trouble respiratoire relié au sommeil avec une apnée de type centrale, ce qui pouvait influencer le patron autonome observé.

Il y a une évidence croissante que le sexe peut aussi avoir des effets sur la fonction autonome cardiovasculaire.^{19,20, 21} Il est reconnu que les femmes au repos ont un intervalle R-R moyen plus court que les hommes^{19, 20} qui est dû à un effet des hormones sur des propriétés intrinsèques du nœud sinusal.²¹ D'ailleurs, la majorité des études sur la relation du sexe et de la variabilité cardiaque ont montré que les femmes ont un ratio LF/HF plus

faible que les hommes au repos au cours de l'éveil suggérant une prédominance de l'activité parasympathique chez la femme comparée à l'homme.^{11,22,23} Quelques études en sommeil ont également démontré cette différence du ratio au niveau du sexe, toutefois ces études considéraient le sommeil en entier sans effectuer une différenciation au niveau des stades du sommeil.^{22,24} Les effets reliés au sexe sur les changements de la HRV au cours des différents stades de sommeil demeurent presque inexplorés. Une seule étude a rapporté que les femmes jeunes ont une fréquence cardiaque plus élevée comparativement à des hommes d'âge apparié au cours du REM.²¹ À notre connaissance, il n'y a pas d'études qui ont examiné l'effet du sexe au niveau des stades du sommeil sur les paramètres spectraux de la variabilité R-R.

Cette étude a été conçue pour évaluer le statut autonome cardiovasculaire par analyse spectrale de puissance à court terme de la HRV pour des sujets en bonne santé, hommes et femmes, de groupe d'âge jeune et âgé. Cette étude a été conduite afin de répondre à deux objectifs principaux. Premièrement, étudier l'effet de l'âge sur des paramètres d'analyse spectrale au cours du sommeil pour des sujets jeunes et des sujets âgés balancés par sexe, c'est-à-dire, avec un nombre égal de femmes et d'hommes pour chaque groupe d'âge. Cette première étape a pour but de confirmer les théories existantes dans la littérature sur la relation de l'âge avec la HRV en sommeil. Le deuxième objectif est d'étudier l'effet du sexe ainsi que l'interaction du sexe avec l'âge sur les mêmes paramètres de la variabilité de l'intervalle R-R au cours du sommeil NREM et REM.

2. Méthode

2.1. Sélection des sujets

L'étude a comporté 2 groupes de sujets sains, sélectionnés sur la base de deux plages d'âge, spécifiquement entre 20-30 ans (8 femmes et 8 hommes, $24.9 \pm 3,3$ ans) et entre 50-60 ans (8 femmes et 8 hommes, $54 \pm 3,5$ ans). Tous les sujets furent sélectionnés à partir de la banque de sujets contrôles du laboratoire du sommeil de l'Hôpital du Sacré-

Cœur de Montréal. Tous les sujets étaient en bonne santé et sans plaintes ni troubles documentés au niveau du sommeil. Aucun des sujets n'était sous médication pouvant influencer l'architecture du sommeil et les fonctions cardiovasculaires. Puisque l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet de l'âge dans des groupes balancés par sexe, nous avons décidé de réduire les différents effets de fluctuations des hormones féminines dans le cycle menstruel et leur réduction dans la ménopause, en choisissant des jeunes femmes sous anovulant et des femmes âgées sous traitement d'hormones de remplacement avec œstrogène et progestérone.

2.2. *Enregistrement polysomnographique*

Pour tous les participants, une nuit d'enregistrement polysomnographique standard fut acquise par le système d'acquisition Harmonie (Stellate Inc, Montréal, Québec). Les signaux polysomnographiques enregistrés incluaient : deux dérivations de l'électroencéphalogramme (EEG) (C3-A2, O2/A1), l'électromyogramme du menton et des jambes (EMG), l'électrooculogramme (EOG), la respiration mesurée par sangle thoracique, la saturation en oxygène et l'électrocardiogramme (ECG). Les signaux ont été numérisés à une fréquence d'échantillonnage de 128, 256 ou 512 échantillons/seconde. Seulement les enregistrements de bonne qualité et libre d'arythmies fréquentes sur le signal de l'ECG ont été sélectionnés pour cette étude.

2.3. *Paramètres du sommeil*

Les stades du sommeil ont été visuellement marqués sur des intervalles de 20 secondes, selon les critères standardisés de Rechtschaffen et Kales.²⁵ Les micro-éveils et les événements respiratoires durant le sommeil ont été marqués selon les recommandations et critères de l'ASDA.²⁶ Seulement les sujets ayant un index d'apnée inférieur à 5 événements par heure et une efficacité du sommeil (c.a.d. le pourcentage du ratio du temps dormi sur le temps passé au lit après l'endormissement) supérieure à 85% ont été admis dans l'étude. Plusieurs variables polysomnographiques ont été incluses dans l'analyse, la latence au sommeil, le pourcentage de chaque stade de sommeil, l'index de micro-éveil

(nombre de micro-éveil par heure de sommeil), l'index d'apnée/hypoapnée (nombre d'apnée et d'hypoapnée par heure de sommeil) et l'index des mouvements de jambes périodiques (nombre de mouvements de jambes par heure de sommeil).

2.4. *Analyse des données*

Les signaux d'intérêts, ECG et respiration, ont été extraits et le signal de l'ECG a été validé afin d'identifier et d'exclure les arythmies et artéfacts et remplacer ces événements rejetés par des valeurs interpolées. Ensuite, les séries chronologiques de l'ECG et de la respiration ont été définies et importées dans le logiciel d'analyse spectrale. L'analyse spectrale a été effectuée par l'algorithme de la transformée de Fourier rapide (FFT) utilisant une fenêtre d'Hanning, sur des segments consécutifs de 256 secondes de l'intervalle R-R préalablement rééchantillonnés à la seconde et soustraits de sa tendance linéaire. Pour chaque analyse, l'analyse de cohérence entre le segment de l'intervalle R-R et de la respiration a été effectuée afin d'exclure les segments dont la fréquence principale de la respiration se retrouve dans les basses fréquences.

Les segments ont été sélectionnés lors du stade 2 NREM et REM au cours du sommeil et devaient être stationnaires et libres d'événements transitoires comme un micro-éveil, un mouvement de jambe ou un épisode d'apnée. Le maximum de segment lors de ces stades précis a été sélectionné pour chaque sujet entre 11:00 PM-7:00 AM (voir Table 1). Pour le stade 2 NREM, la moyenne des segments pour tous les sujets est de 28 ± 10 segments avec un minimum de 11 segments, un maximum de 47 segments et la plage représentant la plus grande fréquence de segments étant 30-34 segments. En sommeil REM, les segments sélectionnés pour chaque sujet sont moins nombreux. En moyenne pour tous les sujets, 7 ± 4 segments ont été sélectionnés avec un minimum de 2 segments, un maximum de 14 segments et la plage représentant la plus grande fréquence de segments étant de 4-7 segments. À noter que pour cet état de vigilance, deux sujets, un homme âgé et une femme jeune n'ont pu fournir de segments stables en REM.

Les séquences d'intervalles R-R ont été analysées par analyse spectrale et les résultats pour les deux états de sommeil étudiés ont été moyennés pour chaque sujet. Les puissances dans les bandes de fréquences VLF (0-0,04 Hz), LF (0,04-0,15 Hz) et HF (0,15-0,4 Hz) ont été calculées par intégration de la densité spectrale de puissance des bandes de fréquences respectives. En tenant compte des recommandations des divers documents portant sur les standards d'analyse de la HRV ^{5, 27-29}, ces puissances ont été quantifiées suivant deux méthodes, la puissance absolue (ms^2) et la puissance normalisée (nu). La normalisation permet de décrire la balance sympathovagale en minimisant l'effet de la puissance totale. La normalisation se calcule sans prendre en considération le poids des VLF.

$$LF \text{ ou } HF \text{ norm } (nu) = \frac{LF \text{ ou } HF (ms^2)}{\text{total power}(ms^2) - VLF (ms^2)} \times 100 \quad (1)$$

Le ratio des puissances LF/HF ainsi que la puissance totale (PT; ms^2) furent également considérés dans l'étude.

2.5. Analyse Statistique

Des tests de T-student non pairés pour des groupes indépendants ont été effectués afin d'évaluer les différences possibles reliées à l'âge et au sexe au niveau des variables du sommeil ainsi que les variables autonomes lors du sommeil NREM et REM. Des analyses de variance à une variable (one way ANOVA) ont été effectuées pour comparer sommeil et variables autonomes entre les 4 groupes de sujets (femmes jeunes, femmes âgées, hommes jeunes et hommes âgés) suivies par des tests de Tukey HSD (pour comparaison multiple post-hoc). Des analyses de variance à 2 facteurs indépendants (âge et sexe) et une mesure répétée (NREM et REM) ont été effectuées afin de comparer les effets d'âge et de sexe et leur interaction sur les changements des mesures autonomes entre stade 2 NREM et en REM. Une analyse de décomposition des effets a été effectuée en présence d'interaction. Pour tous ces tests statistiques, les différences ont été considérées significatives lorsque $p \leq 0,05$.

Table 1 Nombre de segments sélectionnés par sujet pour les deux états de sommeil étudiés

Groupe	Sujets	NREM	REM
Homme âgé	1	30	5
	2	13	3
	3	30	2
	4	37	11
	5	24	5
	6	21	6
	7	11	6
	8	14	--
Femme âgée	1	15	4
	2	31	11
	3	32	4
	4	31	6
	5	14	8
	6	30	5
	7	38	11
	8	38	5
Homme jeune	1	22	9
	2	40	11
	3	27	7
	4	33	7
	5	32	9
	6	46	11
	7	21	6
	8	47	11
Femme jeune	1	20	6
	2	20	6
	3	24	4
	4	40	6
	5	33	10
	6	18	12
	7	25	14
	8	32	--

3. Résultats

Les résultats sont présentés en trois parties distinctes. Tout d'abord, les résultats au niveau de l'effet de l'âge, sur les paramètres d'analyse spectrale au cours du sommeil et ensuite, sur la réponse autonome observée lors des différents stades de sommeil. La deuxième partie est identique à la première sauf qu'il sera question cette fois d'exposer les résultats de l'effet du sexe sur le sommeil. Finalement, la troisième section présentera l'interaction du sexe avec l'âge sur les paramètres de la variabilité de l'intervalle R-R au cours du sommeil NREM-REM.

3.1. Effets de l'âge

3.1.1. Effets de l'âge sur le sommeil

Les caractéristiques du sommeil sont résumées à la Table 2. Les paramètres du sommeil documentés dans notre étude pour des sujets âgés et jeunes reflètent les mêmes caractéristiques obtenues dans des études précédentes.^{16, 17, 30} Pour les sujets âgés, nous observons une diminution de l'efficacité du sommeil ($p < 0,001$), une augmentation du temps d'éveil après l'endormissement ($p < 0,01$) et une augmentation de l'index de micro-éveil ($p < 0,01$). La durée du stade 2 et du sommeil REM n'est pas différente entre les sujets âgés et jeunes. La proportion du sommeil lent profond (SLP = stades 3 et 4) a grandement diminuée pour les sujets âgés ($p < 0,01$).

La Figure 1 illustre un patron spectral temps-fréquence, calculé par FFT, de la variabilité de l'intervalle R-R au cours du sommeil (pour toute la nuit, sans tenir compte des stades de sommeil) pour une femme âgée et une femme jeune. La puissance totale pour le sujet âgé est significativement plus faible que pour le sujet jeune, ce qui reflète une diminution marquée de la variabilité de l'intervalle R-R avec l'âge. De plus, le sujet âgé présente des composantes en basse fréquence dominantes au cours du sommeil et une presque disparition des composantes en haute fréquence, qui par contre sont bien importantes chez le sujet jeune.

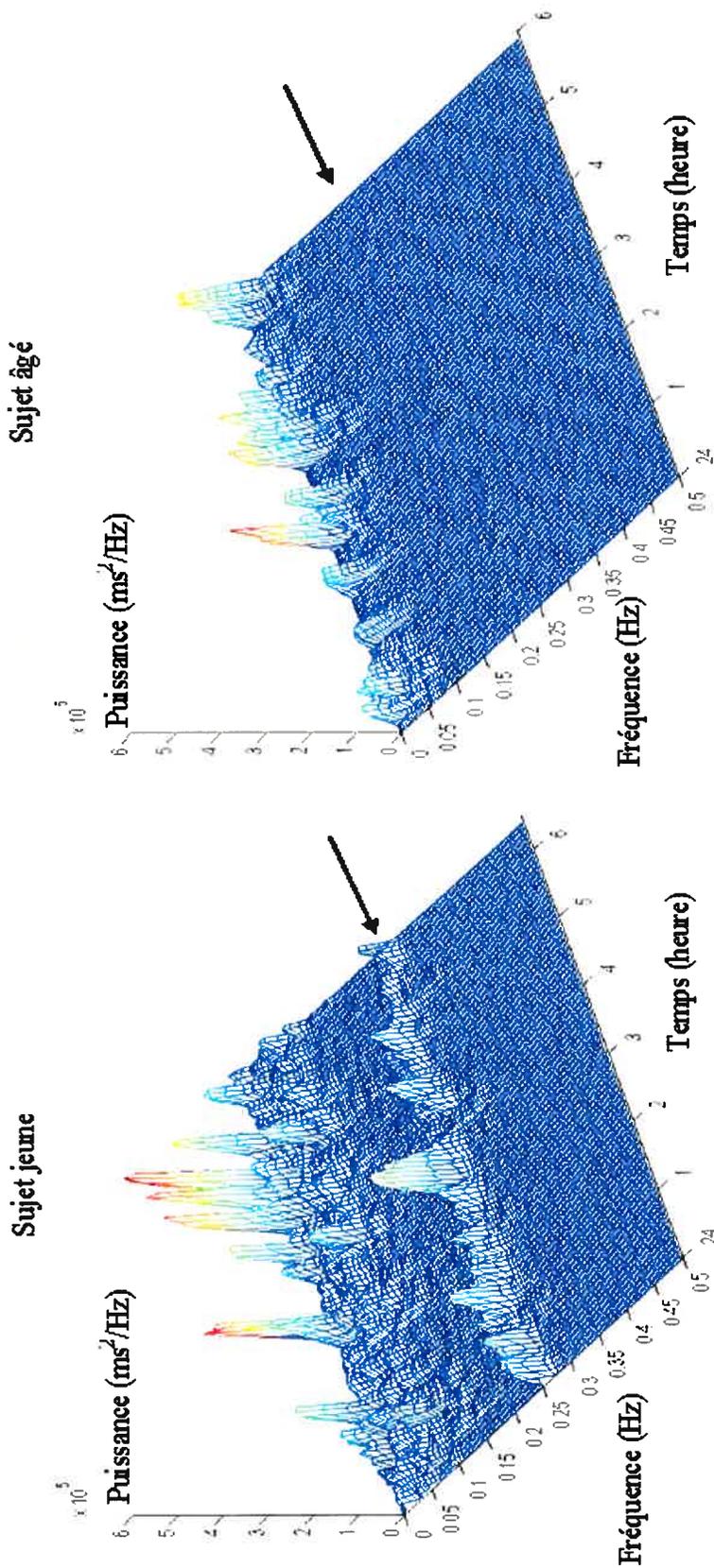


Fig. 1 Distribution temps-fréquence de la variabilité de l'intervalle R-R au cours de la nuit pour un sujet femme jeune et âgée, tous deux représentatifs de leur groupe d'âge. Ces patrons de la distribution temps-fréquence ont été calculés par FFT sans distinction des stades de sommeil et ne se veut qu'une représentation globale du patron spectral au cours du sommeil pour les deux groupes d'âge. Même si la puissance totale pour les sujets âgés est significativement réduite lors du sommeil, l'échelle de l'amplitude de la densité spectrale de puissance est identique pour les deux figures afin de permettre une meilleure comparaison entre les figures. À noter : présence et absence des composantes HF chez le sujet jeune et âgé respectivement.

La Table 3 présente les mesures de variabilité de l'intervalle R-R lors du stade 2 NREM et REM dans les deux groupes d'âge (T-test). En stade 2 NREM, bien qu'il n'y ait pas de différence significative au niveau du R-R moyen entre les groupes de sujets jeunes et âgés, le phénomène de vieillissement cause une forte réduction de l'écart type ($p < 0,001$), de la puissance totale ($p < 0,001$), et du pNN50 ($p < 0,0001$), une variable étudiée dans le domaine temporel s'identifiant à la variabilité des hautes fréquences. Les patrons spectraux de la variabilité de la fréquence cardiaque diffèrent aussi significativement selon les groupes d'âge.

Au niveau des composantes spectrales, les sujets âgés présentent au cours du sommeil en stade 2 NREM des valeurs constamment plus basses des composantes en LF et HF absolues, reflétant une plus basse variabilité totale de l'intervalle R-R. Toutefois, les sujets âgés, comparativement aux sujets jeunes présentent des valeurs plus élevées des composantes LF normalisées ($p < 0,001$) et des valeurs plus basses des composantes HF normalisées ($p < 0,0001$). Également, le ratio de puissance LF/HF est significativement plus élevé pour les sujets âgés ($p < 0,001$) indiquant une activité sympathique plus importante avec l'âge en NREM.

Au niveau du sommeil REM, il y a consistance de toutes ces différences entre les deux groupes d'âge. Ainsi, il n'y a pas de différence significative au niveau de l'intervalle R-R moyen; toutefois, la variabilité de l'intervalle R-R et le pNN50 s'avèrent significativement plus bas pour les sujets âgés comparativement aux jeunes ($p < 0,00001$). Au niveau des paramètres spectraux, l'âge cause une diminution très significative de toutes les bandes de puissances absolues, VLF ($p < 0,001$), LF ($p < 0,0001$) et HF ($p < 0,001$) et de la puissance totale ($p < 0,001$), reflétant la réduction de la variabilité totale. Pour ce qui est des puissances normalisées, les sujets âgés montrent en sommeil REM des LF normalisées plus élevées ($p < 0,001$) et des HF normalisées plus basses ($p < 0,0001$), comparés aux sujets jeunes. Ainsi, le ratio des puissances LF/HF présente aussi pour les sujets âgés des valeurs supérieures par rapport aux jeunes ($p < 0,001$).

Table 2 Paramètres du sommeil pour les groupes âgé et jeune (moyenne \pm écart type)

	Groupe jeune (N = 16)	Groupe âgé (N = 16)	p
Âge (ans)	24,9 \pm 3,3	54 \pm 3,5	p < 0,001
Latence au sommeil (minutes)	15,7 \pm 11,7	9,8 \pm 7,7	NS
Efficacité du sommeil %	94,8 \pm 3,3	89,6 \pm 6,3	p < 0,01
Efficacité REM %	90,1 \pm 6,3	79 \pm 15,7	p < 0,05
Temps d'éveil (minutes)	22,7 \pm 12,2	46,9 \pm 27,9	p < 0,01
Stade 1 %	5,8 \pm 2,1	10,1 \pm 4,5	p < 0,01
Stade 2 %	65,2 \pm 7	66,9 \pm 6,8	NS
SLP %	8,3 \pm 5,3	3,1 \pm 4,9	p < 0,01
REM %	20,7 \pm 7,2	19,9 \pm 6,2	NS
Index microéveil (nombre /heure)	6,6 \pm 3,3	11,1 \pm 4,7	p < 0,01

Efficacité du sommeil = sommeil total divisé par le temps passé au lit après l'endormissement
REM, « rapid eye movement » SLP, « sommeil lent profond » NS, non significatif

Table 3 Variables autonomes en stade 2 NREM et en REM pour les groupes âgé et jeune (moyenne \pm écart type)

	Stade 2 NREM		REM	
	Groupe jeune	Groupe âgé	Groupe jeune	Groupe âgé
R-R moyen (ms)	1035,96 \pm 150,84	969,4 \pm 110,11	985,05 \pm 138,84	958,142 \pm 103,07
Écart type (ms)	50,90 \pm 15,33	32,00 \pm 8,7416	65 \pm 15,64	38,08 \pm 7,80
pNN50	23,32 \pm 14,97	4,56 \pm 5,95	20,11 \pm 11,78	2,73 \pm 3,55
Puissance totale (ms ²)	1007,89 \pm 612,48	382,12 \pm 221,51	1349,75 \pm 678,09	454,17 \pm 209,03
VLF absolu (ms ²)	271,37 \pm 155,88	147,99 \pm 81,38	536,48 \pm 244,86	240,88 \pm 114,31
LF absolu (ms ²)	340,03 \pm 223,55	148,56 \pm 103,10	467,02 \pm 232,05	160,52 \pm 88,13
HF absolu (ms ²)	383,19 \pm 274,61	79,78 \pm 56,24	333,03 \pm 281,82	48,44 \pm 38,85
LF normalisé (nu)	45,75 \pm 8,67	60,43 \pm 11,54	59,21 \pm 10,95	74,57 \pm 8,91
HF normalisé (nu)	52,03 \pm 8,11	36,85 \pm 10,77	38,90 \pm 10,55	23,27 \pm 7,93
LF/HF	1,07 \pm 0,38	2,27 \pm 1,23	1,92 \pm 0,9	4,27 \pm 1,82

Les changements significatifs entre sujets âgés et jeunes pour le stade de sommeil stade2 NREM et REM (NS non significatif, * p < 0,01, ** p < 0,001, *** p < 0,0001, **** p < 0,00001)

3.1.2. Effets de l'âge sur les changements de la variabilité de l'intervalle R-R entre Stade 2 NREM et le sommeil REM.

Le sommeil REM est souvent associé à un état actif et s'associe à une augmentation de l'activité sympathique et à une diminution de l'influence parasympathique sur le nœud sinusal, par rapport au stade 2 NREM. L'objectif de cette section est de vérifier si cette différence de la modulation autonome entre NREM-REM demeure inchangée, s'atténue ou encore s'accroît avec l'âge. Les résultats des analyses par 2x2 ANOVA (2 groupes d'âge comme facteur indépendant et NREM-REM comme mesures répétées) sont représentés à la Figure 2.

Pour les deux groupes, l'intervalle R-R moyen diminue en passant du NREM au REM (effet d'état; $p < 0,000001$) mais cette diminution est plus accentuée pour les sujets jeunes (effet âge par état; $p < 0,05$) (Figure 2a). L'écart type et la puissance totale augmentent pour les deux groupes (effet d'état; $p < 0,000001$ et $p < 0,001$) mais plus significativement pour les sujets jeunes (effet âge par état; $p < 0,05$) (Figure 2 b et c). Le ratio LF/HF augmente du NREM au REM tant pour les sujets jeunes que les sujets âgés (effet d'état; $p < 0,0001$). Toutefois, l'augmentation est plus marquée pour les sujets âgés que les sujets jeunes (effet âge par état; $p = 0,058$) (Figure 2d) suggérant une augmentation de l'activité sympathique lors du REM plus importante pour les sujets âgés.

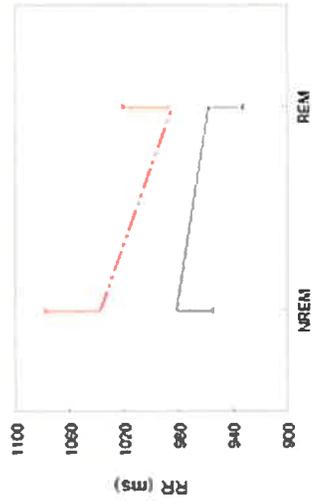
Figurea) RR

Effets

Âge : $p = 0.37$

État : $p < 0,00001$

État*âge : $p < 0.05$



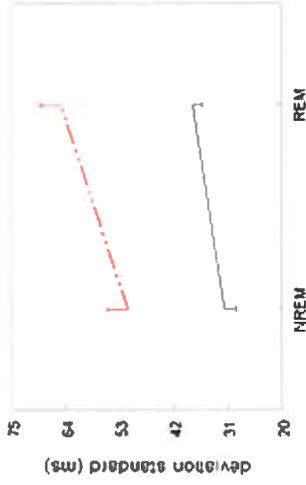
Figureb) STD

Effets

Âge : $p < 0,00001$

État : $p < 0,00001$

État*âge : $p < 0.05$



Figurec) PT

Effets

Âge : $p < 0.001$

État : $p < 0.001$

État*âge : $p < 0.05$

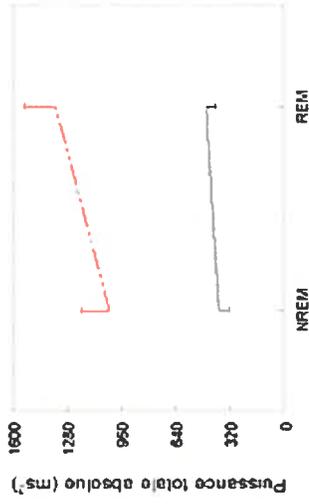


Figure d) LF/HF

Effets

Âge : $p < 0.0001$

État : $p < 0.0001$

État*âge : $p = 0.058$

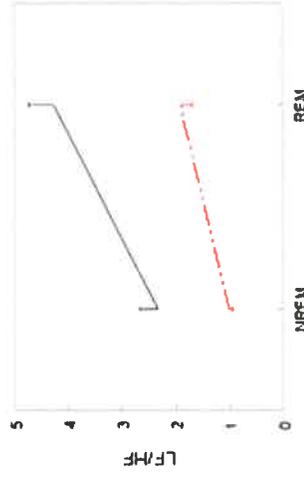


Fig. 2 a) évolution de l'intervalle R-R moyen (ms) entre les stades de sommeil (stade 2 NREM et REM) pour les sujets âgés et jeunes b) évolution de l'écart type de la variabilité de l'intervalle R-R entre les stades de sommeil pour les deux groupes de sujets c) évolution de la puissance totale absolue de la variabilité de l'intervalle R-R entre les stades de sommeil pour les deux groupes de sujets d) évolution du ratio LF/HF entre les stades de sommeil pour les deux groupes de sujets. Groupe des sujets jeunes = ligne pointillée rouge, groupe des sujets âgés = ligne pleine noire. Les barres sont l'erreur standard. Le terme REM est utilisé pour « rapid eye movement » et signifie le sommeil paradoxal.

3.2. *Effets du sexe*

3.2.1. *Effets du sexe sur le sommeil*

La Table 4 présente les caractéristiques polysomnographiques pour les quatre groupes de sujets, divisés par âge et par sexe. Ces caractéristiques pour les quatre groupes de sujets tendent à refléter les caractéristiques obtenues à la Table 2 lorsqu'il était question seulement des deux groupes d'âge. Grâce à des analyses de Tukey HSD pour permettre des comparaisons multiples post-hoc, aussi appelé « honestly significant difference » lors de signification de l'analyse de variance, des différences significatives reliées au sexe et à l'âge ont été trouvées entre les quatre groupes. Le temps d'éveil après l'endormissement augmente et est différent pour les sujets âgés hommes et femmes sans toutefois démontrer une différence significative. Par contre, il existe une tendance pour le temps d'éveil après l'endormissement entre les hommes âgés et les sujets jeunes ($p = 0,08$). Le temps en stade 1 NREM augmente pour les sujets âgés hommes et femmes et la différence entre les groupes de sujets est significative pour le groupe d'homme âgé et de femme jeune ($p < 0,05$). La durée du stade 2 NREM et du sommeil REM ne présente pas de différence significative pour les quatre groupes. La proportion du sommeil lent (SPL; stades 3 et 4) diminue uniquement pour le groupe d'homme âgé. Une différence significative est obtenue pour le groupe d'hommes âgés et le groupe de femmes jeunes ($p < 0,05$). Les femmes âgées ont tendance à maintenir le stade du sommeil lent profond plus longtemps que les hommes âgés comme observés par Carskadon.³¹

Table 4 Caractéristiques du sommeil pour les quatre groupes (moyenne \pm écart type)

	Groupe 1 Homme âgé n = 8	Groupe 2 Homme jeune n = 8	Groupe 3 Femme âgée n = 8	Groupe 4 Femme jeune n = 8	p
Âge (ans)	55,1 \pm 4	25,6 \pm 3,7	52,9 \pm 2,6	24,3 \pm 2,9	p< 0,001
Latence au sommeil (minutes)	10,1 \pm 6,5	14,6 \pm 9,9	9,5 \pm 9,2	18,2 \pm 14,5	NS
Efficacité du sommeil %	88,9 \pm 7,4	94,4 \pm 3,8	90,4 \pm 5,4	95,3 \pm 3,2	NS
Efficacité REM %	73,6 \pm 19,2	90,2 \pm 7,3	84,3 \pm 9,7	90,0 \pm 5,3	p<0,05
Temps d'éveil (minutes)	50,9 \pm 33,4	22,8 \pm 11,6	43 \pm 22,3	22,5 \pm 13,6	p<0,05
Stade 1 %	10,4 \pm 5,5	6,6 \pm 1,8	9,8 \pm 3,5	4,8 \pm 2,3	p<0,05
Stade 2 %	69,4 \pm 7	64,5 \pm 4,7	64,4 \pm 6	63,3 \pm 5,7	NS
SLP %	1,1 \pm 0,8	6 \pm 4,4	5,5 \pm 6,1	10,6 \pm 5,3	P<0,05
REM %	19,6 \pm 8,5	22,9 \pm 5,8	20,2 \pm 3,2	21,2 \pm 3,5	NS
Index microéveil (nombre /heure)	11 \pm 5,2	4,8 \pm 2,5	11,1 \pm 4,4	8 \pm 3,3	p<0,05

Efficacité du sommeil = sommeil total divisé par le temps passé au lit après l'endormissement

REM, « rapid eye movement »

SLP, « sommeil lent profond »

NS, non significatif

3.2.2. Effets du sexe sur les changements de la variabilité de l'intervalle R-R entre Stade 2 NREM et le sommeil REM.

La Table 5 présente les résultats des analyses par 2x2 ANOVA (2 groupes de sexe différents, femme et homme, comme facteurs indépendants et NREM-REM comme mesures répétées) de la comparaison des indices de la variabilité de l'intervalle R-R en stade 2 NREM et en REM pour des groupes de sujets hommes (40,4 \pm 15,7 ans) et des sujets femmes (38,6 \pm 15 ans). L'objectif de cette section est de vérifier si la modulation autonome entre NREM-REM est similaire ou différente entre les deux sexes.

Au cours du sommeil (soit NREM et REM) l'intervalle R-R moyen est globalement plus court chez les femmes (effets du sexe p<0,01) et la variabilité de l'intervalle R-R y est également plus faible (effets du sexe p<0,05), comparés aux hommes. Il n'y a pas de différence significative remarquée pour la variable temporelle pNN50 entre femmes et hommes. Au niveau des paramètres spectraux, nous n'avons pas observé de différence significative entre les femmes et les hommes pour ce qui est des composantes LF et HF normalisées ainsi que le ratio LF/HF dans les différents stades de sommeil.

Table 5. Indices de la variabilité de l'intervalle R-R en stade 2 NREM et en REM pour les groupes d'hommes et de femmes (moyenne \pm écart type) et effets entre les variables indépendantes (2 groupes de sexes) et les facteurs d'état (stade sommeil NREM et REM).

Variabiles autonomes	Sexe	Stade 2 NREM	Sommeil REM	Effets
R-R Moyen	Homme	1075,18 \pm 146,23	1037,34 \pm 125,21	Sexe : p<0,01
	Femme	944,79 \pm 76,67	905,86 \pm 73,14	État : p<0,00001 État*sexe : p=0,94
Écart type	Homme	48,32 \pm 16,00	57,36 \pm 19,38	Sexe : p<0,05
	Femme	35,04 \pm 13,59	45,72 \pm 15,67	État : p<0,00001 État*sexe : p=0,62
pNN50	Homme	18,14 \pm 14,40	15,08 \pm 14,10	Sexe : p=0,13
	Femme	10,45 \pm 15,25	7,76 \pm 9,25	État : p<0,05 État*sexe : p=0,88
Puissance totale	Homme	928,36 \pm 635,45	1107,96 \pm 763,50	Sexe : p=0,053
	Femme	491,08 \pm 403,32	695,95 \pm 509,22	État : p<0,001 État*sexe : p=0,81
LF normalisé	Homme	54,50 \pm 13,78	63,01 \pm 13,29	Sexe : p=0,57
	Femme	51,65 \pm 12,12	70,77 \pm 10,81	État : p<0,000001 État*sexe : p<0,01
HF normalisé	Homme	43,06 \pm 13,63	34,70 \pm 13,13	Sexe : p=0,62
	Femme	46,12 \pm 11,56	27,47 \pm 10,23	État : p<0,000001 État*sexe : p<0,01
LF/HF	Homme	1,88 \pm 1,32	2,69 \pm 2,05	Sexe : p=0,68
	Femme	1,48 \pm 0,88	3,50 \pm 1,59	État : p<0,00001 État*sexe : p<0,05

L'analyse de comparaison des changements entre les stades NREM et REM, dans les deux groupes de sexes différents, a fourni les résultats suivants. L'intervalle R-R moyen diminue significativement (effet d'état; p<0,00001), la variabilité totale de l'intervalle R-R augmente significativement (effet d'état; p<0,00001), la variable temporelle pNN50 diminue de manière significative (effet d'état; p<0,05) et la puissance totale augmente également significativement (effet d'état; p<0,001). Toutefois, tous ces changements demeurent similaires pour les deux groupes de sexe (effet d'état par sexe non significatif; NS). Par contre, au niveau des paramètres spectraux, lors du changement NREM-REM, les composantes LF augmentent et les composantes HF diminuent significativement tant pour les hommes que les femmes (effet d'état; p<0,00001). D'ailleurs, les changements observés lors du passage NREM-REM sont accentués pour les femmes (effet d'état par sexe; p<0,01). Le ratio des puissances LF/HF augmente aussi lors du changement en REM pour les deux groupes de sexe (effet d'état; p<0,0001) et cette

augmentation du ratio lors du REM est plus marquée pour les femmes (effet d'état par sexe; $p < 0,05$).

3.3. *Interaction âge et sexe au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R durant le sommeil NREM et REM.*

Dans les sections précédentes, nous avons présenté les résultats voulant que le sexe et l'âge, indépendamment l'un de l'autre, influencent la modulation autonome en réponse au changement de stade de sommeil NREM-REM. Dans la présente section, il sera question des résultats pour répondre à l'interrogation suivante : le sexe et l'âge peuvent-ils interagir dans la dynamique des changements autonomes observés au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R au cours des stades NREM-REM?

L'analyse de la variance avec les deux groupes de sexe (femme et homme) et les deux groupes d'âge (jeune et âgé) comme facteurs indépendants et les stades de sommeil (stade 2 NREM et REM) comme mesures répétées (effet de l'état) a permis d'analyser l'interaction des effets d'âge et de sexe sur la dynamique des mesures de la variabilité de l'intervalle R-R entre sommeil NREM et REM. À noter que les figures utilisées présentent les quatre groupes afin de visualiser et de cibler plus facilement les effets du sexe et de l'âge, observés dans les précédentes sections, et l'interaction possible de l'âge et du sexe lors des changements autonomes au cours des stades NREM-REM.

Tout d'abord, au niveau de l'intervalle R-R moyen, les 4 groupes de sexe et d'âge différents, présentent des patrons similaires de la diminution de l'intervalle R-R moyen lors du stade REM par rapport au NREM (effet d'état*sexe*âge; $p = 0,42$ NS). La Figure 3 a) présente bien la notion de l'intervalle R-R moyen plus court pour les femmes âgées et jeunes comparativement aux hommes en sommeil, incluant les deux stades étudiés. De façon globale, la variabilité totale (puissance totale) est plus importante pour les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés (effet d'âge; $p < 0,0001$) et pour les hommes comparativement aux femmes (effet du sexe; $p < 0,05$). Lors du changement d'état de sommeil NREM-REM, la puissance totale augmente similairement pour les quatre groupes,

les patrons de la puissance totale des quatre groupes lors du changement en sommeil REM ne permettent pas d'obtenir un effet significatif d'état par sexe et par âge (Figure 3 b). Lors du changement en REM, il y a une augmentation et une diminution significatives des composantes normalisées LF et HF respectivement pour les deux groupes de sexe. (Figure 3 c et d). Plus spécifiquement, les femmes, ont une réponse plus accentuée lors du changement en REM comparativement aux hommes pour ces paramètres (effet du sexe; $p < 0,01$). Toutefois, en comparant les quatre groupes, soit l'âge et le sexe et l'état, aucune interaction de l'effet de l'état par sexe et par âge n'est significative (Figure 3 c et d). Finalement la Figure 3 e) présente l'augmentation significative du ratio des puissances LF/HF en réponse au changement en stade REM par rapport au NREM. Cette réponse est plus marquée pour les femmes comparativement aux hommes (effet de sexe par état significatif; $p < 0,05$) ce qui suggère que les femmes répondent davantage aux stimulations sympathiques en REM. Toutefois, l'analyse de la réponse autonome du ratio LF/HF lors du changement en stade REM pour les quatre groupes ne permet pas d'obtenir une interaction significative au niveau de l'effet de l'âge et du sexe par état ($p = 0,5$ NS), suggérant que la réponse accentuée aux stimulations sympathiques pour les femmes lors du REM ne varie pas avec l'âge; ainsi l'effet observé du sexe perdure avec l'âge.

La Figure 4 présente les patrons spectraux de 4 sujets représentatifs des 4 groupes de sujets au cours du sommeil stade 2 NREM et en sommeil REM. Les sujets âgés, femme et homme, ont une réponse en LF accentuée lors du REM comparativement aux jeunes ce qui implique également un ratio des puissances LF/HF plus élevés pour les sujets âgés. Au niveau du sexe, les femmes, jeune et âgée, ont une réponse plus marquée en LF lors du REM comparativement aux hommes jeune et âgé respectivement.

Figure a) RR

Effets
 État : $p < 0.000001$
 Sexe : $p < 0.01$
 Âge : $p = 0.42$
 État*sexe : $p = 0.81$
 État*âge : $p < 0.05$
 État*sexe*âge : $p = 0.42$

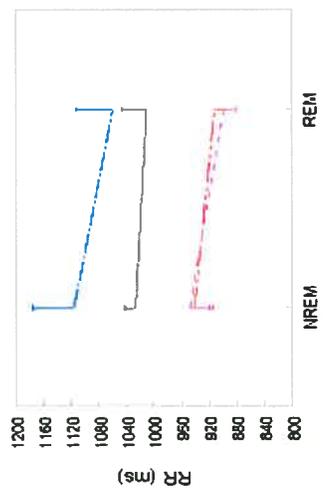


Figure b) PT

Effets
 État : $p < 0.0001$
 Sexe : $p < 0.05$
 Âge : $p < 0.0001$
 État*sexe : $p = 0.66$
 État*âge : $p < 0.05$
 État*sexe*âge : $p = 0.83$

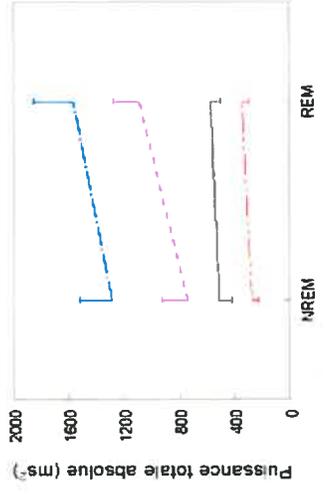


Figure c) LFnu

Effets
 État : $p < 0.00001$
 Sexe : $p = 0.67$
 Âge : $p < 0.0001$
 État*sexe : $p < 0.01$
 État*âge : $p = 0.58$
 État*sexe*âge : $p = 0.82$

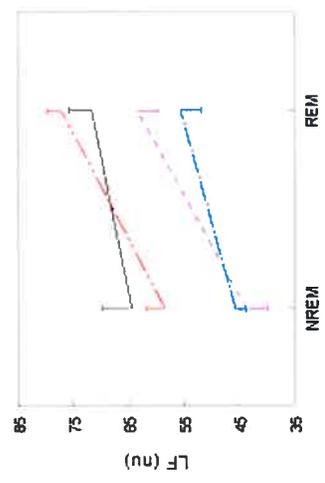


Figure e) LF/HF

Effets
 État : $p < 0.0001$
 Sexe : $p = 0.83$
 Âge : $p < 0.0001$
 État*sexe : $p < 0.05$
 État*âge : $p = 0.063$
 État*sexe*âge : $p = 0.50$

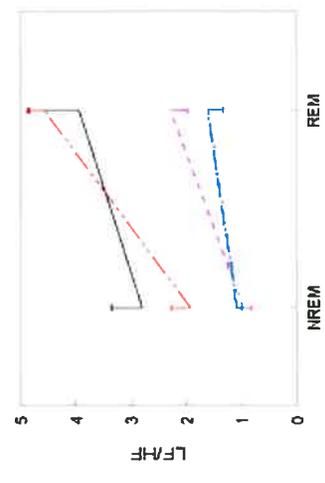


Figure d) HF nu

Effets
 État : $p < 0.00001$
 Sexe : $p = 0.74$
 Âge : $p < 0.0001$
 État*sexe : $p < 0.01$
 État*âge : $p = 0.61$
 État*sexe*âge : $p = 0.77$

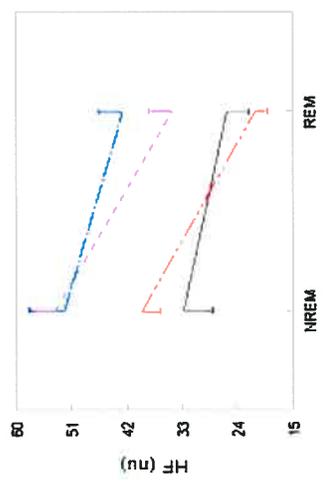


Fig. 3 a) évolution de l'intervalle R-R moyen (ms) entre les stades de sommeil (stade 2 NREM et REM) pour les sujets âgés et jeunes. b) évolution de l'écart type de la variabilité de l'intervalle R-R entre les stades de sommeil pour les deux groupes de sujets c) évolution de l'écart type de la variabilité de l'intervalle R-R entre les stades de sommeil pour les deux groupes de sujets d) évolution de la puissance totale de la variabilité de l'intervalle R-R entre les stades de sommeil pour les 2 groupes de sujets e) variations du ratio LF/HF entre les stades de sommeil pour les 2 groupes de sujets

— M_jeune — F_jeune — M_vieillesse — F_vieillesse

Les barres sont l'erreur standard. Le terme REM est utilisé pour « rapid eye movement » et signifie le sommeil paradoxal.

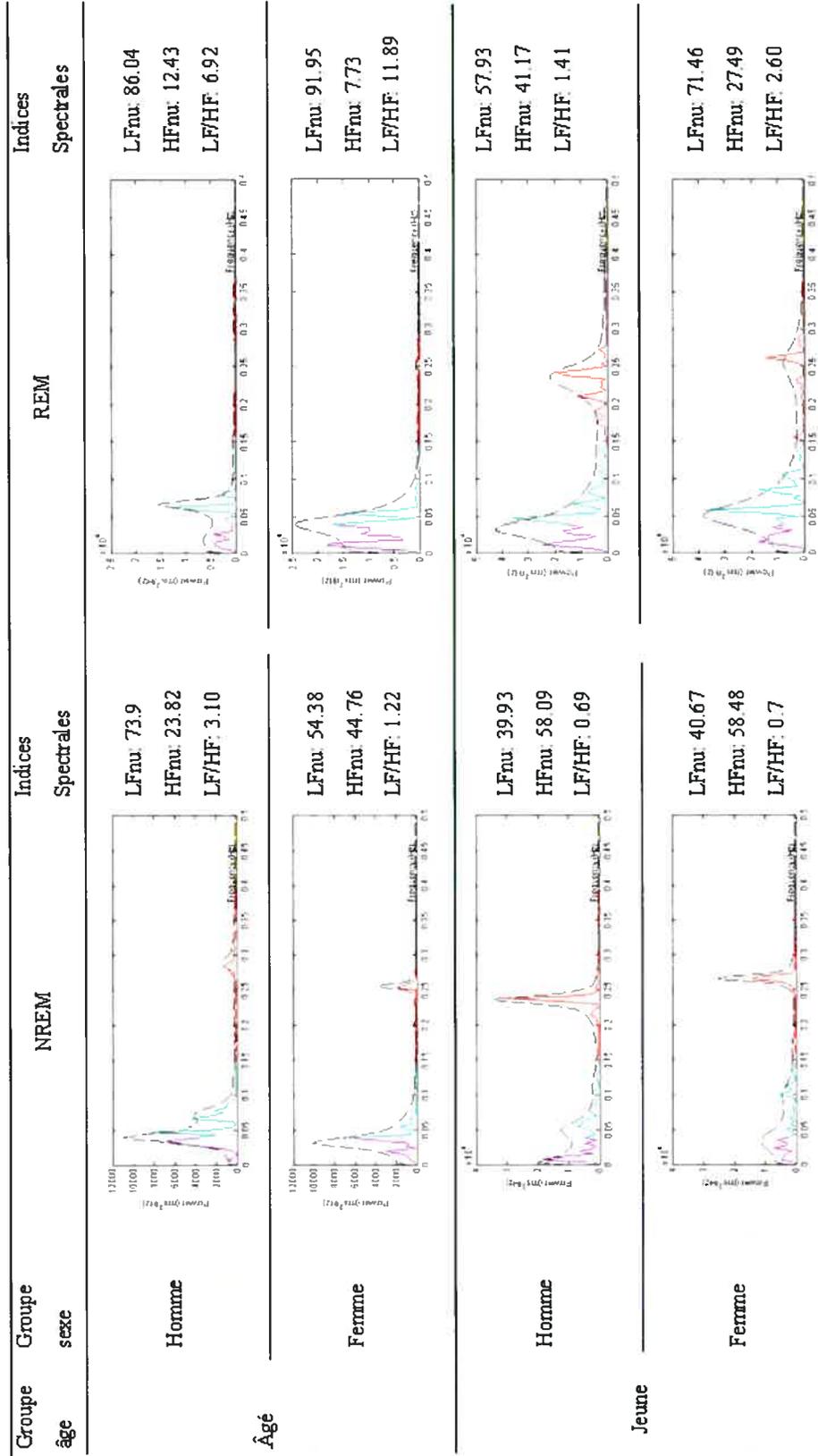


Fig. 4 Représentation des patrons spectraux représentatifs pour un sujet des quatre groupes (âge et sexe) en sommeil pour le stade 2 et le REM. Le tracé de couleur représente la densité spectrale de puissance obtenue par FFT et le tracé noir en ligne pointillée représente la densité spectrale de puissance obtenue par méthode autorégressive (AR). Les valeurs des composantes LF, HF et LF/HF présentées pour chaque cas différents de spectre, sont calculés à partir des résultats de la densité spectrale de puissance obtenue par FFT. À noter que les échelles d'amplitude sont identiques pour les spectres des sujets hommes et femmes d'un même groupe d'âge lors d'un stade de sommeil particulier.

4. Discussion

Les principaux résultats de cette recherche se résument à :

Premièrement, nous avons remarqué, en accord avec de précédentes études,^{16, 17, 30, 32} des modifications de la qualité de sommeil survenant avec l'âge. Notamment, une diminution de l'efficacité du sommeil et de la durée du sommeil profond et une augmentation du sommeil lent léger (stade 1) et des éveils nocturnes.

Deuxièmement, nous avons montré que l'âge s'associe à une réduction significative de la variabilité totale, avec une perte relative de l'activité parasympathique et une hausse de l'activité sympathique au cours du sommeil NREM et REM. De plus, le profil autonome au cours du sommeil, bien que maintenu pour les sujets âgés, montre une augmentation relative des composantes en LF plus accentuée pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes lors du sommeil REM. Ces changements autonomes en sommeil pour les sujets âgés pourraient être reliés aux diverses modifications de l'architecture et de la qualité du sommeil observées avec l'âge.

Troisièmement, nous avons observé une réponse sympathique au REM plus marquée pour les femmes jeunes et âgées, indiquant que le sexe peut influencer la modulation autonome en réponse au changement de stade de sommeil. Cette réponse ne semble pas changer avec l'âge.

4.1. Effets de l'âge sur la HRV en sommeil

Différentes études ont reporté une perte de l'activité parasympathique et une augmentation relative de l'activité sympathique pour des sujets âgés à l'éveil^{12, 24} et pendant le sommeil.^{12,18,32,33,40} Bradenberger, Crasset et Jurysta ont ciblé plus particulièrement les différents stades du sommeil en distinguant les stades NREM et REM.¹⁸ Comme ces auteurs ont déjà observé, nous avons confirmé une chute des composantes HF et une augmentation des composantes LF significatives avec l'âge au cours soit du sommeil NREM que REM, suggérant une tendance pour la dominance

sympathique et une chute prédominante de l'activité parasympathique pour les sujets âgés en sommeil.

Le facteur pouvant causer ces changements du patron autonome au cours du sommeil n'est pas clair. Certains auteurs ont suggéré qu'une différence du patron de la respiration pourrait être un facteur impliqué.^{18, 32} Brandenberger a impliqué la respiration, par le phénomène de la respiration périodique, comme étant un facteur pouvant induire des modifications substantielles à la variabilité de l'intervalle R-R lors du sommeil. Le patron oscillatoire de la respiration périodique est caractérisé par des augmentations et des diminutions subites de la respiration non reliées à des événements d'apnée. Brandenberger et coll, ont démontré que la respiration périodique, qui interrompt souvent le patron respiratoire normal chez les sujets âgés, induirait des modifications substantielles au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R en déclenchant d'importantes oscillations dans les VLF. Au niveau des périodes de respiration normales, Brandenberger a démontré, comme confirmé par notre étude, que les sujets âgés ont une diminution significative de la variabilité totale de l'intervalle R-R et une augmentation relative de l'activité sympathique pour le sommeil en entier. Il est donc important d'étudier également la respiration afin de bien interpréter la variabilité de l'intervalle R-R pour les sujets âgés. Toutefois, nous ne savons pas si une période de respiration périodique peut déclencher des altérations autonomes qui perdurent et pourraient influencer le patron autonome du segment sans respiration périodique. Donc, nous avons décidé de rejeter les sujets pouvant inclure de tels phénomènes respiratoires. Subséquemment, dans notre étude, afin de ne pas avoir de cas de respiration périodique, tous les sujets sélectionnés devaient avoir un index d'apnée-hypoapnée inférieur à 5 événements/heure au cours de la nuit. De plus, tous les segments de l'intervalle R-R choisis pour l'analyse spectrale devaient démontrer un signal simultané de la respiration stable et sans présence de phénomène de respiration périodique ou autres non-stationnarité. Ainsi, l'analyse de la cohérence entre le segment de l'intervalle R-R et celui de la respiration a servi à exclure les segments dont la fréquence de respiration n'était pas exclusivement présente en HF.

Le sommeil NREM n'est pas uniforme et est composé de cycles successifs de stades : 1,2,3,4, et stade 2 précédant le sommeil REM. Selon Brandenberger et col., tous ces stades doivent être considérés lors de l'étude de la variabilité de l'intervalle R-R en sommeil puisque les propriétés autonomes agissent différemment dans les différents stades du cycle du sommeil.³⁴ Cette dernière étude démontrait un ratio LF/HF plus élevé lors du stade 2 situé devant un épisode de REM comparativement au ratio obtenu lors du stade 2 situé devant un épisode de sommeil lent profond, suggérant une non-uniformité de la réponse autonome en stade 2. Pour notre étude, bien que nous n'avons pas fait la distinction entre les deux emplacements possibles du stade 2, soit avant le sommeil lent profond ou avant le sommeil REM, nous avons lors de notre sélection de segments choisi des segments éloignés de tout début de nouveaux stades de sommeil. Malgré cette possible limitation, il est important de noter que nous avons obtenu pour l'étude en stade 2 NREM, des résultats similaires sans grande variation au niveau du ratio LF/HF pour chaque sujet.

4.2. Effets de l'âge sur la HRV lors du changement stade 2 NREM vers le sommeil REM.

Les études portant sur la relation de l'âge et de la variabilité de l'intervalle R-R au cours du sommeil en analysant les changements des patrons spectraux lors du stade NREM et du sommeil REM sont peu nombreuses. Tout comme Jurysta et coll, nous avons démontré que les sujets jeunes et âgés ont des patrons similaires au niveau de tous les indices de la variabilité de l'intervalle R-R au niveau de la réponse autonome lors du changement des stades de sommeil NREM-REM. Toutefois, Jurysta ne semble pas avoir analysé l'effet de l'âge sur la réponse autonome lors du changement d'état de sommeil. Notre étude a démontré un changement de la réponse autonome accentué pour les sujets jeunes au niveau de la réduction de l'intervalle R-R moyen et de l'augmentation de la variabilité de l'intervalle R-R lors du passage du stade 2 NREM vers le REM. Pour les sujets âgés, nous avons démontré un changement de la réponse autonome plus marqué au niveau de l'augmentation du ratio LF/HF lors du passage du stade 2 NREM vers le REM suggérant que les sujets âgés répondent plus favorablement que les sujets jeunes aux stimulations sympathiques présentes lors du sommeil REM. Les résultats de Crasset au

niveau du ratio démontrent pour les sujets jeunes une augmentation du ratio LF/HF lors du passage NREM-REM; toutefois, pour les sujets âgés, contrairement à nos résultats, cette augmentation n'a pas lieu. Cette différence des résultats de Crasset, comparativement aux nôtres peut être dû à des différences au niveau de nos méthodes. Pour représenter le sommeil NREM, nous avons sélectionné des segments qu'en stade 2 NREM tandis que Crasset et coll, ont sélectionné des segments en sommeil NREM sans distinction des 4 stades de sommeil. Également, nous avons sélectionné des segments libres d'événements transitoires comme un micro-éveil, un mouvement de jambe, un événement d'apnée, pouvant influencer grandement la modulation autonome. L'étude de Crasset ne mentionne pas de telle mesure supplémentaire lors de la sélection des segments. Une autre différence importante avec l'étude de Crasset est au niveau de la formation des groupes de sujets. Nous avons formé des groupes équilibrés au niveau du sexe et la plage d'âge de notre groupe âgé s'étendait de 50 à 60 ans. Contrairement à notre étude, Crasset avait un ratio au niveau du sexe de 1 femme pour 3 hommes dans son groupe de sujets âgés et la plage d'âge considérée était plus grande que la nôtre, soit de 41 à 66 ans. Dans notre étude, l'effet d'augmentation observé pour le ratio LF/HF lors du changement en REM est accentué pour les sujets âgés et plus particulièrement chez les femmes âgées. Ainsi, le fait de ne pas avoir sélectionné des groupes équilibrés au niveau du sexe pourrait expliquer les différences entre nos études. À notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir obtenu de tels résultats significatifs au niveau de l'effet de l'âge sur la réponse autonome lors du changement de stade NREM-REM

4.3. Interaction sexe-âge sur la HRV lors du changement stade 2 N-REM vers le sommeil REM.

Une limite des différentes études qui ont exploré la modulation autonome cardiaque au cours de sommeil en relation à l'âge^{18, 32, 33} est le fait de n'avoir pas sélectionné des groupes équilibrés par sexe. L'étude de Jurysta ne comportait que des hommes jeunes et âgés, celle de Crasset incluait deux femmes mais seulement dans son groupe de sujets âgés et celle de Brandenberger incluait deux femmes dans chacun de ces groupes d'âge. Nous avons pour notre part formé des groupes équilibrés au niveau du sexe en incluant 8 femmes

et 8 hommes par groupe d'âge. Cette sélection nous a permis d'étudier les effets du sexe au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R en sommeil et plus particulièrement dans les stades de sommeil NREM et REM.

Au point de vue des différences entre les sexes par rapport aux caractéristiques du sommeil, notre étude a confirmé ce que l'on retrouve dans la littérature à ce sujet. Nous avons démontré comme plusieurs études la suppression du sommeil lent dû à l'âge¹⁶⁻¹⁷ et plus spécifiquement au niveau des hommes âgés.³⁵ Dans notre étude, nous avons confirmé que la suppression du sommeil lent profond causé par l'âge affecte plus particulièrement les hommes âgés, les femmes âgées maintiennent le stade de sommeil profond plus longtemps au cours de leur vie.³¹

Nous avons démontré dans cette étude que les femmes présentent un intervalle R-R moyen toujours plus court, et une variabilité totale plus faible que les hommes en sommeil. Au niveau de l'effet du sexe sur la réponse autonome lors des différents stades de sommeil, nous avons observé en stade 2 NREM pour les femmes, une plus faible composante LF et du ratio LF/HF comparativement aux hommes. Cette baisse suggère une activité vagale plus importante pour la femme que pour l'homme en sommeil stade 2 NREM, comme certaines études avaient démontré pour l'état d'éveil ou pour le sommeil sans différenciation des stades de sommeil.^{11, 22, 23, 36} Nous pouvons postuler que cette différence entre sexes pourrait être un effet des hormones féminines sur la modulation autonome. Pour les sujets âgés, cette réduction des LF peut être attribuée à l'effet des hormones de thérapie.³⁷

Nous avons aussi démontré que les femmes, jeunes et âgées, comparativement aux hommes, ont une réponse sympathique accentuée lors du REM indiquant que le sexe peut influencer la modulation autonome en réponse aux changements de stades de sommeil et que cette réponse ne semble pas changer avec l'âge. À notre connaissance, nous sommes les premiers à obtenir de tels résultats. En effet, nos données sont en contradiction avec les résultats reportées par Elsenbruch et coll.²⁰ Ces auteurs ont démontré une augmentation accentuée du ratio LF/HF pour les hommes comparativement aux femmes lors du REM,

suggérant une réponse sympathique plus importante pour les hommes lors du REM.²⁰

Toutefois ces différences peuvent être dû aux faits que les auteurs n'ont pas tenu compte de l'effet de l'âge lors de la formation des groupes d'hommes et de femmes et qu'ils n'ont pas utilisé le même nombre de sujets dans leur groupe, soit 10 hommes et 14 femmes.

5. Limitations de la présente étude

Comme l'objectif de notre étude était tout d'abord de vérifier l'interaction de l'âge au niveau de la variabilité de l'intervalle R-R pour des sujets sains balancés par sexe, nous avons sélectionné des femmes avec le même profil hormonal. Ainsi, les femmes jeunes étaient toutes sous anovulant et les femmes âgées étaient sous thérapie d'hormones d'œstrogène et de progestérone permettant une certaine régulation et stabilité des hormones pour ces sujets. Une limite possible de notre étude est de ne pas avoir analysé ces femmes à un même moment de leur cycle menstruel. Toutefois, peu d'études ont analysé les différences de la variabilité de l'intervalle R-R à différents moments dans le cycle menstruel. Selon Ribeiro et coll., il n'y aurait pas de différence significative de la variabilité de l'intervalle R-R lors de la période de menstruation et la période folliculaire³⁸ tandis que l'étude précédente de Sato a obtenu des changements entre la période lutéale et folliculaire comme quoi le ratio LF/HF était significativement plus important dans la phase lutéale comparativement à la phase folliculaire suggérant une prédominance sympathique.³⁹ Comme il n'y a pas encore de consensus à ce sujet dans la littérature et pour des raisons de logistiques et d'horaire des chambres du laboratoire du sommeil, nous n'avons pas pris en compte le moment du cycle menstruel pour les femmes. Nous ne pensons pas que cette limitation ait influencé les résultats obtenus tant pour l'interaction de l'âge que du sexe sur la variabilité de l'intervalle R-R en sommeil.

6. Projet futur

Une étude récente par Narkiewicz et coll ont évaluée l'activité sympathique périphérique par technique microneuragraphique.⁴⁰ Ces auteurs ont observé que l'âge est accompagné par une augmentation du trafic nerveux sympathique, et que dans chaque

plage d'âge cette activité est significativement plus élevée chez les femmes.⁴⁰ Bien que l'étude récente de Narkiewicz a démontré que l'augmentation du trafic sympathique observée pour les femmes était aussi indépendante du statut de la ménopause⁴⁰, la modulation autonome cardiaque pourrait être influencée de façon différente par un différent état hormonal (c'est-à-dire au cours de la ménopause avec ou sans hormone --de thérapie). Une prochaine étape de cette étude serait donc d'ajouter à notre étude un groupe de femme sans hormone de thérapie afin d'évaluer les effets physiologique de la ménopause et ses interactions avec l'âge sur les changements de la variabilité de l'intervalle R-R en sommeil.

7. Conclusion

Notre étude démontre que les effets physiologiques de l'âge et du sexe doivent être pris en compte lors d'étude sur la modulation autonome de la variabilité de l'intervalle R-R que se soit à l'éveil ou en sommeil. L'âge et le sexe sont d'importants déterminants de la variabilité de l'intervalle R-R pour les sujets sains et il est primordial de les considérer tous deux lors de la sélection des groupes.

Nous savons que les risques cardiovasculaires augmentent avec l'âge. Toutefois, cette augmentation est plus aiguë pour la femme.^{41, 42} En Amérique du Nord, plus de femmes que d'hommes meurent de maladie cardiovasculaire.⁴² Notre étude a confirmé une prédominance de l'activité sympathique pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes lors du sommeil. Également, nous avons démontré pour la première fois que les femmes jeunes et âgées sont plus sensibles que les hommes aux stimulations sympathiques lors du sommeil REM. Ainsi, à partir de ces deux conclusions, il est possible d'avancer la même hypothèse que Mancina et coll.,⁷ que le sommeil paradoxal REM, qui est relié à une prédominance de l'activité sympathique, plus particulièrement pour les femmes, et qui augmente d'intensité au cours de la nuit, pourrait être un élément déclencheur, plus particulièrement pour les femmes âgées, de maladies et malaises cardiovasculaires.⁴³

Reconnaissance

Nous tenons à remercier Gaétan Poirier pour son implication au niveau de l'extraction des données. Au cours de ce travail, Maud Richard a bénéficiée d'une bourse de la Faculté des Études Supérieures accordée aux Programmes de génie biomédical de l'Université de Montréal et une bourse de la Fondation JA de Sève du Centre de Recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

Liste de Référence

- (1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Colton T, Kannel WB. Epidemiology of stroke. *Adv Neurol* 1977;16:5-19.
- (2) Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995 April 1;91(7):1918-22.
- (3) Malliani A. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *News Physiol Sci* 1999 June;14:111-7.
- (4) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 August;84(2):482-92.
- (5) Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93[5], 1043-1065. 3-1-1996.
- (6) Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990 February;81(2):537-47.
- (7) Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med* 1993 February 4;328(5):347-9.
- (8) Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 May;102(5):390-6.
- (9) Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003 December;95(6):2591-7.

- (10) O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986 April;55(4):348-54.
- (11) Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999 December;277(6 Pt 2):H2233-H2239.
- (12) Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1997 July;35(1):35-42.
- (13) Fluckiger L, Boivin JM, Quilliot D, Jeandel C, Zannad F. Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999 May;54(5):B219-B224.
- (14) Piccirillo G, Bucca C, Bauco C et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol* 1998 January 5;63(1):53-61.
- (15) Korkushko OV, Shatilo VB, Plachinda Y, Shatilo TV. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1991 March;32(3):191-8.
- (16) Dijk DJ, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH. All night spectral analysis of EEG sleep in young adult and middle-aged male subjects. *Neurobiol Aging* 1989 November;10(6):677-82.
- (17) Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbely AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996 November 4;738(2):205-12.
- (18) Brandenberger G, Viola AU, Ehrhart J et al. Age-related changes in cardiac autonomic control during sleep. *J Sleep Res* 2003 September;12(3):173-80.

- (19) Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002 February 15;53(3):678-87.
- (20) Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999 December 15;22(8):1067-71.
- (21) Lanfranchi PA, Gosselin N, Kara T et al. Menopause, hormone replacement and RR and QT modulation during sleep. *Sleep Med* 2005 November;6(6):561-6.
- (22) Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M et al. Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *Am J Physiol* 1996 July;271(1 Pt 2):H303-H310.
- (23) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol* 1994 December;24(7):1700-7.
- (24) Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997 July;160(3):235-41.
- (25) Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. 1968. UCLA Brain Information Service, Brain Research Institute, Los Angeles, CA.
- (26) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992 April;15(2):173-84.
- (27) Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. To understand blood pressure and heart rate variability. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 May;22(5):425-52.

- (28) Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004 September 4;134(35-36):514-22.
- (29) van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993 March 15;118(6):436-47.
- (30) Ehlers CL, Kupfer DJ. Effects of age on delta and REM sleep parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989 February;72(2):118-25.
- (31) Carskadon M, Dement W. Normal Human Sleep: An Overview. In: WB Saunders Co., editor. *In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine.* 3rd Edition ed. Philadelphia, Pa: 2000. p. 15-25.
- (32) Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de BP. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation* 2001 January 2;103(1):84-8.
- (33) Jurysta F, van de BP, Lanquart JP et al. Progressive aging does not alter the interaction between autonomic cardiac activity and delta EEG power. *Clin Neurophysiol* 2005 April;116(4):871-7.
- (34) Brandenberger G, Ehrhart J, Piquard F, Simon C. Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep. *Clin Neurophysiol* 2001 June;112(6):992-6.
- (35) Reynolds CF, III, Kupfer DJ, Taska LS, Hoch CC, Sewitch DE, Spiker DG. Sleep of healthy seniors: a revisit. *Sleep* 1985;8(1):20-9.
- (36) Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de WF. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998 September;19(9):1334-41.

- (37) Wyss JM, Carlson SH. Effects of hormone replacement therapy on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2003 June;5(3):241-6.
- (38) Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescencio JC et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res* 2001 July;34(7):871-7.
- (39) Sato N, Miyake S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995 July;57(4):331-5.
- (40) Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005 April;45(4):522-5.
- (41) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 March;25(3):305-13.
- (42) Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997 October 7;96(7):2468-82.
- (43) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993 February 4;328(5):303-7.

4.2 Étude clinique 2

Effets de l'âge sur le SNA cardiovasculaire en sommeil lors de la réponse à un microéveil (projet pilote)

Cette étude est une démonstration présentant de nouvelles possibilités de recherche au niveau du SNA en sommeil par de nouvelles approches d'analyse spectrale temps-fréquence en utilisant le logiciel HolSpec 2004.

Afin de réaliser ce projet-pilote, la fonctionnalité d'analyse temps-fréquence par Wigner-Ville a été ajoutée dans le logiciel HolSpec 2004. Le menu « Time-Frequency » permet à l'utilisateur de choisir le début de l'événement transitoire, le temps des fenêtres d'analyse avant et après l'événement à analyser, le type de graphique à afficher et le choix des divisions des bandes de fréquence.

4.2.1 Introduction du sujet

Comme démontré dans la littérature et par le premier projet clinique, l'âge est associé à des changements complexes et diversifiés de la structure et de la fonction cardiovasculaire. Chez les sujets âgés, un de ces changements consisterait en une réponse atténuée en fréquence cardiaque aux stimuli sympathiques, comme le microéveil (ME). L'ASDA⁵² a défini le ME comme étant un décalage brusque dans les fréquences de l'EEG (fréquence > 16 Hz). Ce changement doit être d'une durée entre 3 secondes et 10 secondes pour être marqué.⁵² Les sujets ne sont pas conscients lorsqu'un ME se présente lors du sommeil, mais la présence accentuée de ME lors du sommeil peut être la cause de somnolence diurne excessive.⁵³ Un ME provoque une tachycardie suivie d'une bradycardie⁵⁴ tel qu'illustré à la Figure 4.1 .

Dans la littérature, deux études ont démontré que les changements de la FC associés au microéveil débuteraient avant le début du ME suggérant que les changements observés

de la FC ne soient pas une réponse autonome au ME mais plutôt un événement primaire qui pourrait intervenir dans le déclenchement du ME.^{53,54} Récemment, Nadia Gosselin et coll., au centre d'études du sommeil et des rythmes biologiques de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, ont également démontré que la tachycardie associée au ME débutait avant le début du ME au niveau de l'activité corticale et que ces changements au niveau de la FC (tachycardie et bradycardie) duraient pour environ 20 intervalles R-R. En plus, ils ont remarqué que la tachycardie débutait plus tôt chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés. Finalement, ils ont démontré pour des sujets sains, une réduction de l'amplitude des changements de la FC associés au ME en relation avec le vieillissement.⁵⁵

À notre connaissance, seulement une autre étude, celle de Blasi et coll., ont quantifié par analyse spectrale temps-fréquence, les changements dynamiques de la variabilité cardiovasculaire associés aux microéveils en sommeil. À noter que pour cette étude, les événements transitoires ont été provoqués artificiellement par un bref stimulus acoustique (1kHz de fréquence et d'une durée de 0,5 seconde). Blasi et coll. ont démontré que le ME était accompagné d'une augmentation des composantes LF de la variabilité cardiovasculaire comparativement à la ligne de base évaluée au repos avant la stimulation. Ils ont également remarqué que les paramètres spectraux demeurent élevés comparés à la ligne de base pour environ 40 secondes suite à l'application de la stimulation acoustique.⁵¹

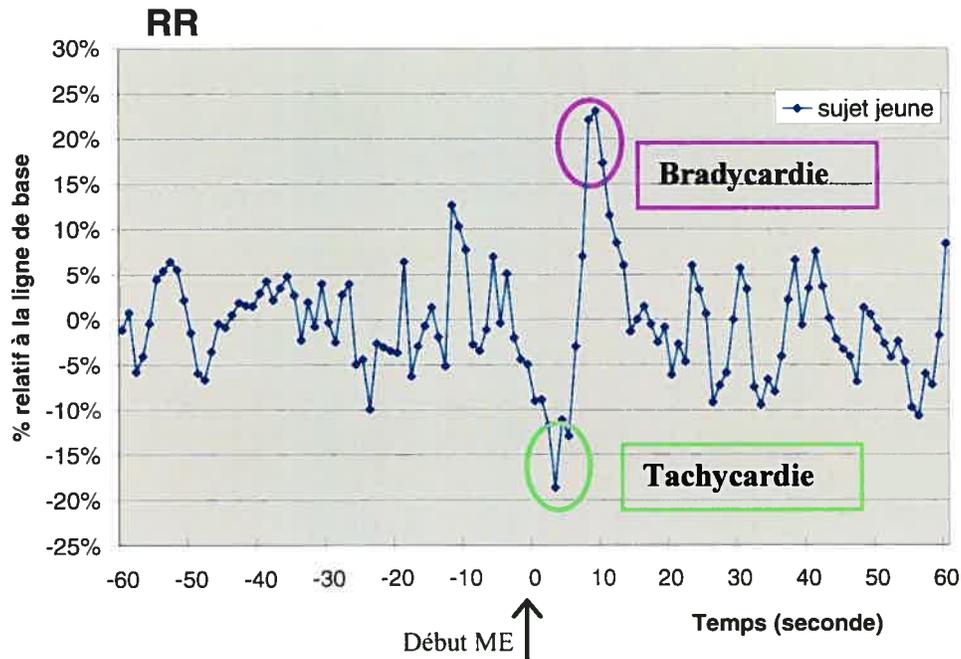


Figure 4.1 Réponse cardiaque de l'intervalle R-R lors d'un ME (début au temps 0 indiqué par la flèche). La réponse cardiaque obtenue est une tachycardie suivie d'une bradycardie et le retour par la suite à la ligne de base.

Les objectifs de ce projet sont premièrement d'élucider les mécanismes physiologiques des variations du rythme cardiaque autour d'un microéveil et par la suite de découvrir si ces changements sont différents par rapport à l'âge.

4.2.2 Méthode

4.2.2.1 Sélection des sujets

À partir de la population du projet clinique 1, nous avons sélectionné 6 sujets dans le groupe jeune et 6 sujets dans le groupe âgé (chacun incluant 3 femmes et 3 hommes). Nous avons dû réduire le nombre de sujets pour cette étude, comparativement au premier projet clinique, puisque qu'il nous a été impossible d'obtenir au moins 2 à 3 segments incluant un microéveil pour tous les sujets, tant pour des sujets jeunes que pour des sujets âgés, femmes ou hommes. Cette limitation était soit relié au manque de microéveil durant

le sommeil en stade 2 NREM ou au mauvais positionnement des microéveils lors du sommeil (en association à d'autres événements transitoires).

4.2.2.2 Choix des segments à analyser

L'analyse spectrale temps-fréquence par distribution Pseudo-Wigner-Ville lissée (SPWV) a été effectuée sur des segments du tachogramme sélectionnés lors du stade 2 NREM au cours du sommeil. Pour l'instant, le choix des segments s'est restreint à un total de 2 ou 3 segments pour chaque sujet. La particularité des segments choisis est la présence d'un événement transitoire, le microéveil, au milieu de ces segments sans association à d'autres événements transitoires comme un épisode d'apnée ou un mouvement de jambes. Pour tous ces segments, il était important que la section avant et après le commencement du microéveil soit très stable et libre d'artéfact, d'arythmie et de mouvement de jambes. Les microéveils étudiés devaient être approximativement de même durée, ici, autour de 5 ± 1 secondes, pour être en mesure de comparer les analyses des segments sans que la durée du microéveil biaise les résultats et amène des différences au niveau des paramètres étudiés. Le temps de la section avant et après l'événement transitoire devait durer entre 60 et 80 secondes. Ce temps était primordial pour obtenir une ligne de base avant le microéveil servant à évaluer les changements relatifs à la ligne de base lors de l'événement transitoire.

4.2.2.3 Paramètres spectraux étudiés

Pour chaque analyse spectrale temps-fréquence, les puissances pour les composantes fréquentielles VLF, LF et HF ont été calculées pour chaque seconde, par intégration de la densité spectrale de puissance dans les bandes respectives à chaque instant. Les valeurs absolues et normalisées des puissances spectrales ont été considérées, c'est-à-dire, VLF, LF, HF, le ratio LF/HF et la puissance totale (PT). La normalisation se fait sans prendre en considération le poids des VLF comme présentée pour le premier projet.

4.2.2.4 Mesures sur la distribution temps-fréquence

En plus d'étudier les composantes spectrales des différentes bandes de fréquence, nous avons procédé à trois mesures supplémentaires sur la distribution spectrale temps-fréquence.

1. Amplitude maximale des différentes bandes de fréquences
2. Temps d'activation de l'amplitude maximale
3. Temps requis pour le retour à la ligne de base

Pour chaque segment étudié, l'amplitude maximale relative à la ligne de base au niveau des composantes VLF, LF et HF, le temps correspondant à ces maximums et le temps requis pour le retour des puissances à la ligne de base ont été enregistrés comme illustré à Figure 4.2. La ligne de base est une moyenne d'une section stable avant le début du ME servant de valeur de référence afin d'analyser le pourcentage de variation lors des changements associés au ME. La ligne de base a été sélectionnée suivant des règles précises. Le segment à moyenner devait se situer à au moins 15-20 secondes du début du signal et du début du ME puisque la méthode d'analyse temps-fréquence SPWV se stabilise après environ 15 secondes. À noter que bien que nous ayons recueillis ces résultats pour les 3 bandes de fréquences importantes, l'emphase de cette démonstration (à ce stade-ci du développement) se situe principalement au niveau des composantes LF et HF puisqu'ils sont des marqueurs quantitatifs de la modulation sympathique et parasympathique respectivement.

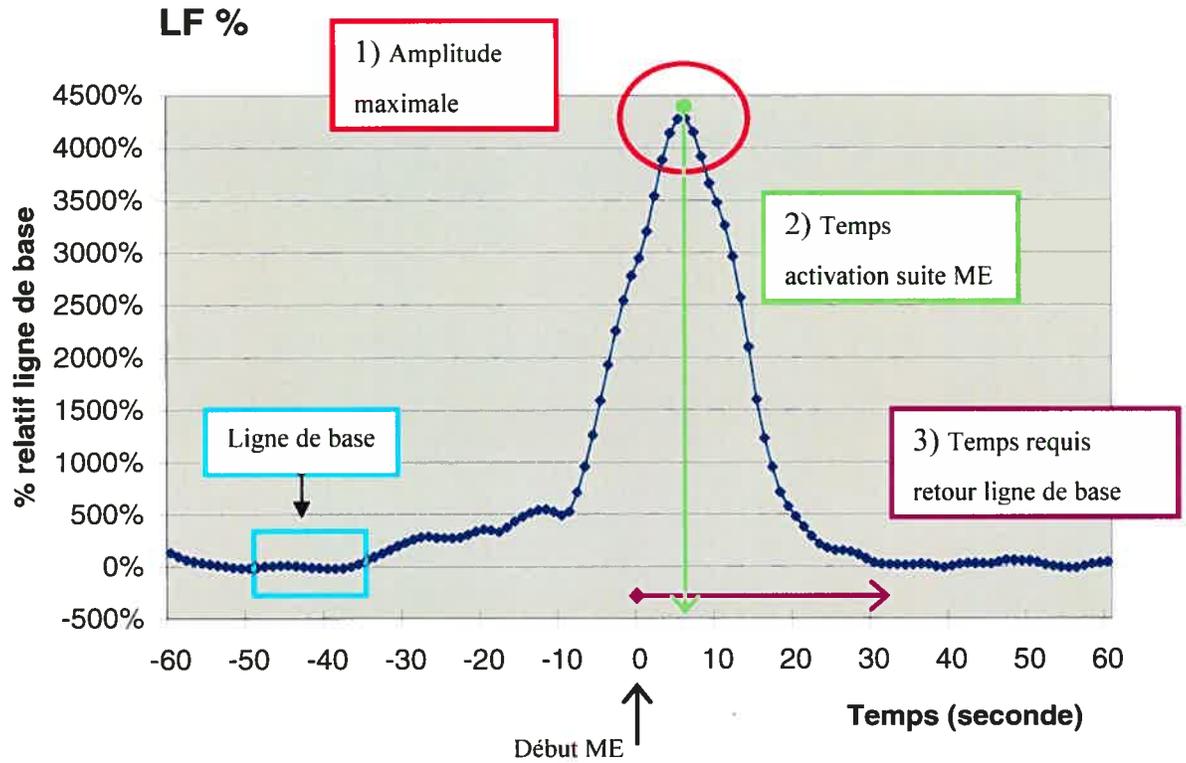


Figure 4.2 Paramètres étudiés suite à l'analyse temps-fréquence SPWV pour la composante LF. 1) Amplitude maximale observée dans les différentes bandes de fréquences étudiées et plus particulièrement au niveau des LF. 2) Temps de cet amplitude maximal 3) Temps requis, à partir du temps zéro (début du ME), pour le retour à la ligne de base pour les puissances des bandes de fréquences.

4.2.2.5 Analyse statistique

Pour l'instant, des tests de t-Student non paires pour des groupes indépendants ont été réalisés dans le but d'évaluer la relation d'âge dans les différences au niveau des paramètres de la FC associés au ME (tachycardie, bradycardie) et les paramètres spectraux et leurs variations relatives à la ligne de base suite au ME. Pour ces tests statistiques, les différences ont été considérées significatives lorsque $p \leq 0,05$.

4.2.3 Résultats

La Table 4.1 présente les résultats des tests de T-student obtenus afin de comparer les variables autonomes associées à un ME pour un groupe jeune et un groupe âgé. En

référence à cette table, et comme démontré dans le projet clinique 1, nous avons obtenu au niveau de la ligne de base (utilisée pour calculer les changements relatifs), que les sujets âgés ont une variabilité totale réduite ($p < 0,05$) comparativement aux sujets jeunes qui est reflétée par une diminution marquée des composantes de puissances LF ($p < 0,05$) et HF ($p < 0,01$). Bien que le groupe de sujets âgés montre un R-R moyen réduit et un ratio LF/HF plus élevé comparativement au groupe de sujets jeunes, ces différences ne sont pas significatives.

Au niveau de la réponse maximale, des variables autonomes, relative à la ligne de base, nos résultats pour la réponse en tachycardie et bradycardie sont similaires avec les résultats de l'étude de Gosselin et coll. Nous avons montré une différence presque significative au niveau de l'amplitude de la réponse cardiaque en tachycardie et bradycardie associée au ME. Les sujets âgés présentent un patron réduit au niveau de l'amplitude des changements cardiaques associés au ME comparativement aux sujets jeunes. À noter que ces changements cardiaques se produisent tardivement pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. La Figure 4.3 présente un exemple représentatif illustrant les changements de la FC pour un sujet jeune et âgé. Pour les variables spectrales, les sujets âgés montrent une diminution importante qui est toutefois non significative des composantes relatives LF et une diminution significative des composantes relatives HF ($p < 0,05$). Comme pour les changements de la FC, la composante maximale des LF est décalée dans le temps pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Les sujets âgés montrent un ratio LF/HF élevés comparativement aux jeunes suggérant une prédominance de l'activité sympathique sur une faible activité parasympathique, toutefois, cette différence n'est pas significative. La Figure 4.4 illustre le patron représentatif des changements au niveau des composantes LF où il est possible de remarquer la diminution de l'amplitude maximale LF et le décalage temporel de ce changement chez les sujets âgés. Également, cette figure illustre un retour à la ligne de base plus rapide pour les sujets âgés que pour les sujets jeunes. Ainsi, 30 secondes après le début du ME, le sujet âgé montre un patron autonome de retour à la ligne de base pour toutes les variables autonomes étudiées (voir Table 4.1) comparativement aux sujets jeunes dont l'activation persiste.

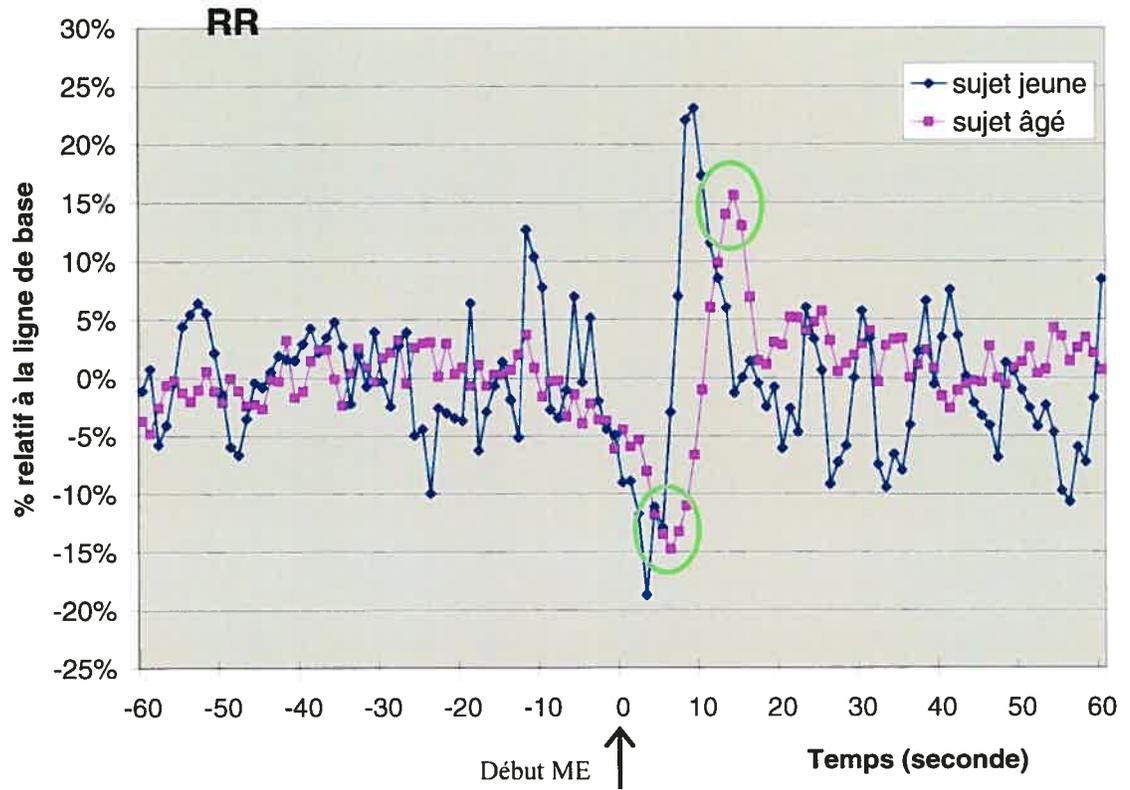


Figure 4.3 Représentation de la réponse cardiaque associée à un ME (début au temps 0 indiqué par la flèche) pour un sujet homme, jeune et âgé, tous deux représentatifs de leur groupe d'âge. Les changements cardiaques obtenus pour le sujet âgé sont réduits comparativement au sujet jeune et ces changements se font tardivement pour le sujet âgé.

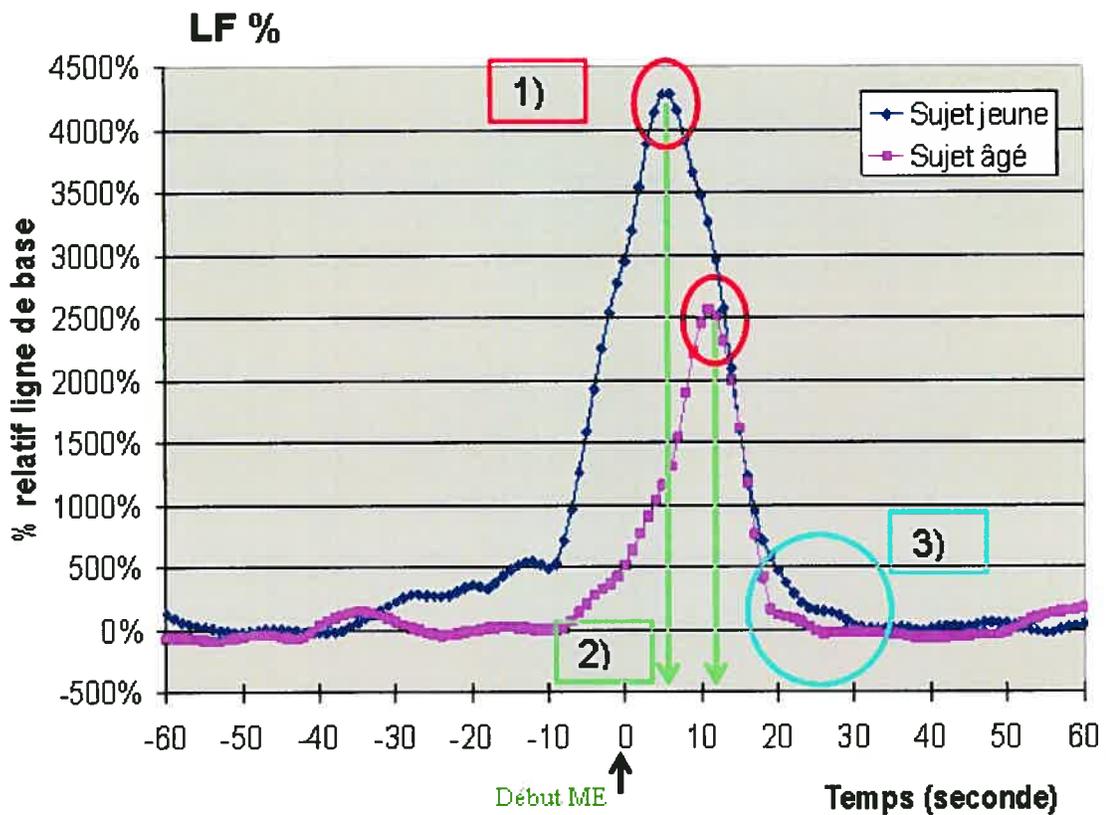


Figure 4.4 Représentation des changements LF, relatifs à la ligne de base, associés à un ME (début au temps 0 indiqué par la flèche) pour un sujet homme, jeune et âgé, tous deux représentatifs de leur groupe d'âge (mêmes sujets que pour la Figure 4.3). 1) L'amplitude maximale LF pour un sujet âgé est réduite comparativement au sujet jeune et 2) ce niveau maximal est atteint plus tardivement pour le sujet âgé. 3) Les sujets âgés montrent un retour plus rapide à la ligne de base que le sujet jeune.

Table 4.1 Variables autonomes associées à un ME pour les groupes jeune et âgé. La ligne de base utilisée pour les calculs, la réponse autonome maximale associée au ME et la réponse autonome 30 secondes après le ME (% relatif à la ligne de base). (moyenne \pm écart type)

Variables		Groupe jeune	Groupe âgé	p
		n = 6 (3 ♀ et 3 ♂)	n = 6 (3 ♀ et 3 ♂)	
Ligne de base	RR moyen (ms)	1042,50 \pm 185,9	953,30 \pm 108,05	NS
	LF abs (ms ²)	732,16 \pm 469	279,65 \pm 193,07	p<0,05
	HF abs (ms ²)	1315,32 \pm 745,22	308,22 \pm 221,65	p<0,01
	LF/HF	0,81 \pm 0,55	1,14 \pm 0,44	NS
	PT abs (ms ²)	2898,86 \pm 1355,7	1163,72 \pm 566,99	p<0,05
Réponse maximale associée ME (% relatif à la ligne de base)	RR moyen % (tachycardie)	-25,67 \pm 10,45	-17,54 \pm 4,17	NS p=0,1
	RR moyen % (bradycardie)	20,40 \pm 8,32	11,91 \pm 6,83	NS p=0,08
	LF abs %	4020,43 \pm 2468,12	2536,65 \pm 1232,49	NS
	HF abs %	400,63 \pm 294,50	67,14 \pm 166,344	p<0,05
	LF/HF %	989,99 \pm 616,12	3377,46 \pm 3289,30	NS
30 sec après ME (% relatif à la ligne de base)	PT abs %	1642,90 \pm 1019	1597,04 \pm 496,50	NS
	Temps (sec) pour max LF	5,50 \pm 1,26	7,50 \pm 1,62	p<0,05
	RR moyen %	2,85 \pm 2,06	0,02 \pm 0,02	p<0,01
	LF abs %	44,91 \pm 58,20	1,41 \pm 2,22	NS p=0,09
	HF abs %	45,94 \pm 80,31	0,93 \pm 0,85	NS
	LF/HF%	14,54 \pm 62,26	0,82 \pm 2,029	NS
	PT abs %	62,95 \pm 54,19	1,25 \pm 1,29	p<0,05

ME = microéveil, NS = non significatif

4.2.4 Discussion

Les résultats de cette démonstration concordent avec les précédentes études à ce sujet.^{53, 53-55, 55} Ainsi, le vieillissement cause une diminution des changements autonomes cardiovasculaires en association à un ME qui est un événement sympathique transitoire. Cette diminution est marquée au niveau des changements de la FC pour les sujets âgés et ces changements apparaissent plus tardivement pour les sujets âgés. À ma connaissance, nous sommes les premiers à avoir exploré les effets de l'âge au niveau des changements autonomes cardiovasculaires en sommeil par analyse spectrale temps-fréquence. Nous avons démontré pour faire suite à la diminution des changements de la FC associés au ME, une diminution au niveau de l'amplitude relative de la réponse en LF et en HF (significative) pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Également, cette étude a montré que les sujets âgés ont une réponse en LF plus tardive que les sujets jeunes lors d'un ME en sommeil stade 2 NREM. Ainsi, le vieillissement cause une réponse atténuée du SNA aux stimuli sympathiques transitoires.

À noter que ce projet n'est pas terminé et nécessite encore certains développements tant au niveau méthodologique qu'au niveau des analyses.

4.2.5 Projets futurs et Conclusion

Il serait nécessaire d'ajouter des sujets pour tous les groupes pour avoir au moins 6 à 8 sujets par groupe pour que ce projet ait plus de poids statistiquement. En plus d'étudier les effets de l'âge sur les mécanismes autonomes cardiovasculaires lors d'une stimulation sympathique transitoire, il serait intéressant d'étudier, tout comme le premier projet clinique et puisque nous avons la possibilité de bien balancer nos groupes par sexe et âge, les effets du sexe et l'interaction de l'âge et du sexe sur les changements autonomes cardiaques en association à un ME.

Comme démonstration, ce projet cible que le stade de sommeil NREM (plus particulièrement le stade 2), alors, une option intéressante à explorer serait l'étude des patrons autonomes cardiovasculaires autour d'un ME en sommeil NREM et en REM afin d'observer les différences ou similitudes, en rajoutant également les effets de l'âge et du sexe. Comme observé par Bonnet, Sforza et Gosselin, l'augmentation de la FC observée lors de la présence d'un ME débute avant le début du ME détectée sur l'EEG.⁵³⁻⁵⁵ Il serait intéressant d'étudier plus en détails cette hypothèse par analyse spectrale temps-fréquence. À noter que pour élaborer ce projet futur, il faudra régler auparavant la limitation observée au niveau de la détection rapide de changements brusques pour la distribution SPWV. Si suite aux essais, la distribution WV ne permet pas cette détection, il serait possible de réaliser ce projet en utilisant la méthode autorégressive par algorithme des moindres carrés récursifs qui permet de bien traquer les changements brusques au niveau des LF.

La réduction de l'amplitude des changements des composantes LF et HF et le retard des changements des composantes LF associés à un ME, observés chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes suggèrent un déclin des fonctions parasympathiques et donc un plus grand risque de déclenchements de maladies cardiovasculaires avec le vieillissement. Dans un tout autre ordre d'idée, il est important de réaliser que cette étude, par ses techniques et ses analyses, pourrait servir de gabarit pour plusieurs projets explorant d'autres événements sympathiques transitoires en sommeil, comme l'étude au niveau des mouvements de jambes et des événements respiratoires comme l'apnée ou finalement tout autre événement (ou même substance) apportant des changements, évolutifs ou brusques, sur le SNA cardiovasculaire. Ce projet laisse entrevoir d'immenses possibilités pour la recherche cardiovasculaire en sommeil.

Conclusion générale

Ce projet a permis de réaliser des progrès tant au stade du développement en traitement de signal qu'au niveau de l'avancement de la recherche en sommeil-cardiovasculaire. L'amélioration et le perfectionnement de l'outil HolSpec 2004 pour ce projet, ont rendu cette interface plus simple d'utilisation tout en étant un outil très rigoureux. La possibilité de visualiser plusieurs séries chronologiques simultanément, de faire référence aux données brutes lorsque nécessaire et d'évaluer la cohérence entre les signaux sont un plus lors de l'utilisation d'HolSpec 2004. L'étude de la variabilité R-R est un sujet exploré à l'échelle planétaire, cette popularité permet la comparaison de l'interface HolSpec 2004 avec d'autres outils offrant des méthodes similaires. Récemment, le logiciel de Niskanen et coll.,⁵⁶ analysant la HRV et dont la méthode d'utilisation a été publiée dans la revue « Computer Methods and Programs in Biomedecine », était offert gratuitement sur leur site internet. Comparativement à cette interface, HolSpec 2004 se démarque par la quantité de différentes techniques d'analyse spectrale offertes, par la simplicité de l'utilisation, par la possibilité d'étudier la HRV en sommeil et par la grande liberté de contrôle de l'utilisateur. HolSpec 2004 permet à l'utilisateur une grande quantité de choix de paramètres et de méthodes d'analyses spectrales ce qui permet une plus grande plage d'alternative lors des analyses. Bien qu'HolSpec 2004 offre un support d'aide (manuel d'utilisation), il est tout de même important que l'utilisateur ait des connaissances techniques en traitement du signal puisque HolSpec 2004 permet une plus grande flexibilité dans le choix des méthodes et paramètres. Au niveau du traitement des résultats, HolSpec 2004 permet l'enregistrement des résultats sous forme de textes et de figures. HolSpec 2004 offre un bon compromis entre flexibilité et sécurité, il permet une utilisation souple tout en gardant certaines limites fixes afin de s'assurer un bon fonctionnement des calculs. La variabilité de l'intervalle R-R est un sujet qui est continuellement exploré pour en apprendre davantage sur la modulation autonome. Ainsi, en plus d'être un outil d'importance pour la recherche cardiovasculaire, HolSpec 2004 permet maintenant de jumeler le domaine de recherche du sommeil en affichant les stades de sommeil et les événements transitoires lors de la nuit. Le sommeil est divisé en deux états de vigilance, le sommeil NREM et le sommeil REM, qui sont distincts au point de vue de leur patron d'activation cérébrale et cardiaque. L'étude du sommeil, et plus précisément des différents

stades de sommeil, peut maintenant être effectué par HolSpec 2004, ce qui laisse entrevoir plusieurs possibilités d'études tant pour caractériser davantage ces stades que pour étudier l'effet d'un médicament, d'une pathologie sur ces états de vigilance. Bref, l'évolution marquée des caractéristiques d'HolSpec 2004 le rend maintenant plus accessible à de multitudes de projets de recherche. L'application de cet outil à deux projets cliniques a été bénéfique en égard aux nouvelles connaissances obtenues en recherche sommeil-cardiovasculaire sur la modulation du système nerveux autonome. Le premier projet clinique sur l'étude des effets de l'âge et du sexe sur la modulation autonome en sommeil quantifiée par analyse spectrale a révélé l'importance de bien balancer les sujets selon l'âge et le sexe lors d'étude sur le SNA en sommeil. Au niveau de l'âge, cette étude a permis de soutenir plusieurs connaissances déjà établies dans la littérature et de mettre en évidence de nouvelles informations pertinentes sur les effets de l'âge en relation à la modulation autonome en sommeil. Notamment, nous avons démontré que l'âge s'associe à une réduction significative de la variabilité totale, avec une perte relative de l'activité parasympathique et une hausse de l'activité sympathique au cours du sommeil NREM et REM. De plus, le profil autonome au cours du sommeil, bien que maintenu pour les sujets âgés, montre une augmentation relative des composantes en LF plus accentuée pour les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes lors du sommeil REM. Ces changements autonomes en sommeil pour les sujets âgés pourraient être reliés aux diverses modifications de l'architecture et de la qualité du sommeil observées avec l'âge. Pour ce qui est du facteur du sexe et de l'interaction du sexe et de l'âge sur la modulation autonome, les résultats du projet ont révélé que les femmes jeunes et âgées ont une réponse sympathique en REM accentuée comparativement aux hommes et qu'il n'y a pas d'interaction de l'âge et du sexe, donc cette accentuation ne varie pas avec l'âge. Les nouvelles connaissances de la modulation autonome en sommeil obtenues par cette étude suggèrent que les femmes âgées pourraient être plus exposées à développer des événements cardiovasculaires en sommeil REM. Pour ce projet, la prochaine étape à effectuer est de refaire ce protocole pour des femmes sans thérapie d'hormone de remplacement afin de confirmer cette hypothèse chez les femmes âgées. L'application d'HolSpec 2004 au

deuxième projet portant sur l'étude des effets de l'âge sur les changements autonomes cardiovasculaires associés à un microéveil, a permis de renforcer le fait que le vieillissement cause une réponse atténuée du SNA aux stimuli sympathiques transitoires. Cette étude a révélé qu'en plus d'être atténuée, la réponse cardiaque des sujets âgés associée à un ME se fait plus tardivement. Ce projet, bien qu'en stade de démonstration promet une foule de projets connexes comme l'étude des effets du sexe, l'étude de plusieurs autres stimuli sympathiques transitoires (mouvement de jambes, événement respiratoire), la comparaison des réponses autonomes cardiovasculaires associées à un événement transitoire dans différents stades de sommeil. En fait, ce projet pilote peut devenir un modèle pour plusieurs projets où l'objectif serait de détecter des changements autonomes dans le temps. Il est vrai par contre que la méthode d'analyse spectrale de distribution Pseudo-Wigner-Ville lissée devra être améliorée afin de permettre la détection des changements brusques au niveau de toutes les fréquences étudiées. Au niveau des analyses temps-fréquence haute résolution, il serait intéressant d'envisager l'ajout de nouvelles fonctionnalités comme les méthodes d'ondelettes et autorégressive en vue d'augmenter les possibilités de projets de recherche et les capacités d'HolSpec 2004.

Finalement, puisque HolSpec 2004 permet l'analyse sur plusieurs signaux à la fois, il serait intéressant d'utiliser HolSpec 2004 pour étudier les variations de la pression artérielle (pression systolique et diastolique). Ainsi, l'ajout de l'étude de la pression artérielle pour les deux projets cliniques pourrait être d'une grande utilité et fournir des connaissances supplémentaires sur les effets de l'âge et du sexe sur le contrôle cardiovasculaire en sommeil. Ces deux projets ont été réalisés afin d'obtenir une base de connaissances sur des sujets sains. Une prochaine étape pourrait être de recommencer ces projets en gardant la même méthodologie mais en utilisant non plus sur des sujets sains mais des sujets pathologiques. Nous serions en mesure de caractériser davantage les effets de l'âge et du sexe sur la modulation cardiovasculaire autonome en sommeil chez par exemples des sujets souffrant d'hypertension, de diabète ou suite à un infarctus. HolSpec 2004 est un outil pouvant évoluer et se perfectionner afin de participer à la progression de la recherche en sommeil-cardiovasculaire.

Bibliographie

- (1) Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A et al. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003 January;87(1):9-28.
- (2) Cermakian Nicolas. Cours d'introduction aux rythmes biologiques et horloges circadiennes Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal; 2002.
- (3) Guyton Arthur C. Rhythmic Excitation of the Heart. In: Saunders, editor. *Textbook of medical physiology*. 8e Edition ed. Philadelphia: 1991. p. 111-7.
- (4) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 August;84(2):482-92.
- (5) Bigger JT, Jr., Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 February 1;61(4):208-15.
- (6) Rothschild M, Rothschild A, Pfeifer M. Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988 September 15;62(9):637-9.
- (7) Sopher SM, Smith ML, Eckberg DL, Fritsch JM, bner-Dunlap ME. Autonomic pathophysiology in heart failure: carotid baroreceptor-cardiac reflexes. *Am J Physiol* 1990 September;259(3 Pt 2):H689-H696.
- (8) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 March 1;93(5):1043-65.
- (9) Novak V, Saul JP, Eckberg DL. Task Force report on heart rate variability. *Circulation* 1997 August 5;96(3):1056-7.
- (10) Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. To understand blood pressure and heart rate variability. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 May;22(5):425-52.
- (11) Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004 September 4;134(35-36):514-22.
- (12) Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993 March 15;118(6):436-47.

- (13) 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 July 10;213(4504):220-2.
- (14) Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature* 1971 October 1;233(5318):339-41.
- (15) Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973 January;16(1):17-32.
- (16) Baselli G, Cerutti S, Civardi S et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Comput Biomed Res* 1986 December;19(6):520-34.
- (17) Parati G, Saul JP, di RM, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995 June;25(6):1276-86.
- (18) Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 1993;21(3):245-311.
- (19) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994 October;90(4):1826-31.
- (20) Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990 April;258(4 Pt 2):H967-H976.
- (21) Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989 November 1;14(5):1139-48.
- (22) Novak V, Novak P, de CJ, LeBlanc AR, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993 February;74(2):617-26.
- (23) Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math of Comput* 1965 April;19(297):301.

- (24) Baselli G, Cerutti S, Civardi F, Lombardi F, Malliani A, Pagani M. Methodological aspects for studying the relations between heart rate and blood pressure variability signals. *In Neural Mechanisms and Cardiovascular Disease (Lown, B., Malliani, A. and Prosdocimi, M., eds.)*. Liviana Press, Padova; 1986. p. 251-64.
- (25) Cohen L. Time-Frequency Distributions - A Review. *IEEE proc* 1989 July;77(7):941-81.
- (26) Ville J. Théorie et application de la notion de signal analytique. *Câbles et Transmissions* 1948;2A:61-74.
- (27) Wigner EP. On the quantum correction for the thermodynamic equilibrium. *Phys Rev* 1932;40:749-59.
- (28) Flandrin Patrick. *Temps-Fréquence 2e Édition revue et corrigée*. Paris: Hermès ed. 1998.
- (29) Cohen L. *Time-Frequency Analysis*. Prentice Hall PTR, Englewood Cliffs, New Jersey ed. 1995.
- (30) Flandrin P. Some Features of Time-Frequency Representations of Multi-Component Signals. *IEEE Int Conf on Acoust, Speech and Signal proc ICASSP-84* 1984.
- (31) Sleep Research Society. *Basics of Sleep Behavior*. 1997. © Copyright 1997 WebSciences International and Sleep Research Society (United States). <http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/sleephome.html>
- (32) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science / edited by Eric R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell*. 3rd ed. ed. New York : Elsevier, c1991.: 1991.
- (33) Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbely AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996 November 4;738(2):205-12.
- (34) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993 February 4;328(5):303-7.
- (35) Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 1999 December 15;22(8):1067-71.
- (36) Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995 April 1;91(7):1918-22.

- (37) Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. *N Engl J Med* 1984 October 18;311(16):1006-10.
- (38) Verrier RL, Mittleman MA. The impact of emotions on the heart. *Prog Brain Res* 2000;122:369-80.
- (39) Spiegel MR, Stephens LJ. Écart-type et autres mesures de dispersion 158. *Théorie et problèmes de statistique*. Spiegel MR, Stephens LJ, editors ed. England: McGraw-Hill International; 2000. p. 89-113.
- (40) Funnell WR, Roberge FA, LeBlanc AR. On the visualisation of nonstationarities in point processes. *Int J Biomed Comput* 1977 October;8(4):293-303.
- (41) Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F et al. Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res* 1996 August;32(2):226-33.
- (42) Chemla D, Young J, Badilini F et al. Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients. *Int J Cardiol* 2005 October 10;104(3):307-13.
- (43) Cowan MJ, Burr RL, Narayanan SB, Buzaitis A, Strasser M, Busch S. Comparison of autoregression and fast Fourier transform techniques for power spectral analysis of heart period variability of persons with sudden cardiac arrest before and after therapy to increase heart period variability. *J Electrocardiol* 1992;25 Suppl:234-9.
- (44) Harris FJ. On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. *IEEE proc* 1978;66:51-83.
- (45) Courmontagne P. *Ingénierie du signal : théorie et pratique*. Paris : Ellipses, c2005.: 2005.
- (46) *Aide du logiciel Matlab Version 7.1.0.246 (R14) Service Pack 3*. 2005.
- (47) Christini DJ, Kulkarni A, Rao S et al. Influence of autoregressive model parameter uncertainty on spectral estimates of heart rate dynamics. *Ann Biomed Eng* 1995 March;23(2):127-34.
- (48) Burr RL, Cowan MJ. Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol* 1992;25 Suppl:224-33.
- (49) Carvalho JLA, Rocha AF, Icaro dos Santos, Itiki C, Junqueira Jr LF, Nascimento FAO. Study on the optimal order for the auto-regressive time-frequency analysis of heart rate variability. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS* 2003;2621-4.

- (50) Koopmans LH. *The Spectral Analysis of Time Series Monograph and Textbook Series in Probability and Mathematical Statistics*. Academic Press: London.; 1974.
- (51) Blasi A, Jo J, Valladares E, Morgan BJ, Skatrud JB, Khoo MC. Cardiovascular variability after arousal from sleep: time-varying spectral analysis. *J Appl Physiol* 2003 October;95(4):1394-404.
- (52) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992 April;15(2):173-84.
- (53) Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 May;102(5):390-6.
- (54) Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol* 2000 September;111(9):1611-9.
- (55) Gosselin N, Michaud M, Carrier J, Lavigne G, Montplaisir J. Age difference in heart rate changes associated with micro-arousals in humans. *Clin Neurophysiol* 2002 September;113(9):1517-21.
- (56) Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004 October;76(1):73-81.

Annexe 1. Étapes pour acquisition et traitement des signaux

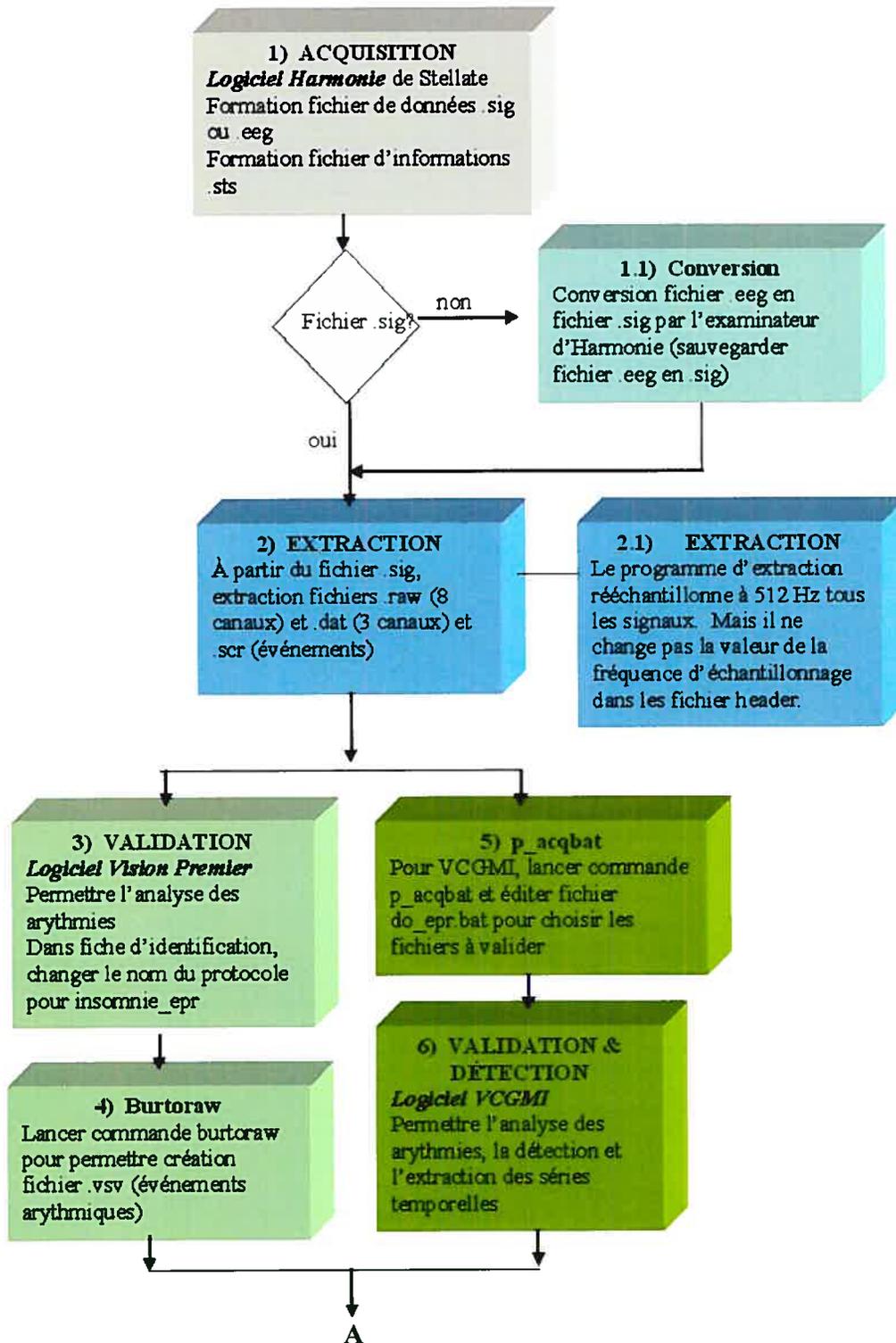
Explications détaillées du schéma-bloc (schéma-bloc figure à la suite des explications)

Définitions préliminaires

- Harmonie :** Le logiciel Harmonie de la compagnie Stellate permet l'acquisition d'un maximum de 32 signaux biologiques continus comme l'électroencéphalogramme (EEG), l'électromyogramme (EMG), l'électrooculogramme (EOG), la respiration, la fréquence cardiaque et la pression artérielle.
- VCGMI :** Le système VCGMI offre un environnement multiségnal, permettant d'effectuer le contrôle de qualité (validation) sur trois dérivations de l'ECG, la pression artérielle et la respiration.
- Vision Premier :** Le logiciel Vision Premier® permet la détection et le rejet des arythmies (ventriculaire, supra-ventriculaire) au niveau de trois dérivations simultanées de l'ECG.
- HolSpec 2004 :** Le logiciel HolSpec2004 permet l'analyse de séries temporelles dans le domaine temporel et fréquentiel.
- Fichier .sig :** Fichier contenant les données acquises par Harmonie
- Fichier .sts :** Fichier « header » contenant de l'information sur les paramètres d'acquisition d'Harmonie
- Fichier .raw :** Fichier de sortie du programme d'extraction des fichiers Harmonie. Le fichier .raw consiste en 8 signaux dont une possibilité de 3 ECG, pression artérielle, respiration et 3 autres signaux.
- Fichier .dat :** Fichier de sortie du programme d'extraction des fichiers Harmonie. Le fichier .dat consiste en 3 signaux.
- Fichier .scr :** Fichier de sortie du programme d'extraction des fichiers Harmonie. Le fichier .scr consiste en une liste contenant les annotations de l'hypnogramme et des événements au cours du sommeil.
- Fichier .vsv :** Liste des annotations des événements supra-ventriculaire et ventriculaire de Vision Premier
- Fichier .dat** Fichier des séries temporelles pour utilisation d'HolSpec 2004
- Fichier .hdr** Fichier « header » contenant de l'information concernant le fichier .dat d'HolSpec 2004 (nom du sujet et protocole, date, fréquence d'échantillonnage, etc...)

Étapes pour traitement des données

1. Prendre les fichiers .sig ou .eeg et .sts, provenant du logiciel d'acquisition Harmonie, sur le réseau du laboratoire du sommeil ou trouvés à partir des copies cd.
2. Si l'extension du fichier est .eeg (pour la plupart des fichiers datant d'avant 1999) au lieu de l'extension .sig, il faut faire la conversion du .eeg en fichier .sig avec l'examineur d'Harmonie (sauvegarder le fichier .eeg en fichier .sig)
3. Extraire les fichiers .raw et .dat et .scr (événement) à partir du fichier .sig d'Harmonie avec le programme « *Extraction de fichiers Harmonie pour VCGMI-Vision Premier-HolSpec 2004 (GBM)* » (Gaétan Poirier) trouvé sous \\Morphee\Progs\Installe\Centre d'étude du sommeil\ProgLaboR.exe
4. Suite à la validation de tous les signaux dans Vision Premier®, il est possible de lancer la commande « Burtoraw » pour permettre la création du fichier .vsv (fichier avec événement supra-ventriculaire et ventriculaire) pour permettre l'association de la quantification arythmique obtenue de Vision Premier® dans le logiciel VCGMI.
5. Pour permettre le calcul de la tendance pour VCGMI, il faut lancer la commande p_acqbat et éditer le fichier do_epr.bat pour choisir les fichiers désirés pour la validation.
6. Valider avec le logiciel VCGMI qui permet la validation des séries et la détection des arythmies.
7. Si la validation sur VCGMI se fait avant de faire Burtoraw, il est possible en faisant filtre_rr (commande : filtre_rr nomfichier.raw 0) de remettre à jour les arythmies provenant de Vision Premier® dans VCGMI.
8. Ensuite, lorsque cette dernière validation est terminée, il est possible de lancer la commande « trendasc » afin d'obtenir la/les tendance nécessaire pour ensuite travailler dans HolSpec 2004. Les fichiers .hdr (fichiers d'informations) et .dat (fichiers de données des séries chronologiques) seront obtenus.
9. Utilisation de l'interface HolSpec 2004 afin d'analyser les séries temporelles dans les domaines du temps et fréquentiel.



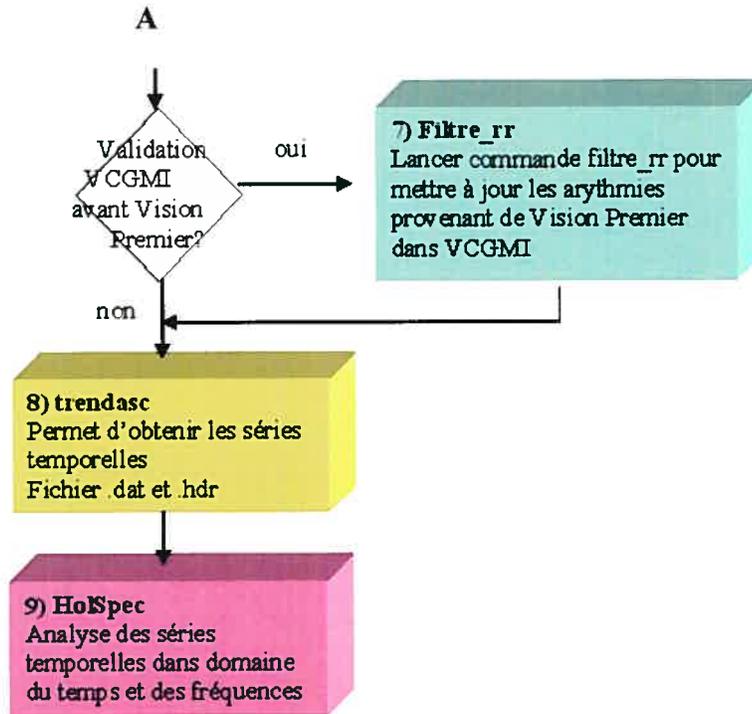


Figure A1. Schéma-bloc des étapes de l'acquisition jusqu'au traitement des signaux