

Université de Montréal

Cinétiques de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire durant l'effort et la récupération

par Hugo Gravel

Département de Kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences de l'Activité Physique

Août 2017

© Hugo Gravel, 2017

RÉSUMÉ

Lors des variations normales de la fréquence cardiaque, notamment durant l'effort et la récupération, l'intervalle QT s'adapte à la durée du cycle cardiaque (RR) selon deux processus : la dépendance QT/RR qui définit la relation entre le RR et le QT à l'état stable, et l'hystérésis QT/RR qui définit la cinétique de l'adaptation du QT entre deux états stables. Plusieurs approches ont été suggérées pour quantifier ces deux processus. Il apparaît que la dépendance QT/RR autant que l'hystérésis QT/RR sont hautement individuels et il a été avancé que certains profils de dépendance ou d'hystérésis QT/RR étaient associés à un mauvais pronostic chez des patients cardiaques. Ces descripteurs de la relation QT/RR varient également entre des sujets apparemment en santé, et bien qu'il semble plausible que ces différences s'expliquent par des variations de la modulation autonome, ce sujet a été pratiquement inexploré. Les travaux présentés dans le cadre de cette thèse visent à définir la réponse normale de l'intervalle QT lors de l'effort et de la récupération, et à caractériser l'adaptation de cette réponse chez des sujets entraînés.

L'existence de nombreuses approches présentant de grandes disparités nous a conduits à réaliser une revue systématique de littérature portant sur les méthodes de quantification de l'hystérésis QT/RR et visant à spécifier les limites inhérentes aux méthodes documentées ainsi qu'à déterminer la méthode la plus appropriée pour comparer l'hystérésis entre des conditions où les registres de fréquences cardiaques observées diffèrent. Une deuxième revue systématique a identifié l'ensemble des conditions cliniques dans lesquelles l'hystérésis QT/RR a été mesurée. Il en ressort qu'une hystérésis exagérée pourrait être un prédicteur de mortalité arythmique dans certaines populations, un marqueur d'ischémie durant un test d'effort, et une manifestation du syndrome du QT long. Toutefois, ces preuves d'associations tiennent sur peu d'études et devront être confirmées par des études de plus grande ampleur utilisant des méthodes reproductibles permettant de distinguer l'hystérésis QT/RR de la dépendance QT/RR.

Une étude a été conduite chez des hommes en santé afin de déterminer si la cinétique du RR et l'hystérésis QT/RR variaient chez un même sujet entre des protocoles d'effort impliquant des mécanismes de modulation autonome différents. Les résultats démontrent que la cinétique du RR et l'hystérésis QT/RR sont plus lents en récupération qu'à l'effort et que la cinétique du RR est plus lente lorsque l'exercice ou la récupération est amorcé depuis une fréquence cardiaque plus élevée. Cette étude suggère aussi que la présomption habituelle selon laquelle l'hystérésis QT/RR demeure constante chez un individu est inappropriée. Il apparaît que l'hystérésis est exagérée lors d'efforts de faible intensité initiés depuis le repos par rapport aux autres conditions étudiées. Également, l'étude indique que l'estimation de la cinétique individuelle du RR et du QT est plus fiable lorsqu'elle inclut des mesures obtenues à des intensités d'effort relativement élevées que lorsqu'elle se limite à des données de faible intensité.

Une dernière étude a comparé la dépendance QT/RR, la cinétique du RR et l'hystérésis QT/RR entre des hommes entraînés en endurance et des hommes modérément actifs, évalués lors d'efforts d'une même intensité relative. Cette étude confirme les résultats antérieurs selon lesquels la cinétique du RR est accélérée chez les hommes entraînés, autant à l'effort qu'en récupération. De plus, les résultats indiquent une prolongation faible mais significative de l'intervalle QT chez les athlètes, indépendante de la fréquence cardiaque, et une augmentation de la pente QT/RR. Toutefois, aucune modification significative de l'hystérésis QT/RR n'a été identifiée chez ces sujets.

Dans l'ensemble, les travaux réalisés démontrent que les cinétiques du RR et du QT varient chez un même sujet et témoignent vraisemblablement de mécanismes différents de la modulation autonome cardiaque selon les conditions d'effort et de récupération. Chez des individus entraînés en endurance, la cinétique de la fréquence cardiaque est accélérée et on observe également une faible prolongation de la repolarisation et un accroissement de sa dépendance à la fréquence cardiaque.

Mots-clés : Électrocardiographie, repolarisation, cinétique du RR, hystérésis QT/RR

ABSTRACT

During physiological heart rate variations in the course of exercise and recovery, the QT interval adapts to cardiac cycle length (RR) according to two distinct processes: QT/RR dependency which describes the steady-state relationship between QT and RR intervals, and QT/RR hysteresis which describes the time course of QT accommodation between steady-state conditions. Several approaches were suggested to quantify these two processes. It appears that both QT/RR dependency and QT/RR hysteresis are highly individual and it was put forward that certain profiles of QT/RR dependency and hysteresis could be useful risk predictors in cardiac patients. However, these descriptors of the QT/RR relationship remain largely variable among healthy subjects. While it is plausible that such inter-individual discrepancies are explained by variations of cardiac autonomic modulation, very few studies have addressed this question. The work conducted in this thesis aims to define the normal response of the QT interval during exercise and recovery and to characterize adaptations of this response in endurance-trained individuals.

A systematic review of the literature addressing methods of QT/RR hysteresis estimation is reported. The review highlights the inherent limits of reported approaches and a theoretical comparison of methods suggests that one procedure, namely estimation of the memory in the modelled QT/RR relationship, is superior for comparison of QT/RR hysteresis between conditions where the range of observed RR intervals varies. A second systematic review was conducted with the aim of identifying clinical conditions in which QT/RR hysteresis was examined. It emerges from this review that an increased QT/RR hysteresis could be a predictor of severe arrhythmia, a marker of exercise-induced myocardial ischemia and a feature of the long QT syndrome. However, the proofs of such associations are rather weak and would need to be confirmed by larger studies using reliable methods that can differentiate QT/RR hysteresis from QT/RR dependency.

A study was conducted in healthy men in order to determine if RR kinetics and QT/RR hysteresis varied in the same subject between exercise protocols implying different mechanisms of autonomic modulation. The results demonstrate that both RR kinetics and

QT/RR hysteresis are slower during recovery compared to exercise, and that RR kinetics is slower when exercise or recovery is initiated from a higher baseline heart rate. This work also suggests that the usual assumption that QT/RR hysteresis remains invariant in a same individual is incorrect. It appears that hysteresis is larger in the transition from rest to low intensity exercise compared to other investigated conditions. In addition, our results show that quantification of individual RR and QT kinetics is more reliable when it is computed from recordings including exercise data at moderate intensities compared to estimations relying solely on data recorded during low intensity exercise.

The last study aimed to compare QT/RR dependency, RR kinetics and QT/RR hysteresis between endurance-trained and moderately active young men, evaluated during exercise at identical relative work outputs. The study corroborates previous findings that RR kinetics is accelerated in endurance-trained men, both during exercise and recovery. In addition, the study reveals a small but significant rate-independent QT prolongation in athletes and an increased steady-state QT/RR slope. However, no significant modification of QT/RR hysteresis was observed in these subjects.

Overall, this work identifies within-subject variations of RR and QT kinetics, likely explained by varying mechanisms of autonomic cardiac modulation across investigated conditions. In endurance-trained men, heart rate kinetics is accelerated while repolarisation is protracted and its heart rate dependency is increased.

Keywords : Electrocardiography, repolarization, RR kinetics, QT/RR hysteresis

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xii
Introduction	1
Recension des écrits	6
CHAPITRE 1 : Modulation autonome de la fréquence cardiaque	7
1.1 Système nerveux autonome cardiaque.....	7
1.1.1 Le système nerveux sympathique et la fonction cardiaque.....	7
1.1.2 Le système nerveux parasympathique et la fonction cardiaque.....	10
1.1.3 Interactions entre le SNS et le SNP	11
1.1.4 Cinétiques des influences sympathiques et vagales sur la FC.....	13
1.2 Principales afférences du centre cardiovasculaire	14
1.2.1 Commande centrale	15
1.2.2 Mécanoréflexe musculaire	16
1.2.3 Métaboréflexe musculaire.....	16
1.2.4 Baroréflexe carotidien et aortique	18
1.2.5 Baroréflexe cardiopulmonaire.....	19
1.2.6 Chémoréflexe carotidien	20
1.2.7 Régulation humorale de la FC.....	21
1.3 Modèle actuel de la modulation autonome de la FC durant l'exercice dynamique.....	23
1.3.1 Amorçage de l'effort.....	23

1.3.2	Réponse à l'effort d'intensité croissante	25
1.3.3	Réponse à un effort prolongé d'intensité constante.....	26
1.3.4	Récupération	27
1.3.5	Schéma simplifié de la modulation autonome de la FC à l'effort	28
CHAPITRE 2 : Quantification de la modulation autonome par analyse de la FC		30
2.1	Indices mesurés au repos	32
2.1.1	FC moyenne de repos	32
2.1.2	Variabilité de la FC de repos	33
2.2	Cinétique de la FC dans la transition entre le repos et l'effort.....	38
2.2.1	Récupération de la FC après l'effort.....	38
2.2.2	Accélération de la FC en début d'effort.....	42
2.2.3	Influence des variables d'effort sur la cinétique de la FC.....	50
CHAPITRE 3 : Électrocardiographie et repolarisation		54
3.1	Des potentiels d'action à l'électrocardiogramme.....	54
3.2	L'intervalle QT.....	56
3.2.1	Pertinence de la mesure du QT.....	56
3.2.2	Méthode de mesure de l'intervalle QT	58
3.2.3	Le QT de repos et le QT corrigé	58
3.2.4	La dispersion du QT	62
3.2.5	La relation QT/RR individuelle	64
3.2.6	L'hystérésis QT/RR	71
3.3	Physiologie de la repolarisation	81
3.3.1	Courants ioniques membranaires	81
3.3.2	Modulation autonome	84
3.3.3	Feedback mécano-électrique.....	94
CHAPITRE 4 : Effets de l'entraînement sur la modulation autonome cardiaque		96
4.1	Adaptation de la FC moyenne de repos	96
4.2	Adaptation de la variabilité de la FC de repos	97
4.3	Adaptation de la récupération de la FC.....	100
4.4	Adaptation de l'accélération de la FC.....	102
4.5	Résumé des adaptations de la modulation autonome de la FC	106

4.6	Adaptation de la repolarisation.....	107
CHAPITRE 5 : Présentation des hypothèses de recherche		116
5.1	Variation intra-individuelle des cinétiques de la FC et du QT pendant l'effort et la récupération.....	116
5.2	Influence de la condition physique sur la relation QT/RR et sur les cinétiques de la FC et du QT.....	117
Travaux réalisés		118
CHAPITRE 6 : Présentation des études réalisées		119
CHAPITRE 7 : Premier article.....		121
CHAPITRE 8 : Deuxième article		139
CHAPITRE 9 : Troisième article.....		162
CHAPITRE 10 : Quatrième article		182
CHAPITRE 11 : Cinquième article.....		211
CHAPITRE 12 : Discussion générale et conclusion.....		232
12.1	Retour sur les hypothèses de recherche.....	232
12.1.1	Revue systématique de littérature.....	232
12.1.2	Étude de la variation intra-individuelle de l'hystérésis QT/RR	233
12.1.3	Étude de l'influence de l'état d'entraînement sur l'hystérésis QT/RR..	235
12.2	Autres éléments novateurs du projet	236
12.2.1	Hystérésis QT/RR.....	236
12.2.2	Cinétique du RR	238
12.2.3	Dépendance QT/RR.....	240
12.3	Conclusion	242
Bibliographie		i

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Afférences potentiellement impliquées dans la régulation de la FC durant l'exercice dynamique (résumé).....	21
Tableau II.	Indices de la cinétique d'accélération de la FC en début d'effort.....	47
Tableau III.	Résumé des adaptations autonomes à l'entraînement telles que décrites par les mesures de la fréquence cardiaque	107
Tableau IV.	Intervalle QT de repos chez les sujets entraînés (études transversales) .	109
Tableau V.	Effet de l'entraînement aérobie sur l'intervalle QT de repos.....	112

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Signalisation β -adrénergique dans les cellules cardiaques.....	8
Figure 2.	Expérience de Levy & Zieske.....	12
Figure 3.	Accélération de la FC à l'amorce d'un exercice d'intensité stable sous différents blocages autonomes pharmacologiques.	24
Figure 4.	Influences vagales et sympathiques sur la FC selon l'intensité d'effort.....	26
Figure 5.	Schéma simplifié de la modulation autonome de la FC durant l'effort	28
Figure 6.	Relation entre l'intervalle RR et la fréquence cardiaque	32
Figure 7.	Analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque	35
Figure 8.	Fréquence cardiaque à l'arrêt d'un test maximal progressif.....	39
Figure 9.	Modélisation exponentielle de l'accélération de la FC.....	43
Figure 10.	Potentiels d'action cardiaques et électrocardiogramme typique.....	55
Figure 11.	Formules statiques universelles de correction du QT	59
Figure 12.	Relations QT/RR individuelles chez 6 adultes en santé	65
Figure 13.	Pentes QT/RR de jour et de nuit.....	68
Figure 14.	Adaptation de l'intervalle QT lors d'une variation soudaine de la FC	72
Figure 15.	Boucle d'hystérésis observée durant l'exercice et la récupération.....	74
Figure 16.	Quatre méthodes de réduction de l'hystérésis.....	78
Figure 17.	Contributions relatives des principaux courants ioniques au potentiel d'action cardiaque	82
Figure 18.	Adaptation de l'accélération de la FC avec l'entraînement aérobie	103

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AccFC : Accélération de la fréquence cardiaque
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
DPA : Durée du potentiel d'action
dQT : Dispersion de l'intervalle QT
EAD : *Early afterdepolarization*
ECG : Électrocardiographie de surface
FC : Fréquence cardiaque
Hys-QT : Hystérésis QT/RR
IMC : Indice de masse corporelle
PA : Pression artérielle
PKA : Protéine kinase A
QTc : Intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque
RecFC : Récupération de la fréquence cardiaque
SNA : Système nerveux autonome
SNAC : Système nerveux autonome cardiaque
SNC : Système nerveux central
SNS : Système nerveux sympathique
SNP : Système nerveux parasympathique
SQTL : Syndrome du QT long congénital
VES : Volume d'éjection systolique
VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque

*À la mémoire de Jean-Marie, Denise et Yves,
et pour Éloée*

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier plusieurs collègues, amis et proches qui m'ont supporté durant ce long parcours aux études supérieures et sans qui l'achèvement de ce travail n'aurait pas été possible.

Merci d'abord à mon directeur de recherche, Daniel Curnier. Ton éternel optimisme, malgré les obstacles rencontrés, aura été inspirant. Merci également de m'avoir parfois rappelé qu'il y a une vie à côté de la recherche.

Merci à mon co-directeur, Nagib Dahdah. Votre enthousiasme contagieux et votre foi en mes capacités de chercheur m'auront donné la tape dans le dos dont j'avais besoin pour achever ce projet.

Merci à Vincent Jacquemet qui aura été au bout du compte mon co-directeur non-officiel et un exemple à suivre de rigueur et d'efficacité. En espérant que nous pourrions collaborer à nouveau dans un avenir rapproché.

Merci à Chantal Daigle qui n'a pas compté les heures et a contribué à mes travaux sans avoir quoi que ce soit à y gagner. Merci du soutien logistique et moral. Nos interminables conversations auront été les premières ébauches de cette thèse.

Merci à tous les collaborateurs scientifiques, en particulier Frédéric Dallaire, Alain Vinet, Bruno Dubé et Maxime Caru. Il est toujours stimulant de travailler avec des gens intelligents et dévoués.

Finalement, merci à mes proches : Danielle, Jacques, Michelle, Louis, Élie, Karianne, Frédérick, Josée et surtout Marie. Merci à vous de m'avoir soutenu sans poser de questions et d'avoir excusé mes multiples absences (de corps et d'esprit). J'espère que vous trouverez dans ce travail un hommage à votre patience et à votre générosité.

INTRODUCTION

Assez régulièrement, des récits d'arrêts cardiaques ou de mort subite à l'effort chez des sportifs entraînés et sans antécédents médicaux font les manchettes [1-4]. Ces histoires frappent l'imaginaire et pourraient amener certaines personnes à remettre en question la pertinence de la pratique d'activité physique dans une optique de prévention des maladies cardiovasculaires. Pourtant, les données scientifiques démontrent clairement que, bien que le risque d'événement cardiaque soit augmenté de façon transitoire pendant l'exercice, il est de façon générale grandement diminué chez les gens actifs comparativement aux gens inactifs [5]. Le risque d'infarctus ou de mort subite durant les activités demandant une intensité d'effort supérieure à 6 METs est de 2 à 50 fois celui observé pendant les activités sédentaires [6]. Cette augmentation du risque durant l'exercice est beaucoup plus importante chez les individus n'ayant pas l'habitude de ce genre d'effort et semble diminuer en fonction de la fréquence de la pratique d'activité physique [7]. Ces observations s'inscrivent dans une continuité logique avec le fait que la pratique régulière d'activité physique prévient le développement de l'athérosclérose coronarienne, ce qui mène indubitablement à une diminution de l'incidence des infarctus à l'effort, ainsi qu'à une diminution de l'incidence de la mort subite durant l'exercice (la maladie coronarienne étant la principale cause de mort subite à l'effort chez les gens de plus de 35 ans) [5]. L'impact de la pratique d'activité physique sur l'incidence d'arythmies malignes et de mort subite en dehors du cas spécifique de la maladie coronarienne est moins clair. Il a été démontré par plusieurs études que l'incidence de mort subite (à l'effort ou au repos) était augmentée chez les jeunes athlètes comparativement à des non-athlètes du même âge [8]. Cependant, la grande majorité des morts subites chez ces jeunes individus semble s'expliquer à l'autopsie par des pathologies cardiaques non-diagnostiquées auparavant, en particulier la cardiomyopathie hypertrophique [9].

Une façon de prévenir la mort subite à l'effort est donc d'identifier les individus à risque afin d'émettre des recommandations pour restreindre leur pratique d'activité physique. À cette fin, des panels d'experts ont émis une série de recommandations pour

aider les médecins traitant à déterminer quels patients devraient être autorisés à participer à quel type de sport de compétition [10], dans le but de prévenir des conséquences néfastes de la pratique sportive, incluant la mort subite. Cependant, ces recommandations se basent bien souvent sur de faibles niveaux de preuve, et il y reste de larges zones de gris. Le danger est d'une part de permettre à des individus à risque de pratiquer des sports les exposant à un risque élevé d'événements arythmiques, et d'autre part de confiner des individus à la sédentarité par excès de prudence, les privant ainsi des nombreux bienfaits de l'activité physique sur leur santé cardiovasculaire et globale.

Il semble donc que d'identifier les individus à risque n'est qu'une partie de l'équation et qu'il serait important de développer également des connaissances permettant d'identifier quel type d'exercice est plus ou moins susceptible de déclencher des arythmies malignes, afin d'aider les individus à risque à pratiquer de l'activité physique de façon sécuritaire. Il est quasi impensable de répondre à cette question par des études prospectives: ceci serait démesurément fastidieux et coûteux, vu la faible incidence de ces événements, même chez les populations jugées à risque..

Une autre avenue est plutôt de tenter de comprendre de quelle façon l'activité physique pourrait être arythmogène. Il s'agit ici d'une part d'étudier les mécanismes de déclenchement des arythmies, ce qui se fait en électrophysiologie fondamentale principalement avec des modèles animaux, et d'autre part de s'inspirer des résultats de ces études animales pour développer des outils de mesure non-invasive permettant d'identifier les événements précédant une arythmie ventriculaire à l'effort chez l'humain. C'est dans cette logique que s'inscrivent les travaux présentés dans cette thèse. Bien sûr, nous sommes encore loin de pouvoir prédire une arythmie maligne, si cela est même possible un jour, et le présent ouvrage n'a pas la prétention d'y parvenir. Les travaux de cette thèse s'intéressent plutôt à définir la réponse normale de l'activité électrique du cœur durant l'effort, en espérant bien humblement pouvoir contribuer à l'avancement des connaissances sur le lien entre l'activité physique et les arythmies ventriculaires.

La repolarisation ventriculaire et sa cinétique d'adaptation

Le présent ouvrage porte principalement sur le phénomène de la repolarisation ventriculaire, plus précisément l'intervalle QT mesuré par électrocardiographie de surface

(ECG). Il est connu que des anomalies de la repolarisation ventriculaire sont impliquées dans le développement d'arythmies ventriculaires [11] et différentes mesures non-invasives de la repolarisation ventriculaire ont été étudiées comme outils de prédiction des arythmies [12, 13]. Il est bien démontré qu'un intervalle QT de repos prolongé est prédicteur de mort subite, de mortalité cardiaque et de mortalité de toutes causes [14], mais la sensibilité de cet indice s'avère faible, particulièrement chez les individus sans antécédents cardiaques [15]. Une autre façon d'aborder la durée de la repolarisation ventriculaire est d'étudier l'amplitude et la cinétique de son adaptation lors de changements de fréquence cardiaque (FC). Il est en effet connu depuis longtemps que la durée de l'intervalle QT dépend de la durée du cycle cardiaque (intervalle RR) [16, 17]. Pour une variation donnée de la durée du cycle cardiaque, l'amplitude de la variation du QT diffère entre les individus, définissant ainsi des courbes QT/RR reproductibles chez un même sujet, mais variables d'un sujet à l'autre [18]. De plus, il est connu que lors d'une variation soutenue de l'intervalle RR, l'intervalle QT n'atteint son état stable qu'après un certain délai qui lui aussi varie d'une personne à l'autre [19]. Ce phénomène de cinétique lente de l'adaptation de la repolarisation lors d'un changement de FC, appelé hystérésis QT/RR [20], a été étudié comme biomarqueur de certaines conditions médicales, notamment comme prédicteur d'arythmies fatales [21].

Bien que le phénomène d'hystérésis QT/RR ait été identifié il y a plusieurs décennies chez l'homme [22], il demeure relativement peu étudié à ce jour et les mécanismes qui le sous-tendent sont pratiquement inconnus. Entre autres, on ne sait pas si la durée de l'adaptation de la repolarisation reste relativement stable chez un individu lors de variations plus ou moins prononcées de la FC. Aussi, il reste à déterminer si la cinétique de l'adaptation du QT lors de variations de la FC dépend uniquement des propriétés intrinsèques des cellules du muscle ventriculaire lors d'une variation de la fréquence de stimulation, ou si elle implique la modulation autonome cardiaque qui aurait des effets opposés ou déphasés dans le muscle ventriculaire par rapport aux effets sur le nœud sinusal. De plus, les déterminants des variations interindividuelles de l'hystérésis QT/RR restent à être établis.

Les travaux présentés dans cette thèse abordent ces questions du point de vue des sciences de l'activité physique. Le phénomène d'hystérésis QT/RR est mis en

évidence lors de l'activité physique dynamique, caractérisée par des fluctuations importantes de la FC. Il est connu d'autre part que la cinétique d'adaptation de la FC à l'amorce et à l'arrêt d'un exercice dynamique varie selon les paramètres du protocole d'effort [23-25], ces variations étant vraisemblablement expliquées par les différentes contributions des branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome (SNA) [26]. Cette thèse propose donc de vérifier les grandes hypothèses suivantes :

- 1) L'hystérésis QT/RR varie chez un individu de façon conjointe avec les variations de la cinétique de la FC, en fonction des paramètres du protocole d'effort et des mécanismes de modulation autonome qu'ils impliquent.
- 2) Les variations interindividuelles d'hystérésis QT/RR s'expliquent entre autres par les adaptations induites par l'entraînement en endurance, particulièrement les adaptations du SNA.

Organisation de la thèse

Cinq études sont présentées dans cette thèse. La première est une étude effectuée en début de parcours et portant sur la dispersion de la repolarisation ventriculaire à l'effort. La deuxième et la troisième étude sont des revues systématiques de littérature à propos des méthodes de quantification du phénomène d'hystérésis QT/RR et de l'utilisation clinique de l'hystérésis comme biomarqueur. La quatrième étude s'intéresse à l'influence des paramètres du protocole d'effort sur la mesure de la cinétique de la FC et sur l'hystérésis QT/RR. Finalement, la cinquième étude porte sur la cinétique de la FC et l'hystérésis QT/RR chez des hommes entraînés en endurance comparés à des hommes modérément actifs.

Avant de présenter ces cinq études, un résumé de la littérature scientifique pertinente est présenté, divisé en quatre grandes sections :

- Le premier chapitre résume les connaissances actuelles sur la physiologie de la modulation autonome de la FC, plus précisément durant l'exercice dynamique et la récupération.

- Le deuxième chapitre présente les mesures dérivées de la FC utilisées pour quantifier indirectement la modulation autonome cardiaque.
- Le troisième chapitre aborde les notions essentielles en physiologie de la repolarisation ventriculaire et présente les principaux indices de la repolarisation dérivés de l'intervalle QT et de sa relation avec la FC.
- Le quatrième chapitre résume les données probantes sur les effets de l'entraînement en endurance sur la modulation autonome cardiaque de la FC et sur la repolarisation ventriculaire.

Suite à cette recension des écrits et à la présentation des travaux effectués, le dernier chapitre de la thèse est consacré à une discussion générale des résultats des études.

RECENSION DES ÉCRITS

CHAPITRE 1 : MODULATION AUTONOME DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

1.1 Système nerveux autonome cardiaque

La régulation autonome de la fonction cardiaque implique plusieurs structures nerveuses, dont des régions corticales et sous-corticales et de larges portions du système nerveux périphérique comprenant un important réseau neuronal intrinsèque au cœur. La régulation autonome du cœur est assurée par les branches sympathique (SNS) et parasympathique (SNP) du SNA, qui ont leurs origines dans la moelle allongée (*medulla oblongata*), anciennement appelée bulbe rachidien, ainsi que dans la moelle épinière. Le SNA intègre de nombreuses afférences provenant de la périphérie (réseau vasculaire, muscles, poumons), de différentes parties du système nerveux central (SNC) et du cœur lui-même, modulées par certaines aires de la moelle allongée, souvent désignées comme étant le « centre cardiovasculaire », qui ajustent continuellement le tonus sympathique et parasympathique en direction du cœur [27]. Tout ceci permet que la fonction cardiaque s'adapte en réponse à différents stimuli, notamment durant l'effort et la récupération.

1.1.1 Le système nerveux sympathique et la fonction cardiaque

La plupart des efférences sympathiques dirigées vers le cœur proviennent de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans la moelle épinière et dont les axones rejoignent d'autres neurones au niveau des ganglions supérieurs de la chaîne sympathique (ganglions cervicaux et ganglions thoraciques supérieurs). Ces neurones post ganglionnaires innervent directement le cœur, autant au niveau du nœud sinusal (nœud SA) et du nœud auriculo-ventriculaire (nœud AV) que dans le muscle auriculaire et ventriculaire [27]. Les oreillettes sont cependant plus densément innervées que les ventricules [28]. Le principal neurotransmetteur libéré par les terminaisons nerveuses sympathiques est la noradrénaline, mais il est maintenant bien connu que d'autres neurotransmetteurs coexistent avec la noradrénaline, notamment le neuropeptide Y et la galanine [29, 30]. Les récepteurs adrénergiques dominants dans le cœur sont les

récepteurs β , les β_1 y étant approximativement cinq fois plus nombreux que les β_2 . On y retrouve également en petites quantités des récepteurs α (dans les vaisseaux coronariens mais également dans le myocarde) et des récepteurs β_3 , mais leurs fonctions dans le muscle cardiaque ne sont pas tout-à-fait claires [31]. Les récepteurs β sont des récepteurs couplés à une protéine G. En bref, et tel qu'illustré dans la figure 1, l'activation des récepteurs β_1 entraîne l'activation de l'adénylate cyclase qui amène la formation d'AMP cyclique (AMPc) et l'activation de la protéine kinase A (PKA). Ces événements se traduisent par 3 effets principaux dans les cellules cardiaques [32] qui sont primordiaux dans les phénomènes étudiés dans cette thèse :

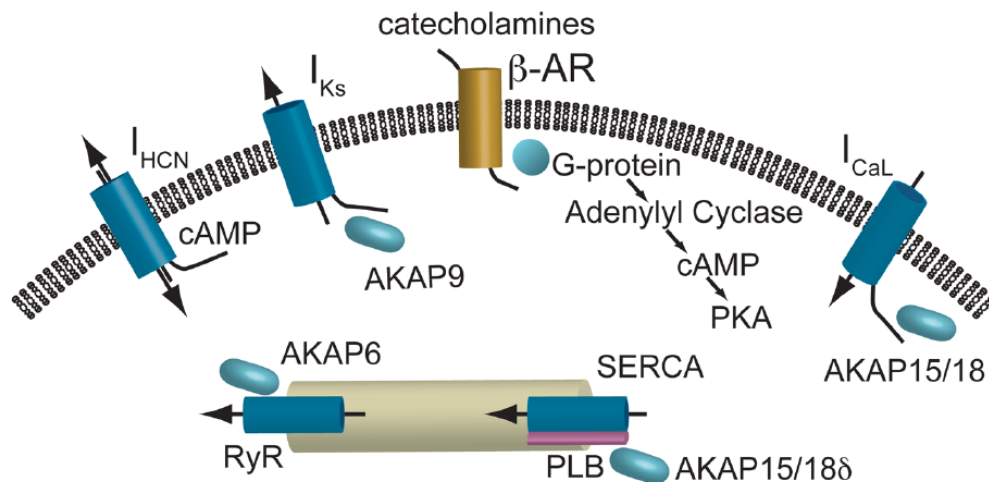


Figure 1. Signalisation β -adrénergique dans les cellules cardiaques

(tiré de Sampson & Kass, 2010 [32])

- 1) **Effet chronotrope positif** : Dans les cellules du nœud SA et du nœud AV, l'AMPc se lie aux canaux appelés HCN (canaux activés par l'hyperpolarisation, modulés par les nucléotides cycliques, non-sélectifs aux cations), les canaux ioniques membranaires responsables des potentiels *pacemakers*. La dépolarisation lente de ces cellules est activée par leur propre repolarisation, lors de l'atteinte d'un certain potentiel seuil. En se liant aux canaux HCN, l'AMPc permet à cette

dépolarisation spontanée de se produire à un potentiel seuil plus élevé et ainsi d'augmenter la fréquence des potentiels pacemakers et ultimement d'augmenter la FC.

- 2) **Effet inotrope positif** : Dans les cellules du muscle ventriculaire, l'activation de la PKA se traduit par plusieurs effets sur la régulation du calcium intracellulaire, contribuant à l'augmentation de la force de contraction. Ces effets sont induits par la phosphorylation de diverses protéines par la PKA et sont médiés par différentes protéines d'ancrage (AKAP sur la figure 1). La PKA, en phosphorylant les canaux calciques membranaires voltage dépendants, augmente leur débit, permettant une entrée plus importante de calcium à chaque dépolarisation. Ce phénomène à lui seul augmente déjà la force de contraction du cœur en permettant une sortie plus importante de calcium du réticulum sarcoplasmique (par le phénomène du *calcium-induced-calcium-release*). Cet effet inotrope de la stimulation β -adrénergique est amplifié par l'action de la PKA sur le réticulum sarcoplasmique, où la PKA stimule la ce phénomène de « sortie de calcium induite par le calcium » par phosphorylation du récepteur à la ryanodine (RyR sur la figure 1).
- 3) **Effet lusitrope positif** : La PKA augmente également la relaxation diastolique dans le muscle ventriculaire. Ceci se passe en partie en augmentant le pompage actif du calcium dans le réticulum durant la diastole (par phosphorylation du phospholamban, PLB sur la figure 1). La PKA a également des effets directs sur les protéines des myofilaments contractiles, qui se résument à une facilitation de la dissociation du calcium [33]. De plus, une action de la PKA intimement liée à l'objet de la présente thèse est la phosphorylation du canal potassique voltage dépendant responsable du courant repolarisant I_{Ks} . Cette phosphorylation augmente le débit du courant potassique, ce qui a un effet repolarisant qui permet de contrebalancer l'effet dépolarisant de l'entrée augmentée de calcium. Mis ensembles, ces effets permettent que l'augmentation de la FC lors de la stimulation β -adrénergique s'accompagne d'une adaptation adéquate de la repolarisation et d'une

amélioration du relâchement en diastole, ce qui permet de maintenir un remplissage adéquat des cavités cardiaques.

Ainsi, au bout du compte, la stimulation β -adrénergique entraîne une augmentation de la FC, de la contractilité et contribue au maintien d'un remplissage diastolique suffisant, des adaptations qui sont évidemment indispensables pour fournir un débit cardiaque approprié durant l'effort.

1.1.2 Le système nerveux parasympathique et la fonction cardiaque

De leur côté, les efférences parasympathiques au cœur ont leur origine dans la moelle allongée où se situent les corps cellulaires de neurones dont les axones atteignent le cœur via les nerfs vagues. Ces axones font synapse avec des neurones situés à la base du cœur. Alors qu'on considère souvent que l'innervation parasympathique se limite au nœud SA et au nœud AV, il a été démontré que les quatre chambres cardiaques étaient innervées par des neurones parasympathiques, et des études chez l'animal suggèrent que cette innervation vagale des ventricules est bel et bien fonctionnelle [34]. Comme pour l'innervation sympathique cependant, l'innervation parasympathique est plus dense dans les oreillettes, particulièrement dans la région du nœud SA. Le neurotransmetteur libéré par les terminaisons nerveuses parasympathiques est l'acétylcholine, qui dans le cœur se lie aux récepteurs muscariniques du sous-type M2, également un récepteur couplé à une protéine G [35]. Les voies de signalisation muscarinique dans les cardiomyocytes sont moins bien établies que les voies de signalisation β -adrénergique. Deux principales voies de signalisation semblent se dégager des études à ce sujet, bien synthétisées par R. D. Harvey [36].

La première voie implique une régulation directe des canaux potassiques à rectification entrante couplés à une protéine G (GIRK *channels*), responsables du courant potassique hyperpolarisant $I_{K_{ACh}}$. Ce canal est principalement présent dans les cellules auriculaires, notamment celles du nœud SA et du nœud AV. Le nom $I_{K_{ACh}}$ vient du fait que ce courant est directement régulé par l'acétylcholine, sans l'intervention d'un second messager. Le canal GIRK est activé par la réorganisation de la protéine G qui lui est couplée, ceci étant induit par l'activation du récepteur M2. Ces événements permettent au courant $I_{K_{ACh}}$ de s'établir, ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane et se

traduit ultimement par une diminution de la fréquence de dépolarisation dans les cellules *pacemaker* du nœud SA et un allongement du délai de conduction dans les cellules du nœud AV (effet chronotrope négatif) [36].

La deuxième voie documentée est une voie dépendante de l'AMPc. L'activation du récepteur M2 a un effet inhibiteur sur l'adénylate cyclase membranaire, ou du moins sur certaines de ses isoformes. L'activation du récepteur M2 diminue donc la formation d'AMPc, désactive la PKA et au bout du compte s'oppose à tous les processus de régulation initiés par la stimulation β -adrénergique présentés dans la figure 1. Il existerait aussi potentiellement une autre voie par laquelle l'activation du récepteur M2 mènerait à l'inhibition de l'AMPc, via une série de réactions impliquant la formation d'oxyde nitrique (NO) et ultimement la stimulation de la phosphodiesterase 2, une enzyme dégradant l'AMPc. Ces voies d'inhibition de l'AMPc sont cohérentes avec l'idée répandue selon laquelle le SNP a des effets en tous points opposés aux effets du SNS, c'est-à-dire que l'acétylcholine a des effets chronotrope, inotrope et lusitrope négatifs dans les cellules cardiaques. Or, bien que ces voies de signalisation semblent dominantes dans le cœur, une notion souvent ignorée mais pourtant démontrée par plusieurs études est qu'il existe également une voie facilitatrice de l'AMPc initiée par l'activation du récepteur M2. Ces deux voies (inhibitrice et facilitatrice de l'AMPc) seraient simultanées, et la réponse des effecteurs à l'activation du récepteur M2 dépendrait de l'équilibre entre ces deux processus.

Ainsi, malgré que la stimulation muscarinique ait au bout du compte des effets cardio inhibiteurs, la signalisation cellulaire menant à ces effets est plus complexe qu'on ne pourrait le croire et reste à être précisée.

1.1.3 Interactions entre le SNS et le SNP

Bien que le SNS et le SNP aient en général des effets opposés sur la fonction cardiaque, la réponse net d'un effecteur (par exemple la fréquence de dépolarisation du nœud SA) ne peut être vue comme la simple somme arithmétique des effets de ces deux branches du SNA. Une démonstration éloquent à cet effet a été élaborée par Levy et Zieske [37]. Leur expérience consistait à mesurer la FC lors de stimulations directes du

nerf stellaire droit (SNS) et du nerf vague gauche (SNP) chez des chiens anesthésiés dont le cœur était isolé de ses afférences autonomes. Leurs résultats mettent en évidence des notions primordiales quant à l'influence du SNA sur la FC, illustrées dans la figure 2. Tel qu'attendu, en absence de stimulation opposée (courbes S=0 et V=0), la FC diminue selon le tonus vagal et augmente selon le tonus sympathique. Toutefois, on remarque qu'à mesure que le tonus vagal augmente, le tonus sympathique a de moins en moins d'influence sur la FC, si bien qu'à un tonus vagal élevé (V=8), la FC demeure constante malgré la modification du tonus sympathique. Vu autrement, l'effet antagoniste du SNP semble de plus en plus important à mesure que le tonus sympathique augmente, un phénomène appelé « antagonisme accentué » [38]. On l'observe ici en suivant la réponse de la FC lors de la stimulation des nerfs cardiaques, mais ce phénomène est aussi détectable lors de manipulations pharmacologiques et la réponse de la contractilité du muscle ventriculaire à la modulation autonome suit un patron similaire.

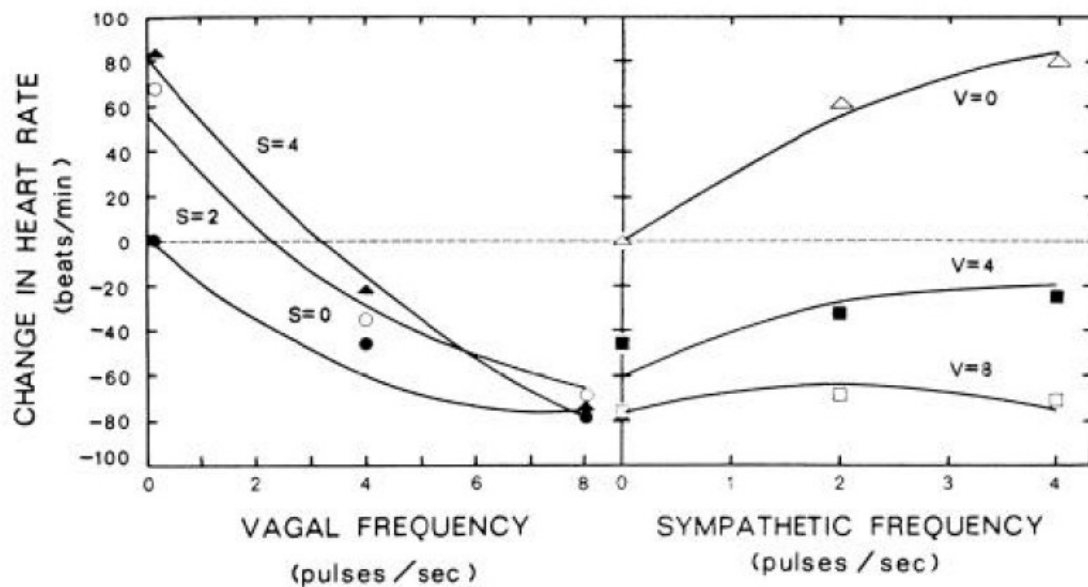


Figure 2. Expérience de Levy & Zieske

Différences de FC mesurées selon la fréquence de stimulation du nerf vague (à gauche) et du nerf stellaire (à droite). Les 3 courbes correspondent au niveau d'activation simultanée de la branche opposée du SNA, S=stellaire (SNS) et V=vague (SNP).

(tiré de Levy & Zieske, 1969 [37])

Ce comportement non-linéaire de la FC selon les niveaux de stimulation sympathique et vagale témoigne d'une interaction complexe entre les deux branches du SNA. En plus de l'intégration qui se fait au niveau cellulaire (via l'AMPc, et possiblement par d'autres voies encore inconnues), le SNS et le SNP interagissent en amont de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques et muscariniques des cellules cardiaques. Entre autres, il est établi qu'il existe des récepteurs à l'acétylcholine sur les terminaisons nerveuses sympathiques et que le relâchement d'acétylcholine par les terminaisons parasympathiques peut ainsi inhiber le relâchement de noradrénaline [34]. D'autres modulateurs de telles interactions entre les terminaisons neuronales du SNS et du SNP ont été suggérés, entre autres le neuropeptide Y relâché par les terminaisons sympathiques. Ce co-transmetteur exerce un effet inhibiteur sur la neurotransmission vagale en se liant à son récepteur (Y2) sur les neurones cholinergiques [39].

En définitive, la réponse des cellules cardiaques à la modulation autonome dépend à la fois des efférences du SNS et du SNP depuis le système nerveux central et de leurs interactions au niveau présynaptique et au niveau cellulaire.

1.1.4 Cinétiques des influences sympathiques et vagales sur la FC

Une hypothèse sous-jacente à ce projet de thèse est qu'on peut jusqu'à un certain point distinguer les contributions du SNS et du SNP à la modulation de la FC en mesurant sa cinétique d'adaptation, spécifiquement durant l'effort et la récupération. Comme nous le verrons tout au long de cette recension des écrits, il semble que les processus associés à la modulation vagale induisent une adaptation rapide de la FC, alors que les processus médiés par le SNS s'accompagnent d'une réponse plus lente de la FC. Cette apparente distinction pourrait s'expliquer par des cinétiques différentes de la réponse du nœud SA à la stimulation directe vagale et sympathique (les processus tout juste identifiés), ou encore par des cinétiques différentes des mécanismes à l'origine de la modulation vagale et sympathique (les réflexes autonomes qui seront décrits dans la prochaine section).

Il est impossible de stimuler directement les nerfs cardiaques de façon isolée chez l'humain, ce qui empêche de démontrer hors de tout doute qu'il existe bel et bien une distinction entre les cinétiques de ces deux systèmes et empêche aussi de différencier la

cinétique des processus afférents (réflexes autonomes) des processus efférents (neurotransmission et processus ayant lieu dans les cellules effectrices). Il existe toutefois plusieurs études ayant comparé les cinétiques de l'adaptation de la FC en réponse à la stimulation directe des nerfs vagues et sympathiques dans des modèles animaux. Ces études menées chez le chien [40-42], le lapin [43] et le rat [44] s'accordent sur le fait que la cinétique de la réponse de la FC est nettement plus lente (au moins 3 fois) lors d'une variation de la fréquence de stimulation sympathique que lors d'une variation de la fréquence de stimulation vagale. L'ordre de grandeur des temps d'adaptation de la FC à la stimulation sympathique et vagale est comparable entre les espèces (même si les FC absolues varient grandement pour un même niveau de stimulation). De plus, selon l'étude de Kawada *et al.* [43], la cinétique d'adaptation de la FC est différente lorsqu'on compare la modulation sympathique à la modulation vagale, mais demeure similaire pour une même branche autonome à différentes amplitudes de variation de la fréquence de stimulation. Ces éléments mis ensemble suggèrent donc qu'il est raisonnable de considérer que la cinétique de la réponse de la FC pourrait témoigner de la grandeur relative des contributions sympathiques et vagues à sa modulation.

1.2 Principales afférences du centre cardiovasculaire

Plusieurs afférences provenant des muscles, des artères, du cœur et des poumons sont impliquées dans la modulation des efférences sympathiques et parasympathiques, ces mécanismes de contrôle étant souvent appelés réflexes autonomes. Toutefois, il est connu que la régulation de la fonction cardiaque ne dépend pas que de « réflexes » et n'est donc pas entièrement « autonome », puisque des informations provenant de régions supérieures du SNC ont également un impact sur la fonction cardiaque. Nous ferons ici un survol des principales afférences impliquées dans la modulation autonome de la FC durant l'effort et la récupération. Vu l'objet du présent ouvrage, nous porterons une attention particulière à l'état des connaissances sur la latence de chacun de ces mécanismes, de façon à déterminer lesquels sont les plus susceptibles d'influencer la cinétique de la FC et de la repolarisation. Le tableau I présenté à la fin de la section résume les principales afférences impliquées dans la régulation cardiaque.

1.2.1 Commande centrale

Il a été suggéré dès le début du XXe siècle qu'il existait un mécanisme de contrôle de la fonction cardiaque provenant du cortex et activé simultanément avec la commande motrice [45]. Ce mécanisme habituellement appelé « commande centrale » [46] a été bien documenté depuis. Entre autres, il a été démontré que pour une même force développée, la réponse immédiate de la FC à l'amorce de la contraction musculaire était supérieure lors d'un blocage pharmacologique neuromusculaire partiel [47, 48], suggérant qu'une partie de la réponse cardiovasculaire à l'effort dépendait de la grandeur de la commande nerveuse somatique, indépendamment du niveau de tension développé et de la rétroaction musculaire. Il a également été démontré que chez des sujets sous hypnose, un exercice imaginé de préhension isométrique (*handgrip*) entraînait des augmentations de la FC et de la pression artérielle (PA) similaires à l'exercice réel et proportionnelles à la perception d'effort imaginée, ceci sans augmentation simultanée de l'activité électromyographique [49]. La commande centrale est habituellement considérée comme un processus de contrôle anticipatif (*feedforward*), mais il est possible qu'elle soit modulée par certains mécanismes de rétroaction (par exemple les signaux de douleur) [50]. L'origine anatomique de ce mécanisme de contrôle et les circuits neuronaux impliqués ne sont pas encore bien établis. Malgré les avancées technologiques en imagerie cérébrale, il demeure difficile de déterminer si l'activité du SNC associée à la commande centrale cardiovasculaire et celle associée à la commande motrice ont une origine anatomique commune ou s'il s'agit de mécanismes simultanés ayant des origines distinctes [51]. La commande centrale est un processus instantané, voire anticipé, la latence de sa contribution à la modulation de la FC en début d'effort étant de moins de 300 ms [52]. Alors qu'il est généralement considéré que l'effet de la commande centrale sur la fonction cardiaque s'exprime par modulation vagale chez l'humain, son influence sur la FC étant diminuée par le blocage muscarinique [48], des études animales suggèrent qu'au contraire, ce mécanisme modulerait l'activité du nerf cardiaque sympathique, sans modulation significative de l'activité du nerf vague [53].

1.2.2 Mécanoréflexe musculaire

Il est connu depuis fort longtemps que des afférences provenant du muscle squelettique sont impliquées dans la réponse cardiovasculaire à l'exercice [54, 55], ce qui est communément appelé le « réflexe presseur d'exercice » (*exercise pressor reflex*). Ce réflexe est en fait la somme de deux afférences distinctes: une réponse à la déformation du muscle (mécanoréflexe) et une réponse à l'accumulation de métabolites musculaires (métaboréflexe).

Le mécanoréflexe prend son origine dans des fibres nerveuses afférentes du groupe III. Il est initié par la déformation du champ de ces mécanorécepteurs musculaires dès le début de la contraction [56]. Afin d'isoler l'effet du mécanoréflexe de l'effet de la commande centrale et du métaboréflexe, certaines études ont mesuré la régulation cardiovasculaire en réponse à la compression ou à l'étirement passif d'un groupe musculaire. Malgré quelques résultats discordants [57, 58], il en ressort que l'activation isolée des mécanorécepteurs entraîne une augmentation faible mais significative de la FC [59-61]. Cette réponse de la FC se produit au cours du premier battement suivant l'activation du réflexe. Des études animales suggèrent que lors d'une contraction musculaire d'intensité relativement faible, le taux de décharge des fibres afférentes impliquées dans le mécanoréflexe diminue promptement après une augmentation initiale rapide, et varie de façon rythmée lors de contractions répétées [62, 63]. Ces résultats suggèrent donc que le mécanoréflexe pourrait jouer un rôle dans la régulation de la FC lors de l'exercice dynamique, mais ceci reste à être démontré chez l'humain. Comme pour la commande centrale, il est généralement considéré que le mécanoréflexe s'exprime par modulation parasympathique, une étude ayant démontré qu'il était inhibé par blocage muscarinique chez l'humain [61]. Toutefois, des études animales utilisant la neurographie suggèrent que le mécanoréflexe module à la fois l'activité du nerf cardiaque sympathique et du nerf vague [64, 65].

1.2.3 Métaboréflexe musculaire

Le métaboréflexe est mis en lumière chez l'humain par la manœuvre d'ischémie post-exercice : peu avant l'arrêt d'un exercice spécifique, on procède à l'occlusion de la

circulation dans le muscle actif, y emprisonnant ainsi les métabolites de l'effort. Pendant la récupération sous ischémie musculaire, on observe donc l'effet du métaboréflexe en absence du mécanoréflexe et de la commande centrale. Lors de cette manœuvre, la PA et l'activité sympathique musculaire demeurent plus élevées qu'en conditions de repos et reviennent à la normale à l'arrêt de l'occlusion [66]. L'effet de cette isolation du métaboréflexe sur la FC est toutefois moins systématique et semble dépendre de la masse musculaire impliquée et de l'intensité de l'exercice [55, 67, 68]. Les études utilisant des blocages autonomes pharmacologiques suggèrent que le métaboréflexe s'exprime par modulation sympathique et qu'il pourrait être « masqué » par l'augmentation rapide du tonus parasympathique en récupération, ce qui expliquerait l'absence d'effet notable du métaboréflexe sur la FC dans certaines conditions [69]. Selon les études animales, le métaboréflexe proviendrait des fibres afférentes musculaires du groupe IV, activées par certains métabolites [56]. Cependant, les molécules spécifiques qui pourraient déclencher cette réponse des chémorécepteurs restent à être identifiées. De nombreuses substances impliquées dans le métabolisme musculaire ont été suggérées, entre autres le lactate, le potassium, l'adénosine, la bradykinine, l'acide arachidonique, l'ATP, le dihydrogénophosphate (H_2PO_4) et l'ion hydrogène, mais les résultats d'études demeurent équivoques à ce sujet [70]. Il est en général considéré que la latence de la réponse du métaboréflexe est beaucoup plus grande que celles de la commande centrale et du mécanoréflexe, ce qui s'expliquerait par le délai d'accumulation des métabolites de l'exercice [27]. Une étude chez le chien a démontré que lors de la stimulation du métaboréflexe par occlusion de la circulation locale, on observait une augmentation de la vasoconstriction périphérique et de la PA après un délai de 10-15 s, et une augmentation de la FC et du débit cardiaque après 25-50 s, ces délais étant plus courts lorsque l'occlusion était initiée pendant un exercice à intensité plus élevée, ce qui est cohérent avec l'idée d'une réponse du métaboréflexe proportionnelle à la quantité de métabolites accumulés [71]. Il a également été avancé que les muscles respiratoires avaient la capacité d'induire le métaboréflexe, mais l'implication de la fatigue des muscles respiratoires dans la régulation cardiovasculaire à l'effort reste à être déterminée [72].

Alors que le mécanoréflexe et le métaboréflexe ont été présentés ici comme deux processus indépendants ayant leur origine dans des fibres afférentes distinctes, il a été avancé que certaines fibres afférentes du groupe III (associées au mécanoréflexe) étaient également sensibles aux perturbations chimiques et que l'accumulation de métabolites lors d'un exercice isométrique prolongé pourrait sensibiliser ces mécanorécepteurs et augmenter leur réponse, quoi que l'impact de ce phénomène sur la FC semble négligeable [56, 73].

1.2.4 Baroréflexe carotidien et aortique

Le baroréflexe carotidien et aortique est un modulateur bien connu de la fonction cardiaque. Ce processus a son origine dans des terminaisons nerveuses des sinus carotidiens et de l'arc aortique qui répondent à des modifications de PA en ajustant leur taux de décharge. Le baroréflexe est médié autant par le SNS que le SNP et influence à la fois le débit cardiaque (FC et contractilité) que la résistance périphérique, ce qui a pour conséquence de stabiliser la PA [74]. Ce mécanisme doit évidemment être modifié pendant l'exercice dynamique, sans quoi toute augmentation soutenue de PA serait impossible. Il a été bien démontré que le baroréflexe n'était pas inhibé durant l'exercice, mais qu'il continuait plutôt de stabiliser la PA alentour d'une valeur de référence qui augmente avec l'intensité d'effort, un phénomène appelé reconfiguration (*resetting*) du baroréflexe [75]. Dans la réponse normale à l'exercice, le baroréflexe agit en freinant partiellement l'augmentation de l'activité du SNS induite par les autres réflexes autonomes [75]. Chez des sujets humains dont les barorécepteurs carotidiens étaient dénervés, il a d'ailleurs été démontré que l'augmentation de la PA à l'effort était exagérée [76].

On peut imaginer que si la reconfiguration du baroréflexe durant l'effort prend un certain temps à s'établir, ceci pourrait ralentir l'ajustement de la FC en début d'effort. Cependant, cette reconfiguration semble être initiée par la commande centrale et le réflexe presseur d'exercice [77], ce qui laisse supposer que la latence de la reconfiguration du baroréflexe durant l'effort suit celles de ces mécanismes. De plus, il est connu que le contrôle de la PA par le baroréflexe se produit davantage par modulation de la résistance vasculaire périphérique que par modulation du débit cardiaque, et que

cette disproportion s'accroît durant l'effort [78], ce qui suggère que l'impact du baroréflexe sur la FC à l'effort est au bout du compte relativement faible.

1.2.5 Baroréflexe cardiopulmonaire

Il est également bien connu que des récepteurs sensoriels situés dans les oreillettes, les ventricules, les poumons et les grandes veines sont impliqués dans un réflexe de régulation autonome de la fonction cardiovasculaire. Ce réflexe provient de fibres nerveuses sensibles à l'étirement qui répondent aux variations du volume sanguin veineux, ce qui se traduit par une augmentation des efférences sympathiques à la hausse ou à la baisse en réponse à une diminution ou une augmentation du volume, respectivement [79]. Ce réflexe est facilement mis en évidence en conditions de repos, par exemple lors d'un test d'inclinaison (*tilt test*) où le passage de la position couchée à la position debout entraîne une augmentation de la FC et de l'activité sympathique musculaire, alors que le processus inverse s'observe au retour à la position couchée. Il est aussi connu que ce réflexe d'ajustement aux variations de volume sanguin veineux (manipulées expérimentalement) demeure fonctionnel durant un exercice d'intensité constante, les données suggérant que, de façon similaire au baroréflexe carotidien, le baroréflexe cardiopulmonaire est reconfiguré pour opérer alentour d'un point de référence adapté au volume sanguin central correspondant à l'intensité d'effort [80]. Étant donné ces observations, on pourrait s'attendre à ce qu'une diminution des efférences sympathiques soit observée en réponse à l'augmentation du retour veineux observée à l'amorce d'un exercice dynamique depuis le repos, ce qui pourrait atténuer les augmentations du débit cardiaque et de l'activité sympathique musculaire initiées par la commande centrale et le réflexe presseur d'exercice. Cependant, il est difficile d'isoler la contribution du baroréflexe cardiopulmonaire en début d'exercice dynamique, et les données scientifiques sur ce sujet sont très limitées. Une autre difficulté vient du fait que la répartition du volume sanguin en position d'exercice chez les quadrupèdes est différente de chez l'humain, ce qui rend les études animales du baroréflexe cardiopulmonaire difficilement généralisables. Les quelques études disponibles chez l'humain suggèrent qu'en réponse à l'augmentation du retour veineux au début d'un exercice dynamique, le baroréflexe cardiopulmonaire entraîne une diminution de l'activité

musculaire sympathique dans le muscle inactif qui perdure jusqu'à 1 min suivant le début de l'effort [81, 82]. Toutefois, il reste à déterminer si ce réflexe a également une influence sur l'augmentation de la FC durant la transition du repos vers l'effort.

1.2.6 Chémoréflexe carotidien

D'autres terminaisons nerveuses situées dans les glomus carotidiens (et dans une moindre mesure dans l'arc aortique) ont la capacité de détecter des changements de concentrations de certaines molécules dans le plasma. Elles sont surtout sensibles à l'hypoxémie, mais aussi à l'hypercapnie, à l'acidose et potentiellement à la diminution de la glycémie, à l'augmentation de la kaliémie et à d'autres marqueurs sanguins [83]. Les chémorécepteurs carotidiens sont impliqués dans le contrôle de la ventilation, mais également dans la régulation cardiovasculaire, leur activation lors d'hypoxémie étant associée à une tachycardie et une augmentation de l'activité sympathique musculaire [84]. Toutefois, peu de données sont disponibles pour déterminer si lors de l'exercice dynamique au niveau de la mer, le chémoréflexe pourrait être stimulé par des variations faibles et transitoires de l'oxygénation sanguine, du pH et des concentrations de différents métabolites, et surtout si une telle stimulation pourrait influencer la réponse cardiovasculaire à l'effort. Il a été démontré qu'une inhibition pharmacologique du chémoréflexe initiée durant l'exercice chez le chien entraînait une vasodilatation périphérique, un phénomène absent chez des animaux dont les glomus carotidiens étaient dénervés [85], ce qui suggère que le chémoréflexe a une influence vasoconstrictrice durant l'effort. Toutefois, une influence de ce réflexe sur la FC durant l'effort ou la récupération reste à être démontrée.

Tableau I. Afférences potentiellement impliquées dans la régulation de la FC durant l'exercice dynamique (résumé)

Afférence	Origine	Stimulus	Implication à l'effort *	Latence **
Commande centrale	Système nerveux central	Planification et commande motrice, perception d'effort?	Établie	Immédiate ou anticipée
Mécanoréflexe musculaire	Fibres afférentes musculaires du groupe III	Pression/étirement	Établie	Rapide (premier battement)
Métaboréflexe musculaire	Fibres afférentes musculaires du groupe IV	Métabolites d'effort (à identifier)	Établie	Environ 25-50 s
Baroréflexe artériel (reconfiguration)	Terminaisons nerveuses libres des sinus carotidiens et de l'arc aortique	Variations de PA	À clarifier	Rapide (premier battement), latence de la reconfiguration à déterminer
Baroréflexe cardiopulmonaire	Barorécepteurs des oreillettes, des ventricules, des poumons et des grandes veines	Variations du volume sanguin central	?	?
Chémoréflexe carotidien	Chémorécepteurs des glomus carotidiens et de l'arc aortique	Variations de la pression partielle en oxygène (principalement)	?	?

* Influence sur l'amplitude de la réponse de la FC à l'amorce de l'effort

** Latence approximative de la réponse de la FC suite à la stimulation isolée du réflexe

1.2.7 Régulation humorale de la FC

Les réflexes autonomes présentés ici ont un rôle (avéré ou à confirmer selon le cas) dans la modulation neuronale de la FC durant l'effort et la récupération, la noradrénaline agissant comme neurotransmetteur entre les neurones sympathiques efférents et les cellules cardiaques. L'exercice est également associé à une importante

augmentation des concentrations de catécholamines circulantes, proportionnelle à l'intensité d'effort. Ces catécholamines proviennent de la sécrétion surrénale (principalement l'adrénaline) et du débordement plasmatique de neurotransmetteurs depuis les neurones sympathiques des muscles et des organes, une certaine proportion de la noradrénaline relâchée ne se liant pas à son récepteur et n'étant pas recaptée par la terminaison neuronale [86]. Certaines données suggèrent que ces catécholamines circulantes pourraient être impliquées dans la modulation de la FC, agissant ainsi non pas comme des neurotransmetteurs mais comme des hormones. Par exemple, dans le cœur dénervé des greffés cardiaques, on observe une modulation atténuée mais significative de la FC durant l'effort, cette modulation étant corrélée avec la variation de la noradrénaline plasmatique [87]. Toutefois, il n'est pas clair que les catécholamines circulantes jouent un rôle significatif dans la modulation de la FC à l'effort et durant la récupération dans le cœur normalement innervé. Alors qu'il est bien établi que la stimulation isolée des récepteurs β_1 -adrénergiques induit une tachycardie, les catécholamines circulantes peuvent se lier à d'autres récepteurs, notamment les récepteurs α_1 des cellules du muscle lisse vasculaire, ou encore être recaptées par des terminaisons nerveuses. Ainsi, dans le cœur normal en conditions de repos, l'infusion de noradrénaline à des concentrations physiologiques n'induit pas de tachycardie, mais plutôt une vasoconstriction systémique accompagnée d'une légère bradycardie [88, 89]. Cette diminution de la FC est vraisemblablement médiée par le baroréflexe en réponse à l'augmentation de PA, ce réflexe n'étant ici ni éliminé comme dans le cœur dénervé, ni atténué comme lors de sa reconfiguration durant l'effort. L'infusion d'adrénaline au repos a pour sa part un effet chronotrope positif bien établi. Toutefois, l'augmentation de la FC lors de l'injection d'adrénaline chez des sujets au repos est très faible comparativement à l'augmentation observée lors d'un exercice associé à des concentrations plasmatiques d'adrénaline semblables [90]. Il semble également que l'infusion d'adrénaline pendant un exercice dynamique d'intensité constante ne cause pas d'augmentation significative de la FC [91]. Tout ceci suggère que les catécholamines circulantes ont une influence très faible, voire négligeable, sur la FC durant l'effort. Néanmoins, durant la récupération suite à un exercice intense, il n'est pas exclu que le haut niveau de catécholamines plasmatiques accumulées puisse ralentir la chute de la FC. Une étude animale a d'ailleurs

avancé qu'en présence d'une concentration élevée de noradrénaline plasmatique, la réponse de la FC à la stimulation directe du nerf vague était atténuée [92].

1.3 Modèle actuel de la modulation autonome de la FC durant l'exercice dynamique

Les connaissances actuelles sur les réflexes autonomes impliqués dans la régulation cardiovasculaire et les résultats d'études sur la réponse à l'effort en présence de blocages pharmacologiques autonomes nous permettent d'établir un modèle général de la régulation de la FC pendant l'exercice dynamique. Quoique ce modèle soit fort probablement simpliste, il permet d'expliquer en grande partie les fluctuations de FC observées chez le sujet sain durant la transition depuis le repos jusqu'à différentes intensités d'effort, durant le maintien d'un effort d'intensité constante et durant la récupération.

1.3.1 Amorçage de l'effort

L'augmentation initiale rapide de la FC en début d'effort est en général attribuée à un retrait des afférences vagales vers le nœud SA. Il est en effet connu depuis un certain temps que l'amplitude de l'augmentation rapide de la FC en commençant un exercice dynamique est fortement diminuée par le blocage muscarinique alors qu'elle n'est pas modifiée par le blocage des récepteurs β -adrénergiques (figure 3) [93-95]. Également, il a été observé que la composante lente de l'augmentation de la FC à l'amorce d'un exercice dynamique d'intensité fixe était corrélée avec l'accumulation de noradrénaline plasmatique [96]. On considère donc habituellement que la composante rapide de l'augmentation de la FC en début d'effort s'explique par le retrait vagal initié par la commande centrale et le mécanoréflexe, alors que l'influence adrénérge se fait ressentir après un délai plus long. Ceci est en accord avec l'idée que le métaboréflexe musculaire (qui semble procéder par stimulation β -adrénérge) ne peut être déclenché qu'après un certain temps permettant l'accumulation de métabolites en début d'effort, et est aussi cohérent avec les évidences dans le modèle animal (section 1.1.4) qui suggèrent que la réponse de la FC est plus lente en réponse à une variation de la décharge neuronale sympathique que vagale.

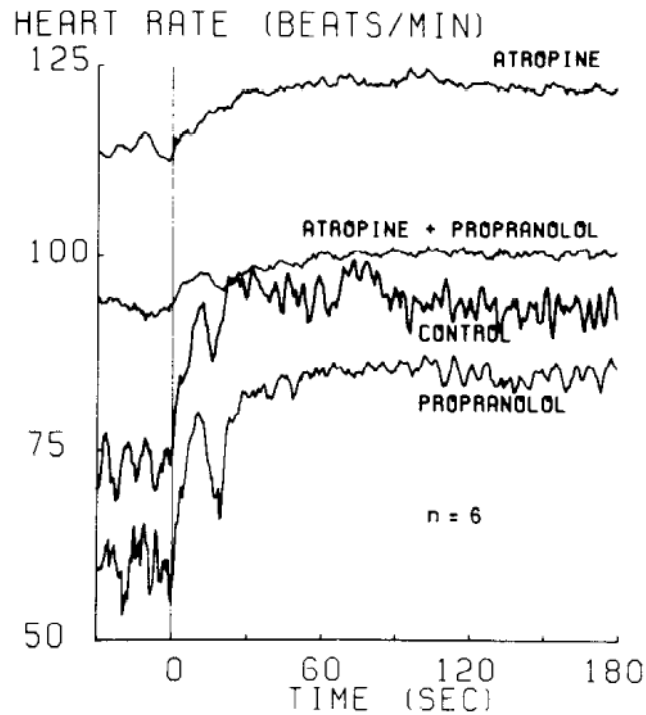


Figure 3. Accélération de la FC à l’amorce d’un exercice d’intensité stable sous différents blocages autonomes pharmacologiques.

(tiré de Fraergæus & Linnarsson, 1976 [95])

Contrairement à cette idée généralement acceptée que l’adaptation rapide de la FC s’explique par la modulation vagale, des études chez le chat suggèrent plutôt que la modulation sympathique serait le principal médiateur de la variation de FC en début d’effort [65, 97]. Comme ces études se basent sur des mesures directes de l’activité du nerf cardiaque sympathique, il est impossible de les reproduire chez l’humain. Chez des blessés médullaires sans innervation cardiaque sympathique mais avec une innervation parasympathique intacte, il a été démontré que l’amplitude de la réponse de la FC à un exercice isométrique était atténuée, ce qui suggère que la modulation sympathique aurait en effet un rôle à jouer dans l’accélération initiale de la FC [98].

1.3.2 Réponse à l'effort d'intensité croissante

Il a longtemps été considéré que la modulation de la FC lors d'efforts d'intensité croissante procédait de façon séquentielle, le SNP étant responsable de la modulation à des intensités d'effort faibles, et le SNS intervenant seulement à partir d'intensités d'effort exigeant que la FC dépasse le rythme intrinsèque du nœud SA (environ 100 bpm). Ceci était cohérent avec les études pionnières de la réponse à l'effort sous blocages autonomes [93, 94, 99, 100], qui démontraient que le blocage muscarinique atténuait l'amplitude de la réponse de la FC à intensité faible et ne l'affectait pas à intensité élevée, alors qu'au contraire, le blocage β -adrénergique n'influçait l'amplitude de la réponse de la FC que lors d'efforts d'intensité élevée sans avoir d'impact significatif à intensité faible. Cependant, d'autres études suggèrent que cette interprétation simpliste doit être nuancée. D'abord, il a été établi que durant l'effort à intensité relativement faible (50% de VO_2 pic) chez des sujets en santé, le débordement plasmatique (*spillover*) de noradrénaline, un estimateur de l'activité locale du SNS, était multiplié par 4 au niveau du cœur et par 2 au niveau du rein [101]. Une autre étude a avancé que la noradrénaline plasmatique était quasiment doublée lors d'un effort de faible intensité (environ 37% de VO_2 pic), cette augmentation étant plus importante lors d'efforts à intensité plus élevée [102]. D'autre part, il a été démontré que lorsqu'un blocage muscarinique était initié durant l'exercice dynamique à intensité maximale, une augmentation faible mais significative de la FC était observée [103]. Mises ensemble, ces données suggèrent que l'influence du SNS sur la FC n'est pas négligeable même à des intensités faibles d'effort, et que l'influence du SNP est significative même à l'approche de la FC max. Une étude récente combinant des mesures de la FC et de la sensibilité du baroréflexe carotidien durant l'exercice d'intensité croissante avec et sans blocages autonomes confirme qu'il existe un certain équilibre sympatho-vagal depuis le repos jusqu'à l'effort à 100% du VO_2 pic, sans qu'il existe un seuil de déclenchement de l'activité sympathique [26]. Selon le modèle développé dans cette étude, le ratio de l'influence du SNP sur celle du SNS passerait de 4:1 au repos à 1:4 à l'approche du VO_2 pic (figure 4). La transition de la dominance vagale à la dominance sympathique avec l'intensité d'effort dépendrait principalement des afférences musculaires (mécano et métaboréflexe) ainsi que de la commande centrale qui serait modulée en fonction de la perception d'effort [50].

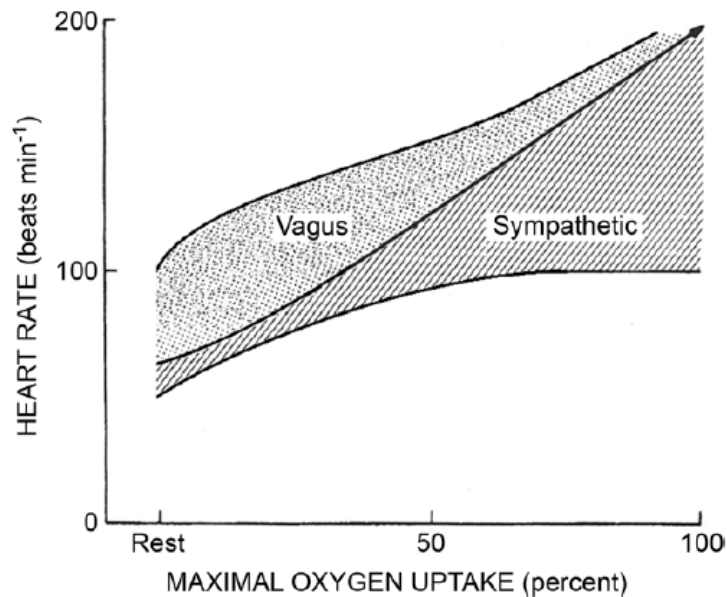


Figure 4. Influences vagales et sympathiques sur la FC selon l'intensité d'effort.

La ligne centrale illustre la FC effective pour le niveau d'effort et les lignes supérieures et inférieures illustrent les FC en absence de l'influence vagale et sympathique respectivement (tiré de White & Raven, 2012 [26], adapté de Rowell, 1993 [100]).

1.3.3 Réponse à un effort prolongé d'intensité constante

Il est connu que lors d'un exercice dynamique prolongé à intensité constante, on observe une augmentation lente de la FC, un phénomène souvent appelé dérive cardiovasculaire. Cette augmentation de la FC, constatée habituellement après plus de 10 min d'effort à intensité de 50-75% du VO_2 pic, est associée à une diminution du volume d'éjection systolique (VES), le débit cardiaque demeurant relativement stable [104]. Ce phénomène est exagéré par la déshydratation, mais est également observable à volume plasmatique constant [105]. Une explication traditionnelle de la dérive cardiovasculaire est qu'avec l'augmentation de la température centrale lors d'un effort prolongé, le volume plasmatique est redistribué, l'augmentation de la perfusion cutanée se faisant au détriment du VES, ce qui entraîne une augmentation de la FC permettant de

maintenir le débit cardiaque constant. Cependant, Fritzsche *et al.* ont rapporté que la dérive cardiovasculaire était observable sans augmentation simultanée du flux sanguin cutané, et que la diminution du VES dans la même expérience était inhibée par le blocage β -adrénergique [106]. Ceci suggère donc que la hausse de la FC lors d'un exercice prolongé ne survient pas de façon à compenser la diminution du VES, mais qu'au contraire, la hausse de la FC est à l'origine de la diminution du VES (par diminution de la durée diastolique). Il reste donc toujours à déterminer l'origine de cette augmentation de la FC. Plusieurs hypothèses ont été avancées par Fritzsche *et al.* [106], notamment une augmentation de la commande centrale en fonction de la perception d'effort ou une hausse des mécano et métaboréflexes, vraisemblablement secondaire à une modification du recrutement musculaire avec la fatigue. Une autre hypothèse avancée est indépendante de la modulation autonome : l'augmentation de la température centrale pourrait entraîner une légère hausse du rythme sinusal intrinsèque [107].

1.3.4 Récupération

À l'arrêt de l'effort dynamique, il est traditionnellement considéré que la phase rapide de récupération de la FC est médiée par réactivation vagale, alors que l'influence du retrait sympathique sur la FC est appréciable après environ 30-60 s de récupération. Ce constat provient du fait que l'amplitude de la diminution de la FC immédiatement après l'arrêt de l'effort est considérablement diminuée par le blocage muscarinique [103] et n'est que peu affectée par le blocage adrénérgique [108]. D'autre part, il a été suggéré que le retrait sympathique n'était pas immédiat à l'arrêt de l'effort, l'activité sympathique demeurant élevée durant la première minute de récupération, puis diminuant par la suite de façon proportionnelle à la FC [109]. Bien que cette observation soit basée sur des mesures de noradrénaline plasmatique, un marqueur imprécis de l'activité sympathique neuronale cardiaque, il a été confirmé dans une étude procédant par blocage autonome que l'influence du SNS sur la FC diminuait lentement de façon linéaire dans les 10 min suivant l'arrêt d'effort [110]. Le retrait vagal à l'arrêt de l'effort provient apparemment de la désactivation de la commande centrale [111] et du mécanoréflexe musculaire [112]. On considère habituellement que la désactivation du métaboréflexe se produit plus tard durant la récupération, au gré de la clairance des métabolites de l'effort. Cette théorie a

l'avantage d'expliquer le fait que la récupération de la FC soit plus lente suite à un exercice plus intense [108, 109]. Cependant, comme les substances stimulant le métaboréflexe ne sont pas encore bien identifiées, ce concept reste à être démontré. Finalement, la clairance des catécholamines circulantes pourrait être un autre mécanisme qui expliquerait la phase lente de la récupération de la FC, la noradrénaline plasmatique demeurant plus élevée qu'en conditions pré-effort jusqu'à plus de 45 min après un exercice sous-maximal [113]. Toutefois et tel que mentionné précédemment, l'implication des catécholamines circulantes dans la régulation de la FC en situation d'exercice reste à être démontrée.

1.3.5 Schéma simplifié de la modulation autonome de la FC à l'effort

La figure 5, tirée d'une revue de Coote [114], résume les principaux mécanismes autonomes à l'origine des variations de la FC observées lors de l'effort et de la récupération.

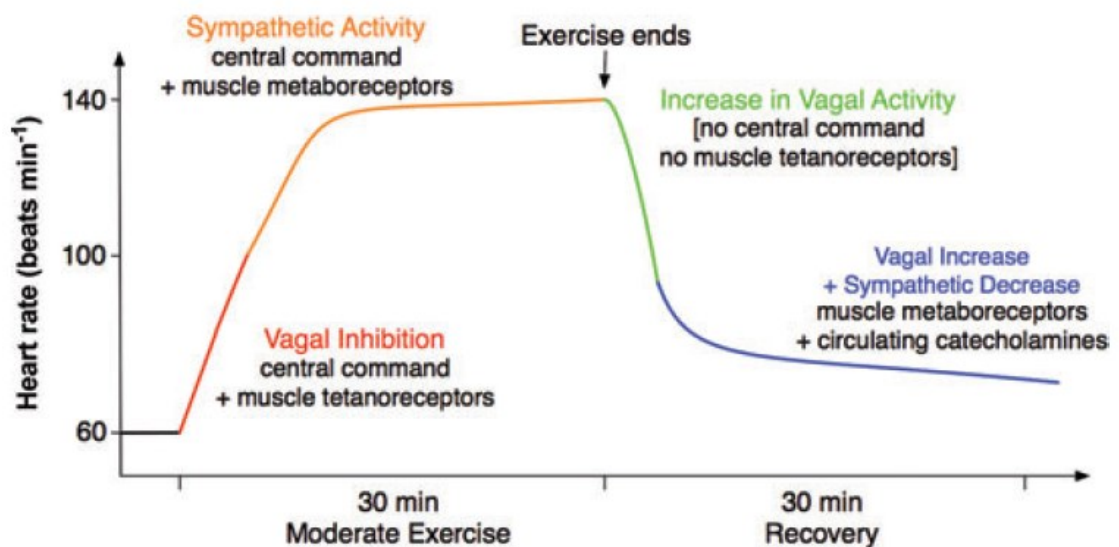


Figure 5. Schéma simplifié de la modulation autonome de la FC durant l'effort

(tiré de Coote, 2010 [114])

La séquence d'événements indiquée est conforme aux évidences scientifiques présentées dans les sections précédentes. Cependant, l'échelle temporelle présentée n'est pas représentative des résultats expérimentaux publiés : la durée d'adaptation de la FC en début d'effort et de récupération est ici exagérée et la figure suggère que l'adaptation de la FC est plus lente à l'effort qu'en récupération alors que, comme nous le verrons, la littérature scientifique suggère le contraire.

CHAPITRE 2 : QUANTIFICATION DE LA MODULATION AUTONOME PAR ANALYSE DE LA FC

La mesure directe de l'activité des nerfs cardiaques est impossible chez l'humain, ce qui limite considérablement l'étude de la modulation autonome cardiaque. Outre les études animales, une façon de procéder pour identifier des mécanismes fondamentaux de la modulation autonome est de comparer des sujets sains à des sujets dont le cœur est dénervé (par exemple des greffés cardiaques récents) ou à des blessés médullaires ayant des atteintes autonomes spécifiques, mais les comorbidités présentes chez ces populations limitent grandement l'interprétation de ces études. Afin de quantifier l'activité du SNA chez l'humain en santé, il est possible de mesurer l'activité sympathique cutanée et musculaire par microneurographie, mais on ne peut assumer que cette mesure soit un marqueur exact du niveau d'activation sympathique cardiaque, et il est impossible d'évaluer l'activité parasympathique avec cette méthode. Plusieurs méthodes indirectes ont donc été développées afin d'estimer l'activité efférente sympathique et parasympathique vers le coeur [115, 116].

La mesure des catécholamines plasmatiques a été souvent utilisée comme marqueur de l'activité sympathique. Bien que les mesures des catécholamines dans le sang veineux ou artériel (par exemple dans l'avant-bras) en disent peu sur l'activité sympathique de régions à distance, l'évaluation du débordement plasmatique (*spillover*) de noradrénaline par cathétérisme local et dilution d'isotopes permet d'estimer l'activité locale du SNS [116]. Cette méthode est cependant invasive et relativement complexe. Quant aux efférences cardiaques vagales, il n'existe pas à ce jour (à la connaissance de l'auteur) de marqueurs plasmatiques ou neuronaux permettant de les mesurer chez l'humain.

Une façon répandue d'évaluer l'activation du SNS ou du SNP cardiaque est de comparer la réponse de la FC lors d'une manipulation autonome standardisée effectuée avec ou sans blocage autonome pharmacologique (fig. 3). Le blocage sympathique est réalisé en bloquant les récepteurs β 1-adrénergiques du cœur, traditionnellement avec le propranolol, et le blocage parasympathique est réalisé en bloquant les récepteurs

muscariniques à l'acétylcholine, habituellement avec l'atropine. Ainsi, de comparer la réponse de la FC sous placebo à celle sous blocage autonome permet d'évaluer l'influence globale de la branche autonome concernée sur le rythme sinusal (en incluant l'effet inhibiteur sur la branche opposée), alors que la comparaison d'un seul blocage autonome au double blocage (atropine et propranolol) permet de cibler l'influence directe d'une branche autonome spécifique sur le nœud SA. Ces procédures bien établies sont fréquemment utilisées dans la recherche fondamentale sur la modulation autonome cardiaque, une grande partie des études mentionnées dans le chapitre précédent étant d'ailleurs basées sur de telles méthodes. Toutefois, elles exigent de reprendre jusqu'à 4 fois une même manipulation autonome (sous placebo, atropine, propranolol et double-blocage) ce qui devient vite lourd et peu applicable à de larges études cliniques. D'autres indices simples basés sur la mesure de la FC et n'utilisant pas de blocages pharmacologiques ont donc été développés et seront présentés dans les prochaines sections. Nous aborderons en premier les indices mesurés au repos et ensuite ceux décrivant l'adaptation de la FC dans la transition du repos vers l'effort et vice versa (cinétique de la FC).

Il est à noter que dans cette recension des écrits, la mesure de la FC et celle de la durée du cycle cardiaque (intervalle RR) sont présentées comme des indices interchangeable, par souci de simplification. Toutefois, la FC et l'intervalle RR ne sont pas proportionnels, mais plutôt liés par une fonction rationnelle (figure 6) où $FC \cdot RR = 60$ s. Ceci a des implications mathématiques, les deux mesures n'étant pas équivalentes lorsqu'il est question de modéliser la variation de la durée du cycle cardiaque dans le temps [110]. Certains indices de la modulation autonome sont traditionnellement calculés en utilisant la FC et seront présentés comme tels dans les prochaines sections. Cependant, dans les études expérimentales réalisées dans le cadre de cette thèse, il fût décidé d'utiliser l'intervalle RR comme estimateur de la modulation autonome cardiaque. Ceci se base sur le fait que les travaux exécutés portent principalement sur la variation de l'intervalle QT et que la littérature scientifique met traditionnellement le QT en parallèle avec le RR plutôt qu'avec la FC.

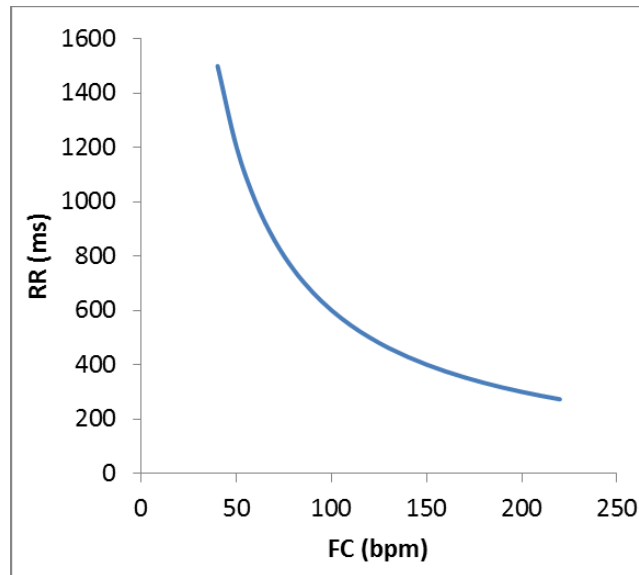


Figure 6. Relation entre l'intervalle RR et la fréquence cardiaque

2.1 Indices mesurés au repos

2.1.1 FC moyenne de repos

La FC de repos dépend du rythme intrinsèque du nœud sinusal (observable sous double-blocage autonome) et des influences simultanées du SNS et du SNP. Il est connu que le rythme intrinsèque moyen dans la population diminue avec l'âge, passant d'environ 110 bpm dans la vingtaine à environ 90 bpm dans la cinquantaine [117]. Cependant, le rythme intrinsèque varie considérablement entre des individus du même âge. Il a aussi été suggéré qu'il pouvait être modifié par la température centrale [107] et l'hypoxémie sévère [118]. Il semble tout de même raisonnable de considérer qu'en conditions physiologiques, la FC de repos d'un individu dépend principalement de l'activité du SNS et du SNP. La FC de repos étant habituellement plus lente que le rythme sinusal intrinsèque, il va de soi qu'en conditions de repos, l'influence vagale est plus importante que l'influence sympathique. Toutefois, vu le haut niveau d'antagonisme entre le SNS et le SNP, la FC de repos (sans blocages pharmacologiques) ne peut être considérée que comme un indice de l'effet net de la modulation autonome sur le nœud sinusal, sans qu'on puisse distinguer clairement l'influence sympathique de l'influence vagale.

De nombreuses études se sont intéressées à la valeur pronostique de la FC de repos. Des méta-analyses récentes démontrent qu'une FC de repos élevée est associée entre autres à un risque accru de diabète de type 2 [119], de syndrome métabolique [120], de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, de mort subite et de maladie non-cardiovasculaire [121], d'insuffisance cardiaque [122], de mortalité cardiovasculaire et de mortalité de toutes causes [123]. De façon intéressante, il a aussi été établi que l'efficacité du traitement par β -bloquants sur la diminution du risque de mortalité était proportionnelle à la réduction de la FC de repos qui l'accompagnait, ceci autant chez des patients post-infarctus du myocarde [124] que chez des insuffisants cardiaques [125]. La FC de repos pourrait donc à bien des égards être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire dans la population générale et comme un outil de stratification du risque de mortalité chez des patients cardiaques.

2.1.2 Variabilité de la FC de repos

L'idée que les fluctuations de la durée du cycle cardiaque d'un battement à l'autre puissent être analysées dans le but de quantifier l'activité du SNA avait déjà été avancée dans les années 70 [126]. Toutefois, les outils d'analyse de la variabilité de la FC (VFC) n'ont été popularisés et standardisés qu'une vingtaine d'années plus tard [127]. L'idée générale de l'analyse de la VFC est d'établir des descripteurs de la fréquence et de l'amplitude des oscillations de l'intervalle RR, ces oscillations témoignant de la régulation du nœud sinusal par le SNS et le SNP. Le fait que la VFC soit fortement réduite, voire abolie, dans le cœur dénervé [128] ou lors d'un blocage autonome pharmacologique [129] démontre qu'en effet, la VFC de repos dépend essentiellement de la modulation autonome. Tous les estimateurs de la VFC sont calculés à partir de la série complète des RR mesurés pour une durée et dans des conditions prédéterminées (figure 7, à gauche). Ces données peuvent être obtenues relativement facilement et de façon non-invasive, ce qui explique probablement l'engouement pour cette technique dans la communauté médicale et scientifique. De nombreux indices de la VFC ont été suggérés et d'autres continuent d'être développés [130]. Ces indices peuvent être divisés en trois familles : les indices du domaine temporel, ceux du domaine des fréquences (variabilité spectrale) et les indices issus des méthodes non-linéaires.

Les indices du domaine temporel sont de simples paramètres statistiques décrivant la variance des intervalles RR pour un segment d'enregistrement donné. L'indice le plus simple est l'écart-type des intervalles RR sur le segment d'enregistrement considéré (SDNN) qui donne un aperçu de l'amplitude des oscillations du RR alentour de sa moyenne pour tout l'intervalle analysé. Cet indice est d'ailleurs dépendant de la durée d'enregistrement, ce qui fait que des SDNN mesurés sur des enregistrements de durées différentes ne sont pas comparables [127]. Deux autres indices du domaine temporel fréquemment utilisés sont la moyenne quadratique des différences entre deux intervalles RR successifs sur le segment considéré (RMSSD) et la proportion des paires d'intervalles RR successifs dont la différence est supérieure à 50 ms (pNN50). Par rapport au SDNN, ces indices sont plus spécifiques aux oscillations à haute fréquence du RR. Ces deux indices (RMSSD et pNN50) sont fortement corrélés.

Les indices du domaine fréquentiel sont quant à eux déterminés par analyse spectrale, une méthode permettant de décomposer la variance du RR en différentes bandes de fréquences. Cette méthode est habituellement illustrée par un diagramme de densité spectrale de puissance (figure 7, à droite). La puissance totale (aire sous la courbe) représente la variance totale du RR dans le segment concerné, un indice apparenté au SDNN. Traditionnellement, on définit trois bandes de fréquences pour les enregistrements relativement courts : les très basses fréquences (0,003 à 0,04 Hz), les basses fréquences (0,04 à 0,15 Hz) et les hautes fréquences (0,15 à 0,4 Hz). La cause physiologique des fluctuations à très basses fréquence n'étant pas claire et vraisemblablement sans lien avec la modulation autonome, on utilise habituellement la puissance dans les basses et hautes fréquences comme indices de la VFC. Ces indices peuvent être exprimés sous la forme de puissances absolues (en ms^2) ou de puissances relatives, c'est-à-dire qu'on établit le ratio : *puissance de la bande concernée / (puissance totale - composante à très basses fréquences)*.

Les indices non-linéaires sont issus d'une large variété de méthodes sophistiquées d'analyse des séries temporelles des RR [130]. Ces méthodes comprennent, pour n'en nommer que quelques-unes : l'estimation de l'entropie approximative ou de l'entropie d'échantillon [131], l'analyse des propriétés fractales du signal [132], la dimension de corrélation [133] et l'analyse des fluctuations redressées (*detrended fluctuation analysis*)

[134]. Ces différentes approches gravitent alentour de l'idée de caractériser le niveau d'imprédictibilité dans la série temporelle des RR. Cette façon de procéder est plus sensible que l'utilisation des méthodes linéaires (temporelles et spectrales), c'est-à-dire que les méthodes non-linéaires permettent de détecter un niveau subtil de complexité dans la série des RR qui ne peut pas être identifiée par les approches traditionnelles. Toutefois, probablement à cause de leur complexité d'application, ces méthodes sont relativement peu répandues à ce jour et la signification physiologique de plusieurs indices non-linéaires ainsi que leur utilité clinique (par exemple dans la stratification du risque arythmique) reste à être validée [130]. Vu la quasi absence de données sur l'effet de l'exercice aigu et chronique sur les indices non-linéaires, nous nous limiterons dans le reste de ce travail aux indices traditionnels de la VFC.

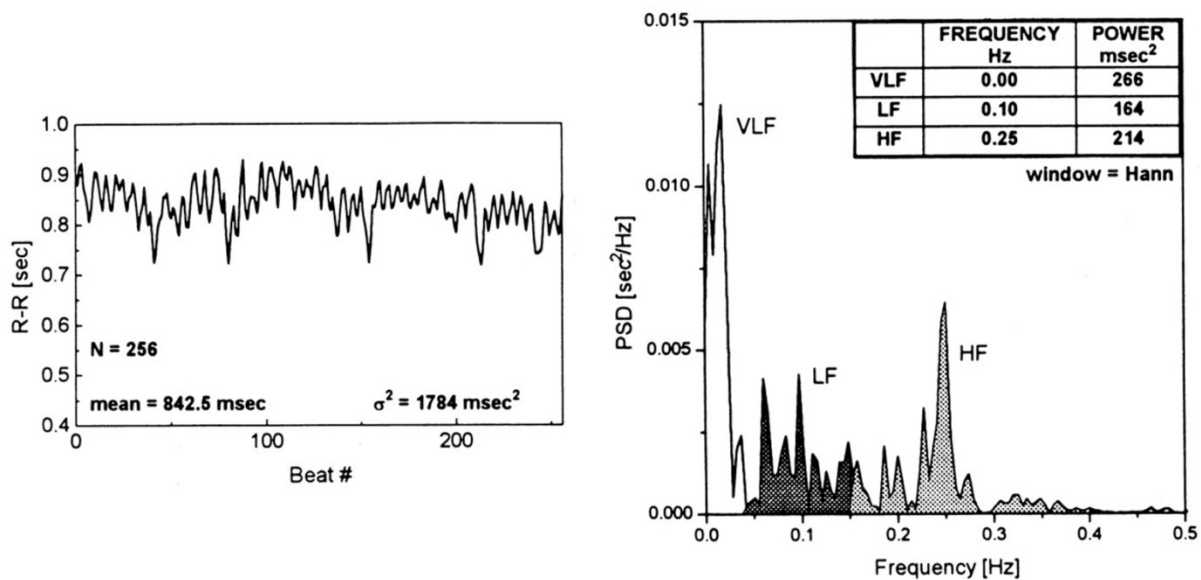


Figure 7. Analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque

À gauche : série temporelle de 256 intervalles RR consécutifs enregistrés au repos. À droite : Densité spectrale de puissance correspondant à l'enregistrement. VLF : Très basses fréquences, LF : Basses fréquences, HF : hautes fréquences. (adapté de Malik et al., 1996 [127])

Il a été bien illustré que les indices de la variabilité temporelle de la FC et la puissance spectrale dans les hautes fréquences étaient fortement diminués lors du blocage muscarinique, avec ou sans blocage β -adrénergique préalable [129, 135, 136]. L'influence de la modulation sympathique sur ces mêmes indices semble relativement négligeable, les études suggérant tantôt que la stimulation β -adrénergique ne les influence pas significativement [129, 135], tantôt qu'elle les diminue faiblement [136, 137] cet effet s'expliquant potentiellement par antagonisme de la modulation vagale. Ainsi, on peut considérer les indices de la variabilité temporelle de la FC et la puissance spectrale dans les hautes fréquences comme des estimateurs du niveau d'influence vagale sur le nœud SA. La signification physiologique des oscillations à basse fréquence du RR est beaucoup moins claire. Il a été observé que la puissance spectrale dans les basses fréquences augmentait lors de manœuvres connues pour accroître l'activité sympathique, notamment le test d'inclinaison (*tilt*), et que le ratio de la puissance relative dans les basses fréquences sur la puissance relative dans les hautes fréquences (ratio LF:HF) suivait la réduction de l'activité sympathique initiée par blocage pharmacologique [138]. Ceci a mené à l'idée encore répandue que la puissance spectrale dans les basses fréquences et le ratio LF:HF étaient des marqueurs spécifiques de l'activité du SNS. Toutefois, il a maintes fois été démontré que la puissance dans les basses fréquences témoigne également de l'activité vagale [139] et l'idée que cet indice ou le ratio LF:HF puissent être utilisés comme témoins de l'activité sympathique, ou même de la « balance sympatho-vagale », a été vivement critiquée, ces méthodes semblant souffrir de lacunes techniques et n'étant pas généralisables à la plupart des situations connues pour augmenter l'activité sympathique [140-143]. Ainsi, il semble approprié d'utiliser les indices du domaine temporel et la puissance spectrale dans les hautes fréquences comme estimateurs du niveau d'influence vagale sur le nœud SA, mais les indices impliquant la puissance spectrale dans les basses fréquences doivent être interprétés avec prudence.

Il est bien établi que les indices traditionnels de la VFC diminuent progressivement avec l'âge [144-146]. La valeur diagnostique et pronostique des indices de la VFC a été étudiée dans différentes populations et dans une panoplie de conditions médicales, entre autres des pathologies du système nerveux, des conditions métaboliques ou

endocriniennes et des désordres psychologiques. L'utilité clinique des indices de la VFC a toutefois été plus largement étudiée chez des patients cardiaques. Il a été démontré par plusieurs études qu'une diminution de la VFC était associée au risque de mortalité après un infarctus du myocarde ainsi que chez les insuffisants cardiaques [147]. Ceci est observable sur la base des indices temporels autant que fréquentiels et semble prédire autant la mortalité de toutes causes que la mortalité cardiaque et la mort subite [148]. La valeur pronostique de la VFC a aussi été adressée dans la population générale. Il a été démontré qu'une VFC diminuée était pronostique de maladie cardiovasculaire chez des adultes apparemment en santé, même après ajustement pour les facteurs de risque traditionnels [149]. Ceci a été confirmé par l'étude d'un très large échantillon dans lequel une VFC diminuée (basée ici uniquement sur des indices du domaine temporel) était également associée à une augmentation du risque de mortalité cardiaque et de mortalité de toutes causes [150].

Un enjeu méthodologique à considérer dans l'étude de la VFC est son lien avec la FC. Vu la relation non-linéaire entre le RR et la FC (figure 6), une partie de la diminution de l'amplitude des oscillations du RR avec l'augmentation de la FC est inhérente à la méthode. Si par exemple, on identifie une augmentation de la FC de repos dans une condition donnée, il est attendu (d'un point de vue strictement mathématique) qu'une certaine diminution de la VFC soit observée simultanément, du moins pour les indices du domaine temporel et spectral [151]. Une partie de l'information contenue dans la VFC de repos est donc redondante avec celle contenue dans la FC de repos, une notion souvent négligée dans les études de la VFC. Aussi, il a été avancé que la répétabilité des mesures de la VFC diminuait de façon importante avec l'augmentation de la FC moyenne des segments analysés [152]. Afin de comparer la VFC entre des patients ou des conditions ou la FC diffère, il est donc préférable d'introduire une forme d'ajustement pour la FC moyenne des segments analysés. Il a été démontré récemment que la VFC corrigée pour la variation de FC était encore significativement modifiée lors de manipulations autonomes chez le chien [153], ce qui démontre que les variations de la VFC dans différentes conditions ne sont pas de simples artéfacts de la variation de la FC. Toutefois, il demeure qu'il faut interpréter prudemment les études de la VFC n'utilisant pas d'ajustement pour la FC. À ce propos, il faut souligner que certaines études utilisent des

mesures de la VFC durant l'effort ou la récupération comme marqueurs de la modulation autonome. À la lumière des observations précédentes, il apparaît primordial dans ces conditions d'utiliser une forme de correction pour la FC. Il reste néanmoins à déterminer comment effectuer cette correction pour des segments où on observe une tendance lourde de variation de la FC, ce qui se produit systématiquement à l'amorce de l'effort ou de la récupération et se produit aussi lors d'un effort prolongé d'intensité constante (dérive cardiovasculaire). La mesure de la VFC pendant l'effort présente de nombreuses limites supplémentaires, entre autres le fait qu'elle pourrait être influencée par des variables d'effort indépendantes de la modulation autonome [154, 155] et qu'à des intensités d'effort élevées, la VFC est quasi nulle et sa mesure pourrait être limitée par la résolution de l'appareillage, sans compter le fait que ces intensités élevées ne peuvent parfois pas être maintenues assez longtemps pour enregistrer suffisamment d'information pour appliquer les méthodes traditionnelles d'estimation de la VFC [156]. Pour toutes ces raisons, la mesure des indices traditionnels de la VFC durant l'effort ne semble pas être une méthode appropriée d'estimation de la modulation cardiaque autonome.

2.2 Cinétique de la FC dans la transition entre le repos et l'effort

La modulation de la FC pendant et après l'effort étant dépendante des réflexes autonomes, plusieurs méthodes de mesure de la cinétique d'adaptation de la FC en réponse à des protocoles d'exercice standardisés ont été suggérées pour quantifier (en quelque sorte) la modulation autonome. Ceci peut être fait autant lors de l'accélération de la FC (en début d'effort ou lors d'une augmentation de la charge de travail) que de la décélération de la FC (en récupération). Nous verrons ici les méthodes les plus répandues s'appliquant à la récupération de la FC (RecFC), puis ensuite les méthodes de quantification de l'accélération de la FC (AccFC).

2.2.1 Récupération de la FC après l'effort

On considère que la FC à l'arrêt de l'effort suit une décroissance approximativement exponentielle [109], telle qu'illustrée dans la figure 8. Ce parcours de la FC dans le temps est souvent envisagé comme étant divisible en 2 phases envisagées

comme les manifestations de mécanismes autonomes distincts, sur la base des études ayant examiné la RecFC sous blocages autonomes pharmacologiques [103, 108, 110]. Les descripteurs de la RecFC basés uniquement sur des mesures obtenues durant la phase rapide de décroissance observée dans la première minute de récupération sont ainsi considérés comme des marqueurs de la réactivation vagale initiale, alors que les descripteurs incluant des mesures obtenues dans la phase lente observée plus d'une minute après l'arrêt de l'effort sont considérés comme des marqueurs du retrait sympathique (juxtaposé au prolongement de la réactivation vagale). Toutefois, ceci demeure une approximation puisqu'il n'existe pas un moment précis de la récupération où on peut distinguer clairement le début du retrait sympathique.

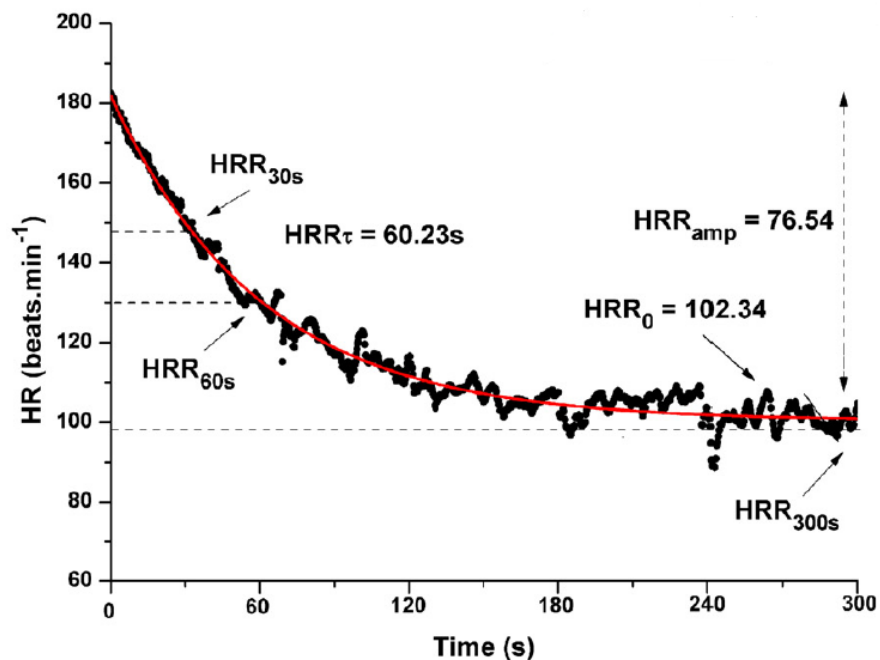


Figure 8. Fréquence cardiaque à l'arrêt d'un test maximal progressif

En noir : FC mesurée battement par battement, en rouge : ajustement mono-exponentiel de la FC en fonction du temps (tiré de Peçanha et al., 2017 [157])

La méthode la plus simple pour quantifier la RecFC est de mesurer la différence entre la FC mesurée au pic d'effort lors d'un test progressif maximal et celle mesurée à un moment prédéterminé de la récupération, le plus couramment 60 s après l'arrêt

d'effort [158], mais d'autres protocoles ont proposé des mesures à différents moments allant de 10 s à 5 min après l'arrêt d'effort [159, 160]. Cette différence de FC (ΔFC) peut être exprimée en nombre absolu de battements (en bpm) ou en proportion de la FC observée au moment de l'interruption de l'effort (en %FC max par exemple). Ces indices peuvent en théorie être établis à partir de la mesure de la FC de fin d'effort et d'un seul intervalle RR à un instant donné de la récupération, par exemple à 30, 60 et 300 s de récupération pour les indices HRR_{30s} , HRR_{60s} et HRR_{300s} sur la figure 8. Ces indices ont donc l'avantage d'être simples à mesurer, mais partagent la limite inhérente de ne témoigner que du comportement instantané de la FC à un instant précis, sans rendre compte des données adjacentes.

Une autre approche de la quantification de RecFC consiste à modéliser l'évolution de la FC en fonction du temps. Cette façon de procéder permet de résumer une grande quantité de mesures de FC (idéalement pour chacun des battements observés dans l'intervalle étudié) en quelques paramètres d'une fonction prédéterminée. Une méthode répandue consiste à utiliser un modèle de décroissance exponentielle [23, 109, 161-164], de la forme :

$$FC(t) = a + b * e^{-t/\tau}$$

Où a est la FC vers laquelle la courbe tend lorsque la durée de récupération est très longue (état stable de FC), b est l'amplitude de la variation totale de la FC, t est le temps depuis l'arrêt de l'effort et τ est la constante de temps du modèle, qui correspond au temps pour que la FC effectue 63% de sa variation totale suivant l'arrêt de l'effort. L'intérêt principal de cette méthode est qu'elle permet de distinguer la forme de la courbe de la FC dans le temps, ou cinétique de récupération (τ) de l'amplitude de la variation de la FC (b). D'autres modèles ont été suggérés, notamment un ajustement bi-exponentiel de la FC dans le temps [23, 109, 165] dans lequel les deux constantes de temps correspondent approximativement à la phase rapide et à la phase lente de la réponse de la FC. Finalement, un modèle particulier a été proposé par Imai *et al.* pour estimer la cinétique de la phase rapide de l'adaptation de la FC [108]. Ce modèle est fortement apparenté au modèle exponentiel, mais calcule un indice basé sur les données des premières 30 s de récupération (T_{30} dans le texte qui suit), alors que les modèles

exponentiels utilisés pour établir l'indice τ sont le plus souvent ajustés aux données des 2 à 10 premières minutes de récupération.

La plupart des indices de RecFC semblent être influencés par l'intensité relative de l'effort précédent [108, 109, 166]. La mesure de la RecFC suite à un exercice à une charge absolue fixe [23, 162, 167] ne semble donc pas appropriée pour comparer des sujets ayant des capacités maximales de travail hétérogènes. La RecFC est mesurée le plus fréquemment après un test progressif maximal, standardisant ainsi la charge relative de travail à 100% de la capacité aérobie maximale [168], mais certaines études ont utilisé une charge sous-maximale relative prédéterminée (ex : 80% de VO_{2pic}), basée sur les résultats d'un test maximal préalable [108, 169]. Ces deux approches semblent valides (jusqu'à preuve du contraire), mais ne sont évidemment pas comparables.

L'intensité d'un exercice aérobie sous-maximal semble affecter davantage la phase lente de RecFC que sa phase rapide, l'intensité altérant fortement l'indice τ et faiblement l'indice T_{30} [108]. Toutefois, il a été démontré que l'indice T_{30} était augmenté significativement à la suite d'un effort supra-maximal (sprints répétés) [163]. Il a aussi été rapporté que la RecFC après un test progressif maximal était influencée par la modalité d'effort (ergocycle ou course) [170], les groupes musculaires impliqués (membres supérieurs ou inférieurs) [171], et la position du sujet durant la récupération (debout, assis ou couché) [172, 173]. Il est également connu que la récupération active (pédalage lent sans charge) ralentit la RecFC comparativement à la récupération passive dans la même position [169]. Ceci est observable autant par ΔFC mesuré 60 s après l'effort que par τ établi à partir des données des 5 premières minutes d'effort.

Un ralentissement de la RecFC a été observé dans de nombreuses conditions médicales, plus particulièrement dans la maladie cardiovasculaire. Il est connu que la RecFC est diminuée dans la maladie coronarienne [174, 175] et l'insuffisance cardiaque [108, 176] et qu'elle est corrélée avec certains indicateurs de la sévérité de ces maladies [177-179]. Une diminution de la RecFC a de plus été observée dans plusieurs conditions associées au risque cardiovasculaire, dont l'hypertension [180], le diabète [181], l'obésité [182], l'apnée du sommeil [183] et le syndrome métabolique [184], ce qui suggère qu'une RecFC ralentie pourrait témoigner du développement sous-clinique de la maladie coronarienne. Toutefois, la preuve d'association entre la RecFC et ces différentes

conditions est plutôt fragile puisque peu de ces études ont tenu compte des possibles facteurs de confondance (entre autres l'âge, l'aptitude aérobie et la présence d'autres facteurs de risque).

La RecFC a été étudiée comme prédicteur de la mortalité dans différentes conditions. Les études à ce sujet ont été l'objet d'une revue détaillée [168]. Parmi les études qui y sont recensées, la grande majorité de celles portant sur des patients cardiaques ou soupçonnés de maladie coronarienne s'entendent sur le fait qu'une RecFC faible est un facteur de risque indépendant de mortalité de toutes causes. Les études portant sur des sujets apparemment en santé vont dans le même sens, toutefois l'augmentation du risque associée à une faible RecFC semble moins importante dans cette population. Il est à noter que toutes les études recensées dans cette revue se basent sur des mesures de ΔFC absolu (en bpm), le plus souvent à 60 s post-effort maximal. Les protocoles d'effort et de récupération ainsi que les valeurs seuils permettant d'identifier les sujets à risque varient considérablement d'une étude à l'autre, et la valeur pronostique des autres indices de la RecFC (τ et T_{30}) reste à être établie.

Fait intéressant, deux études menées au département de kinésiologie de l'Université de Montréal ont examiné la fidélité de la mesure de la RecFC [185, 186]. Une première étude a démontré que, malgré le fait que les FC absolues observées à différents instants de la récupération soient reproductibles chez un même sujet, les indices ΔFC et τ ont une fidélité limitée [185]. Selon une deuxième étude, l'indice ΔFC mesuré 60 s après l'effort semble plus reproductible que l'indice τ incluant les données de 10 min de récupération, alors que l'indice T_{30} n'est clairement pas un indice fiable [186]. Ceci dénote l'importance de faire preuve de discernement dans l'interprétation d'une mesure isolée de la RecFC.

2.2.2 Accélération de la FC en début d'effort

Une autre façon de quantifier indirectement la modulation autonome cardiaque, beaucoup moins répandue que les précédentes, est de mesurer la réponse de la FC à l'amorce d'un exercice standardisé. Plusieurs approches de la quantification de l'AccFC ont été proposées dans la littérature, souvent apparentées aux méthodes utilisées pour

mesurer la RecFC. Nous verrons ici les quelques méthodes les mieux documentées. Celles-ci seront résumées dans le tableau II.

2.2.2.1 Modèles exponentiels

Une première approche a été proposée et bien documentée au début des années 70, en parallèle avec le développement des connaissances sur la cinétique de la consommation d'oxygène à l'effort [23, 24, 187]. Cette méthode, la même utilisée habituellement pour quantifier la cinétique de la consommation d'oxygène, consiste à enregistrer la FC de façon continue durant un effort soudain et soutenu d'intensité prédéterminée (variation de la charge en onde carrée) et à résumer l'évolution de la FC dans le temps par un modèle exponentiel (figure 9).

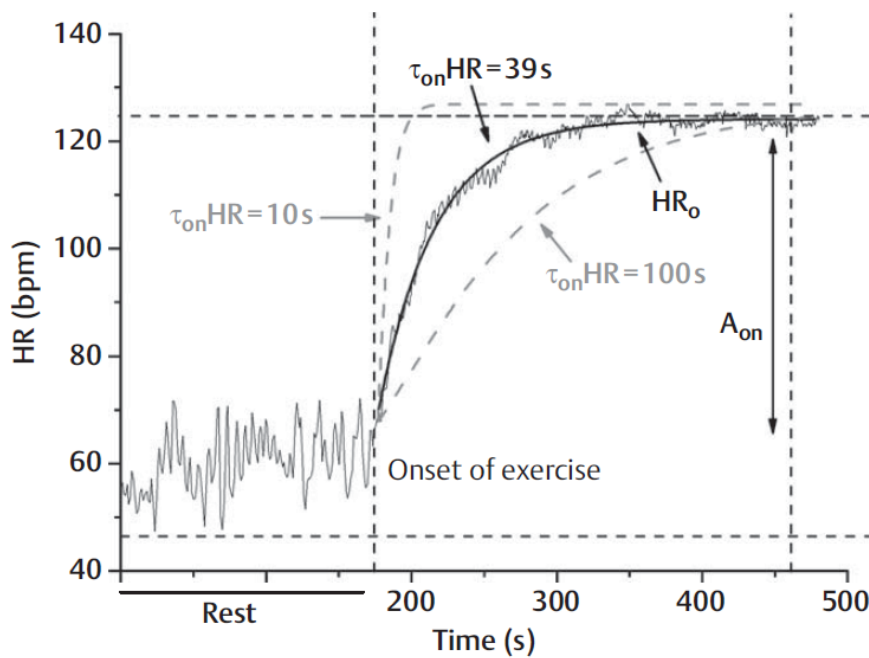


Figure 9. Modélisation exponentielle de l'accélération de la FC

FC mesurée lors du passage du repos à un effort constant sur ergocycle correspondant à environ 45% du VO₂pic. La courbe pleine représente un ajustement mono-exponentiel des données et les courbes pointillées simulent des cinétiques d'accélération plus rapides et plus lentes pour une même variation de la FC à l'état stable (tiré de D'Agosto et al., 2014 [188])

Comme pour la RecFC, la constante de temps du modèle (τ) estime la cinétique d'adaptation de la FC. Ici encore, des modèles mono-exponentiels et bi-exponentiels ont été suggérés. Le modèle bi-exponentiel permet de distinguer une composante rapide ($\tau = 10-20$ s) qui explique la plus grande partie de la variation de la FC en début d'effort et une composante lente ($\tau > 120$ s) [23, 24, 189]. Certaines études ont suggéré que le modèle bi-exponentiel était mieux ajusté aux données dans toutes les intensités d'effort étudiées [23, 24, 189], alors que d'autres ont proposé que le bi-exponentiel n'était supérieur qu'à des intensités d'effort relativement élevées et que le modèle mono-exponentiel était plus approprié à des intensités faibles [96, 165, 190-192], ou que le modèle le plus approprié dépendait à la fois de l'intensité d'effort et du niveau d'entraînement des sujets [191, 193]. L'idée selon laquelle l'AccFC se déroule en deux phases distinctes qui peuvent être quantifiées indépendamment l'une de l'autre est un concept qui reste cependant à être démontré. Il est bien sûr possible de modéliser de façon assez juste l'AccFC à l'aide d'un modèle bi-exponentiel, mais il serait prématuré de considérer chacune des constantes de temps de ce modèle comme des estimateurs séparés de la modulation vagale et sympathique. Tel que mentionné à propos de la RecFC, le modèle mono-exponentiel a l'avantage de faciliter la comparaison de cinétiques mesurées dans différentes conditions. Ainsi, bien que le modèle bi-exponentiel semble avoir un meilleur ajustement aux données dans bien des situations, la majeure partie des études de l'AccFC utilisent une approche mono-exponentielle qui permet de résumer la cinétique « globale » de l'AccFC (de l'amorce de l'effort jusqu'à la stabilisation de la FC) à l'aide d'un seul indice. Certains auteurs ont ajouté des paramètres supplémentaires au modèle pour tenir compte d'un « retard pur » (*pure time delay*) dans la réponse de la FC [23, 24, 165, 189, 194-198]. Ce paramètre de retard représenterait en théorie un temps mort entre l'amorce de l'effort et le début de la réponse exponentielle de la FC (ce retard pouvant être différent pour chacune des composantes exponentielles dans le cas d'un modèle bi-exponentiel). Plusieurs études ayant paramétré ce retard pur ont obtenu des valeurs moyennes relativement faibles, de l'ordre de -4 à 4 s [23, 24, 189, 194, 197]. Il a été suggéré que, bien que d'utiliser un tel paramètre puisse améliorer l'ajustement du modèle, le paramètre lui-même n'a pas de véritable signification physiologique [25]. Comme les constantes de temps sont plus ou moins comparables entre des sujets ou des

conditions où le retard pur diffère, les études paramétrant ce retard pur quantifient la cinétique d'accélération en utilisant le temps de réponse moyen (*mean response time*) qui est la somme du retard pur et de la constante de temps [24].

Ces différentes variantes du modèle exponentiel sont applicables autant à l'AccFC qu'à la RecFC. Aussi, bien que les constantes de temps de l'AccFC (et les retards purs, le cas échéant) soient le plus souvent mesurées lors d'une variation de la charge en onde carrée, des mesures équivalentes peuvent être obtenues en utilisant d'autres protocoles d'effort, notamment une variation sinusoïdale de la charge [189, 190, 199] ou une variation en ondes triangulaires [200]. Une autre approche fait varier la charge selon une séquence binaire pseudo aléatoire, c'est-à-dire que la durée de chaque période d'effort ou de repos varie de façon aléatoire alors que l'amplitude de la variation de la charge reste fixe [201, 202]. Cette dernière méthode n'est pas équivalente au modèle exponentiel mais permet tout de même d'estimer une constante de temps de l'adaptation de la FC à la variation de la charge (une seule constante pour l'accélération et la récupération combinées).

2.2.2.2 *Autres indices de l'accélération de la FC*

Bien que la constante de temps, particulièrement celle établie par modélisation mono-exponentielle, soit l'indice utilisé dans la majeure partie de la littérature concernant l'AccFC, d'autres méthodes de quantification ont été suggérées.

Une approche simple, similaire au concept de ΔFC en récupération, consiste à mesurer la différence de FC entre le repos et un moment déterminé suivant l'amorce de l'effort. Un indice ayant été rapporté dans plusieurs études est le ΔFC mesuré 60 s après le début d'un effort contrôlé à faible intensité [203-205]. Alors que cet indice est habituellement présenté comme un estimateur du retrait vagal, les données actuelles ne nous permettent pas d'établir de façon précise après quelle durée d'effort le SNS a une influence significative sur le rythme sinusal, et la durée de 60 s semble être un choix arbitraire, voire peu susceptible de témoigner d'une modulation vagale « pure ». Un autre problème méthodologique est que cette approche a été surtout documentée lors d'exercice dynamique d'une intensité fixe, non-adaptée à l'aptitude aérobie du sujet. Or, il est évident que la réponse de la FC pour une même intensité d'effort absolue est

fortement influencée par l'aptitude aérobie des sujets [206]. De plus, cet indice est habituellement mesuré en nombre absolu de bpm plutôt qu'en proportion de la FC de repos ou de la FC de réserve des sujets, deux variables potentiellement confondantes [205].

Dans le même esprit, un autre indice d'AccFC a été proposé par Araujo *et al.* [207]. Cet indice, nommé « indice vagal cardiaque » se base sur la mesure du RR lors d'un protocole appelé « test d'exercice de 4 secondes ». Après 4 secondes d'apnée sans mouvement, le sujet du test pédale à vide (sans charge) à cadence maximale pendant 4 secondes tout en poursuivant l'apnée. L'indice vagal cardiaque est le ratio du dernier RR observé durant l'apnée initiale, divisé par le RR minimal observé durant l'effort de 4 s. Cet indice est donc proportionnel à la bradycardie causée par l'apnée initiale et à la tachycardie causée par l'effort, deux phénomènes étant sous contrôle vagal. L'indice est d'ailleurs normalisé (tend vers 1) sous atropine et n'est pas affecté par le blocage β -adrénergique. Malgré ces corrélats physiologiques et le fait que cet indice semble relativement reproductible [207], son utilité clinique reste à être démontrée. À ce jour, il n'a été utilisé que dans peu d'études, toutes réalisées par le même groupe de travail [207-212].

Comparativement à l'approche exponentielle, les deux dernières approches présentées ne quantifient pas véritablement la cinétique de l'AccFC, puisqu'elles ne se basent que sur une seule mesure obtenue à un instant précis après le début d'un effort. Toutefois, une autre approche utilisant les mesures de FC battement par battement et pouvant donc témoigner de la trajectoire temporelle de la FC a été suggérée récemment par des chercheurs en sciences du sport [213]. Dans cette méthode, la FC est enregistrée durant la transition depuis le repos vers un exercice sur ergocycle à une charge fixe de 100W. Le parcours de la FC dans les 30 s de repos initial et les 5 min d'exercice est modélisé par une fonction sigmoïdale (à 4 paramètres). De la fonction établie, on dérive un indice de cinétique qui correspond au taux maximal d'accélération de la FC (en bpm/s). La mesure de cet indice semble reproductible [213] et il a été suggéré que l'ajustement du modèle sigmoïdal était légèrement supérieur à celui du modèle exponentiel lors d'un exercice sous-maximal à intensité constante initié depuis le repos

[214]. Toutefois, il existe peu d'applications documentées de cette méthode et il reste à déterminer si le taux maximal d'accélération de la FC est un marqueur de la modulation vagale, sympathique ou des deux branches du SNS.

Les indices d'AccFC décrits dans les paragraphes précédents sont résumés dans le tableau qui suit :

Tableau II. Indices de la cinétique d'accélération de la FC en début d'effort

Indice	Description
Constante de temps du modèle mono-exponentiel (τ)	Obtenu par ajustement mono-exponentiel du parcours temporel de la FC après l'amorce d'un effort d'intensité constante. Équivaut à la durée pour que la FC parcourt 63% de sa variation totale.
Constantes de temps du modèle bi-exponentiel (τ_1 et τ_2)	Obtenues par ajustement bi-exponentiel du parcours temporel de la FC après l'amorce d'un effort d'intensité constante. Représentent en théorie les phases rapides et lentes de l'adaptation de la FC
ΔFC	Différence absolue (en bpm) entre la FC pré-effort et la FC mesurée à un temps donné après l'amorce d'un effort d'intensité constante.
Indice vagal cardiaque	Ratio du RR mesuré après 4 s d'apnée sur le RR mesuré après 4 s de pédalage à vide sous apnée (voir texte).
Taux maximal d'accélération de la FC	Pente maximale dérivée d'un modèle sigmoïdal ajusté aux données de FC mesurées lors de 30 s de repos suivies de 5 min d'effort à intensité constante.

2.2.2.3 Utilité clinique de la mesure de l'accélération de la FC

En comparaison avec les autres indices de la modulation autonome basés sur la FC, les indices de l'AccFC ont été l'objet de peu d'études cliniques. Seulement deux études longitudinales se sont intéressées à la valeur pronostique de la mesure de l'AccFC [203, 204]. Une première étude avait observé que chez des coronariens, les patients

ayant un ΔFC (mesuré à 60 s du début d'un effort à 25W sur ergocycle) supérieur à la médiane avaient un risque augmenté d'événements cardiaques et de mortalité [203]. Cependant, ces résultats ont rapidement été contredits par une plus large étude menée auprès de patients référés pour des épreuves d'effort [204] chez qui au contraire, la mortalité était augmentée chez les sujets avec les ΔFC les plus faibles au début d'un test de marche standardisé. Tel que souligné dans un éditorial sur la question de la valeur prédictive de l'AccFC [215], les conclusions apparemment opposées de ces 2 études épidémiologiques peuvent s'expliquer par de nombreuses disparités méthodologiques. Entre autres, les deux études utilisaient des modalités d'effort différentes (ergocycle semi-couché dans l'une, marche dans l'autre), des proportions différentes de sujets sous β -bloquants au moment du test, et surtout des critères d'exclusion différents menant au fait que les patients ayant les conditions les plus sévères semblent avoir été exclus de la première étude et non de la deuxième. D'ailleurs, le simple fait que la mortalité observée soit environ 3 fois supérieure dans la deuxième étude par rapport à la première (pour une période de suivi semblable) confirme que ces échantillons ne sont pas comparables. Ainsi, les deux seules études longitudinales disponibles sur cette question ne nous permettent pas de tirer de conclusions claires sur la valeur pronostique de l'AccFC, à part le constat que les indices basés sur des ΔFC absolus mesurés en début d'effort semblent être influencés par de nombreuses variables et que leur utilisation à des fins pronostiques est pour le moins discutable.

Chez le sujet apparemment en santé, une étude récente s'est intéressé à la corrélation entre cette même mesure de l'AccFC (ΔFC à 60 s du début d'effort) et la présence de différents facteurs de risque cardiovasculaire [205]. L'étude identifie des corrélations faibles mais significatives entre l'AccFC et certains facteurs de risque. Dans cet échantillon, les sujets ayant un $\Delta FC \leq 14$ bpm avaient une PA systolique et diastolique de repos et un indice de masse corporelle (IMC) inférieurs, ainsi qu'un $VO_2\text{pic}$ supérieur à ce qui était observé chez les sujets ayant un $\Delta FC > 14$ bpm. Toutefois, la faible taille d'effet observée laisse douter de la significativité clinique de ces résultats.

Il est important ici de faire la distinction entre la mesure d'un ΔFC isolé, mesuré au début d'un effort de faible intensité, et la mesure de la compétence chronotrope,

habituellement établie sur la base de la FC observée au pic d'effort ou de la relation entre la FC et la consommation d'oxygène [216]. Alors qu'une compétence chronotrope amoindrie est un marqueur indépendant bien établi du risque de mortalité, la valeur pronostique d'une altération de l'amplitude absolue de la réponse de la FC à l'amorce d'un effort de faible intensité est ambiguë et reste à être clarifiée.

Mis à part le ΔFC , les autres indices de l'AccFC n'ont pas été étudiés de façon longitudinale dans de grands échantillons afin d'établir leur valeur pronostique. Toutefois, plusieurs études transversales ont identifié des altérations de l'AccFC dans des conditions médicales spécifiques, dont les plus pertinentes seront énumérées ici. La grande majorité de ces études mesurent l'AccFC par l'indice τ du modèle exponentiel et comparent des patients avec des sujets en santé appariés pour l'âge. Ainsi, l'AccFC est ralentie dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) [217-220], l'indice τ chez ces patients étant même corrélé avec certains marqueurs de la sévérité de la maladie [220]. Le diabète de type 2 semble également être associé à un ralentissement de l'AccFC [221-223], quoi qu'une étude récente sur le sujet n'ait pas identifié de ralentissement significatif [224]. Un ralentissement de l'AccFC a aussi été observé dans l'obésité sévère [225]. Toutefois, il n'est pas clair que cette anomalie de l'AccFC soit observable chez des sujets avec un surplus pondéral moins important : une étude n'a pas détecté d'altération de l'AccFC (indice τ) chez des femmes en surpoids et autrement en santé [221], alors qu'une autre étude menée chez des hommes apparemment en santé ayant un IMC inférieur à 30 kg/m² a identifié une association entre l'AccFC (indice cardiaque vagal) et certaines variables anthropométriques (IMC, tour de taille, épaisseur des plis cutanés), suggérant que l'AccFC est ralentie chez les sujets ayant un profil anthropométrique défavorable [211]. Des ralentissements de l'AccFC ont aussi été identifiés chez les insuffisants cardiaques [226] et chez les coronariens [227]. Étonnamment, cette dernière étude est la seule (à la connaissance de l'auteur) à avoir examiné l'AccFC chez des patients avec une maladie coronarienne connue (sans insuffisance cardiaque). La variable mesurée dans cette étude est l'indice cardiaque vagal, ce qui suggère que le retrait vagal très tôt en début d'effort est diminué chez les patients coronariens.

L'AccFC a aussi été étudiée en lien avec l'âge. Malgré quelques études peu concluantes à ce sujet [195, 223], il semble que l'AccFC (indice τ) ralentisse avec l'âge [198, 199, 228, 229]. Une étude récente visant à établir des valeurs de référence pour l'indice cardiaque vagal a démontré que cette variable était également altérée avec l'âge des sujets, cet indice passant d'une valeur médiane de 1,63 chez les sujets de 18-30 ans à une valeur de 1,24 chez les sujets de plus de 66 ans.

En résumé, l'AccFC semble être ralentie dans certaines conditions médicales et ce ralentissement est associé à des facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'âge. Toutefois, la valeur pronostique de la mesure de l'AccFC reste à être établie, les seules études longitudinales disponibles étant basées sur des indices questionnaires (ΔFC). D'autres études utilisant des indices plus prometteurs (l'indice τ , l'indice cardiaque vagal ou le taux maximal d'accélération de la FC) devront être mises en œuvre pour clarifier cette question.

2.2.3 Influence des variables d'effort sur la cinétique de la FC

Quelques études ont examiné l'influence des variables du protocole d'effort sur la mesure de l'AccFC et de la RecFC mesurées chez un même sujet. Les données à ce propos sont relativement limitées. Certaines évidences spécifiques à la RecFC ont déjà été présentées dans la section 2.2.1. Nous compléterons ici en présentant très brièvement l'état des connaissances sur l'influence de la modalité d'effort, de la phase d'effort (accélération vs décélération de la FC), de l'amplitude de la variation de la charge et de la charge de départ sur la cinétique d'adaptation de la FC. À moins d'indication contraire, ce qui est exposé ici se base exclusivement sur des études procédant par modélisation exponentielle (la méthode utilisée dans les études réalisées dans le cadre de cette thèse).

2.2.3.1 Influence de la modalité d'effort

Il a été suggéré que la cinétique d'AccFC était plus lente pour un exercice dynamique des membres supérieurs comparativement à un exercice des membres inférieurs réalisé à une même intensité relative (même % VO_{2pic} spécifique à l'ergomètre utilisé) [230]. Ceci laisse à penser que la modulation autonome en début d'effort est

proportionnelle à la masse musculaire impliquée, ce qui serait cohérent avec ce qui a été observé à propos de la RecFC [171]. Toutefois, deux études utilisant des méthodes similaires à la précédente n'ont pas identifié de différences significatives d'AccFC entre des exercices des membres supérieurs et inférieurs [197, 231]. De plus, il a été avancé que l'indice cardiaque vagal était similaire lors d'un exercice des membres supérieurs ou inférieurs, la corrélation entre les mesures réalisées dans les deux modalités étant d'environ 0,81 [208]. La question de l'influence du groupe musculaire actif sur l'AccFC reste donc à être élucidée, tout comme la question de l'influence de la position d'effort (debout, assis ou couché) et du type d'effort dynamique pour un groupe musculaire donné (par exemple la course comparée à l'ergocycle).

2.2.3.2 Influence de la phase d'effort

Il est possible de comparer les cinétiques d'adaptation de la FC en accélération (exercice) et en décélération (récupération) en modélisant la variation de la FC de la même façon dans les deux phases. Le peu d'études ayant fait cette comparaison ont pu identifier que la FC s'adaptait plus vite à l'amorce de l'effort qu'à son interruption [23, 24]. D'autres études ont quantifié la cinétique d'accélération et de décélération à l'aide d'un même modèle, mais sans présenter de comparaisons statistiques explicites entre les phases. Leurs données semblent conciliables avec l'hypothèse d'une cinétique plus lente en décélération [165, 166, 187, 198, 232, 233], ou rapportent des valeurs très similaires dans les deux phases [162]. Bien qu'il n'existe pas de démonstration claire à cet effet, il est vraisemblable que cette cinétique plus lente en récupération s'explique par le délai de clairance des métabolites d'effort (et potentiellement de la clairance des catécholamines circulantes). À cet effet, l'étude de Linnarsson [24] n'identifie une cinétique plus lente en récupération par rapport à l'exercice que pour des intensités d'effort élevées, ce qui est cohérent avec l'idée que cet effet de phase dépendrait de la quantité de métabolites accumulés durant l'effort.

2.2.3.3 Influence de l'amplitude de variation de la charge

De la même façon, des études ont comparé l'AccFC à différentes intensités d'effort initiées depuis le repos. Il en ressort que la cinétique de la FC ralentit avec l'intensité de l'effort [24, 25, 96], ce qui suggère qu'il est plus long d'atteindre une FC stable lors d'un

effort impliquant davantage la modulation sympathique. Une étude de l'AccFC lors d'efforts sur ergocycle à 30% du VO_{2pic} a mesuré des constantes de temps de l'ordre de 5 à 15 s seulement, ce qui est conséquent avec l'idée que la modulation sympathique a une implication faible, voire négligeable, dans l'AccFC à de faibles intensités d'exercice. Un phénomène semblable est observé lors de la récupération passive, la FC diminuant plus lentement suite à un effort plus intense tel que mentionné dans les sections précédentes [24, 108, 109]. D'autres études examinant autant l'AccFC que la RecFC ont obtenu néanmoins des résultats plus ambigus et n'ont pu observer un effet de l'amplitude de la variation de charge qu'en récupération [196, 198].

2.2.3.4 *Influence de la charge de départ*

Alors que la plupart des études de l'AccFC ont utilisé des protocoles dans lesquels l'effort est initié depuis le repos, d'autres auteurs ont mesuré l'AccFC en faisant varier la charge de départ tout en fixant l'amplitude de variation de la charge (par exemple, en comparant la transition d'une puissance de 0 à 50W sur ergocycle à la transition de 50 à 100W). Il a ainsi été observé que pour une même variation de la charge absolue, la cinétique de l'AccFC est ralentie lorsque l'effort est initié depuis une charge de départ supérieure [23, 232]. Ceci est aussi identifiable lors d'un test semblable mais où les intensités d'effort sont déterminées de façon relative à la capacité aérobie du sujet [25]. Ces observations semblent indiquer que la cinétique de l'AccFC ne dépend pas que de l'amplitude de la modulation autonome (variation de la charge) mais également de l'état initial du système (charge de départ). Ceci serait en accord avec l'idée que la variation de la FC dépend de plus en plus de l'activation sympathique à mesure que la FC augmente (figure 4), et que la modulation de la FC se produit de façon plus graduelle sous l'influence sympathique. Afin de vérifier si cet effet de charge de départ est observable en récupération, il est nécessaire d'enregistrer la FC lors de récupérations actives (par exemple, en comparant le passage d'une puissance de 150 à 100W au passage de 100 à 50W). La seule étude répertoriée qui utilise cette méthode est celle Broman & Wigertz [23], et ses résultats sont non-concluants à ce sujet, la cinétique de récupération étant en effet plus lente depuis une charge de départ élevée et plus rapide depuis une charge de

départ faible, mais la cinétique étant encore plus rapide depuis une charge de départ intermédiaire.

CHAPITRE 3 : ÉLECTROCARDIOGRAPHIE ET REPOLARISATION

La FC est déterminée par le rythme de dépolarisation des cellules cardionectrices du nœud SA, sous l'influence des branches sympathique et vagale du SNA. L'activité électrique du cœur ne se limite évidemment pas à celle du nœud SA, et les différentes étapes de la conduction cardiaque sont observables par ECG. Plusieurs mesures dérivées de l'ECG sont d'une grande utilité diagnostique et pronostique en cardiologie. Le présent ouvrage s'intéresse en particulier à la durée de la repolarisation ventriculaire (QT) et plus précisément à son adaptation aux variations de l'intervalle RR durant l'exercice et la récupération. Nous aborderons ici quelques notions fondamentales d'ECG, déclinons les principales mesures cliniques de la repolarisation et de sa relation avec la durée du cycle cardiaque (RR) et survolerons les connaissances actuelles à propos de la physiologie de la repolarisation ventriculaire, notamment de l'influence du SNA sur la repolarisation.

3.1 Des potentiels d'action à l'électrocardiogramme

Dans la conduction cardiaque normale, les potentiels d'action se propagent à travers les oreillettes depuis le nœud SA, puis se dirigent vers les ventricules via le nœud auriculo-ventriculaire, pour être finalement distribués à travers les ventricules par les fibres de Purkinje. Cette séquence d'activation bien connue peut être observée et quantifiée par ECG de surface. Le tracé d'ECG dans une dérivation décrit les variations de voltage détectées dans un axe particulier à la surface du corps (dans le cas le plus simple, entre deux électrodes). Tel qu'illustré dans la figure 10, le tracé d'ECG témoigne donc des potentiels d'action cellulaires. Dans les portions du cycle cardiaque où le voltage est stable (lorsque la majorité des cellules sont complètement dépolarisées ou complètement repolarisées), le tracé d'ECG reste à la ligne de base. Toutefois, il faut considérer qu'en tout temps et dans chaque axe d'observation, une large partie des variations de voltage provenant des cellules cardiaques est annulée par des variations inverses provenant d'autres cellules. Il faut donc voir le tracé d'ECG comme la mesure des variations de voltage « non-annulées » dans un axe particulier [234].

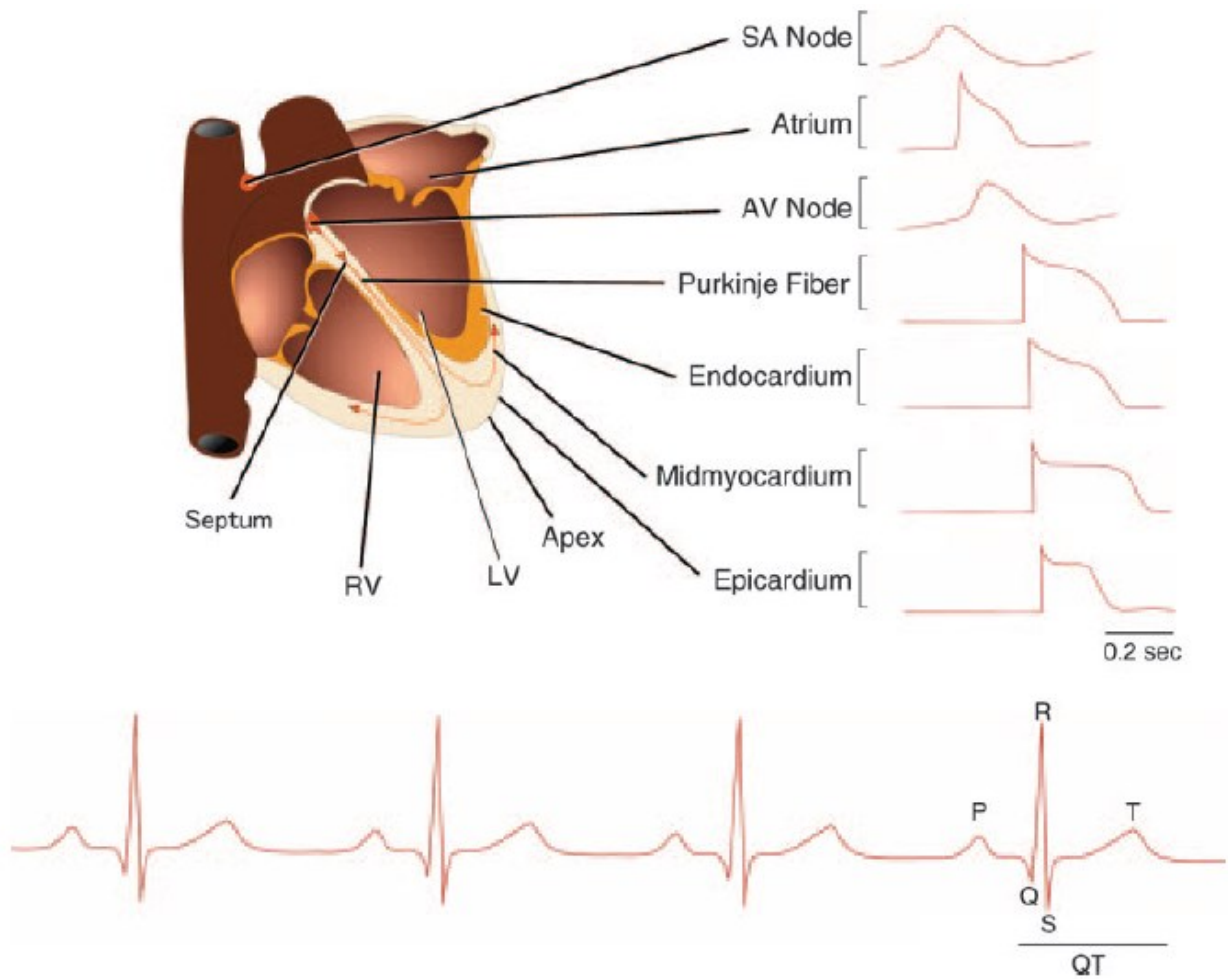


Figure 10. Potentiels d'action cardiaques et électrocardiogramme typique

(tiré de Nerbonne & Kass, 2005 [235])

La figure 10 présente un ECG type où on observe les correspondances approximatives entre les potentiels d'action cellulaires dans les différentes régions cardiaques et les ondes de l'ECG. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéressons principalement à l'intervalle QT. On comprendra que la durée de l'intervalle QT représente l'intervalle entre le début de la dépolarisation et la fin de la repolarisation des cellules ventriculaires. Cette durée dépend d'une part de la durée de l'activation de l'ensemble des cellules ventriculaires via les fibres de Purkinje et les jonctions communicantes, mais surtout des DPA ventriculaires, ces durées étant hétérogènes à travers les ventricules.

3.2 L'intervalle QT

3.2.1 Pertinence de la mesure du QT

Bien que l'identification des différentes ondes de l'électrocardiogramme normal remonte aux travaux d'Einthoven réalisés au tournant du XXe siècle, l'intérêt de mesurer l'intervalle QT n'a commencé qu'avec l'identification en 1957 d'une maladie congénitale caractérisée par la surdité, un intervalle QT allongé, des syncopes et des morts subites en bas âge sans anomalies cardiaques structurelles évidentes [236]. Quelques années plus tard, des cas semblables étaient identifiés mais sans surdité [237, 238]. Ces maladies, nommées syndrome de Jervell et Lange-Nielsen et syndrome de Romano-Ward, sont les deux formes cliniques de ce qui est appelé aujourd'hui le syndrome du QT long congénital (SQTL). Les progrès de la génétique ont permis l'identification d'une quinzaine de gènes différents pouvant être à l'origine d'un phénotype de SQTL, associés à autant de sous-types du SQTL [239]. Chacun de ces gènes est impliqué dans la synthèse d'une sous-unité transmembranaire d'un canal ionique jouant un rôle dans l'électrophysiologie cardiaque, le plus souvent des canaux potassiques. Le SQTL est une maladie relativement rare, mais qui est encore aujourd'hui l'objet d'un très grand nombre de publications. L'intérêt pour le SQTL dans la communauté scientifique vient du fait qu'il s'agit d'une condition dans laquelle on a pu relier des mutations génétiques spécifiques avec des perturbations de l'activité électrique au niveau cellulaire (spécifiques aux gènes impliqués), avec des modifications caractéristiques de l'ECG (QT prolongé) et avec des manifestations cliniques, soit un risque augmenté de torsades de pointes (une forme de tachycardie ventriculaire), de syncope et de mort subite. Cette condition met donc en évidence une association entre la repolarisation et le risque d'arythmie maligne et démontre la pertinence de mesurer l'intervalle QT dans la pratique clinique.

Une autre situation explique l'intérêt porté à l'intervalle QT dans la recherche. Il a été rapporté il y a longtemps [240-242] que certains médicaments utilisés dans le traitement de la fibrillation auriculaire causaient paradoxalement des syncopes associées à un allongement de l'intervalle QT et à des torsades de pointes. Il fût remarqué quelques

années plus tard que ce grave effet secondaire s'étendait à certains médicaments non-cardiaques [243, 244]. Ceci a mené ultimement au retrait de certains médicaments du marché et à des directives des agences de régulation visant à éviter que des médicaments non-cardiaques prolongeant le QT ne soient mis en marché [245]. Ainsi, plusieurs chercheurs se sont intéressés à déterminer les méthodes les plus appropriées pour détecter cette prolongation pharmacologique du QT [246-248].

En dehors des cas spécifiques du SQTL et du QT long induit par la médication, des études épidémiologiques suggèrent des associations entre le QT et le risque d'événements cardiaques et de mortalité, ce qui sera résumé plus loin.

Le mécanisme par lequel un QT long (de quelque origine que ce soit) pourrait initier des arythmies malignes reste à être précisé. L'hypothèse dominante est que les cellules dans lesquelles les potentiels d'action se prolongent sont susceptibles de générer ce qu'on appelle des *early afterdepolarizations* (EAD)[249]. Les EAD sont des élévations brusques du potentiel membranaire ayant lieu avant la repolarisation complète de la membrane. Selon le moment et l'endroit où ces EAD se produisent dans le muscle ventriculaire, ceci pourrait initier des dépolarisations prématurées et ultimement mener à des torsades de pointes. Il a d'ailleurs été démontré dans un modèle animal qu'une manipulation prolongeant la DPA dans les cellules ventriculaires induisait des EAD et des torsades de pointes [250]. Dans certains cas, ces torsades de pointes peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et en mort subite.

Plusieurs descripteurs de la repolarisation ventriculaire basés sur la mesure de l'intervalle QT ou de l'onde T ont été développés à des fins diagnostiques ou pronostiques [13]. Entre autres, certains auteurs ont développé des descripteurs de la morphologie de l'onde T [251], du changement de morphologie du complexe ST-T entre des cycles successifs (*T-wave alternans*) [252] et de la variabilité de l'intervalle QT [253]. Dans le cadre de ce travail, nous nous limiterons aux indices dérivés de l'intervalle QT et de son adaptation aux variations soutenues de l'intervalle RR. Ceux-ci seront présentés dans les prochaines sections.

3.2.2 Méthode de mesure de l'intervalle QT

Mesurer l'intervalle allant du début de l'onde Q à la fin de l'onde T apparaît d'emblée plutôt simple sur un tracé théorique (figure 10), mais se complique en présence d'artéfacts dus à l'activité électrique musculaire ou au mouvement des électrodes (ce qui est fréquemment observé durant l'effort), ou chez des sujets avec des morphologies irrégulières de l'onde T ou en présence d'ondes U. Nous ne nous attarderons pas sur ces considérations techniques dans le cadre de cette thèse et mentionnerons simplement que des recommandations ont été publiées dans le but de standardiser la mesure du QT et de minimiser l'erreur de son estimation [254]. Nous retiendrons qu'à condition de prendre une série de précautions, la mesure (manuelle ou automatisée) de l'intervalle QT à une même fréquence cardiaque dans une même dérivation a une bonne reproductibilité en conditions de repos [255] et même à l'effort [256]. Aussi, il convient de souligner ici les particularités de certaines études quant à la mesure du QT. Alors que l'intervalle QT est habituellement mesuré depuis le début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T, certains auteurs mesurent l'intervalle allant du début de l'onde Q jusqu'à l'apex de l'onde T (QTa). L'avantage de cette mesure est qu'elle est moins vulnérable aux erreurs de lecture, l'apex de l'onde T étant en général bien identifiable même en présence de bruit. Une autre particularité vient des quelques études mesurant la durée de repolarisation pendant l'électrostimulation (*pacings*) ventriculaire. Dans ces études, on n'observe pas le complexe QRS habituel du tracé sinusal et on parle habituellement d'un intervalle « du stimulus à la fin de l'onde T » plutôt que d'un véritable intervalle QT. Il n'est pas clair que l'information contenue dans l'intervalle QT (valeur pronostique, corrélats physiologiques) soit également contenue dans l'intervalle QTa ou dans l'intervalle stimulus-T. Toutefois, par souci de concision, nous ne ferons pas cette distinction dans les prochaines sections.

3.2.3 Le QT de repos et le QT corrigé

La mesure de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de repos est le descripteur de la repolarisation le plus communément utilisé, vu la simplicité de sa mesure. Comme l'intervalle QT dépend de la durée du cycle cardiaque (RR), il est essentiel de contrôler la durée du RR lorsqu'on veut comparer des mesures de QT entre différents sujets ou différentes conditions, ou pour comparer des QT de repos individuels avec des valeurs de

référence. À cette fin, plusieurs études ont proposé des formules permettant d'établir, à partir de la mesure d'un QT et de l'intervalle RR qui le précède immédiatement, une mesure de QT qu'on dit « corrigée » (QTc), c'est-à-dire qu'il s'agit d'une mesure du QT de laquelle on aurait retiré l'influence du RR. Le QTc est traditionnellement exprimé comme la valeur de QT prédite à un RR de 1000 ms. Ces formules proviennent d'études ayant établi une relation générale entre le QT et le RR dans un échantillon donné. La correction du QT par ces formules revient à individualiser un paramètre de la relation QT/RR universelle en se basant sur une seule coordonnée QT/RR mesurée chez un sujet, et à extrapoler la courbe ainsi obtenue à un RR de 1000 ms. Par exemple, la figure 11 illustre la correction du QT par quatre formules répandues [16, 17, 257, 258] pour un sujet chez qui on aurait mesuré un QT de 350 ms précédé d'un RR de 800 ms. Les QTc ainsi obtenus (ligne pointillée) vont de 376 à 391 ms selon les formules utilisées.

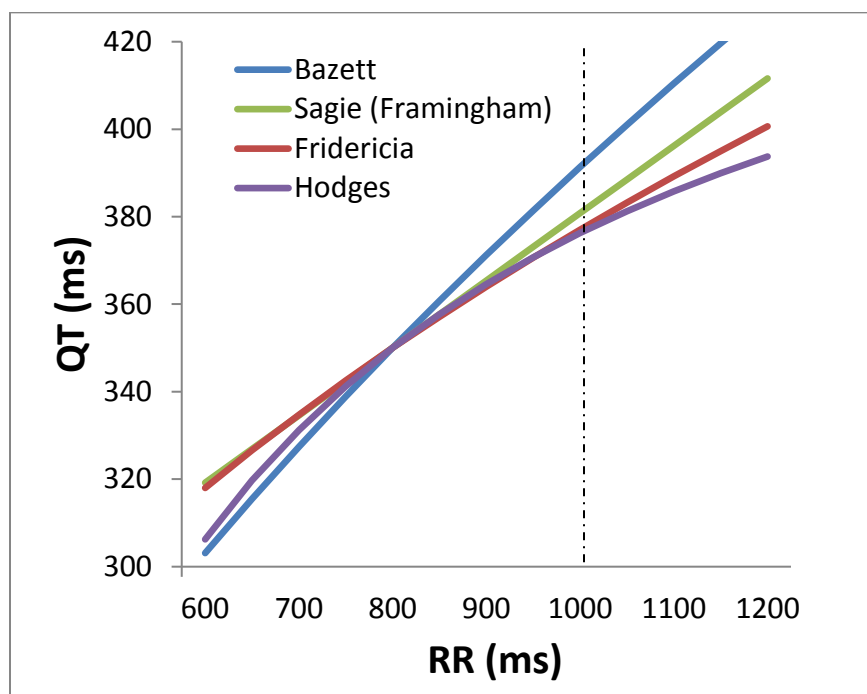


Figure 11. Formules statiques universelles de correction du QT

Les courbes illustrent les relations QT/RR supposées par quelques formules de correction, ici pour une valeur de QT de 350 ms mesurée à un RR de 800 ms.

En dehors des quatre formules illustrées, de nombreuses autres formules de correction ou de prédiction du QT en fonction du RR (ou de la FC) ont été publiées. Un article récent en a répertorié plus d'une vingtaine [259]. Les relations entre le QT et le RR sous entendues par les formules sont le plus souvent des fonctions puissance, mais d'autres études ont proposé des relations linéaires, rationnelles, logarithmiques ou exponentielles. L'avantage évident de ces formules de correction est leur facilité d'utilisation. Toutefois, et comme nous le verrons dans les prochaines sections, ces méthodes ont des lacunes importantes. D'abord, ces formules se basent sur le postulat qu'une même relation QT/RR s'applique pour tout sujet humain. Or, nous verrons que cette relation varie en fait considérablement d'une personne à l'autre (notion de dépendance QT/RR individuelle, section 3.2.5). Aussi, ces formules font le postulat que le QT dépend strictement de l'intervalle RR précédent, ou en d'autres termes, que le QT s'adapte instantanément au RR. Cette supposition est également erronée puisque le QT varie en fonction d'une série plus ou moins longue des RR antérieurs (notion d'hystérésis QT/RR, section 3.2.6). Certaines méthodes de correction du QT permettent, en se basant sur un grand nombre de mesures de paires QT/RR, de tenir compte de l'individualité de la dépendance et de l'hystérésis QT/RR [247, 260]. Toutefois, le QTc établi à l'aide de formules générales sur la base de QT mesurés à des FC proches de 60 bpm demeure une approximation décente qui a une utilité certaine dans la pratique clinique. Dans le reste de cette section, nous ferons référence au QTc sans égard à la méthode de correction employée.

Plusieurs variables influencent le QTc sans que les mécanismes impliqués soient nécessairement bien compris. Notamment, il est bien établi que le QTc est plus élevé chez les femmes que chez les hommes [261-264] et il semble également y avoir une légère prolongation du QTc avec l'âge chez des sujets en santé [263, 265]. Il y a également un effet du rythme circadien sur le QTc, l'intervalle QT étant plus long à une même FC lorsque mesuré durant la nuit [266], ceci semblant s'expliquer par la variation circadienne de l'activité du SNA [267, 268].

La mesure du QT a évidemment un rôle diagnostique dans l'identification du SQT et d'une autre condition héréditaire, le syndrome du QT court, une condition extrêmement

rare caractérisée par un QTc inférieur à 320 ms et associée également à un risque élevé de syncope et de mort subite [269]. En dehors de ces deux cas spécifiques, le QTc a été examiné dans un grand nombre de conditions médicales, cardiaques ou non. Une recherche sur PubMed des articles indexés contenant les mots clés « QT » et « prolongation » dans le titre génère plus de 1900 résultats. Des prolongations du QT ont été dénotées dans des conditions aussi diverses que des maladies du foie, du rein, certains cancers, l'arthrite, l'abus de certaines drogues, des maladies inflammatoires, des désordres endocriniens et des désordres de la glycémie, pour ne nommer que celles-là. Nous nous limiterons ici à présenter brièvement les preuves les plus solides quant à la valeur pronostique du QTc chez les patients cardiaques et chez le sujet apparemment en santé.

Plusieurs études ont rapporté qu'un QTc prolongé était associé à une augmentation du risque de mortalité chez des patients cardiaques [270-272]. Une étude menée dans un très large échantillon de coronariens a démontré que cette association entre le QTc et la mortalité était indépendante des facteurs de risque traditionnels, des comorbidités et de nombreuses autres variables cliniques [273], le *hazard ratio* ajusté rapporté étant de 1.037 par 10 ms d'augmentation du QTc. L'augmentation du risque dans cette étude varie selon le sexe et la race, mais demeure significative dans tous les cas.

Vingt-trois études portant sur le QTc comme prédicteur de mortalité dans la population générale ont été compilées dans une méta-analyse en 2011 [14]. Selon cette méta-analyse, une prolongation du QTc dans la population générale est associée à un risque accru de mort subite, de mortalité d'origine cardiaque et de mortalité de toutes causes. Pour donner une idée de la taille de l'augmentation du risque, mentionnons qu'en comparant les sujets ayant les QTc les plus longs à ceux ayant les QTc les plus courts (selon les quartiles, les quintiles, ou simplement en utilisant une valeur seuil, selon les études) le risque relatif rapporté est d'environ 1.71 pour la mort subite, 1.51 pour la mortalité d'origine cardiaque et 1.35 pour la mortalité de toutes causes. Cette étude rapporte également une analyse combinée de 6 études répertoriées dans lesquelles les sujets ayant des maladies cardiovasculaires étaient exclus. Il en ressort qu'une

prolongation du QTc est associée à une augmentation relativement similaire du risque de mort subite et de mortalité de toutes causes chez des sujets sans symptômes de maladie cardiovasculaire par rapport à la population générale.

L'analyse combinée du risque relatif présentée dans la méta-analyse de Zhang *et al.* compare des sujets dont le QTc est supérieur à 440 ms (pour la plupart des études incluses) à des sujets dont le QTc est au minimum de 20 à 50 ms inférieur. Bien que la preuve d'une augmentation du risque de mortalité avec la prolongation du QTc soit difficilement contestable, on peut se demander à quel point cette mesure est sensible. Par exemple, que signifie une prolongation du QTc inférieure à 50 ms dans une étude clinique et comment interpréter un QTc à la limite des valeurs habituellement associées à un risque accru de mortalité ? L'étude de Zhang *et al.* rapporte à cette fin une analyse de l'effet dose-réponse du QTc sur la mortalité. Cette analyse démontre une augmentation linéaire significative de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale avec le QTc, mais cet effet dose-réponse n'est qu'à la limite de la significativité dans le cas de la mort subite.

D'autres études se sont intéressées au QTc comme prédicteur des événements cardiaques (pas nécessairement fatals). Le QTc a ainsi été rapporté comme étant un marqueur indépendant du risque d'accident vasculaire cérébral [274, 275] et d'événements cardiaques [275, 276] dans la population générale, ainsi que du risque de maladie coronarienne chez des sujets hypertendus [277]. Toutefois, de très larges études d'une grande crédibilité ont conclu que la prolongation du QTc était un prédicteur indépendant du risque de mortalité dans la population générale, mais pas des événements cardiaques [278, 279]. Cette question reste donc à être éclaircie.

3.2.4 La dispersion du QT

Dans la foulée d'études ayant démontré dans des modèles animaux que la dispersion des DPA ventriculaires créait un substrat favorable aux arythmies malignes [280, 281], il a été suggéré qu'une mesure de la dispersion de l'intervalle QT entre les dérivations de l'ECG (dQT) pourrait être utilisée comme prédicteur d'arythmies chez l'humain. Ceci a d'abord été proposé sur la base d'une étude dans laquelle la dQT était

augmentée chez des patients avec le SQTL (congénital ou pharmacologique) et des antécédents d'arythmies ventriculaires, par rapport à des patients ayant un SQTL pharmacologique sans arythmie documentée [282]. Par la suite, de très nombreuses études ont utilisé la dQT comme marqueur du risque dans différentes conditions médicales.

La dQT se mesure en faisant la différence entre l'intervalle QT le plus long et le plus court parmi les 12 dérivations d'un ECG standard [282]. Une autre méthode consiste à établir l'écart-type entre les QT mesurés dans les 12 dérivations, ou le coefficient de variation entre ces 12 mesures [283]. Il a été démontré que ces mesures étaient corrélées avec la dispersion des durées de repolarisation mesurées de façon directe dans différents sites de l'endocarde humain in vivo [284].

En plus des études dans le SQTL, la dQT a été examinée comme outil de stratification du risque dans plusieurs autres conditions pathologiques. Toutefois, en dehors des conditions cardiaques, les études ont été souvent menées auprès d'échantillons restreints. Nous nous concentrerons ici sur certaines études importantes examinant la dQT comme outil de stratification du risque cardiaque. Suivant l'étude de Day *et al.* [282], une autre étude démontrait une dQT augmentée dans le SQTL congénital, en ajoutant que la dQT pourrait témoigner de l'efficacité du traitement par β -bloquants dans cette condition [283]. À la même époque, plusieurs preuves furent publiées à l'effet que la dQT pouvait être un marqueur de la sévérité des atteintes ou du risque arythmique chez des patients cardiaques. Il fût entre autres démontré que la dQT était augmentée chez des coronariens avec des antécédents d'arythmie ventriculaire comparés à des coronariens sans arythmie documentée [285, 286], que la dQT était négativement corrélée avec le score de perfusion après un infarctus du myocarde [287] et que la dQT était un prédicteur de mortalité cardiaque chez des patients avec une maladie vasculaire périphérique [288] et de mort subite chez des hommes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire [289]. Toutefois, en contraste avec ces premiers résultats prometteurs, les résultats des larges études longitudinales qui ont suivi sont plus ambigus. Alors que certaines études ont démontré qu'une augmentation de la dQT prédisait la mortalité cardiaque ou la mort subite dans la population générale masculine

[290, 291] ou chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche [292], la majorité des études longitudinales répertoriées n'ont pas trouvé d'association significative entre la dQT et la mortalité, que ce soit chez des coronariens [293, 294], des insuffisants cardiaques [295, 296] ou dans la cardiomyopathie hypertrophique [297].

Le concept même de dispersion du QT a été vivement critiqué par certains auteurs [298, 299]. Entre autres choses, on souligne que cette mesure est peu reproductible, qu'elle n'est pas applicable dans le cas de patients avec certaines morphologies particulières de l'onde T, et qu'il y a de larges zones de chevauchement entre les valeurs associées à un mauvais pronostic et les valeurs normales, ce qui fait que seules les valeurs grossièrement anormales pourraient être considérées comme ayant une signification clinique. Cependant, les évidences présentées suggèrent que la dQT reste un marqueur (très imparfait) d'un processus pathologique réel qui devra être mieux cerné par d'autres descripteurs de la repolarisation.

3.2.5 La relation QT/RR individuelle

Afin de comparer des QT mesurés chez différents sujets ou dans des conditions différentes, nous avons mentionné qu'il était primordial d'ajuster le QT pour le RR et que les méthodes proposées pour faire cela (formules de correction), bien que simples d'utilisation, n'étaient pas sans failles. Un des problèmes mentionnés à propos des formules de correction est qu'elles assument que la relation QT/RR reste pratiquement la même d'un sujet à l'autre, à un paramètre près dans la plupart des formules. Prenons par exemple la formule de correction de Bazett [16]:

$$QTc = QT_i / \sqrt{RR_i}$$

Où les valeurs sont exprimées en secondes et où RR_i est le RR du cycle précédent immédiatement QT_i . Utiliser une telle équation pour corriger le QT revient à assumer que la relation QT/RR, chez tout individu et à tout instant, est de la forme :

$$QT_i = a RR_i^{1/2}$$

Dans cette relation QT/RR à 2 paramètres, le paramètre a est établi à partir de la mesure d'une paire QT/RR et peut donc varier selon les sujets ou les conditions, mais la formule

assume que l'exposant reste $\frac{1}{2}$ en toutes circonstances et qu'il n'y a pas d'autres paramètres qui viennent influencer cette relation (par exemple, l'ordonnée à l'origine reste 0). Les autres formules de corrections publiées sont basées sur différents modèles de la relation QT/RR (le plus souvent à 2 ou 3 paramètres), mais doivent invariablement fixer un certain nombre de paramètres, ceci étant inhérent à la méthode puisqu'on ne peut évidemment pas établir plusieurs paramètres chez un sujet sur la base d'une seule mesure QT/RR. Par exemple, la formule de Sagie (Framingham)[258] assume une relation QT/RR linéaire de pente fixe où l'ordonnée à l'origine varie d'un sujet à l'autre. Or, comme on le voit sur la figure 12, il est peu plausible qu'une relation QT/RR fixe puisse représenter adéquatement les relations observées chez différents sujets.

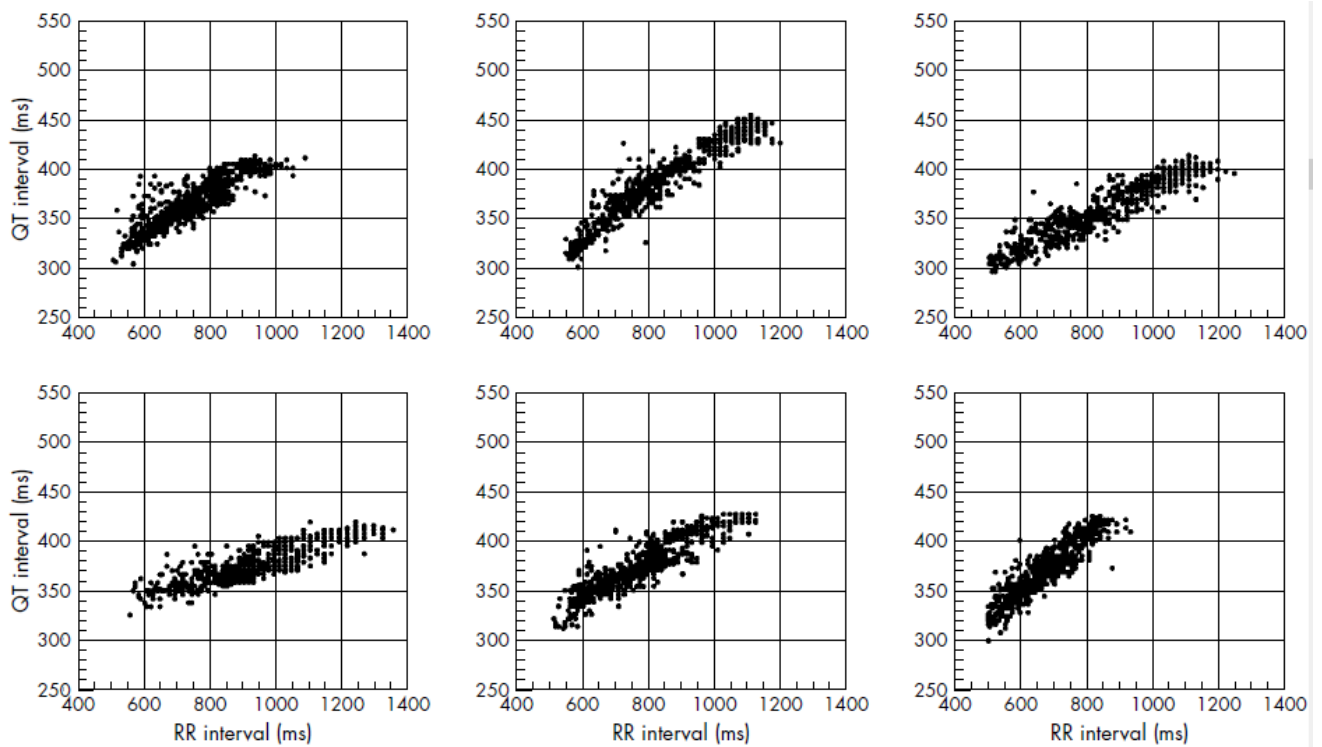


Figure 12. Relations QT/RR individuelles chez 6 adultes en santé

Mesures obtenues chaque 2 min durant 24h. (tiré de Malik et al., 2002 [18])

Ces représentations de relations QT/RR ont été obtenues chez 6 adultes en santé durant un enregistrement d'ECG ambulatoire de 24h (une mesure QT/RR était obtenue à chaque 2 min) [18]. Un premier constat à la vue de ces images est que la relation QT/RR varie substantiellement d'un sujet à l'autre, autant par sa pente que par son ordonnée à l'origine et par sa courbure. Dans l'étude de Malik *et al.*, 6 modèles génériques de relations QT/RR à 2 paramètres ont été ajustés aux données de chacun des 50 sujets examinés (par exemple, un modèle linéaire, un modèle exponentiel, un modèle logarithmique, etc). Ainsi, cette étude fait la démonstration que :

- Pour chacun des modèles étudiés, les paramètres optimaux calculés varient grandement entre les sujets (parfois du simple au double, voire plus). La plupart des paramètres sont d'ailleurs significativement différents entre les hommes et les femmes.
- Parmi les 6 modèles étudiés, celui ayant le meilleur ajustement aux données varie d'un sujet à l'autre. Le modèle linéaire est le mieux ajusté chez 40% des sujets, alors que chacun des autres modèles, mis à part le modèle hyperbolique, est le plus adapté pour au moins 10% des sujets.

Il semble donc inapproprié d'utiliser une formule de correction fixe universelle, les profils QT/RR étant relativement individuels. Les auteurs suggèrent d'ailleurs que les formules générales ne devraient servir qu'à estimer le QTc de façon approximative (on pense par exemple au dépistage du SQTl dans la pratique clinique) et ne devraient être appliquées qu'à des mesures effectuées à des FC proches de 60 bpm (par exemple entre 50 et 70 bpm). Par contre, ces formules ne seraient pas appropriées dans les cas où on cherche à détecter de faibles variations du QTc entre des individus ou des conditions (on pense ici entre autres aux tests visant à vérifier si un médicament induit une prolongation du QT).

Afin de comparer les QT entre des sujets dont les relations QT/RR sont différentes, il est nécessaire de fixer certains facteurs. La correction du QT à un RR de référence est une première approche. L'idée de correction du QT consiste en fait simplement, comme nous l'avons vu, à prédire le QT à un certain RR de référence (1000 ms traditionnellement) en se basant sur un modèle établi à partir d'un certain nombre

d'observations (une seule dans le cas de la correction traditionnelle). Il est toujours possible d'estimer le QT « corrigé » à un RR de référence sur la base de modèles QT/RR individuels à plusieurs paramètres tels que proposés dans l'étude de Malik *et al.* Il a en fait été démontré que cette approche donnait des estimés stables du QTc, à condition que le modèle soit établi à partir d'une quantité suffisante de données mesurées sur une étendue suffisante de RR [300].

Profitons-en ici pour souligner que la correction du QT peut en fait être élargie à d'autres RR de référence que le traditionnel 1000 ms. Il serait tout aussi pertinent dans certaines situations de corriger le QT à 900, 800 ou 700 ms (ce qui pourrait être fait autant avec des formules individuelles que des formules générales). Alors que les valeurs de référence publiées à ce jour sont presque exclusivement des QTc à 1000 ms, le choix de ce point de comparaison semble discutable dans certains cas. Par exemple, les données illustrées dans le coin inférieur droit sur la figure 12 témoignent du fait que chez certains sujets, le RR ne s'allonge jamais jusqu'à 1000 ms durant 24h d'observation. Chez ces individus, le QTc à 1000 ms représente une extrapolation des données à une FC de référence qui semble artificielle.

3.2.5.1 « Dynamicité » du QT

Mis à part la correction du QT à certains RR de référence prédéterminés, une autre approche permettant de comparer le QT entre des sujets chez qui la relation QT/RR est différente est de fixer un modèle unique (par exemple linéaire, ou parabolique), d'optimiser individuellement les paramètres sur la base des QT/RR mesurés, et de comparer ces paramètres qui sont vus ici comme des caractéristiques individuelles des sujets. Cette méthode a en fait été utilisée il y a longtemps par certains auteurs qui ont mesuré la pente et l'ordonnée à l'origine de modèles linéaires individuels QT/RR, établis à partir de données d'effort [301, 302] ou d'ECG ambulatoire sur 24h [266].

La pente QT/RR basée sur des données de Holter sur 24h est souvent appelée « dynamique » du QT. Il existe un rythme circadien à la relation QT/RR, la pente étant plus prononcée le jour que la nuit [303, 304]. Cependant, lorsque les modèles linéaires de jour et de nuit sont établis en utilisant seulement des RR comparables, l'ordonnée à l'origine est plus élevée la nuit, mais sans différence circadienne significative de la pente

[305] (figure 13). Il a également été démontré que la pente QT/RR est plus abrupte chez les femmes que chez les hommes, ceci étant observable en combinant des données sur 24h [264], autant qu'en établissant des pentes séparées le jour et la nuit [303-305]. Il a aussi été rapporté que la reproductibilité de la mesure de l'ordonnée à l'origine était bonne (coefficient de variation <10%, autant intra- que inter-observateurs), alors que la mesure de la pente avait une reproductibilité « acceptable » (coefficient de variation de 10 à 14%) [305].

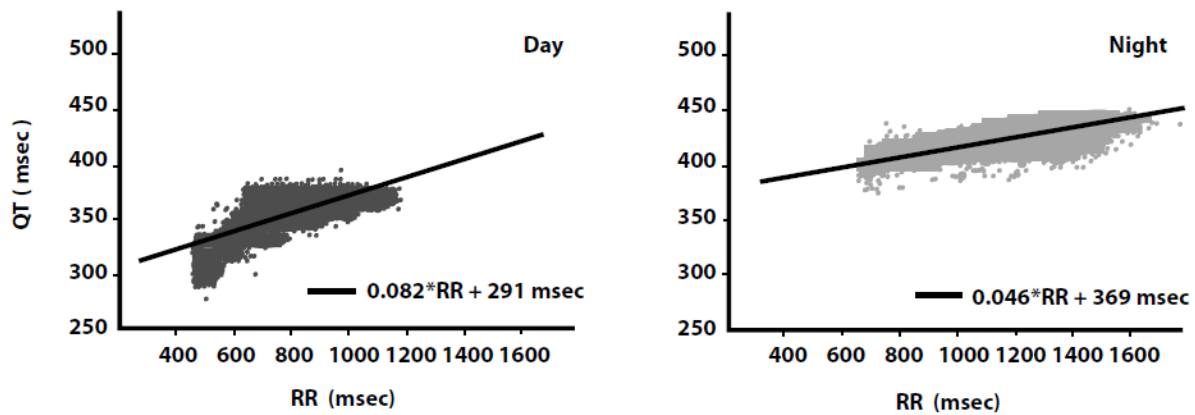


Figure 13. Pentas QT/RR de jour et de nuit

À gauche : données recueillies entre 9h AM et midi, à droite données recueillies chez le même sujet entre 2h AM et 5h AM. Dans cette étude toutefois, la différence de pente entre le jour et la nuit n'était pas significative lorsque seules les données à des RR semblables étaient considérées. (tiré de Jensen et al., 2004 [305])

Des modifications de la pente QT/RR ont été observées dans certaines conditions médicales. Entre autres, il a été suggéré que parmi des patients post-infarctus, la pente QT/RR de jour et de nuit était accentuée chez ceux ayant des épisodes documentés de tachycardie ventriculaire [306]. Par la suite, plusieurs études plus substantielles ont examiné la pente QT/RR comme prédicteur d'arythmies malignes. Ceci a été fait principalement chez des patients post-infarctus [307-310], chez des insuffisants cardiaques [311-313] et dans la cardiomyopathie dilatée [314]. Dans toutes ces études, des pentes QT/RR plus abruptes sont des prédicteurs significatifs de mortalité

(arythmique ou toutes causes selon les études). Toutefois, les études présentent souvent simultanément plusieurs indices de « dynamicité », dont certains ne se révèlent pas être des prédicteurs significatifs de la mortalité. De plus, ça ne sont pas nécessairement les mêmes indices qui ressortent comme ayant une utilité pronostique d'une étude à l'autre: pente de jour, de nuit, de matin, sur 24h et basée sur des mesures de QT incluant ou non la fin de l'onde T. Aussi, dans certains cas, la pente QT/RR n'est pas un prédicteur indépendant des autres facteurs de risque. Il reste que dans l'ensemble, une pente QT/RR accentuée semble être un mauvais pronostic chez des patients cardiaques.

Les pentes QT/RR basées sur des données d'effort sont moins fréquemment rapportées dans la littérature scientifique. Les études ayant modélisé une relation linéaire QT/RR durant l'effort (par exemple durant un test progressif) ou la récupération l'ont fait le plus souvent dans le simple but de définir la réponse du QT durant l'effort dans certaines populations [263, 302, 315-317]. D'ailleurs, quelques études suggèrent que, comme pour les pentes QT/RR sur 24h, les pentes à l'effort sont plus abruptes chez les femmes [263, 302]. Les études ont cependant très rarement utilisé les paramètres de la relation QT/RR à l'effort pour différencier des sujets. Quelques auteurs l'ont fait en comparant des athlètes à des sujets sédentaires et ces études seront présentées dans le prochain chapitre. Sinon, les quelques rares études ayant utilisé cette méthode l'ont fait avec de très petits échantillons dans des populations très spécifiques. Une étude est toutefois digne de mention : dans une large cohorte de patients référés pour une épreuve d'effort, Johnson *et al.* [318] ont mesuré le QT à au moins 4 reprises durant les 5 premières minutes de récupération suivant l'effort maximal. Leurs résultats indiquent qu'une pente QT/RR anormalement aplatie durant la récupération est associée à une mortalité accrue, ce qui semble être en contradiction avec les études basées sur des pentes QT/RR sur 24h.

Un problème des études de la relation QT/RR durant l'effort est que le calcul des paramètres de la relation se base habituellement sur un nombre très limité de mesures du QT (une par palier par exemple dans le cas d'un test progressif) et que le timing de la mesure n'est pas nécessairement contrôlé. Or, à cause du phénomène d'hystérésis QT/RR, les QT mesurés tôt après l'amorce de l'effort seront nécessairement plus longs

que ceux mesurés plus tard à un même niveau d'effort, même à un RR identique. Une façon de contourner ce problème est de mesurer les QT avec une haute résolution (idéalement battement par battement) et d'instaurer une méthode de correction pour l'hystérésis, ce que nous aborderons un peu plus loin.

3.2.5.2 Courbure de la relation QT/RR

Une étude du groupe de recherche de Marek Malik a suggéré que les paramètres de la relation QT/RR étaient stables chez un individu, mais largement variables dans la population [319]. Dans cette étude, des enregistrements d'ECG sur 24h ont été réalisés à 4 reprises chez 75 sujets en santé. Dix modèles différents de la relation QT/RR (tous à 2 paramètres) ont été optimisés pour chaque enregistrement chez chaque sujet. Les résultats démontrent que peu importe le modèle utilisé, les paramètres varient beaucoup plus entre les sujets de l'étude que chez un même sujet où les paramètres sont bien reproductibles. Ces constatations demeurent vraies si on considère séparément les hommes et les femmes. Ceci suggère donc que les paramètres d'autres modèles QT/RR que le modèle linéaire pourraient également être vus comme des caractéristiques individuelles reproductibles et être étudiés comme biomarqueurs (par exemple dans la stratification du risque arythmique). Dans cette étude, la majorité des paramètres (si on considère l'ensemble des 10 modèles) étaient significativement différents entre les hommes et les femmes. La plupart des paramètres décrivant l'échelle verticale de la relation QT/RR étaient significativement plus grands chez les femmes, ce qui confirme que la pente QT/RR est augmentée chez les femmes, même en utilisant des modèles non-linéaires. Cependant, l'étude confirme que le modèle optimal (parmi les 10 modèles considérés) varie d'un sujet à l'autre, le modèle linéaire n'étant ici le meilleur que pour 24% des sujets. Ceci est un problème lorsqu'on veut comparer différents sujets sur une même base (en fixant un modèle) car pour chaque modèle, l'ajustement des données sera forcément plus ou moins bon d'un sujet à l'autre, ce qui a été bien démontré [320]. Dans les articles du groupe de Malik, on parle d'une variation interindividuelle de la « courbure » (*curvature*) de la relation QT/RR. Une façon de tenir compte de cette courbure est d'utiliser un modèle à 3 paramètres, ces paramètres décrivant ainsi

l'ordonnée à l'origine, la pente et la courbure de la relation QT/RR, ce qui a été utilisé dans quelques études (dont celles présentées dans cette thèse).

Parmi les études ayant utilisé des modèles non-linéaires à 2 ou 3 paramètres pour décrire la relation QT/RR individuelle, très peu ont comparé les paramètres (ou même des QTc issus de ces modèles) entre des groupes de sujets, par exemple selon la présence d'une condition médicale ou d'une complication dans un groupe de patients. Mentionnons toutefois trois études (toutes du même groupe de recherche). Pueyo *et al.* ont étudié la relation QT/RR individuelle dans un large groupe de patients post-infarctus [21] et n'ont pas identifié de différences entre les pentes QT/RR (selon un modèle parabolique) mesurées chez les victimes d'arythmies fatales et chez les survivants. Malik *et al.* ont optimisé des modèles individuels à 3 paramètres de la relation QT/RR dans un large groupe de sujets apparemment en santé [262]. Cette étude démontre d'abord que les paramètres sont reproductibles chez un même sujet et varient considérablement entre les sujets. Aussi, l'étude identifie des différences de pentes et de courbures entre les hommes et les femmes mais ne détecte pas de corrélation entre l'âge et ces paramètres. Finalement, Ramirez *et al.* ont utilisé un modèle identique pour caractériser la relation QT/RR chez des insuffisants cardiaques [321]. Ni la pente, ni la courbure QT/RR n'étaient associées à la survenue de mort subite dans cet échantillon.

En résumé, la relation QT/RR est une caractéristique individuelle quantifiable. Plusieurs méthodes ont été proposées pour quantifier cette relation, dont certaines ont bien démontré leur reproductibilité. Certains quantificateurs de la relation QT/RR ont été utilisés dans le but de prédire le risque d'arythmies malignes ou de mortalité chez des patients cardiaques. Il semble qu'une pente QT/RR exagérée soit associée à un risque de mortalité accru, du moins selon les modèles linéaires établis à partir de données d'ECG ambulatoire. Toutefois, cette valeur prédictive n'a pas encore été démontrée à l'aide des modèles non-linéaires mieux ajustés aux données.

3.2.6 L'hystérésis QT/RR

Jusqu'ici, nous avons abordé la relation QT/RR comme une relation statique. Or, tel que mentionné brièvement en quelques endroits dans cet ouvrage, il est bien établi

que lors d'une variation soutenue du RR, le QT ne s'adapte qu'avec un certain délai. Ainsi, à chaque instant, le QT mesuré est influencé à la fois par sa relation statique avec le RR et par son délai d'accommodation aux variations du RR. Ces deux processus sont présentés dans les écrits du groupe de recherche de Marek Malik comme la **dépendance QT/RR**, c'est-à-dire la relation entre le RR et le QT à l'état stable, et l'**hystérésis QT/RR**, c'est-à-dire le délai d'accommodation du QT aux variations du RR. Il a été proposé que ces deux processus pouvaient être quantifiés de façon indépendante et qu'ils correspondaient vraisemblablement à des processus physiologiques distincts [19]. Nous élaborerons sur ce concept dans les prochaines lignes.

3.2.6.1 Le phénomène d'hystérésis QT/RR

Il a été observé il y a longtemps dans du muscle cardiaque animal isolé que les potentiels d'action prenaient un certain temps à atteindre leur durée stable suite à une variation de la fréquence d'électrostimulation [322].

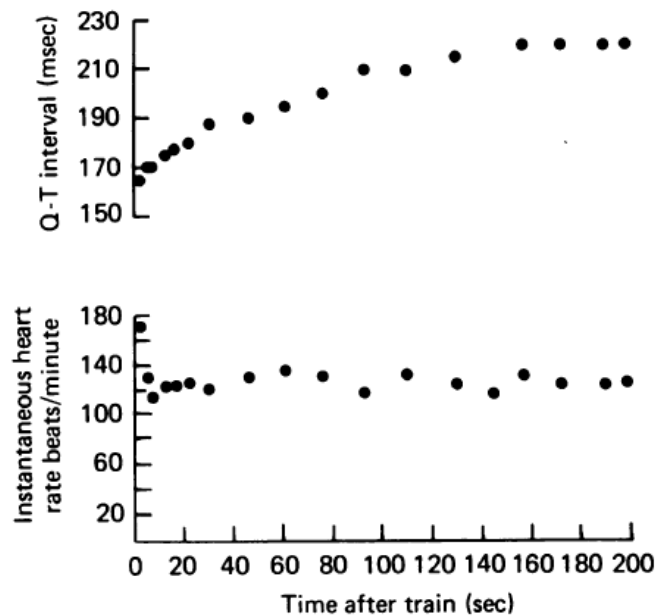


Figure 14. Adaptation de l'intervalle QT lors d'une variation soudaine de la FC

Les données ont été mesurées à l'arrêt d'une période de 3 minutes de pacing auriculaire à 180 bpm (tiré de Attwell et al., 1981 [22])

Cette observation a été constatée dans différentes préparations animales au fil des années [323] jusqu'à ce qu'en 1981, Attwell *et al.* rapportent un phénomène semblable observable par ECG chez l'humain [22]. Ils rapportèrent qu'à l'arrêt d'une période de *pacing* auriculaire, l'intervalle QT mettait environ 200 s à atteindre son état stable alors que le RR restait stable (figure 14). Cette durée d'adaptation était similaire à celle des potentiels d'action mesurés lors d'une variation de la fréquence de *pacing* dans du muscle ventriculaire animal (dans la même étude). Le même groupe de recherche démontrait un peu plus tard qu'un phénomène analogue s'observait lors de variations rapides de la FC induites par des manœuvres autonomes, plus précisément lors de la tachycardie induite par un bref exercice et lors de la bradycardie induite par le réflexe de plongée [324]. Cette adaptation lente du QT était observable autant lors de l'accélération que de la décélération de la FC, créant ainsi une boucle d'hystérésis dans la relation QT/RR, c'est-à-dire que deux courbes QT/RR distinctes se dessinaient durant l'accélération et la décélération de la FC (figure 15).

À la même époque, un phénomène identique était observé par mesure intracardiaque des DPA ventriculaires chez l'humain, avec la précision que les potentiels d'action répondaient en deux phases à une variation de la fréquence de *pacing* : une adaptation immédiate rapide permettant aux DPA de compléter environ 35% de leur adaptation, le reste de l'adaptation se complétant sur environ une centaine de battements selon un parcours logarithmique [325]. Cette adaptation en deux phases des DPA ventriculaires fût ensuite observée dans d'autres études procédant par *pacing* [326, 327].

Une précision importante à apporter ici est que dans la littérature scientifique, il existe une certaine confusion quant à l'utilisation de certains termes en lien avec la relation QT/RR. Le terme hystérésis QT/RR fait parfois référence au fait que la relation QT/RR est différente en accélération et en décélération de la FC (comme en témoignent les boucles d'hystérésis), sans présumer que ceci soit imputable à un temps d'adaptation. À la connaissance de l'auteur, la première utilisation du terme « hystérésis » est attribuable à Sarma *et al.* [328] qui l'utilisaient dans ce premier sens. Toutefois, la science a démontré qu'en retirant l'effet de la latence dans la relation QT/RR, on élimine

à toute fin pratique la boucle d'hystérésis [260, 329]. Nous considérerons donc dans ce travail que ces deux notions sont équivalentes et utiliserons le terme « hystérésis QT/RR » dans les deux cas.

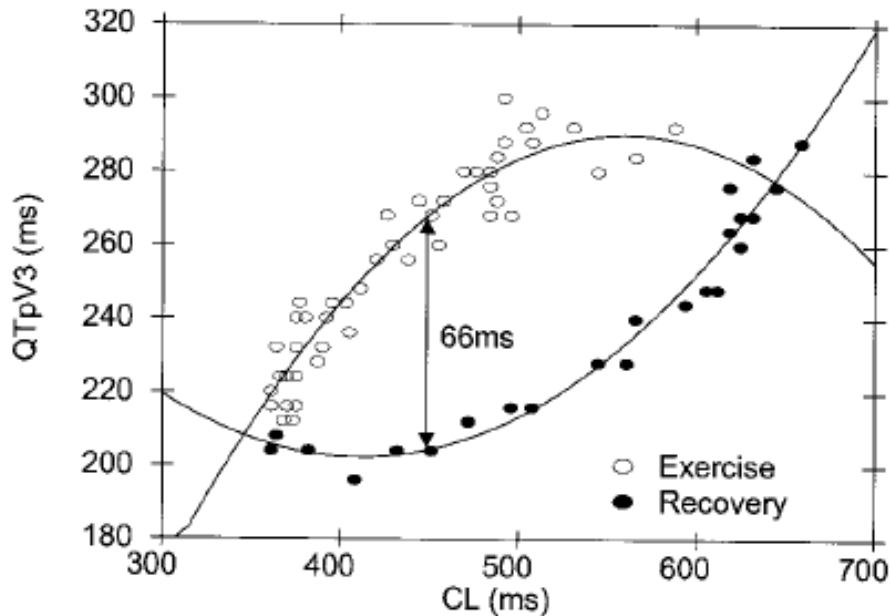


Figure 15. Boucle d'hystérésis observée durant l'exercice et la récupération

Données recueillies durant un test progressif maximal sur ergocycle et 10 min de récupération. Les données sont ici modélisées par des courbes quadratiques.

(tiré de Chauhan et al., 2002 [330])

Une autre expression utilisée avec un certain flou dans la littérature scientifique est celle de « mémoire cardiaque ». Cette expression faisant allusion au fait que la repolarisation à un instant donné est influencée par les événements précédents est parfois utilisée pour parler de l'hystérésis QT/RR (*short-term memory*), mais le plus souvent pour en référer au phénomène de « remodelage électrique » induit par des périodes prolongées (plusieurs jours) d'activation irrégulière dans le cœur (arythmies ou *pacing*) [331], un phénomène bien distinct de l'hystérésis et qui ne sera pas abordé dans cette thèse. Nous éviterons donc ici le terme « mémoire cardiaque ».

3.2.6.2 L'hystérésis comme caractéristique individuelle

Plusieurs méthodes de quantification de l'hystérésis ont été proposées. Le deuxième article présenté dans le cadre de cette thèse est une revue systématique faisant l'inventaire des méthodes documentées. Nous nous limiterons ici à décrire sommairement les quelques grandes familles de méthodes afin de faciliter le reste de la présentation de la recension des écrits.

Une méthode simple consiste à évaluer le temps d'adaptation de l'intervalle QT de façon directe lors d'une variation soudaine et soutenue de la FC induite par *pacings*. L'hystérésis peut ainsi être quantifiée, habituellement par la constante de temps du modèle exponentiel décrivant l'évolution du QT dans le temps à partir de la variation de la fréquence de *pacings* [20], par exemple le tracé supérieur de la figure 14.

Une deuxième méthode consiste à mesurer les QT lors d'accélération et décélération successives de la FC, par exemple durant l'exercice et la récupération. Les QT observés en accélération et en décélération de la FC formeront deux courbes distinctes comme sur la figure 15. En modélisant ces courbes, il est possible de mesurer la différence de QT à un RR donné [332], ou de mesurer l'aire entre les courbes pour une étendue de RR donnée [328]. L'hystérésis ici est vue comme la grandeur du déphasage entre les courbes plutôt que la durée d'adaptation du QT.

La troisième et dernière famille de méthodes est applicable à n'importe quel enregistrement continu d'ECG suffisamment long et dans lequel il existe une certaine variation du RR. Il s'agit ici d'établir un modèle de relation QT/RR individuelle dans lequel on optimise un ou plusieurs paramètres décrivant l'influence des RR précédents sur le QT. La façon de procéder est habituellement de construire un modèle QT/RR individuel à 2 ou 3 paramètres tel que décrit dans la section 3.2.5, mais où le QT est expliqué par un RR « effectif » plutôt que par les RR observés. Le RR effectif à chaque instant est une fonction de la série des RR observés précédents et l'indice d'hystérésis est dérivé de cette fonction. Par exemple, une méthode souvent employée est d'utiliser une moyenne mobile à pondération exponentielle [19]. Avec cette méthode, le RR effectif à chaque battement est la moyenne pondérée de la séquence des RR précédents, où le poids de chaque RR dans la moyenne diminue exponentiellement selon sa différence de temps

avec le battement considéré. La constante de temps de cette fonction sera l'indice d'hystérésis, qui sera exprimé en temps continu (s) ou en temps discret (nombre de battements) selon la méthode d'optimisation employée. Il s'agit d'un estimateur de la durée du RR précédent à inclure dans le modèle pour optimiser la prédiction du QT, ce qui est l'équivalent mathématique de la durée d'accommodation du QT à une variation soudaine et soutenue du RR (comme dans la première méthode).

Alors que la reproductibilité des méthodes par *pacing* et des méthodes estimant la grandeur de la boucle d'hystérésis reste à être démontrée, l'hystérésis estimée par modélisation de la relation QT/RR battement par battement semble être une mesure fiable. En fait, il a été bien démontré que tout comme les paramètres de la relation QT/RR individuelle, l'hystérésis est stable chez un même sujet mais très variable d'un sujet à l'autre [19]. De plus, il a été suggéré dans la même étude que les paramètres de la dépendance QT/RR individuelle n'étaient pas corrélés à l'hystérésis individuel, des résultats qui ont été reproduits par une étude plus récente [262].

Plusieurs études ont proposé d'utiliser des indices d'hystérésis comme biomarqueurs de conditions médicales, mais nous n'aborderons pas ce sujet ici, puisque la troisième étude présentée dans cette thèse est une revue systématique des applications cliniques des indices d'hystérésis. Mentionnons toutefois rapidement qu'il a été rapporté que l'hystérésis était faiblement mais significativement corrélée avec l'âge chez des sujets en santé de 18 à 55 ans (le temps d'adaptation du QT augmentant avec l'âge). Plusieurs études ont aussi mentionné que l'hystérésis était différente en fonction du sexe, mais les études se contredisent sur le sens de cette différence. Ceci sera détaillé dans le troisième article de la thèse.

3.2.6.3 Réduction de l'hystérésis

Alors que l'hystérésis peut être vue comme une caractéristique individuelle à quantifier (comme dans les études réalisées dans cette thèse), dans certaines situations on pourrait ne pas s'intéresser à évaluer l'hystérésis mais vouloir éliminer son influence sur la relation QT/RR. Il est facile de comprendre qu'à cause de l'hystérésis, la relation QT/RR est en quelque sorte altérée de façon transitoire suite à une variation importante de FC. De ce fait, toute tentative de modéliser la relation QT/RR ou toute correction de QT

basée sur des données obtenues peu après une variation de FC risque d'être erronée. Dans le cadre de cette recension des écrits, nous avons autant que possible évité d'aborder le sujet de l'hystérésis de front avant cette section. Ainsi, en présentant les méthodes d'estimation du QTc et des paramètres de la relation QT/RR individuelle, il n'a pas été spécifié si ces méthodes tenaient compte de l'hystérésis. Or, bien que le phénomène d'hystérésis ait été identifié chez l'humain il y a plus de 35 ans, il se trouve que bien des études portant sur la repolarisation ne tiennent tout simplement pas compte de cette latence d'accommodation du QT. Dans le cas des études visant à définir la relation QT/RR individuelle sur la base de longs enregistrements d'ECG (par exemple des Holter sur 24h), on peut imaginer que c'est un moindre mal. L'enregistrement contenant forcément autant de segments d'accélération que de décélération de la FC, l'hystérésis dans un sens et dans l'autre se canceleront (en présumant que la grandeur de l'hystérésis est invariable chez un même individu tout au long de l'enregistrement). Par contre, pour les enregistrements courts où on observe des variations importantes de la FC, l'hystérésis aura un effet important. Imaginons par exemple qu'on tente d'estimer un QTc à partir des données de la figure 15. Les données de la courbe supérieure (effort) surestimeront forcément le QTc alors que les données de la courbe inférieure (récupération) le sous-estimeront.

Une méthode pour contourner le problème de l'hystérésis dans l'étude de la relation QT/RR est de n'analyser que des mesures de QT obtenues à des moments où la FC est stable. Par exemple, certains auteurs ont utilisé des algorithmes permettant d'identifier des segments de Holter où la FC varie au-delà d'un certain seuil afin d'exclure de l'analyse une certaine durée d'enregistrement suivant chacune de ces fluctuations exagérées [300]. Il semble raisonnable d'assumer que les mesures restantes après ce nettoyage sont représentatives de la relation QT/RR à l'état stable. Une autre méthode consiste à remplacer chaque RR par la moyenne d'une certaine durée des RR précédents, ce qui filtre le RR. Ceci revient dans un sens à établir une grandeur d'hystérésis universelle et à retirer son influence. La figure 16 illustre 3 façons différentes de faire cette réduction « générale » de l'hystérésis, ainsi qu'une réduction qui tient compte du profil individuel d'hystérésis [333]. Chaque diagramme illustre les données d'enregistrements QT/RR réalisés de jour chez 7 sujets en santé (7 couleurs). Dans les

cases A à C, les intervalles QT sont représentés en fonction d'une moyenne arithmétique des RR qui les précèdent, alors qu'en D, les QT sont illustrés en fonction du RR effectif (moyenne à pondération exponentielle des RR précédents, optimisée individuellement). Une méthode optimale de correction de l'hystérésis devrait éliminer le délai temporel dans la relation QT/RR, ce qui devrait réduire l'étendue des QT observés pour un RR donné. Sur la figure 16, on remarque qu'une correction ne considérant que les 3 RR précédant chaque QT (16A) n'élimine vraisemblablement pas le délai temporel, alors que de tenir compte de l'hystérésis individuelle (16D) semble être la méthode qui précise le mieux la relation QT/RR.

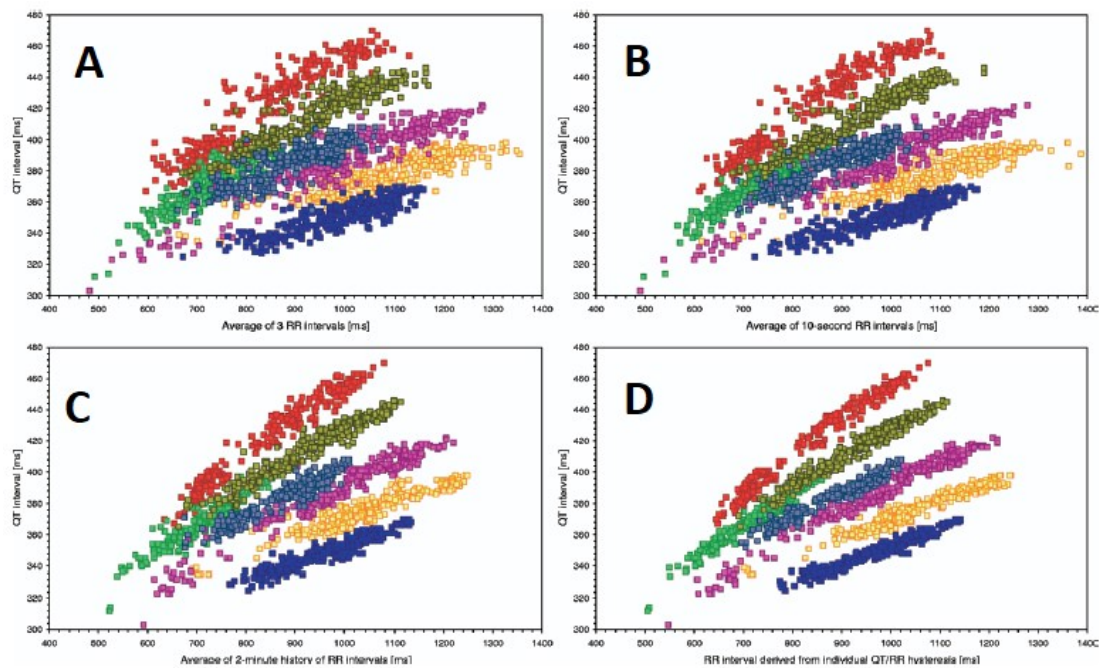


Figure 16. Quatre méthodes de réduction de l'hystérésis

Données d'ECG ambulatoire de 7 sujets en santé. En ordonnée : intervalles QT, en abscisse : A-moyenne de 3 RR précédents, B-moyenne des RR des 10 secondes précédentes, C-moyenne des RR des 2 minutes précédentes, D-Moyenne à pondération exponentielle des RR précédents optimisée individuellement.

(adapté de Malik et al., 2008 [333])

Alors que l'utilisation de méthodes aussi sophistiquées n'est pas toujours nécessaire, certaines situations requièrent qu'une attention particulière soit apportée à l'hystérésis. C'est le cas des études de la relation QT/RR durant l'effort et la récupération où il est impensable de ne sélectionner que les segments d'enregistrement où il n'y a pas de fluctuations importantes de la FC.

3.2.6.4 Effet des conditions d'enregistrement sur l'hystérésis QT/RR

La plupart des études de l'hystérésis QT/RR assument que sa valeur est invariante dans le temps chez un individu. Cependant, peu d'études se sont affairées à vérifier ce postulat. Comme une des hypothèses des présents travaux est justement que l'hystérésis varie chez un sujet en fonction des variables du protocole d'effort, nous résumerons ici les rares études ayant testé l'effet de certaines variables sur l'hystérésis chez un même individu.

Quelques études ont évalué l'hystérésis séparément pour des périodes d'accélération et de décélération de la FC. Lau *et al.* ont observé que le temps d'adaptation du QT était plus long lors d'une diminution de la fréquence de *pacing* (décélération) par rapport à une augmentation [20]. Ceci est en accord avec ce qui est observé au niveau des DPA dans du muscle papillaire humain isolé [334]. Par contre, deux autres études du QT procédant par *pacing* n'ont pas identifié de différence significative entre l'accélération et la décélération [335, 336]. La seule étude ayant adressé cette question autrement que par *pacing* suggère comme les premières études mentionnées que le QT s'adapte moins vite à la décélération de la FC qu'à l'accélération, ceci sur la base d'ECG enregistrés chez des sujets en santé durant des manœuvres posturales [337].

L'influence de l'amplitude de la variation du RR sur l'hystérésis a été testée dans quelques études. Une étude procédant par *pacing* chez l'humain [20] et une étude basée sur une simulation informatique [334] n'ont pas détecté de variation significative du temps d'adaptation du QT ou des DPA simulées lors de variations plus ou moins grandes de la fréquence de *pacing*. Les études basées sur des ECG ambulatoires ou des données d'exercice suggèrent plutôt que l'hystérésis est plus important lors de variations de la FC plus grandes ou plus soudaines. Par exemple, une étude suggère que la boucle

d'hystérésis est moins ample lors d'un protocole d'effort progressif que lors d'un exercice soudain pour des FC comparables [338]. Deux études basées sur des segments sélectionnés d'ECG ambulatoire montrent aussi que l'hystérésis est plus importante dans les segments contenant des variations de FC plus importantes [21, 339]. Une autre étude a mesuré l'hystérésis lors de différentes manipulations, notamment en utilisant des données d'ECG de repos, des données de test d'inclinaison et des données d'effort sur ergocycle [340]. Bien que l'étude ne présente pas de comparaisons statistiques entre les conditions d'enregistrement, l'hystérésis évaluée à l'effort (là où l'amplitude de la variation du RR est la plus importante) semble substantiellement plus grande que l'hystérésis évaluée dans les autres conditions.

Finalement, Lau *et al.* ont testé l'effet du RR de départ sur l'hystérésis. Par *pacings*, ils ont évalué la durée d'adaptation du QT lors de variations de fréquences initiées depuis différentes fréquences de base (par exemple, passer de 50 à 90 bpm comparativement à passer de 70 à 110 bpm). Aucune influence significative du RR de départ n'a été observée. Ceci est cohérent avec une étude des DPA dans le ventricule humain *in vivo* durant une séquence de *pacings* [325] et une simulation informatique [334] qui n'ont pas non plus identifié d'effet du RR de départ sur l'hystérésis QT/RR.

3.2.6.5 Mécanismes de l'hystérésis QT/RR

Les mécanismes qui sous-tendent le phénomène d'hystérésis sont pratiquement inconnus à ce jour. Comme l'hystérésis est observable par *pacings*, et même dans du tissu ventriculaire isolé (donc en absence d'influences neuronales et humorales), il semble évident que l'hystérésis dépend des propriétés intrinsèques des cellules ventriculaires en réponse à la variation du rythme sinusal. Par contre, certaines études ont suggéré que l'hystérésis était modulée lors de manipulations autonomes pharmacologiques [336, 341-343]. Les mécanismes à l'origine de l'hystérésis n'ont pratiquement jamais été abordés de front dans la littérature scientifique. Dans la prochaine section, nous résumerons très brièvement les principaux mécanismes de régulation de l'intervalle QT et mentionnerons les hypothèses suggérées pour expliquer l'adaptation lente du QT lors des variations de FC.

3.3 Physiologie de la repolarisation

3.3.1 Courants ioniques membranaires

La forme et la durée des potentiels d'action dans les cellules ventriculaires (et dans toutes les cellules cardiaques) dépendent directement des courants ioniques transmembranaires. Il semble donc évident que l'intervalle QT sera influencé par la distribution des canaux ioniques à travers le muscle ventriculaire et que toute modification de la durée de l'intervalle QT devra passer par la modulation de l'activité de ces canaux ioniques. Les canaux ioniques cardiaques sont donc l'objet de très nombreuses études. L'électrophysiologie cardiaque fondamentale est un champ de recherche extrêmement vaste et complexe qui dépasse largement le cadre de ce travail. De plus, les travaux présentés dans cette thèse se basent sur des mesures effectuées exclusivement par ECG de surface et ne permettant pas de tirer de conclusions sur les mécanismes de la repolarisation à l'échelle de la cellule. Nous nous limiterons donc ici à une présentation très sommaire, voire superficielle, des principaux canaux ioniques impliqués dans la repolarisation ventriculaire, inspirée d'un chapitre de livre sur le sujet [344] et d'un article de revue [345].

La DPA dans une cellule cardiaque est déterminée par l'équilibre entre les courants entrants et sortants durant la phase de plateau du potentiel d'action. Une entrée d'ions positivement chargés (sodium et calcium) dépolarisera la membrane alors qu'une sortie d'ions positivement chargés (potassium) la repolarisera. Ces mouvements d'ions dépendent des canaux ioniques qui sont des protéines transmembranaires perméables à certains ions dont l'ouverture et la fermeture se produisent en réponse à des stimuli précis (voltage de la membrane, ligand ou stress mécanique). La figure 17 illustre les principaux courants ioniques impliqués dans le potentiel d'action ventriculaire. Parmi les courants qui y sont illustrés, quatre sont plus susceptibles d'avoir un impact significatif sur la DPA dans les cellules ventriculaires. La repolarisation de la membrane dépend principalement des courants potassiques rapide et lent (I_{Kr} et I_{Ks}), deux courants repolarisants activés par la dépolarisation initiale. Durant la phase de plateau du potentiel d'action, il existe un certain équilibre entre ces courants repolarisants et les courants dépolarisants, soit le courant calcique de type L (I_{CaL}) et dans une moindre

mesure le courant sodique (I_{Na}), ce qui explique que le potentiel d'action ventriculaire soit relativement long (par comparaison avec les potentiels d'action musculaires ou neuronaux).

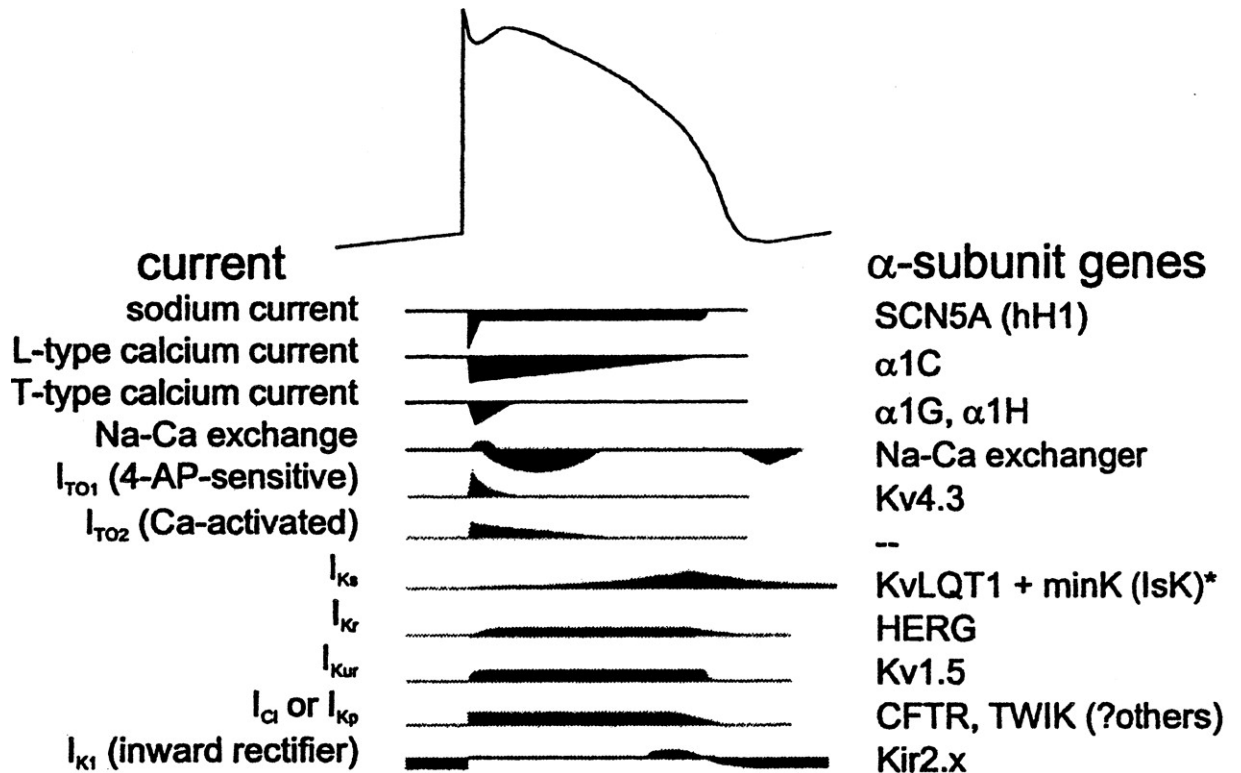


Figure 17. Contributions relatives des principaux courants ioniques au potentiel d'action cardiaque

Les déflexions vers le bas/haut représentent respectivement un courant dépolarisant/repolarisant. (adapté de Rosen, 2002 [346])

Il est intéressant de constater que la grande majorité des cas de SQTL congénital s'expliquent par des mutations des gènes associés à certaines sous-unités transmembranaires des canaux ioniques mentionnés, soit I_{Ks} (LQT1), I_{Kr} (LQT2) et I_{Na} (LQT3). Ces mutations sont responsables de problèmes de *gating* de ces canaux, ce qui entraîne une prolongation des potentiels d'action et une susceptibilité accrue aux

arythmies ventriculaires. Il est important de noter que l'expression des différents canaux ioniques (dans le cœur normal) est hétérogène à travers le muscle ventriculaire, ce qui semble être à l'origine de l'hétérogénéité des DPA.

Tel que mentionné dans la section sur l'hystérésis, les potentiels d'action ventriculaires s'adaptent en une phase rapide (instantanée) et une phase lente (2-3 min) lors d'une variation du rythme auriculaire contrôlé par *pacing* [325]. L'amplitude de cette réponse immédiate et de la réponse à l'état stable des DPA pour une variation donnée de la fréquence de *pacing* sont bien décrites par les études des courbes de restitution électrique utilisant des protocoles de *pacing* spécifiques, le plus souvent sur des tissus isolés. Toutefois, les mécanismes responsables de cette adaptation en deux phases ne sont pas bien établis. Une étude basée sur une combinaison de simulations informatiques et de mesures sur des tissus canins et humains a adressé cette question [334].

Dans cette étude, des simulations de *pacing* de tissu ventriculaire permettaient la mesure des DPA et des QT correspondants (par pseudo ECG) pour les 1000 battements suivant différents changements de fréquence de *pacing* , tout en suivant la modulation de la conductance des principaux canaux ioniques et des concentrations intracellulaires des ions sodium, calcium et potassium durant la même période. Il ressort de ces simulations que certains courants s'adaptent très rapidement au changement de rythme, la plus grande partie de leur réponse ayant lieu dès les deux premiers cycles cardiaques suivant le changement, alors que certains courants ont une cinétique d'adaptation beaucoup plus lente. En particulier, les adaptations de I_{CaL} et I_{Ks} sont très rapides, ce qui suggère que ces deux canaux ioniques jouent un rôle important dans la réponse initiale rapide des potentiels d'action à un changement de FC. Les auteurs ont reproduit ces résultats dans du tissu ventriculaire isolé, où la modulation pharmacologique de I_{CaL} et I_{Ks} a également démontré une influence importante sur la cinétique de la première phase d'adaptation des potentiels d'action. Dans les simulations, la concentration intracellulaire de sodium ainsi que l'activité de la pompe sodium-potassium-ATPase (I_{NaK}) et de l'échangeur sodium-calcium semblent avoir les adaptations les plus lentes, et sont donc les plus susceptibles d'expliquer la phase lente de l'adaptation des DPA (hystérésis). La simulation permettant

de contrôler différents paramètres, il a également été observé que si la concentration de sodium intracellulaire était forcée à ne pas dépasser sa valeur pic initiale lors du changement de FC, l'adaptation des DPA (et du QT) était quasi instantanée. Puis si au contraire, la pompe I_{NaK} était limitée dans son débit, certains indices d'hystérésis étaient augmentés de façon proportionnelle et dans certaines circonstances, des EAD étaient observés sur les tracés simulés. L'inhibition pharmacologique de la pompe I_{NaK} dans des tissus humains et canins a confirmé une implication de ce canal ionique dans le phénomène d'hystérésis, sans toutefois pouvoir induire des EAD.

Bien qu'il s'agisse d'une simulation et que certaines observations n'aient pas pu être vérifiées sur des tissus biologiques, cette étude démontre donc que le mécanisme le plus susceptible d'expliquer l'hystérésis dans des cellules isolées est la variation du sodium intracellulaire lié aux variations de FC, ainsi que l'adaptation lente de la pompe I_{NaK} et de l'échangeur sodium-calcium. Cette étude est cohérente avec certaines observations antérieures dans des modèles animaux quant aux mécanismes de l'adaptation des DPA et propose un lien potentiel entre une hystérésis importante et le risque d'arythmie (via la survenue d'EAD). Cependant, ceci reste à vérifier dans un véritable modèle expérimental.

3.3.2 Modulation autonome

La durée de la repolarisation dépendant principalement de la durée du cycle cardiaque, il est évident que les réflexes autonomes impliqués dans la régulation de la FC et détaillés dans le premier chapitre influenceront indirectement la repolarisation. Cependant, il est connu que certains effets de la modulation autonome sur la repolarisation sont indépendants du rythme cardiaque.

Une démonstration convaincante de la présence d'influences indépendantes du rythme sur la repolarisation a été rapportée par plusieurs auteurs au début des années 80 [347-349]. Ces chercheurs ont observé que chez des patients soumis à des protocoles d'exercice sous *pacings* ventriculaire à fréquence fixe, on observait un raccourcissement de l'intervalle QT (ou stimulus-T) avec l'effort. Dans les trois études, les patients avaient un bloc de conduction auriculoventriculaire complet, ce qui fait que le

rythme sinusal était observable par ECG, mais ne pouvait pas avoir d'influence directe sur les potentiels d'action ventriculaires. Or, il fût observé dans deux de ces études que le raccourcissement du QT était corrélé avec le rythme sinusal malgré le bloc de conduction [347, 348], ce qui suggère qu'il existe une influence sur le QT qui est indépendante du rythme, mais que la variation du QT et du rythme sinusal partagent quand même un déterminant commun (vraisemblablement l'intensité d'effort). Une étude similaire rapporta que dans un petit échantillon de patients faisant de l'exercice sous *pacing* ventriculaire fixe, ce raccourcissement du QT indépendant du rythme était diminué par le blocage β -adrénergique, ce qui suggérait une implication du SNS [350]. Une autre étude plus récente a comparé le raccourcissement du QT observé durant une accélération de la FC contrôlée par *pacing* et durant un exercice causant une variation de la FC similaire (sous rythme sinusal) chez les mêmes sujets [351]. Les résultats démontrent que le raccourcissement du QT est supérieur durant l'exercice et les auteurs concluent que le rythme explique les deux tiers de la variation du QT et que les effets indépendants du rythme expliquent le tiers restant. Toutefois, les auteurs n'ont pas pu démontrer d'association entre l'influence indépendante du rythme sur le QT et les catécholamines plasmatiques (utilisées comme indice du tonus sympathique durant l'effort).

Une autre preuve de la présence d'effets indépendants du rythme sur le QT est la variation circadienne de la relation QT/RR, le QT étant plus long la nuit que le jour à des RR similaires tel que vu précédemment. Il est habituellement considéré que cette variation dépend de la modulation autonome. Des études suggèrent en effet que la variation circadienne du QT est bien indépendante du rythme puisqu'elle est observable chez des sujets sous *pacing* fixe [267] et qu'elle dépend vraisemblablement de la modulation autonome puisqu'elle est diminuée avec l'âge [303] et qu'elle est diminuée ou abolie dans la neuropathie autonome diabétique et dans le cœur dénervé des greffés cardiaques [267, 352].

Ainsi, il semble bien clair que d'autres facteurs que le rythme sinusal ont une influence sur la durée de l'intervalle QT. Alors qu'il est vraisemblable que ces effets indépendants du rythme soient modulés par le SNA, il est difficile de concilier les études ayant tenté de lier une des branches du SNA à un effet particulier sur l'intervalle QT. Nous

tenterons ici de résumer quelques-unes de ces études, bien souvent conflictuelles. Pour des raisons mentionnées dans les sections précédentes, nous ne rapporterons pas ici de résultats d'études basées sur des mesures de la VFC comme indices distincts de la modulation sympathique et vagale, ni de résultats d'études évaluant la variation du QTc (par des formules générales) comme indice de la modulation du QT indépendante du rythme. Il reste donc les études mesurant l'effet de manipulations autonomes pharmacologiques sur le QT mesuré à RR fixe (*pacing*) ou sur la relation QT/RR individuelle.

3.3.2.1 *Modulation autonome et durée des potentiels d'action*

Tel que mentionné au tout début de ce travail, il est connu que la stimulation sympathique des récepteurs β_1 -adrénergiques influence deux courants ioniques centraux dans la repolarisation : le courant calcique de type L (I_{CaL}) et le courant potassique lent (I_{Ks}) [345]. La stimulation β -adrénergique augmente également le courant sodique (I_{Na}), mais celui-ci a vraisemblablement un effet plus limité sur la durée totale du potentiel d'action (en dehors du cas spécifique du SQTl de type 3). Une revue de littérature récente indique que les effets de la stimulation β -adrénergique sur les autres canaux ioniques cardiaques sont en majorité inconnus ou à mettre au clair [353], tout comme les effets « directs » de la stimulation cholinergique (autres que les effets antagonistes sur le SNS) et l'influence de la stimulation α -adrénergique. Bien que les effets de la stimulation β -adrénergique sur les courants I_{CaL} et I_{Ks} soient bien établis, ceci ne permet pas de prédire si les efférences du SNS vers le ventricule doivent en théorie causer un raccourcissement ou un allongement des potentiels d'action, puisqu'une augmentation de I_{CaL} (dépolarisant) devrait être associée à un allongement alors qu'une augmentation de I_{Ks} (repolarisant) devrait induire un raccourcissement. Le sens de la variation des DPA ventriculaires en réponse à la stimulation β -adrénergique dépendra donc de l'équilibre des effets sur les courants I_{CaL} et I_{Ks} [345].

Les études à propos de l'effet net de la stimulation β -adrénergique ou muscarinique sur la DPA ventriculaire (en fixant la durée du cycle) rapportent des

résultats contradictoires. Un éditorial sur le sujet souligne la difficulté à concilier les résultats des études sur la question [354]. Entre autres, le sens de la variation des DPA en réponse à la stimulation β -adrénergique semble varier selon les espèces chez les mammifères, pourrait être différent selon les régions du muscle ventriculaire chez une même espèce et pourrait même être différent selon la fréquence de *pacing* dans une même région cardiaque. Chez l'humain, une étude a démontré que dans un groupe de patients sous *pacing* à rythme fixe, les β -bloquants prolongeaient faiblement mais significativement la DPA (mesurée dans le ventricule droit) [355], ce qui suggère que la stimulation β -adrénergique raccourcit les potentiels d'action dans le ventricule, un effet cohérent avec son effet chronotrope positif dans le nœud sinusal. En opposition avec ces observations, une autre étude propose que l'effet indépendant du rythme de la stimulation β -adrénergique résulterait plutôt en un allongement de la DPA dans du tissu ventriculaire humain [356]. Toutefois, cette étude se base sur des mesures de DPA sur du tissu ventriculaire obtenu dans des cœurs explantés d'insuffisants cardiaques, ce qui laisse à penser que l'effet identifié pourrait témoigner d'altérations pathologiques et ne pas être représentatif du cœur en santé. Une telle prolongation paradoxale des potentiels d'action en réponse à la stimulation β -adrénergique est observable dans certaines régions des ventricules (pas toutes) dans certaines formes du SQT, ce qui est à l'origine de l'idée selon laquelle l'activité sympathique augmenterait la dispersion des potentiels d'action dans le ventricule de ces patients, ce qui serait impliqué dans le déclenchement d'arythmies ventriculaires [357]. Les évidences épidémiologiques démontrent d'ailleurs que les syncopes sont souvent rapportées lors de stress sympathique (effort, stress émotionnel) dans certaines formes du QT long.

Tel que mentionné plus tôt, il n'est pas clair que la stimulation des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine ait pour sa part un effet indépendant du rythme dans le ventricule en absence de stimulation β -adrénergique simultanée. Il a été suggéré que chez le chat, la dénervation vagale du cœur diminuait significativement la DPA dans l'endocarde ventriculaire (à différentes fréquences de *pacing*), mais que cette diminution était supprimée par les β -bloquants, ce qui suggère que la stimulation muscarinique provoque bel et bien un allongement des potentiels d'action ventriculaires mais que cet

effet s'explique exclusivement par antagonisme de la stimulation β -adrénergique [358]. Chez l'humain, l'étude de Shimizu *et al.* citée plus haut a mesuré les DPA ventriculaires dans trois conditions consécutives : en conditions-témoin, sous β -bloquants et sous double-blocage [355]. Leurs résultats démontrent une diminution de la DPA avec le double-blocage, cette diminution étant significative par rapport au blocage β -adrénergique et à la condition-témoin. Ceci suggère donc un effet direct de la stimulation muscarinique sur la DPA dans les ventricules, cet effet de prolongation de la DPA ne semblant pas dépendre de la présence de stimulation β -adrénergique simultanée contrairement à ce qui a été démontré chez le chat.

3.3.2.2 Modulation autonome et intervalle QT

Les études de l'effet de la modulation autonome sur la repolarisation chez l'humain sont plus fréquemment basées sur la mesure non-invasive de l'intervalle QT. Les études ayant mesuré le QT lors de manipulations autonomes pharmacologiques chez des patients sous *pacing* fixe tendent à démontrer que le blocage β -adrénergique a peu ou pas d'effets sur le QT. Milne *et al.* ont mesuré le QT chez 15 patients à des fréquences de *pacing* auriculaire de 100, 120 ou 130 bpm (selon les sujets), ces mesures étant effectuées successivement sans médication et sous β -bloquants [359]. Chez 10 sujets, une faible augmentation du QT était observée sous β -bloquants, alors que chez les 5 sujets restant, aucune différence de QT n'était observée. D'autres études utilisant des protocoles similaires n'ont pas identifié d'influence significative des β -bloquants sur le QT à RR fixe [360-363]. En particulier, une de ces études portait uniquement sur des sujets sans anomalies structurelles cardiaques ni maladie coronarienne et n'a pu identifier aucun effet significatif des β -bloquants sur le QT, à aucune des 6 fréquences de *pacing* étudiées [363]. D'autre part, il a été suggéré que la stimulation β -adrénergique (dobutamine) raccourcissait le QT observé à une même fréquence de *pacing* [336], ce qui est en accord avec l'observation d'un allongement du QT sous β -bloquants chez quelques sujets par Milne *et al.* [359] et avec une étude animale démontrant une prolongation du

QT lors de la dénervation sympathique [364], mais contraste avec les études n'identifiant pas d'effet adrénérgique significatif sur le QT.

La plupart des études recensées procédant par *pacing* ont également mesuré la réponse du QT lors d'un blocage muscarinique. Il en ressort que le blocage muscarinique seul [360, 362] et le double-blocage autonome [361-363] entraînent un raccourcissement significatif du QT sous *pacing*. Toutefois, il semble que ce raccourcissement indépendant du rythme s'estompe à des fréquences de *pacing* plus élevées, l'influence du blocage muscarinique n'étant plus significative à partir de 130-140 bpm dans les études ayant testé différentes fréquences [360, 363]. Plus important encore, deux études rapportent également des QT significativement plus courts lors du double-blocage comparativement au blocage β -adrénérgique, ce qui suggère un effet direct du SNP sur le QT (plutôt qu'un effet limité à un antagonisme du SNS) [361, 363], en accord avec ce qui avait été identifié par Shimizu *et al.* au niveau des potentiels d'action intracardiaques [355].

Mis à part dans ces études mesurant le QT à une fréquence de *pacing* déterminée, la modulation autonome du QT a été examinée en établissant des relations QT/RR séparément pour des enregistrements effectués sous différents blocages pharmacologiques. Ces études permettent donc de comparer les pentes QT/RR en présence ou en absence des influences autonomes, et également de comparer des QT pour des RR semblables observés dans chacune des conditions.

Plusieurs études ont mesuré les pentes QT/RR avec ou sans β -bloquants chez des sujets apparemment en santé. Les résultats de ces études divergent, une étude suggérant que le blocage β -adrénérgique ne modifie pas la pente QT/RR (basée sur des mesures à différentes fréquences de *pacing*) [363], une autre n'identifiant pas d'effet significatif en se basant sur des données d'effort [354], d'autres démontrant que la pente QT/RR est significativement aplatie par le blocage β -adrénérgique, soit sur la base d'enregistrements ambulatoires sur 24h [365] ou de données de récupération après un protocole d'effort sous-maximal [366], et une autre étude basée sur des ECG ambulatoires identifiant un aplatissement de la pente QT/RR de jour, mais aucune

différence significative sur la base des données de nuit [367]. Aussi, deux études suggèrent que la pente QT/RR est diminuée par le double-blocage [363, 368]

Bien qu'on puisse comprendre qu'il y ait un certain intérêt à mesurer l'efficacité d'une intervention (le blocage β -adrénergique en l'occurrence) à diminuer la pente QT/RR, vu l'apparente valeur pronostique de cette mesure, il reste que la mesure de la pente de façon isolée ne nous dit rien sur l'effet de l'intervention sur des QT à des valeurs de RR précises. De plus, vu la courbure de la relation QT/RR souvent observée (surtout à des fréquences cardiaques élevées), il est possible que la pente QT/RR (linéaire) ne soit pas comparable lorsqu'établie à partir de données recueillies sur des étendues de RR différentes (par exemple avec ou sans β -bloquants). Certaines études ont contourné ce problème soit en comparant des QT absolus mesurés à un même RR avec ou sans β -bloquants, soit en calculant un QT corrigé (à un ou plusieurs RR déterminés) sur la base de relations QT/RR individuelles établies séparément avec ou sans β -bloquants. Ainsi, Ahmed *et al.* ont mesuré des QT absolus plus courts sous β -bloquants comparativement au QT mesuré à un RR similaire (aux alentours de 900 ms) dans la condition-témoin [369]. Viitasalo *et al.* ont obtenu des résultats semblables dans des enregistrements sur 24h en comparant des QT mesurés aux alentours de 60 bpm (RR=1000 ms), mais n'ont pas identifié de différences de QT à des FC de 70 et 80 bpm et ont démontré que le blocage β -adrénergique allongeait le QT à des FC de 90 à 110 bpm [370]. Sundaram *et al.* ont également mesuré des QT plus courts sous β -bloquants à un RR de 650 ms (correction linéaire individuelle à partir de données de récupération), mais n'ont noté aucune différence significative à des RR de 600 à 500 ms [366]. Les résultats de ces trois dernières études contrastent avec la plupart des évidences présentées jusqu'ici et sont en contradiction avec les résultats antérieurs de Sarma *et al.* qui, sur la base de relations QT/RR individuelles (exponentielles) établies à partir de données d'effort, ont rapporté que le blocage β -adrénergique allongeait le QT à des FC basses (RR de 1000 ms et de 700 ms), mais qu'il raccourcissait le QT à une FC plus élevée (RR de 400 ms) [371]. Ainsi, il existe une certaine confusion quant à l'effet attendu de la stimulation sympathique sur le QT à un RR donné.

Peu d'études ont adressé l'effet du blocage muscarinique sur l'intervalle QT, et à la connaissance de l'auteur, les seules études ayant examiné ce sujet chez des individus en santé ont été réalisées par le groupe de recherche de Jeffrey J. Goldberger. La plupart de ces études se basent sur des mesures du QT effectuées durant la récupération, avec et sans atropine. Avec cette approche, ces études ont démontré que le blocage muscarinique prolongeait l'intervalle QT indépendamment du rythme durant la récupération. Ceci a été illustré sur la base de QT corrigés individuellement (formule linéaire individuelle) à des RR de 500, 550, 600 et 650 ms [366], mais également sur la base de QT mesurés sous *pacing* : deux études de ce groupe étaient effectuées chez des sujets avec des défibrillateurs double-chambre (implantés) qui pouvaient être programmés pour des « études électrophysiologiques non-invasives », c'est-à-dire des séquences de *pacing* particulières pouvant être utilisées pour obtenir certaines mesures intracardiaques. Dans la première étude, des mesures de QT étaient effectuées lors de *pacing* à 120 bpm chez des sujets sans dysfonction ventriculaire, ces mesures sous *pacing* temporaire étant effectuées au repos et en récupération après un effort sous-maximal [372]. Dans les deux cas, le blocage muscarinique était associé à un prolongement de l'intervalle QT. Dans la deuxième étude, le même protocole était repris mais chez des sujets avec une dysfonction ventriculaire gauche et cette fois les mesures du QT sous *pacing* à 120 bpm étaient effectuées au repos, durant l'exercice sous-maximal et en récupération [373], démontrant encore une fois une prolongation du QT sous blocage muscarinique en récupération, mais cette fois aucune influence significative du blocage muscarinique sur les QT de repos ou d'effort. Les études de ce groupe suggèrent aussi que la pente QT/RR (en récupération) est accentuée sous atropine [103, 342, 366]. Il est à noter que ces études sont cohérentes les unes avec les autres, mais suggèrent une influence de la stimulation muscarinique sur la repolarisation diamétralement opposée à ce qui a été observé au niveau des potentiels d'action ventriculaires par mesures intracardiaques, ainsi que dans les études du QT sous *pacing* effectuées par d'autres groupes de recherche.

Une autre étude du groupe de recherche de Goldberger rapporte des résultats particulièrement pertinents dans le cadre de cette thèse, soit que le blocage muscarinique éliminerait, voire « renverserait » l'hystérésis QT/RR durant la récupération

[343]. L'hystérésis dans cette étude est vue non pas comme un délai d'accommodation du QT, mais comme un décalage de la relation QT/RR entre l'effort et la récupération (boucle d'hystérésis). La pente QT/RR étant habituellement plus prononcée en fin d'effort qu'en début de récupération (figure 15), le blocage muscarinique initié avant la récupération dans ce protocole réaligne la relation QT/RR de récupération avec celle observée durant l'effort sans blocage autonome. L'étude en conclut que l'hystérésis ne dépend pas d'un délai temporel dans la relation QT/RR, mais de mécanismes différents de la modulation autonome du QT entre l'exercice et la récupération, la réactivation vagale rapide en début de récupération expliquant que les QT mesurés à ce moment soient plus courts que durant l'effort pour un même RR. Toutefois, cette interprétation semble être un peu abusive vu les limitations méthodologiques de l'étude : celle-ci se base sur un nombre très limité de mesures du QT réalisées sur une étendue très étroite d'intervalles RR, en plus de ne pas tenir compte du *timing* des mesures. De plus, l'étude ne compare pas les boucles d'hystérésis établies séparément avec et sans atropine puisque qu'elle ne rapporte aucune mesure d'effort effectué sous atropine. Ainsi, alors qu'il demeure possible que la modulation autonome soit impliquée dans le phénomène d'hystérésis QT/RR, cette étude n'en donne pas la preuve.

Mis à part cette étude, d'autres ont examiné l'impact de la modulation autonome sur l'hystérésis QT/RR. Seethala *et al.* ont mesuré les QT battement par battement pendant les 5 min suivant divers changements de fréquence de *pacing*, ceci avec et sans stimulation β -adrénergique pharmacologique (dobutamine) [336]. Leurs résultats confirment que le QT répond en deux phases à un changement de fréquence de *pacing* et démontrent que la stimulation β -adrénergique augmente l'amplitude de la réponse immédiate du QT, ce qui est cohérent avec des observations antérieures par mesures intracardiaques [374] et avec une étude chez le chien qui suggère que le blocage β -adrénergique atténue la réponse rapide du QT [375]. Malheureusement, alors que l'étude quantifie également la réponse lente du QT à l'aide d'un modèle mono-exponentiel, les auteurs ne rapportent pas la comparaison des constantes de temps des modèles établis avec et sans stimulation β -adrénergique. Une autre étude a mesuré plusieurs descripteurs de la repolarisation, dont l'hystérésis, à partir d'ECG de repos enregistrés dans un groupe de patients dépressifs et a testé la corrélation de ces mesures avec le

débordement de noradrénaline dans le sinus coronarien (un indice de la modulation sympathique cardiaque) [376]. Bien que cette étude soit fascinante en raison des méthodes uniques employées, les auteurs n'ont identifié aucune corrélation significative dans leur échantillon entre l'hystérésis (ni les autres descripteurs du QT étudiés) et l'indice de modulation sympathique. À la connaissance de l'auteur de cette thèse, une seule étude a abordé de front la question de l'influence de la modulation autonome sur la réponse lente du QT à la variation du RR et celle-ci a été effectuée chez le chat [364]. L'étude avance que la stectomie bilatérale (dénervation sympathique) allonge la phase lente d'adaptation du QT (augmente l'hystérésis QT/RR), ce qui suggère que la modulation sympathique est directement impliquée dans le phénomène d'hystérésis QT/RR. Également, l'étude rapporte des résultats opposés de la dénervation unilatérale gauche et droite sur l'adaptation lente du QT. Finalement, aucune dénervation (stectomie gauche, droite ou bilatérale) ne modifie la composante rapide de la réponse du QT dans cette étude, ce qui contredit les autres articles tout juste cités.

3.3.2.3 Conclusion sur la modulation autonome du QT

Il semble impossible d'élaborer une théorie qui réconcilierait toutes ces données contradictoires à propos de l'influence autonome indépendante du rythme sur la repolarisation. Nous tenterons toutefois de résumer ici en peu de mots les constats généraux qui ressortent de cette recension de la littérature.

D'abord, en se basant sur les évidences à propos des effets de la modulation autonome sur le nœud sinusal, on pourrait s'attendre à ce que la stimulation β -adrénergique soit associée à un raccourcissement des potentiels d'action et du QT et que la stimulation muscarinique ait l'effet contraire, ce qui témoignerait d'une certaine cohérence entre la modulation autonome du nœud sinusal et celle des ventricules. Or, certains résultats suggèrent qu'il existe une telle cohérence, alors que d'autres suggèrent qu'au contraire, l'influence de la modulation autonome dans certaines circonstances semble s'opposer à l'influence du rythme sur la repolarisation ventriculaire.

Pour un rythme fixe sous *pacing*, la stimulation β -adrénergique a soit un faible effet de raccourcissement sur les potentiels d'action et l'intervalle QT, soit aucun effet significatif. Les études basées sur des mesures du QT effectuées à des RR semblables

avec ou sans blocages autonomes (ou des QT corrigés individuellement) rapportent pour leur part des résultats contradictoires, certaines études concluant à une absence d'effets indépendants du rythme de la stimulation β -adrénergique sur le QT, d'autres suggérant des effets dans des directions contraires au gré des FC de référence et de la méthode utilisée pour faire varier le RR.

La stimulation muscarinique semble de son côté prolonger les potentiels d'action et le QT sous *pacing* fixe selon la plupart des études recensées. Toutefois, les études du groupe de Goldberger basées majoritairement sur la mesure du QT en récupération avancent que dans ces conditions, la stimulation muscarinique a au contraire pour effet de raccourcir l'intervalle QT indépendamment du rythme. Les auteurs de ces dernières études évoquent même l'idée que la stimulation parasympathique à l'arrêt de l'exercice pourrait avoir un effet « anti-arythmique ».

Finalement, certaines études ont avancé un lien possible entre la modulation autonome du QT et le phénomène d'hystérésis QT/RR. Toutefois, les seules évidences claires au sujet de la cinétique d'adaptation du QT chez l'humain concernent la phase rapide d'adaptation de la repolarisation lors d'une variation de la fréquence de *pacing* , la stimulation β -adrénergique semblant augmenter l'amplitude de cette réponse immédiate. Alors qu'une étude chez le chat suggère que la stimulation β -adrénergique pourrait réduire la durée de la phase lente d'accommodation du QT aux variations du RR, ceci reste à être démontré chez l'humain.

3.3.3 Feedback mécano-électrique

Nous mentionnerons ici en quelques lignes que mis à part l'effet du rythme sinusal et de la modulation autonome, un autre facteur a été suggéré comme ayant une influence sur la durée des potentiels d'action ventriculaires. Il semble en effet que le stress mécanique puisse influencer l'activité électrique des cardiomyocytes [377]. Ces effets seraient vraisemblablement médiés par des canaux ioniques membranaires activés par l'étirement. Les études animales démontrent que l'étirement du muscle ventriculaire initie le plus souvent un raccourcissement des potentiels d'action, quoi que cette réponse semble varier selon les modèles expérimentaux. Cependant, ce domaine est encore

largement inexploré chez l'humain et il reste à déterminer si les variations normales du volume sanguin central durant l'exercice et la récupération pourraient avoir une influence sur l'intervalle QT (indépendante du rythme et des réflexes autonomes).

CHAPITRE 4 : EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR LA MODULATION AUTONOME CARDIAQUE

4.1 Adaptation de la FC moyenne de repos

Il est bien connu que l'entraînement par l'exercice dynamique amène une diminution de la FC de repos. Ceci est observable en comparant des athlètes d'endurance à des sujets sédentaires du même âge [378, 379] autant que dans des études d'interventions [380, 381]. Bien que ceci soit connu depuis longtemps, les adaptations physiologiques à l'origine de cette modification de la FC de repos sont encore l'objet de débats.

Deux principales hypothèses s'affrontent. Une première théorie, largement acceptée, est que la diminution de la FC s'explique par une augmentation de la dominance vagale sur le nœud SA en conditions de repos, ce qui proviendrait principalement d'une augmentation du tonus parasympathique [382, 383]. Une deuxième théorie est que la diminution de la FC de repos avec l'entraînement s'explique surtout par une diminution du rythme sinusal intrinsèque, vraisemblablement explicable par une diminution de l'expression de certaines protéines transmembranaires dans le nœud SA [384, 385]. Alors qu'on pourrait s'attendre à ce que les études utilisant des blocages autonomes pharmacologiques mettent fin à ce débat, elles sont en fait partagées sur la question : plusieurs études avancent que la bradycardie de repos chez les sujets entraînés devient quasi négligeable sous blocage autonome [386-389], alors que d'autres utilisant des méthodes semblables concluent que la bradycardie s'explique majoritairement par la diminution du rythme intrinsèque [390-394]. De plus, les deux théories sont appuyées à la fois par des études transversales où on compare des athlètes à des sujets sédentaires [387, 390, 391, 393] et par des études d'intervention [386, 388, 389, 392, 394]. De nombreuses études supplémentaires plaident en faveur de l'hypothèse de l'augmentation du tonus vagal de repos avec l'entraînement [395], mais font cette déduction en se basant sur des mesures de la VFC de repos. Or, comme nous l'avons vu précédemment, il existe une certaine interdépendance mathématique entre la

FC et la VFC, ce qui fait que d'utiliser la mesure de la VFC pour expliquer la variation de la FC avec l'entraînement est en quelque sorte un argument circulaire.

D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer la diminution de la FC de repos avec l'entraînement. Alors qu'il est parfois mentionné dans la littérature qu'en plus d'augmenter l'activité vagale, l'entraînement pourrait diminuer le tonus sympathique de repos, les études procédant par blocage pharmacologique chez l'humain n'identifient habituellement pas de modification de l'influence du SNS sur la FC de repos avec l'entraînement, et les rares études qui abondent en ce sens n'identifient que des effets à la limite de la significativité [386, 396]. Une autre hypothèse est que la réponse du nœud sinusal à la stimulation β -adrénergique ou muscarinique pourrait être modifiée avec l'entraînement, notamment par une modification de la densité des récepteurs. Les études à ce sujet dans le modèle animal rapportent toutefois des résultats peu probants ou contradictoires [397].

4.2 Adaptation de la variabilité de la FC de repos

Certains indices de la VFC de repos sont modifiés chez les athlètes par rapport à des sujets sédentaires en santé. Une récente revue systématique de la littérature a démontré que dans la majorité des études ayant abordé cette question, les indices temporels de la VFC de repos et la VFC spectrale dans les hautes fréquences étaient significativement augmentés chez les athlètes, mais que les résultats étaient par contre moins concluants à propos de la VFC spectrale dans les basses fréquences et du ratio LF:HF [379]. Il est à noter que la plupart des études recensées par cette revue étaient menées auprès d'athlètes de sports à dominante aérobie et que les quelques études incluses ayant mesuré la VFC dans des groupes d'athlètes de sports de force ou de puissance ont obtenu des résultats peu concluants [398, 399]. Alors que ceci suggère qu'une VFC de repos augmentée est une caractéristique des athlètes de sports d'endurance, d'autres études récentes non-incluses dans la revue remettent en doute cette idée, des augmentations de la VFC ayant été observées dans des sports à forte composante anaérobie [400, 401], et la plupart des indices de VFC étant similaires entre des athlètes de disciplines d'endurance et de puissance [400-403].

Les études d'interventions semblent confirmer que la VFC de repos augmente avec l'entraînement aérobie, quoique les études à ce sujet soient beaucoup moins unanimes que les études transversales. Une méta-analyse disponible sur le sujet identifie une augmentation significative de la VFC avec l'entraînement aérobie d'une durée d'au moins 4 semaines, ceci en compilant des études d'interventions très hétérogènes dans leurs fréquences, durées et intensités d'entraînement [381]. La réponse de la VFC à l'entraînement semble diminuer avec l'âge selon cette étude. Il est à considérer que cette méta-analyse a dû se limiter aux mesures de la variabilité spectrale dans les hautes fréquences (ces indices étant les plus fréquemment rapportés). La majorité des études identifiées par une revue systématique un peu plus récente [404] vont dans le même sens que la méta-analyse précédente et identifient en plus une augmentation des indices temporels de la VFC avec l'entraînement, alors que les résultats à propos de la variabilité spectrale dans les basses fréquences et du ratio LF:HF sont souvent contradictoires entre les études répertoriées. Alors que les deux revues nommées ici ne distinguent pas dans leur analyse les études de sédentaires en santé des études d'athlètes, il est important de noter que les études récentes portant spécifiquement sur l'une ou l'autre de ces populations rapportent également des augmentations significatives de la VFC de repos avec l'entraînement [405, 406]. L'étude de Bellenger *et al.* tout juste citée est une méta-analyse s'intéressant aux indices de la modulation autonome comme outils de suivi de l'état d'entraînement des athlètes. Ses auteurs ont recensé des études rapportant des indices de la modulation autonome lors d'une modification de la charge d'entraînement chez des sujets déjà actifs. Les 3 indices de VFC pour lesquels une analyse combinée a été effectuée dans cette méta-analyse (tous des indices de la modulation vagale) étaient significativement augmentés lors des interventions menant à une amélioration de la performance. Toutefois, cette méta-analyse a également répertorié les études dans lesquelles des diminutions de performance étaient observées lors d'une modification de l'entraînement. Alors qu'on pourrait s'attendre à observer des diminutions de la VFC dans ces conditions, l'analyse combinée a plutôt révélé une très faible augmentation de l'indice RMSSD, alors que les deux autres indices de la modulation vagale n'étaient pas significativement modifiés. Fait intéressant, une étude a rapporté que chez des coureurs d'élite, l'amélioration du temps au 5 km après 7 semaines d'entraînement était corrélée

avec l'augmentation de la VFC de repos [407]. Toutefois, comme un grand nombre d'études portant sur la réponse de la VFC avec l'entraînement, cette étude portait sur un très petit échantillon de coureurs, sans groupe contrôle.

L'effet de l'entraînement sur la VFC de repos a également été l'objet d'études d'interventions en réadaptation dans plusieurs conditions médicales. La VFC a été examinée en particulier chez les survivants d'infarctus et les insuffisants cardiaques, vu l'association connue avec le risque de mortalité dans ces deux conditions. Deux revues systématiques sur la réadaptation après un infarctus du myocarde suggèrent que l'entraînement amène une augmentation de la VFC de repos chez ces patients [408, 409], quoique les résultats d'études à ce sujet soient souvent contradictoires, particulièrement si on se limite aux études contrôlées randomisées. Les études étant particulièrement hétérogènes dans leur design, de nombreuses variables pourraient expliquer les divergences de résultats observées, entre autres la durée de l'intervention, le volume d'exercice effectué par les participants, la sévérité de l'état des patients en début d'intervention et la présence de thérapies complémentaires, notamment la médication. L'effet de l'entraînement sur la VFC de repos des insuffisants cardiaques a également été l'objet d'une revue systématique récente [410]. Chacune des 4 études répertoriées dans lesquelles l'intervention consistait en un programme d'exercice à dominante aérobie ont démontré une augmentation de la VFC avec l'entraînement, quoique les résultats ne soient pas concordants pour tous les indices utilisés.

En résumé, l'entraînement aérobie semble amener une augmentation de la VFC de repos telle que décrite par les indices temporels et la variabilité spectrale dans les basses fréquences, ceci autant chez les sédentaires en santé que chez les patients cardiaques. Ces modifications semblent aussi se produire chez les athlètes, mais les données ambiguës d'une méta-analyse récente sur ce sujet sous-entendent que la VFC n'est probablement pas un marqueur suffisamment sensible pour détecter les modifications du niveau de performance observables lors de l'entraînement de sujets déjà en bonne condition physique. Dans l'ensemble, les observations de la VFC suggèrent qu'il y a une augmentation du tonus vagal de repos avec l'entraînement aérobie. Cependant, nous revenons encore une fois au débat toujours ouvert sur les déterminants physiologiques

de la diminution de la FC de repos avec l'effort : il n'est pas complètement exclu que l'augmentation de la VFC de repos avec l'entraînement soit, en tout ou en partie, un simple artefact mathématique de la diminution de la FC de repos qui s'expliquerait par une diminution du rythme sinusal intrinsèque, indépendant de la modulation autonome.

4.3 Adaptation de la récupération de la FC

Plusieurs études transversales ont identifié une RecFC plus rapide chez des individus considérés comme entraînés (sur la base de leur capacité aérobie ou de leur vécu sportif) comparativement à des témoins non-entraînés. Ceci a été observé autant pour des indices décrivant la phase rapide que la phase lente de la RecFC [108, 169, 411-413] (indices définis à la section 2.2.1). Cette accélération de la RecFC a été souvent observée chez des individus pratiquant des sports d'endurance [108, 411, 412], mais également chez des athlètes de sports d'équipe [169] et des individus pratiquant un volume important d'entraînement en force sans entraînement aérobie concomitant [413, 414]. Il a même été suggéré que les athlètes de sports intermittents (soccer, basketball, handball) avaient une RecFC supérieure aux athlètes d'endurance de capacité aérobie semblable, cette différence ne s'exprimant que durant les premières 20 s de récupération [160]. En fait, le type d'entraînement et les attributs de la condition physique associés à la RecFC à l'intérieur de groupes d'athlètes ne sont pas clairs. Alors que certaines études ont démontré que la RecFC était associée à la capacité aérobie maximale et au niveau de pratique d'activité physique des athlètes [413, 415], plusieurs études ont obtenu des résultats non-concluants ou ambigus à ce sujet [416-419].

Des études longitudinales démontrent que l'entraînement aérobie chez des sujets sédentaires apparemment en santé amène une amélioration de la RecFC, observable autant dans la phase rapide [420-422] que dans la phase lente [166, 423]. L'adaptation de la RecFC à l'entraînement a également été étudiée chez des patients cardiaques et chez des athlètes. Une revue systématique de la littérature menée en 2013 a répertorié 8 essais contrôlés randomisés examinant l'influence de l'entraînement sur la RecFC chez des patients coronariens [424]. Parmi ces 8 études, 5 identifiaient une amélioration significative de la RecFC avec l'entraînement aérobie. Parmi les 3 études n'identifiant pas d'effet significatif de l'entraînement, une limitait son intervention à 2 semaines (8 à 26

semaines dans les autres études) et une autre suivait un échantillon limité (le plus petit des 8 études répertoriées). Il apparaît donc que l'entraînement aérobic d'une durée d'au moins 8 semaines amène une adaptation significative de la RecFC chez des patients coronariens. Chez les insuffisants cardiaques, deux essais contrôlés randomisés ont également détecté une amélioration significative de la RecFC avec l'entraînement aérobic [425, 426], mais dans l'un d'eux l'amélioration était significative seulement en réponse à l'entraînement par intervalles (plutôt que l'entraînement continu) [426].

À propos des athlètes, la méta-analyse de Bellenger *et al.* mentionnée ci-haut [405] s'est également intéressée à la RecFC en lien avec la modification de la charge d'entraînement. L'analyse combinée, basée sur l'indice ΔFC mesuré 60 s après l'effort, démontre une amélioration significative de la RecFC en regroupant les 6 études répertoriées qui rapportent une amélioration de la performance avec l'entraînement. Toutefois, de façon étrange, une augmentation de la RecFC est également observée en combinant les 3 études rapportant une diminution de la performance (en lien avec le surentraînement). La capacité de la RecFC à témoigner des variations du niveau de condition physique chez des athlètes reste donc à être démontrée.

En résumé, l'entraînement aérobic se traduit par une accélération de la RecFC, ceci étant observable autant dans les études transversales comparant des sujets de conditions physiques différentes que dans les études longitudinales menées chez des sédentaires apparemment en santé ou chez des patients cardiaques. Bien que la RecFC soit définitivement supérieure chez les athlètes par rapport à des sujets peu actifs, les déterminants des variations de RecFC parmi les sportifs d'élite et des variations à court terme chez un même athlète restent à être identifiés. Autant les indices de la phase rapide que de la phase lente de la RecFC permettent de distinguer les athlètes des sédentaires et témoignent de l'amélioration de la condition physique par l'entraînement chez des sédentaires en santé. Toutefois, les études longitudinales disponibles chez les athlètes et les patients cardiaques utilisent presque exclusivement l'indice ΔFC mesuré 60 s post-effort, et l'effet de l'entraînement sur les autres indices de RecFC reste à être démontré dans ces populations. Selon toute vraisemblance, les modifications de la RecFC observées avec l'entraînement s'expliquent par une augmentation de la réactivation

vagale et du retrait sympathique post-effort. Toutefois, des preuves directes à cet effet restent à être établies.

4.4 Adaptation de l'accélération de la FC

Les études transversales examinant la cinétique d'accélération (indice τ) chez des athlètes comparés à des sujets non-entraînés s'entendent sur le fait que l'AccFC est plus rapide chez les athlètes. Ceci a été démontré chez des rameurs [162], chez des coureurs de fond [191] et chez des nageuses adolescentes [197, 231]. Bien que dans la première étude [162] ces résultats puissent s'expliquer par le fait que la charge fixe utilisée pour tous les sujets testés représentait une charge relative moins importante chez les athlètes, les 3 autres études mesuraient l'AccFC en utilisant des charges ajustées à la capacité aérobie des sujets. En contraste avec ces résultats, deux études basées sur des variantes de ΔFC suggèrent que l'augmentation de la FC dans les premières secondes d'effort est diminuée chez des coureurs de fonds [427] et chez des sprinters [428], mais ces résultats doivent être nuancés vu les limites inhérentes à la mesure d'un ΔFC absolu en accélération.

Peu d'études permettent de déterminer l'impact de l'aptitude aérobie sur l'AccFC chez le sédentaire en santé. Dans un petit échantillon de jeunes hommes en santé, D'Agosto *et al.* ont comparé l'indice τ entre les sujets dont les VO_{2pic} se situaient de part et d'autre de la médiane du groupe et n'ont pas détecté de différences significatives [188]. Pour leur part, Fukuoka *et al.* ont rapporté une corrélation entre la cinétique de la FC et le niveau de pratique d'activité physique hebdomadaire chez des sujets en santé de 19-69 ans, la cinétique étant accélérée chez les sujets plus actifs, indépendamment de l'âge [199]. Toutefois, cette étude rapporte un seul indice de cinétique de la FC combinant l'accélération et la décélération, ce qui fait que cette observation n'est pas spécifique à l'AccFC.

Seulement trois études longitudinales ont examiné l'effet d'interventions par l'entraînement sur l'AccFC chez des sédentaires en santé. Hagberg *et al.* ont rapporté que l'AccFC était plus rapide après 9 semaines d'entraînement aérobie chez des sujets dans la trentaine peu actifs avant l'intervention [166] (figure 18). Cette adaptation était

observable à une même charge relative étudiée avant et après l'entraînement, ce qui démontre que l'adaptation de l'AccFC avec l'entraînement ne s'explique pas uniquement par une diminution de l'amplitude de la variation de FC pour une charge donnée, mais qu'on observe bel et bien une accélération de la variation de la FC indépendante de son amplitude. Par contre, cette amélioration de l'AccFC n'était observable que lors d'un effort suffisamment intense (70% du VO_{2pic}), aucun effet significatif de l'entraînement n'étant notable lors des mesures d'AccFC réalisées à intensité faible (50% du VO_{2pic}).

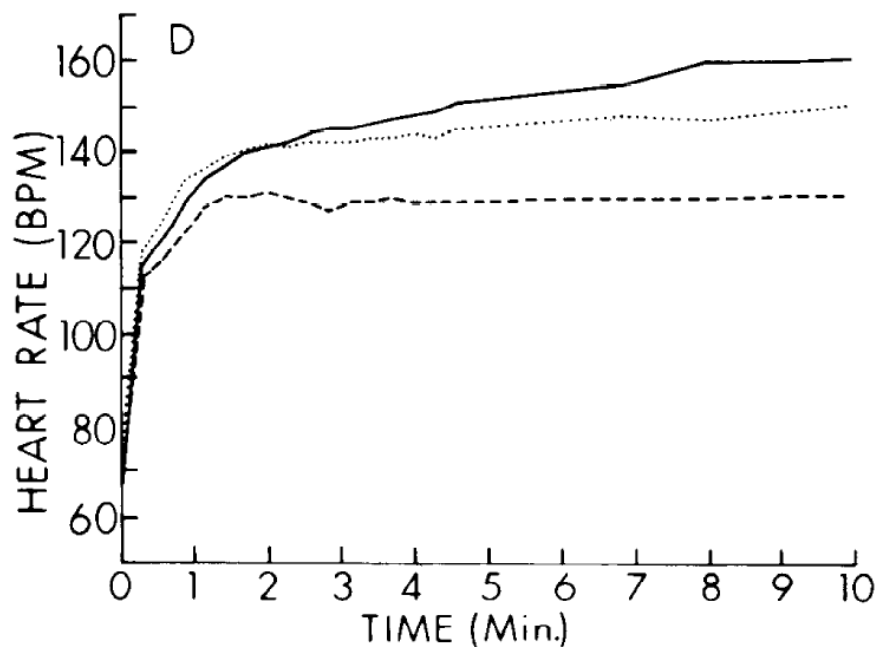


Figure 18. Adaptation de l'accélération de la FC avec l'entraînement aérobic

Les courbes représentent la réponse moyenne de la FC chez 8 sujets lors d'un exercice sur ergocycle initié depuis le repos. Ligne pleine : exercice à 70% du VO_{2pic} avant les 9 semaines d'entraînement, pointillés longs : post-entraînement à la même charge absolue, pointillés courts : post-entraînement à la même charge relative (tiré de Hagberg et al. 1980 [166])

Une autre étude d'intervention réalisée chez des hommes âgés apparemment en santé n'a pas détecté d'améliorations significatives de l'AccFC après 24 semaines

d'entraînement [429]. Mis à part l'âge des sujets, une autre disparité entre ces deux interventions qui pourrait expliquer leurs résultats différents est que l'intervention de 9 semaines dans l'étude de Hagberg *et al.* était très agressive (6 séances par semaine, dont 3 séances contenant chacune un total de 30 min de travail à une intensité près de 100% du VO_{2pic}), alors que l'intervention dans l'étude de Babcock *et al.*, bien que plus longue, était beaucoup moins intense. Une autre étude longitudinale menée chez des jeunes hommes sédentaires a mesuré l'AccFC avant et après un entraînement de 10 semaines [430]. Étonnamment, l'AccFC dans cette étude ralentissait significativement avec l'entraînement, des résultats qui semblent contredire le reste des études présentées ici. Une particularité méthodologique de cette dernière étude est que la mesure de l'AccFC y était effectuée lors de la transition entre un exercice d'intensité moyenne et un exercice d'intensité élevée, alors que dans la plupart des autres études, l'AccFC est mesurée dans la transition depuis le repos. Nous avons vu précédemment que les mécanismes de modulation autonome n'étaient pas tout-à-fait les mêmes dans ces deux situations, ce qui fait que cette dernière étude n'est peut-être pas irrécyclable avec les autres. Finalement, il faut considérer que ces trois études longitudinales chez le sédentaire en santé ont été menées auprès de petits échantillons, sans groupe contrôle, et qu'une étude plus substantielle (idéalement contrôlée et randomisée) devra être réalisée pour régler cette question.

D'autres études longitudinales ont examiné l'effet de l'entraînement sur l'AccFC dans certaines conditions médicales. Une seule des études répertoriées est un essai contrôlé randomisé. Elle a été réalisée dans un échantillon de femmes obèses morbides chez qui une chirurgie bariatrique était prévue, réparties aléatoirement dans un groupe entraîné et un groupe contrôle [225]. L'AccFC était mesurée avant la chirurgie bariatrique et après 12 semaines d'entraînement aérobie initié un mois après la chirurgie. Une amélioration significative de l'AccFC a été observée dans le groupe entraîné, mais pas dans le groupe contrôle. Également, les deux groupes étaient comparés à des femmes du même âge ayant un statut pondéral normal. L'AccFC mesurée était significativement plus lente dans les 2 groupes expérimentaux par rapport aux femmes normo-pondérées avant la chirurgie et se normalisait après la chirurgie seulement dans le groupe entraîné. Les autres études disponibles dans des conditions pathologiques portent encore une fois sur

de petits échantillons, sans groupe contrôle. Une accélération de l'adaptation de la FC en début d'effort a ainsi été identifiée avec l'entraînement aérobic chez des patients ayant une MPOC [218, 431] ou le diabète de type 2 [192, 432]. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec réserve puisque cette amélioration de l'AccFC a été observée en utilisant une même charge absolue avant et après l'entraînement dans les trois études et la présence d'une amélioration significative dépendait du type de médication utilisée simultanément avec l'entraînement dans l'une d'elles [432].

Une étude pionnière de l'AccFC avait noté une forte corrélation négative entre le temps d'adaptation de la FC en début d'effort et la puissance aérobic maximale dans un petit échantillon d'athlètes d'endurance [200]. Cette étude, en supposant que ses résultats soient reproductibles, ne permet toutefois pas de déterminer si l'AccFC est influencée par l'entraînement chez les athlètes, cette corrélation pouvant témoigner tout simplement de prédispositions génétiques menant à la fois à une meilleure capacité aérobic et à une AccFC rapide. Malheureusement, il existe très peu d'études longitudinales au sujet de l'effet de l'entraînement sur l'AccFC chez les athlètes, la méta-analyse de Bellenger *et al.* citée plus haut [405] n'en ayant identifié que trois. Une seule de ces études a mesuré l'AccFC lors d'une intervention amenant une amélioration de la performance [433]. Cette étude a détecté une amélioration de l'accélération de la FC chez 7 jeunes coureurs de fond et de demi-fond après 8 semaines d'entraînement par intervalles. Cette amélioration (diminution du τ en accélération) a été mesurée à une même charge relative pré et post-entraînement (donc en contrôlant pour l'amélioration de la capacité aérobic induite par l'intervention). Les deux autres études répertoriées par Bellenger *et al.* ont mesuré l'AccFC lors d'interventions par l'entraînement menant à une diminution de la performance (surentraînement) chez des triathlètes [214, 434]. Dans les deux cas, la diminution de performance était associée à un ralentissement faible mais significatif de l'AccFC. L'AccFC était mesurée dans les deux cas par la méthode sigmoïdale (taux maximal d'accélération de la FC), quantifiée à l'amorce d'efforts d'intensité absolue fixe, sur ergocycle (100W) ou sur tapis roulant (8 km/h). Les auteurs en ont conclu que cet indice pourrait être utilisé comme marqueur du surentraînement.

Ainsi en résumé, malgré quelques évidences contraires, il semble que l'entraînement aérobie amène une diminution du temps d'adaptation de la FC, mais le niveau de la preuve à cet effet est plutôt faible dans l'ensemble. Les études transversales suggèrent que l'AccFC est plus rapide chez les athlètes que chez des sujets sédentaires et les études d'interventions chez les athlètes et les populations symptomatiques s'entendent globalement sur le fait que l'AccFC s'améliore en parallèle avec l'adaptation du $\text{VO}_{2\text{pic}}$ et de la performance sportive avec l'entraînement. Néanmoins, les études longitudinales sur cette question menées chez le sédentaire en santé ont obtenu des résultats en partie contradictoires et une preuve définitive reste à être établie à ce sujet. Aussi, les études démontrant que l'AccFC devient plus rapide avec l'entraînement utilisent presque exclusivement l'indice τ (mono-exponentiel) qui témoigne de l'ensemble du parcours temporel de la FC depuis l'amorce de l'effort jusqu'à son état stable. Cet indice dépendant vraisemblablement à la fois de la modulation sympathique et vagale, du moins à des intensités d'effort moyennes à élevées, il n'est donc pas possible à la lumière des études disponibles de déterminer si l'adaptation de l'AccFC avec l'entraînement témoigne davantage d'adaptations du SNS ou du SNP. Les seules études ayant examiné l'effet de l'entraînement sur la composante rapide de l'AccFC, présumée comme étant essentiellement sous contrôle vagal, ont utilisé des méthodes discutables (ΔFC absolu mesuré tôt dans l'effort), ce qui laisse la question ouverte.

4.5 Résumé des adaptations de la modulation autonome de la FC

Un résumé des adaptations identifiées dans les quatre sections précédentes est présenté dans le tableau III (page suivante).

Tableau III. Résumé des adaptations autonomes à l'entraînement telles que décrites par les mesures de la fréquence cardiaque

Variable		Athlètes vs sédentaires	Modification par l'entraînement	Corrélat physiologiques
FC de repos		↓	↓	↑ tonus vagal, ↓ rythme intrinsèque ou les 2
Variabilité de la FC de repos	Indices temporels	↑	↑	↑ tonus vagal, ↓ rythme intrinsèque ou les 2
	Indices fréquentiels	↑ HF	↑ HF	↑ tonus vagal, ↓ rythme intrinsèque ou les 2
Récupération de la FC	Phase rapide	Plus rapide	Plus rapide	↑ Réactivation vagale
	Phase lente	Plus rapide	Plus rapide	↑ Retrait sympathique et réactivation vagale
Accélération de la FC		Plus rapide	Plus rapide (faible preuve)	↑ Retrait vagal et activation sympathique

HF : variabilité spectrale dans les hautes fréquences

4.6 Adaptation de la repolarisation

Quelques études ont abordé la question de l'influence de l'entraînement aérobie sur l'intervalle QT, la plupart d'entre elles s'étant intéressées au QT de repos et à la dQT au repos.

La majorité des études disponibles sur la repolarisation en lien avec l'entraînement sont des études transversales comparant des athlètes à des sujets peu actifs. Tel que mentionné dans l'introduction de la présente thèse, la prévalence de mort subite est augmentée chez les jeunes athlètes comparativement à des sujets sédentaires du même âge [8], ces malheureux événements s'expliquant souvent à l'autopsie par des anomalies structurelles non-diagnostiquées [9]. Avec l'entraînement intense et fréquent poursuivi pendant plusieurs années chez les athlètes de haut niveau, des adaptations importantes de la structure et de la fonction cardiaque prennent place. Ceci représente

un défi pour le milieu médical, car il est parfois difficile chez ces athlètes de faire la distinction entre les adaptations normales et pathologiques, notamment de distinguer l'hypertrophie cardiaque physiologique, appelée parfois « cœur d'athlète » [435], des formes pathologiques d'hypertrophie. Plusieurs chercheurs ont donc tenté de développer des outils non-invasifs pour aider les cliniciens à s'y retrouver, et certains se sont penchés sur l'intervalle QT.

Le tableau IV résume la vingtaine d'études transversales répertoriées ayant mesuré le QT de repos chez des athlètes ou des sujets actifs comparés à des témoins sédentaires [436-456]. Dans la plupart des études, on observe une augmentation du QT non-corrigé chez les athlètes, ce qui est attendu puisque leur FC de repos est diminuée. Toutefois, lorsqu'on regarde le QTc, les différences entre les athlètes et les sujets contrôles sont non-significatives dans une majorité d'études. Les deux plus larges études arrivent à la conclusion que le QTc est augmenté chez les athlètes. Dans l'une d'elle [438], la taille d'effet est minime, le QTc moyen pour l'ensemble des athlètes n'étant que de 3 ms supérieur à la moyenne du groupe contrôle, alors que dans l'autre [441], le QTc est augmenté d'en moyenne 12 ms chez les athlètes. Une bonne partie des études répertoriées portent sur des athlètes chez qui une augmentation de la masse du ventricule gauche a été observée, mais ces études ne semblent pas détecter davantage de modifications du QT par rapport aux autres études. Une seule étude a examiné à la fois des athlètes avec et sans hypertrophie du ventricule gauche et un groupe contrôle [453]. Cette étude détecte un QTc prolongé chez les athlètes avec hypertrophie par rapport au groupe contrôle, mais n'observe pas de différence entre les deux groupes d'athlètes, ce qui laisse à penser que l'augmentation du QTc chez les athlètes (si augmentation il y a) n'est pas attribuable à la variation de la masse du ventricule gauche. Une seule étude mentionne une diminution du QTc chez les athlètes [454] et cette diminution n'est rapportée que chez les femmes pratiquant des sports dynamiques, les QTc chez les hommes et chez les athlètes de sports de force étant soit supérieurs, soit similaires à ceux du groupe contrôle. Fait à noter, dans l'ensemble des études (incluant celles où une augmentation du QTc est notée chez les athlètes), les QTc moyens dans les groupes d'athlètes sont de l'ordre d'environ 400 ms, ce qui est largement inférieur aux valeurs traditionnellement associées à un risque augmenté de mort subite,

habituellement supérieures à 440 ms [14]. Aussi, les valeurs anormalement élevées sont rares parmi les athlètes, voire anecdotiques. Par exemple, Sharma et al. ont mesuré le QTc chez 1000 athlètes d'élite juniors et n'ont identifié que 3 sujets ayant des QTc anormaux, le critère utilisé dans cette étude étant un QTc>450 ms chez les hommes et >460 ms chez les femmes.

Tableau IV. Intervalle QT de repos chez les sujets entraînés (études transversales)

1^{er} auteur (année)	Sujets*	Mesure QT	Résultats (vs CTRL)
Van Ganse, 1970	Cyclistes (n=30)	QTc (Bazett)	↑
Palatini, 1987	Cyclistes et coureurs adolescents (n=30)	QT QTc (Bazett)	↑ ↑
Bjornstad, 1994	Étudiants « athlétiques » (n=1299)	QTc (Bazett)	↑
Stolt, 1997	Coureuses d'élite (n=30)	QTa QT QTca (Fridericia) QTc (Fridericia)	↑ ↑ ↑ ↑
Mayet, 1999	Athlètes d'endurance avec HVG (n=11) Joueurs de soccer avec HVG (n=12)	QT max QTc (Bazett) max	NS (2 groupes) NS (2 groupes)
Sharma, 1999	Athlètes d'élite junior (n=1000)	QTc (Bazett)	↑
Stolt, 1999	Coureurs d'élite avec HVG (n=30)	QT QTc (Karjalainen)	↑ ↑
Langdeau, 2001	Athlètes d'endurance (n=100)	QT QTc (Bazett)	↑ NS
Zoghi, 2002	Coureurs senior avec HVG (n=42)	QT max QTc max (Bazett)	↑ NS

Galetta, 2003	Coueurs âgés avec HVG (n=16)	QT max QT min QTc max (Bazett) QTc min (Bazett)	↑ ↑ NS NS
Rajappan, 2003	Rameurs d'élite avec HVG (n=15)	QT QTc (Bazett)	NS NS
Lonati, 2004	Athlètes d'élite en canoë avec HVG (n=17)	QT max QT min QTc max (Bazett) QTc min (Bazett)	NS NS NS NS
Turkmen, 2004	Étudiants très actifs (n=44)	QT max QT min	NS NS
Tanriverdi 2005	Athlètes d'endurance (n=56)	QTc max (Bazett)	↑
Genovesi, 2007	Sujets très actifs (n=40)	QTc (Bazett)	NS (F) NS (H)
Heinz, 2009	Nageurs d'élite (n=40)	QTc (formule non-spécifiée)	NS
Mutikainen, 2009	Sujets actifs (n=12)**	QT QTc (Bazett)	↑ NS
Braschi, 2012	Athlètes sans HVG (n=35) Athlètes avec HVG (n=35)	QT QTc (Bazett)	NS (2 groupes) ↑ (HVG+) NS (HVG-)
Omiya 2014	Athlètes d'élite, divers sports (n=201)	QTc max (Bazett) QTc min (Bazett)	Selon les sports : NS ou ↑ (H) NS ou ↓ (F) NS ou ↑ (H) NS ou ↓ (F)

Misigoj-Durakovic, 2016	Étudiants participant à des sports de compétition (n=440)	QT QTc (Bazett)	NS (H et F) NS (H et F)
D'Ascenzi, 2017	Nageurs pré-adolescents (n=62)	QT QTc (formule non-spécifiée)	NS NS

↑, ↓ : Valeur significativement augmentée/diminuée chez les athlètes ($p < 0.05$), **NS** : Différence non-significative

* Les tailles d'échantillons indiquées sont celles des groupes d'athlètes (ou de sujets actifs)

** Comparés à leurs jumeaux inactifs

CTRL : Groupe contrôle, **F/H** : Femmes/Hommes, **HVG** : Hypertrophie du ventricule gauche, **QTa** : Intervalle allant du début de l'onde Q à l'apex de l'onde T, **QTc** : QT corrigé pour le RR (formule utilisée), **QT max/min** : Valeurs maximales/minimales observées parmi les dérivations considérées

Quelques études longitudinales ont mesuré le QT avant et après une intervention par l'entraînement aérobie. Toutefois, seulement 5 études parmi celles répertoriées avaient un groupe contrôle. Ces 5 études sont résumées dans le tableau V. Trois d'entre elles documentent des interventions en réadaptation après des infarctus du myocarde [457, 458] ou chez des patients de MPOC [459], la variation du QTc avec l'entraînement étant non-significative dans tous les cas. Il faut toutefois considérer que ces interventions étaient relativement courtes (2-4 semaines). Deux autres études ont été menées auprès de sujets apparemment en santé. L'une d'elles porte sur l'entraînement de 229 personnes âgées de 60 à 80 ans durant une période de 6 mois [460] et identifie une diminution significative du QTc chez les femmes seulement. L'autre étude porte sur des nageurs adolescents déjà actifs avant l'intervention [456]. Avec un entraînement intensif pendant 5 mois, on observe une augmentation du QT non-corrigé (ce qui encore une fois est attendu vu la diminution de FC simultanée) et aucune modification significative du QTc.

Tableau V. Effet de l'entraînement aérobic sur l'intervalle QT de repos

1 ^{er} auteur (année)	Sujets*	Intervention	Mesure QT	Résultats (vs CTRL)
Schuit, 1998	Personnes âgées (n=229)	Entr. aérobic 6 mois, 3-4x/sem	QTc (Bazett)	↓ (F) NS (H)
Fujimoto, 1999	Patients post-infarctus (n=20)	Entr. aérobic, 4 sem, 2x10 min chaque jour	QTc (Bazett)	NS
Kanaya, 2000	Patients post-infarctus (n=8)	Entr. aérobic, 2 sem, 20 min/jour	QTc max (Bazett) QTc min (Bazett)	NS NS
Zupanic, 2014	Patients MPOC (n=18)	Programme complet de réadaptation de 4 sem incluant entr. aérobic 5x/sem	QTc (Sagie)	NS
D'Ascenzi, 2017	Nageurs pré-adolescents (n=62)	Entr. aérobic, 5 mois, 5-6x/sem	QT QTc (formule non- spécifiée)	↑ NS

↓ : Valeur significativement diminuée par l'intervention (p<0.05), **NS** : Différence non-significative

* Les tailles d'échantillons indiquées sont celles des groupes d'intervention

CTRL : Groupe contrôle, **F/H** : Femmes/Hommes, **QTc** : QT corrigé pour le RR (formule utilisée),

QT max/min : Valeurs maximales/minimales observées parmi les dérivation considérées

Mentionnons brièvement que plusieurs études ont mesuré la dQT en fonction du niveau d'entraînement ou en réponse à des interventions incluant de l'entraînement aérobic. Parmi les études comparant des athlètes à des sujets peu actifs, la plupart n'ont pas identifié de différences de dQT [440, 445, 447, 448, 453]. Par contre, 2 études rapportent une augmentation de la dQT chez des athlètes : une chez des coureurs seniors avec hypertrophie du ventricule gauche [444] et une autre chez des athlètes d'endurance de haut niveau, où il semble y avoir une corrélation faible mais significative entre la masse du ventricule gauche et la dQT [449]. Deux autres études rapportent des résultats plus ambigus, la significativité et le sens de la variation de la dQT étant différents selon le sexe des athlètes [454] ou le type de sport pratiqué [442]. En contraste avec ces résultats en majorité peu concluants chez les athlètes, des études longitudinales

contrôlées ont mesuré la dQT lors d'interventions en réadaptation, suite à un infarctus [457, 458, 461], à un pontage aorto-coronarien [462] ou chez des sujets ayant le syndrome métabolique avec ou sans maladie coronarienne [463]. Ces cinq études sont unanimes sur le fait que l'entraînement aérobie diminue significativement la dQT chez ces patients.

Une limite importante des études présentées à propos du QTc (et de la dispersion du QTc dans une moindre mesure) est que la correction du QT par une formule fixe pourrait dans certains cas créer des différences artificielles ou encore masquer des différences. D'une part, cette méthode assume que la pente et la courbure de la relation QT/RR n'est pas affectée par l'état d'entraînement des sujets, ce qui reste à être démontré. D'autre part, la correction du QT (basée sur la mesure d'une paire unique QT/RR) est une large extrapolation des données chez certains sujets : il n'est pas rare d'observer des FC de repos inférieures à 50 bpm (RR=1200 ms) chez certains athlètes d'endurance, et des FC de repos supérieures à 75 bpm (RR=800 ms) chez certains sujets sédentaires. Dans les deux cas, le QTc dépendra grandement de la formule de correction choisie. En particulier, la majorité des études ayant identifié des QTc augmentés chez les athlètes (tableau IV) utilisent une correction de Bazett. Comme il est connu que cette méthode a tendance à « sur-corriger » les QT mesurés à des FC basses par rapport aux autres formules (fig. 11), il est possible que dans certains cas, l'augmentation du QTc notée chez les athlètes ne soit qu'un artefact issu de la méthode de correction.

Une façon de contourner cette limite pour comparer des sujets entraînés et non-entraînés est soit de comparer les QT non-corrigés mesurés à des FC prédéterminées (par exemple durant un test d'effort), soit de comparer les paramètres de la relation QT/RR (par exemple la pente de la régression linéaire QT/RR mesurée dans une condition donnée). Ceci a cependant été fait dans très peu d'études. Trois études suggèrent que les pentes QT/RR sont semblables entre des athlètes et des sujets sédentaires, les pentes étant estimées à partir de des données d'effort à intensité constante et de récupération (pentes estimées séparément) [464], de données mesurées à chaque palier d'un protocole de Bruce et durant la récupération (pentes estimées en combinant l'effort et la récupération) [446] ou de données combinées de repos, de test progressif sur ergocycle

et de récupération [453]. En contraste avec ces résultats, deux études identifient des modifications significatives de la relation QT/RR chez des personnes entraînées, mais se contredisent quant au sens dans lequel vont ces modifications. Une première étude comparant un très petit échantillon d'athlètes à des sujets sédentaires du même âge identifie chez les athlètes une augmentation de l'ordonnée à l'origine de la relation linéaire QT/RR établie à partir de données de repos, et une augmentation de l'ordonnée à l'origine et de la pente en établissant la relation à partir de données d'effort sous-maximal [301]. Une autre étude établissant des relations linéaires QT/RR en se basant sur des données d'ECG ambulatoire sur 24h suggère que les pentes sont au contraire significativement diminuées chez les athlètes par rapport à des sujets sédentaires, et ceci autant chez les hommes que chez les femmes [450]. Une seule étude longitudinale répertoriée a abordé l'effet de l'entraînement sur la relation QT/RR individuelle [465]. Dans cette étude, un petit groupe de porteurs asymptomatiques d'une mutation du gène *KCNQ1* (mutation du SQT1 de type 1) et un groupe contrôle étaient soumis à un entraînement aérobie 3-4 fois par semaine durant 3 mois. Aucune modification significative de la pente QT/RR (établie à partir de données d'effort) n'a été observée avec l'entraînement.

Comme nous l'avons vu précédemment, le QT mesuré à un instant donné chez un sujet dépend à la fois de la relation QT/RR individuelle (dépendance QT/RR) et de l'hystérésis QT/RR individuel. Il semble raisonnable d'assumer que la relation QT/RR estimée sera peu affectée par l'hystérésis dans des enregistrements continus sur 24h, puisque qu'il y aura à peu près autant d'accélération que de décélération de la FC dans l'enregistrement, et l'effet d'hystérésis dans une direction annulera approximativement celui dans l'autre direction. Au contraire, les pentes QT/RR établies à partir de courts enregistrements d'effort et de récupération sont influencées à la fois par la dépendance QT/RR et l'hystérésis QT/RR, sans qu'on puisse distinguer l'une de l'autre. Avant les travaux présentés dans cette thèse, aucune étude n'a examiné l'effet de l'entraînement sur l'hystérésis QT/RR individuelle, ni sur la relation QT/RR individuelle en contrôlant pour l'hystérésis.

Nous avons donc vu dans cette section que certaines études ont identifié une augmentation du QTc chez les athlètes, mais que la majorité des études sur le sujet n'ont pas constaté de modification significative. Les quelques études longitudinales sur la question n'ont également pas détecté de modification du QTc avec l'entraînement. La dQT ne semble pas modifiée chez les athlètes, mais les interventions en réadaptation dans certaines conditions cardio-métaboliques réussissent à induire une diminution de la dQT. Une limite importante des études disponibles sur le QTc chez les athlètes est qu'elles se basent sur des formules générales de correction, ce qui fait qu'elles ne tiennent pas compte de l'hystérésis et qu'elles assument que la relation QT/RR n'est pas modifiée chez les athlètes. Peu d'études sont disponibles à propos de l'influence de l'état d'entraînement sur la dépendance QT/RR, et les quelques études existantes sont peu concluantes ou contradictoires, alors que l'effet de l'entraînement sur l'hystérésis QT/RR n'a pas été étudié à ce jour.

CHAPITRE 5 : PRÉSENTATION DES HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

Les travaux effectués dans le cadre de ce travail ont pour objectif d'adresser certains manques dans les connaissances actuelles à propos de la cinétique d'adaptation de la FC et de l'intervalle QT durant l'effort et la récupération. Les hypothèses de recherche présentées en introduction seront ici précisées et mises en relation avec les constats ressortant de la recension des écrits.

5.1 Variation intra-individuelle des cinétiques de la FC et du QT pendant l'effort et la récupération

Les connaissances actuelles suggèrent que l'implication des branches sympathiques et vagales du SNA sur la modulation de la FC varie en fonction des paramètres d'effort (chapitre 1), ce qui semble être à l'origine de la variation de la cinétique de la FC observée en fonction de la phase d'effort (exercice vs récupération), de l'amplitude de la variation de la charge et de la charge de départ (chapitre 2).

Certaines données laissent supposer que l'hystérésis QT/RR n'est pas nécessairement invariante à court terme chez un même individu et quelques études suggèrent que la modulation autonome cardiaque pourrait être impliquée dans le phénomène d'hystérésis (chapitre 3).

En assumant que les efférences autonomes vers le nœud sinusal et vers le muscle ventriculaire varient de façon similaire durant l'effort et la récupération chez l'homme adulte en santé, nous émettons les hypothèses selon lesquelles :

- Les paramètres d'effort (phase d'effort, amplitude de variation de la charge relative, charge relative de départ) influencent les cinétiques du RR et du QT durant l'effort (à confirmer pour le RR, à établir pour le QT).
- La cinétique du RR et la cinétique du QT (hystérésis) sont corrélées chez un même sujet à travers différents protocoles d'effort et de récupération.

5.2 Influence de la condition physique sur la relation QT/RR et sur les cinétiques de la FC et du QT

Il est bien établi que l'entraînement aérobic induit des modifications de la modulation autonome cardiaque détectables notamment en mesurant la FC de repos, la VFC de repos et les cinétiques d'adaptation de la FC durant l'effort et la récupération (chapitre 4).

Il est connu que la dépendance QT/RR et l'hystérésis QT/RR varient entre les individus. Toutefois, les déterminants de ces variations interindividuelles chez les individus en santé ne sont pas connus (chapitre 3).

Les études portant sur l'adaptation de la repolarisation avec l'entraînement aérobic ont des résultats divergents. Les études examinant le QT de repos se basent systématiquement sur des formules générales de correction et les études des pentes QT/RR ont des résultats contradictoires. Aucune étude à ce jour n'a examiné la repolarisation chez des athlètes d'endurance en tenant compte des variations individuelles de la pente, de la courbure et de l'hystérésis QT/RR. L'influence du niveau de condition physique sur l'hystérésis QT/RR est inconnue (chapitre 4).

Nous émettons les hypothèses selon lesquelles :

- Les cinétiques du RR et du QT durant l'effort (ainsi que la dépendance QT/RR) diffèrent entre des sujets entraînés et non-entraînés
- Les adaptations des cinétiques de RR et QT sont corrélées avec les adaptations connues de la modulation autonome cardiaque (telles que décrites par la FC de repos et la VFC de repos)

TRAVAUX RÉALISÉS

CHAPITRE 6 : PRÉSENTATION DES ÉTUDES RÉALISÉES

Cinq articles sont présentés dans les prochains chapitres de cette thèse. Voici une très brève présentation de leurs objectifs et de la façon dont ils contribuent à la thèse.

1) *Ventricular repolarisation during exercise challenge late after Kawasaki disease.*

Cet article rédigé en début de parcours au doctorat avait pour objectif de déterminer si la dQT au repos et à l'effort était modifiée à long-terme après la maladie de Kawasaki et si elle était liée au degré de sévérité de la maladie établi selon la présence d'anévrysmes coronariens à la phase aiguë de la maladie.

L'étude adresse le sujet de la repolarisation à l'effort et a contribué à la réflexion de l'auteur sur ce sujet. Elle est présentée ici principalement pour témoigner du parcours académique de l'auteur. Ce travail a permis de préciser le projet d'étude de l'hystérésis QT/RR qui est né au courant de sa réalisation.

2) *Categorization and Theoretical Comparison of Quantitative Methods for Assessing QT/RR Hysteresis.*

Cette revue systématique a été effectuée dans l'objectif d'identifier de la façon la plus complète possible les méthodes documentées de quantification de l'hystérésis QT/RR.

Ce travail a permis d'étudier les avantages et inconvénients inhérents à chacune des méthodes existantes et de déterminer la méthode la plus appropriée pour les études expérimentales (4^e et 5^e articles).

3) *Clinical Applications of QT/RR Hysteresis Assessment: A Systematic Review.*

Cette revue systématique réunit les résultats d'études considérant l'hystérésis QT/RR comme un biomarqueur de certaines conditions médicales, dans le but de d'évaluer le potentiel de cet indice à être éventuellement intégré dans la pratique

clinique, ainsi que dans le but d'identifier un dénominateur commun aux conditions dans lesquelles une altération de l'hystérésis QT/RR a été rapportée.

L'étude a permis d'identifier certaines limites et contradictions dans les connaissances actuelles à propos de la signification clinique de l'hystérésis QT/RR.

4) *Influence of exercise protocol variations on heart rate and repolarization kinetics in healthy men.*

Cette étude teste les hypothèses selon lesquelles :

- L'hystérésis QT/RR varie chez un même sujet selon les paramètres du protocole d'effort : la phase (exercice vs récupération), la charge de départ et l'amplitude de la variation de la charge.
- Les variations de l'hystérésis QT/RR à travers différentes conditions chez un même sujet sont corrélées avec les variations de la cinétique du RR.

De plus, l'étude a permis de documenter la qualité d'ajustement aux données des modèles sur lesquels se base l'estimation de la cinétique du RR et de l'hystérésis QT/RR, ainsi que d'identifier les modèles et les conditions de mesure les plus fiables pour l'étude en découlant (5).

5) *Heart rate and ventricular repolarization relationship and kinetics during exercise and recovery in endurance-trained versus untrained healthy men*

Cette étude teste les hypothèses selon lesquelles :

- La relation QT/RR, l'hystérésis QT/RR et la cinétique du RR mesurés durant l'effort sont modifiés chez les hommes entraînés en endurance par rapport à des sujets peu actifs.
- Les adaptations de la relation QT/RR et de l'hystérésis QT/RR sont corrélées avec différents indices de la modulation autonome : FC de repos, VFC, RecFC et AccFC.

CHAPITRE 7 : PREMIER ARTICLE

Ventricular repolarisation during exercise challenge late after Kawasaki disease.

Article publié :

Pediatric Cardiology, 2012, Volume 33, No 5, p.728-734

DOI : 10.1007/s00246-012-0201-3

-TITLE PAGE-

Ventricular repolarisation during exercise challenge late after Kawasaki disease.

AUTHORS :

Hugo Gravel[†], PhDc., Nagib Dahdah^{*}, MD, Anne Fournier^{*}, MD, Marie-Ève Mathieu[†], PhD., Daniel Curnier[†], PhD.

^{*}Division of Pediatric Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine

[†]Department of Kinesiology, Université de Montréal.

SHORT TITLE: Exercise repolarisation after Kawasaki disease

Division of Pediatric Cardiology (CHU Ste-Justine)
3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Province of Québec, Canada,
H3T1C5

This research is supported by a grant from the *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* (NSERC), through the *Alexander Graham-Bell Canada Graduate Scholarship Program*.

SUMMARY

INTRODUCTION: Exercise testing can highlight repolarisation abnormalities in adults with coronary artery disease. Late after Kawasaki disease (KD), increased QT dispersion (QTd) has been reported on resting ECG during childhood, but there are no reported studies upon exercise. **OBJECTIVE:** Determine the pattern of QTd response to exercise testing in children late after KD. **METHODS:** 25 KD patients without coronary complications, 28 with coronary dilation and 18 with severe complications were compared to 28 controls. KD patients were 11.6 ± 3.0 years old v.s. 12.8 ± 2.9 for controls ($p=NS$), and were studied 7.5 ± 3.4 years following the onset of the disease. QT was measured from the onset of QRS to the apex (QTa) and the end of T wave (QT_e). **RESULTS:** Resting QT dispersion was significantly increased in all KD groups ($p < 0.05$). The proportion of abnormal QT dispersion was evenly distributed across the three KD groups (29-36%; $p=NS$). QT dispersion response to exercise was significantly altered in KD, irrespective to the severity of their disease at onset. **CONCLUSIONS:** Abnormal repolarisation following KD is more likely associated with cardiac inflammation upon onset rather than the severity of coronary sequelae.

KEY WORDS: Kawasaki disease, Exercise, Ventricular repolarisation, QTd, Dispersion

Introduction

Kawasaki disease (KD) is an inflammatory process with predominant involvement of the coronary arteries (CA) and the myocardium. Patients may develop CA aneurysms during the sub-acute phase, leading in some cases to thrombosis and myocardial infarction. Myocarditis is often observed during the acute and sub-acute phase, and it has been suggested that myocardial abnormalities may persist late after the acute phase in some patients [28, 40]. It has been demonstrated that QT dispersion measured on the resting surface ECG was increased late after the acute phase in patients with persistent or regressed CA lesions [7]. Histologic and ultrastructural changes of the myocardium are well described following KD, even in the absence of CA aneurysms [25]. However, the long-term impact on the myocardial electrical stability has not been fully understood following KD, especially in patients without CA lesions.

In the adult with stable coronary artery disease QT dispersion increases with exercise, compared to healthy subjects highlighting repolarisation abnormalities that are not otherwise observable at rest [32]. The present study investigated repolarisation during exercise in children and adolescents late after KD. We hypothesised that KD have repolarisation abnormalities highlighted by acute exercise, including those with no history of CA lesions.

Materials and Methods

Study population

The study is a prospective analysis of data formerly obtained for clinical indications, carried out in our Division of Pediatric Cardiology. All available exercise tests completed between January 2005 and March 2010 were screened for potential inclusion. Exercise tests performed by KD patients and matching the following criteria were included: 1) The test was completed until exhaustion as perceived by the patient; 2) The patient was not under any medication; 3) The patient was not diagnosed with other conditions than KD and its complications; 4) The exercise test

was performed at least 10 months after diagnosis of KD; 5) ECG tracings where QT intervals could be reliably measured in a minimum of 8 leads [18] at rest, peak exercise, 1 minute and 3 minutes into recovery.

The control group was randomly selected from the same database among a clinical pediatric population referred to our Division for non-specific chest pain or dyspnea, who had normal physical examination, resting electrocardiography and echocardiography. Exclusion criteria consisted of pre-existing arrhythmia, metabolic disease, cardiopulmonary condition limiting exercise capacity, cardiovascular medication or medication affecting the circulatory system. Subjects who experienced chest pain during the test and those who exhibited ST segment change or significant arrhythmia were also excluded from the control group.

ECG measurements

All exercise tests were performed by trained staff using the Bruce protocol [5] on a *GE Case P2 series* system (Milwaukee, Illinois, USA) for continuous 12-lead ECG monitoring set at 25 mm/s paper speed. Selected ECG tracings were scanned with a 200 pixel per inch resolution. Manual readings were made on a computer screen with magnified ECG images, using *Adobe Photoshop* software (Adobe System Inc., USA). This method allowed a ± 4 ms accuracy in the measurements. All readings were made by a single experienced observer. Measurements were completed at rest, peak exercise and at 1 minute and 3 minutes into recovery. QT interval was measured from the beginning of the QRS to the end of T wave (QT_e). The end of T wave was defined as the point where the tangent of the most pronounced downward slope of T wave crossed the isoelectric line. When noticeable, the U wave was not included in the QT interval. QT was also measured from the onset of QRS to the apex of T wave (QT_a), which is a recognized reliable parameter for QT analysis upon exercise [17]. QT duration was disregarded in the leads where the end of T wave could not be reliably determined, when T wave was isoelectric, or when preceded by the occasional ectopic beats. For each assessed QT, the preceding RR interval was measured to calculate corrected QT intervals. The Bazett formula [3] for corrected QT was applied on resting ECG tracings for baseline group comparison. The resulting corrected QT

dispersion (difference between the minimum and the maximum measures among the 12 leads) that fell above the 95th percentile of a reference study in children [36] were identified as abnormal and used to compare the prevalence of such values among the study groups. We subsequently applied the Fridericia correction formula [13] to the various stages of exercise ECG tracings since the Bazzet formula is unreliable at high heart rates [9]. Hence, the corrected QT dispersion using the Fridericia equation was applied to the various exercise stages [4].

The following are the resulting QT interval abbreviations: QTe with Bazzet's correction (QTeB), QTe with Fridericia's correction (QTeF), QTa with Bazett's correction (QTaB) and QTa with Fridericia's correction (QTaF).

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm standard deviation for continuous variables, and median [IQR] in case of non-normal distribution. Categorical data are expressed as absolute number and percentage. Comparison of the 4 groups for the continuous variables was assessed using one way analysis of variance (ANOVA). Pairwise comparisons between groups were performed when ANOVA was significant. Categorical variables were compared using the χ^2 test with the Yate's correction for data continuity when the expected count was smaller than 5 in at least one cell of the chi-square table. Measures obtained at different stages of the exercise test were compared between each KD group and the control group using a general linear model ANOVA for repeated measures. The same test was used to investigate for differences among KD groups. Sphericity of data was assumed unless Mauchly's test for sphericity was significant ($p < 0.05$). In the latter case, Greenhouse-Geisser adjustment for degrees of freedom was used. When the ANOVA for repeated measures was significant, multiple comparisons were performed for the significant factors using Bonferroni's adjustment for α . Finally, the Jonckheere-Terpstra test for trends was administered to verify statistical significance according to risk stratification. All analyses were performed using IBM SPSS version 19.0. For all tests, a p-value < 0.05 was considered significant.

Results

Characteristics of study groups

There were 71 KD patients included in the study and classified into 3 groups according to history of KD sequelae [20]. Among those 25 had no history of CA lesions (group 1), 28 had CA dilation without aneurysm (group 2), and 18 had either CA aneurysms (n = 13) or significant myocardial dysfunction (n = 5) requiring inotropic support upon acute presentation (group 3). Controls were 28 age matched healthy subjects. There were no significant differences among KD groups in terms of length of follow-up, percentiles for weight and height [31], or body mass index. Endurance time [6] and percentage of theoretical maximum heart rate attained at peak exercise were comparable between all study groups. Detailed basic characteristics are summarized in table 1. For all exercise tests, no specific ST-segment changes, T wave abnormalities or clinical signs of ischemia were reported. Isolated premature atrial beats and isolated premature ventricular beats occurred in 3 and 2 KD patients, respectively.

ECG measurements

QT and RR intervals could be reliably determined in the majority of the ECG leads, 11 to 12 leads being readable in 329 (83.1%) ECG tracings, 10 leads in 39 (9.8%), and 8 to 9 in 28 (7.1%) tracings. There were no significant differences among groups in observed RR intervals or corrected QTa and QTc intervals at any stage of the exercise test

Hence, all indexes of QT dispersion could be reliably determined in all subjects. Exercise induced QTaF dispersion was significantly different in all combined KD subjects compared to controls ($p = 0.007$), but did not reach statistical significance for QTcF dispersion ($p = 0.095$). There was also a smaller dispersion at the first minute of recovery versus baseline in KD ($p = 0.001$ and 0.003 for QTaF and QTcF respectively) but not in controls ($p > 0.05$). Analysis based on KD grouping according to severity upon onset of the disease yielded no major distinctive features of QT dispersion in response to exercise among KD groups (table 2). Statistical

significance was however present compared to controls; QTcF dispersion was larger at rest in group 3 ($p < 0.024$), and QTaF dispersion (figure 1) was larger at rest in group 1 and group 3 ($p < 0.002$ and < 0.019 , respectively). A similar trend was present for group 2 versus control without reaching statistical significance ($p < 0.056$). Another difference between KD groups and controls was the increased dispersion at peak exercise in healthy subjects ($p = 0.001$ and 0.05 for QTaF and QTcF), but not in the 3 KD groups ($p > 0.420$ and > 0.397 for QTaF and QTcF respectively, table 2).

To adjust for the relative homogeneity between KD groups, i.e. the relative resemblance according to severity of the disease upon onset, we implemented a post-Hoc analysis reclassifying KD patients based on resting QT dispersion. Actually, resting QTcB dispersion was above the 95th percentile [36] in 9/25 (36%), 8/28 (29%), and 6/18 (33%) in KD group 1, 2 and 3 respectively ($p = 0.843$ for χ^2 test among KD groups), and in only 1/28 (4%) healthy control; ($p = 0.008$, 0.029 , and 0.02 in respective KD groups for χ^2 test versus control). The ensuing grouping resulted in 23 KD patients with elevated QT dispersion and 48 with normal QT dispersion. Accordingly, there was a significant interaction between the post-Hoc groups and the different phases of the exercise test for QTaF dispersion ($p = 0.029$). More precisely, KD patients with augmented resting QT dispersion present a blunted response of the dispersion at peak exercise (figure 2). More interestingly, KD subjects with normal QT dispersion at rest showed an attenuated response at peak exercise, simulating but statistically different from healthy subjects and KD with abnormal QT dispersion (Jonckheere-Terpstra test for trends; $p = 0.001$, table 3).

Discussion

In the current report we studied the hypothesis suggesting that changes in myocardial electrical repolarisation vary with exercise according to the severity of the disease upon onset. The highlighted differences between KD and healthy subjects were not fully justified by the acknowledged risk classification [20]. One major finding of this study was the high proportion ($\sim 30\%$) of elevated QT dispersion at rest in all KD groups. This is in concert with an Indian population [15], and the first to identify

such abnormalities in a predominantly white population. Furthermore, those KD subjects with normal resting QT dispersion exhibit abnormal repolarisation response during exercise challenge. The clinical significance of such finding has yet to be clarified. Several studies in children have previously demonstrated an association between increased resting QT dispersion and various conditions. While most studies demonstrated an association with arrhythmia [8, 11, 36], QT dispersion was also reported in conditions without arrhythmia such as acute rheumatic carditis [10], obesity [29], sleep apnea [21] and type 1 diabetes [34]. The absence of CA disease in these pediatric reports corroborate with our findings. Spatial myocardial electrical heterogeneity is well described in arrhythmogenic conditions with abnormal QT dispersion [2]. It is likely that anomalous QT dispersion following KD be the result of myocardial inflammation [35, 41] similarly to what is observed in other immune induced myocarditis [39]. Myocardial sequelae were reported in a large live endomyocardial biopsy series obtained at different stages of KD, with myocarditis, cellular infiltration, and fibrosis in every case, regardless of the presence or absence of major CA involvement [42]. Such underlying histopathological findings have been proposed to explain depolarisation abnormalities late after KD [30].

To our knowledge, this is the first report on exercise QTc dispersion in KD, and one of a few in children [37]. Based on our exercise protocol, healthy subjects increased QTc dispersion at peak exercise similar to the healthy adults [1, 32] while KD subjects had an attenuated response. A reduced dispersion was also observed during recovery, unlike controls. One explanatory mechanism of rate dependent disparity is the modified reactivation of autonomic function after high intensity exercise. QTc dispersion is thought to reflect the autonomic regulation of cardiovascular function, with an increased dispersion as a response to higher sympathetic and lower parasympathetic input to the heart [38]. Influences of the autonomic nervous system on QTc dispersion are well known [14]. Neuro-autonomic anomalies are reported in KD [22, 43] but the design of the present study did not allow us to test the possible link. An alternative mechanism behind the dispersion of the myocardial repolarisation advanced in the setting of coronary artery disease was based on cardiac memory phenomenon and on a slower response of the ionic

channels than the heart rate modification [12, 16, 24, 27]. This phenomenon, called hysteresis, leads to a shorter change of QT interval at a given heart rate during recovery compared to the QT interval at the same heart rate during exercise [33]. QT hysteresis is exaggerated in the congenital long-QT syndrome [23], a disease with increased risk for sudden cardiac death during exercise. In our series, there were no significant differences among groups in RR intervals at any stage of the exercise test (data not shown) which suggests that the differences in exercise induced QT dispersion were not due to inappropriate heart rate acceleration.

From a methodological standpoint, the main significant findings were based on the QT intervals measured from the onset of the QRS complex to the apex of the T wave (QTa) rather than the QTc. Other studies [19, 26] have demonstrated a similar disparity between QTa and QTc dispersion, suggesting that unlike QTc dispersion, QTa dispersion was a marker of heterogeneity of action potential durations specific to epicardial cells. T wave peaks are more easily defined at high heart rate compared to T wave ends, which secures superior reproducibility to QTa compared to QTc [26].

Study limitation

The present study is not intended to validate clinical markers of conduction defects, but attempts to validate the hypothesis that subtle conduction defects exist late after KD. Small but significant differences in age and height were observed between the experimental groups. However, available reference values [36] suggest that QT dispersion is independent of maturation in children of similar age.

Conclusion

Significant modifications of ventricular repolarisation were identified at rest late after KD, irrespective to the presence or severity of coronary sequelae upon onset. We also report, for the first time, abnormal repolarisation patterns during exercise challenge in cases with or without abnormal resting QT dispersion. The clinical significance of these anomalies merits further correlation with future coronary or arrhythmic events.

Table 1: Characteristics of study groups

	Group 1 n=25	Group 2 n=28	Group 3 n=18	Control n=28
Age at testing (yrs)	11.6 ± 3.2 ^d	10.5 ± 2.9 ^{a, d}	13.3 ± 2.3 ^{b, c}	12.8 ± 2.9 ^c
Time since diagnosis (yrs)	7.2 ± 3.5	6.8 ± 3.2	8.9 ± 3.5	N/A
Male gender	15 (60%)	22 (79%) ^d	9 (50%) ^c	19 (69%)
Non Caucasian ethnicity	5 (20%)	3 (11%)	2 (11%)	0 (0%)
Weight (kg)	42.8 ± 14.1	42.6 ± 20.0	52.8 ± 17.4	48.5 ± 17.5
Height (cm)	147.7 ± 16.8	142.6 ± 18.4 ^{a, d}	158.1 ± 14.2 ^c	156.4 ± 19.8 ^c
Weight percentile *	65.9 ± 30.0	71.7 ± 29.1	56.3 ± 29.5	58.6 ± 27.9
Height percentile *	63.8 ± 31.2	66.5 ± 24.5	58.6 ± 31.1	59.0 ± 30.1
Body Mass Index	19.1 ± 3.2	20.2 ± 5.6	20.7 ± 4.9	19.1 ± 3.7
Endurance time (min) †	10.6 ± 1.6	11.4 ± 2.6	11.5 ± 2.5	12.2 ± 2.0
Normal endurance time ‡	24 (96%)	27 (96%)	18 (100%)	27 (96%)
Peak heart rate (%) §	89.4 ± 6.3	90.3 ± 6.0	90.3 ± 6.3	91.7 ± 6.4

a : Significant difference with controls

b : Significant difference with group 1

c : Significant difference with group 2

d : Significant difference with group 3

*, Percentile rank for gender and age according to the *Center for Disease Control* reference values (1978); †, Total duration of exercise test using Bruce protocol; ‡, Total count of subjects with an endurance time superior to the 10th percentile for gender and age according to Chatrath *et al.*, 2002; §, Calculated as (Peak heart rate during exercise test / (220 – age)) x 100%.

Table 2: Dispersion of the QT interval during exercise challenge

Dispersion	Phase	Group 1	Group 2	Group 3	Control
QT_eF dispersion	Rest	54.3 ± 24.8	52.8 ± 16.6	62.3 ± 24.9 ^a	47.5 ± 13.9
	Peak exercise	57.8 ± 25.3	56.5 ± 20.8	54.9 ± 27.6	62.1 ± 19.0
	1 min recovery	47.3 ± 14.3	48.3 ± 12.9	42.9 ± 12.0 ^c	46.8 ± 13.6 ^d
	3 min recovery	50.8 ± 16.2	50.7 ± 21.2	50.6 ± 23.5	47.9 ± 17.4
QT_aF dispersion	Rest	57.5 ± 19.8 ^a	50.0 ± 15.7	55.4 ± 22.9 ^a	42.3 ± 13.6
	Peak exercise	59.6 ± 23.4	54.2 ± 21.3	55.6 ± 18.2	60.2 ± 12.5 ^b
	1 min recovery	47.2 ± 13.5 ^d	41.0 ± 10.9 ^d	45.0 ± 14.2	45.5 ± 13.3
	3 min recovery	53.9 ± 16.1	46.7 ± 15.9	50.3 ± 26.1	47.7 ± 18.4

a: Significant difference with controls

b: Significant difference within group compared to all other stages of exercise test

c: Significant difference within group compared to rest

d: Significant difference within group compared to peak exercise

QT_eF, QT from onset of QRS to the end of T wave corrected according to Fridericia's formula;

QT_aF, QT from onset of QRS to the apex of T wave corrected according to Fridericia's formula.

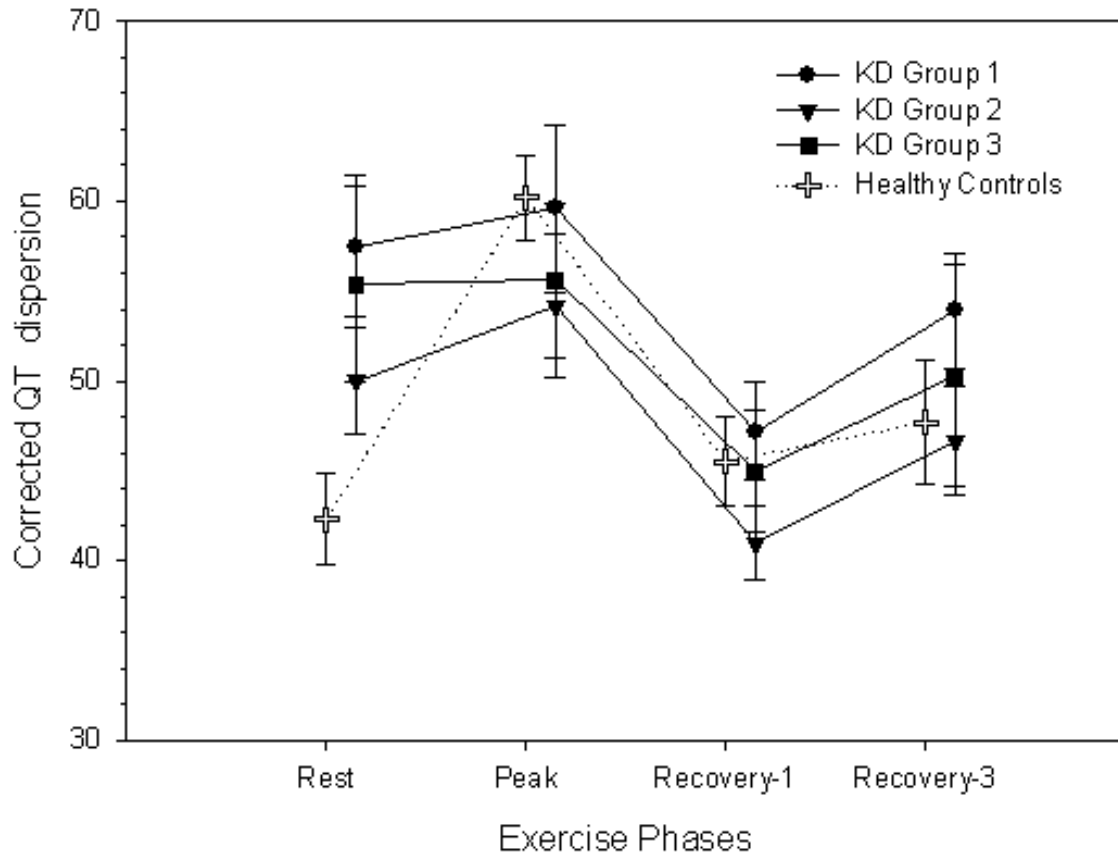
Table 3: QTaF dispersion during exercise challenge, based on post-Hoc classification

Dispersion	Phase	KD outliers (n = 23)	KD in range (n = 48)	Controls (n = 28)	p-value *
QTaF dispersion	Rest	70.3 [57;80]	46.5 [34;61]	40.6 [32;55]	<0.001
	Peak exercise	58.7 [47;82]	47.5 [39;64]	57.8 [51;66]	0.992
	1 min recovery	44.5 [36;58]	44.3 [35;52]	47.9 [34;56]	0.922
	3 min recovery	60.6 [45;74]	43.4 [35;54]	51.1 [34;58]	0.018
ΔQTaF dispersion	Rest to peak	-7.1 [-20.8;10.0]	5.2 [-16.5;22.3]	16.8 [8.2;27.4]	<0.001
	Rest to 1min rec.	-22.5 [-41.0;-2.1]	-0.7 [-18.1;11.2]	3.7 [-6.5;13.6]	0.001
	Peak to 1min rec.	-22.3 [-35.0;-3.0]	-8.1 [-22.4;5.9]	-15.1 [-25.4;-1.6]	0.555
	Peak to 3min rec.	-4.1 [-20.8;11.4]	-6.3 [-20.9;10.8]	-13.7 [-21.1;-1.2]	0.187
	1min to 3min rec.	20.8 [-2.8;30.6]	2.8 [-9.2;11.5]	0.3 [-9.0;14.6]	0.029

*: p-value for Jonkheere-Terpstra test for trends

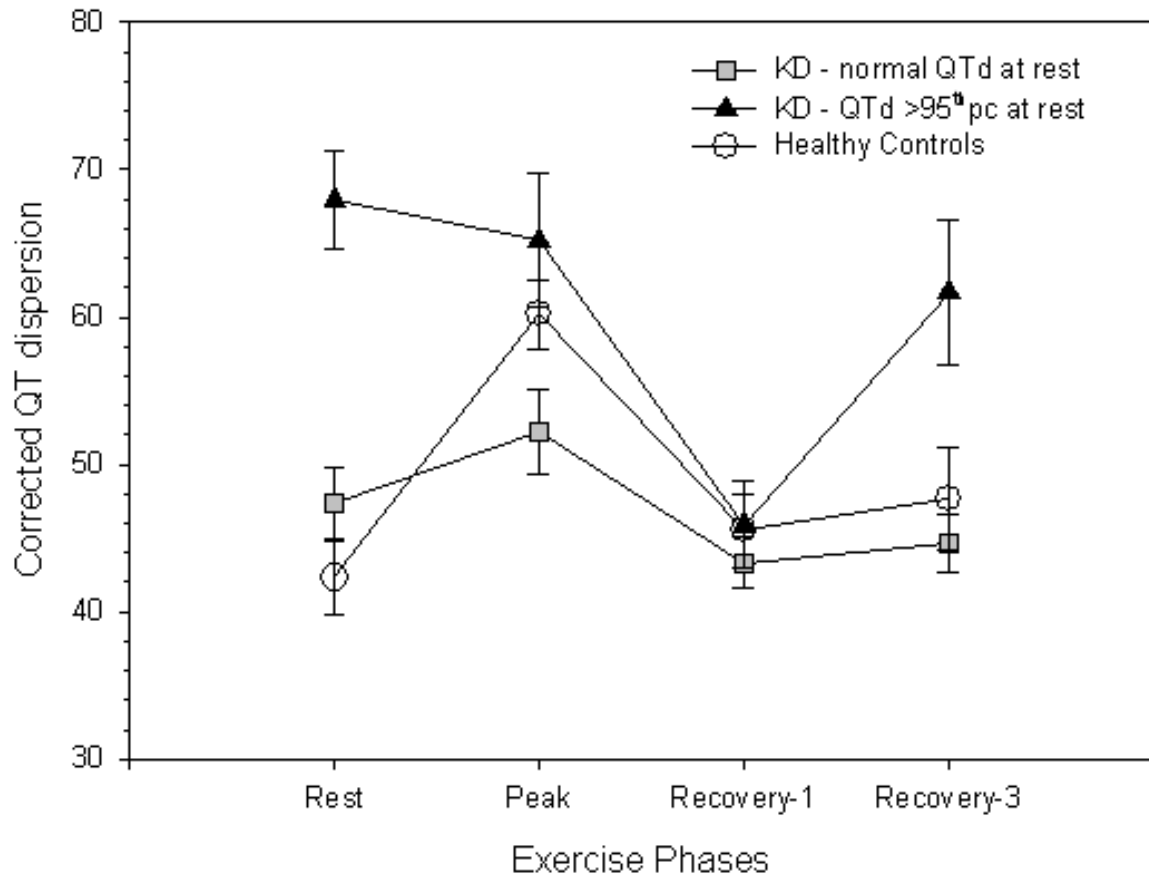
KD outliers & KD in range are Kawasaki disease patients with corrected QT dispersion above the 95th percentile, or within the normal range, respectively (Tutar *et al.* 1998). QTaF, QT from onset of QRS to the apex of T wave corrected according to Fridericia's formula, Δ QTaF, the difference of QTaF between the exercise challenge phases.

FIGURE 1: QTaF dispersion during exercise challenge (Rec-1, 1 minute into recovery; Rec-3, 3minutes into recovery).



All KD groups exhibit attenuated response to exercise challenge of corrected QT dispersion.

FIGURE 2: QTaF dispersion during exercise challenge based on post-Hoc classification. (Rec-1, 1 minute into recovery; Rec-3, 3 minutes into recovery).



Note the depressed response of corrected QT dispersion in KD cases with baseline dispersion above the 95th percentile. Note also the attenuated response to exercise in KD cases with normal baseline dispersion.

REFERENCES

1. Akutsu, Y., H.-L. Li, A. Shinozuka, Y. Kodama, H. Yamanaka, and T. Katagiri, *Change with exercise in QT dispersion in infarct-related myocardium after angioplasty*. International Journal of Cardiology, 2005. **99**(1): p. 105-10.
2. Antzelevitch, C., *Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2007. **293**(4): p. H2024-H2038.
3. Bazett, H., *An analysis of time-relations of electrocardiograms*. Heart and Lung, 1920. **7**: p. 353-370.
4. Benatar, A. and T. Decraene, *Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children*. Heart, 2001. **86**(2): p. 199-202.
5. Bruce, R.A., F. Kusumi, and D. Hosmer, *Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease*. American Heart Journal, 1973. **85**: p. 546-562.
6. Chatrath, R., R. Shenoy, M. Serratto, and D.G. Thoele, *Physical fitness of urban American children*. Pediatric Cardiology, 2002. **23**(6): p. 608-12.
7. Dahdah, N.S., E. Jaeggi, and A. Fournier, *Electrocardiographic depolarization and repolarization: Long-term after Kawasaki disease*. Pediatric Cardiology, 2002. **23**(5): p. 513-517.
8. Das, B.B. and J. Sharma, *Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy*. Pediatric Cardiology, 2004. **25**(4): p. 354-356.
9. Davey, P., *How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies*. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2002. **48**(1): p. 3-9.
10. de Aguiar, M.I.R., L.C.R. Saraiva, and C.L. Santos, *QT Dispersion predicting acute rheumatic carditis*. Cardiology in the Young, 2010. **20**(5): p. 473-476.
11. Dubin, A.M., D.N. Rosenthal, C. Chin, and D. Bernstein, *QT dispersion predicts ventricular arrhythmia in pediatric cardiomyopathy patients referred for heart transplantation*. Journal of Heart and Lung Transplantation, 1999. **18**(8): p. 781-785.
12. Franz, M.R., C.D. Swerdlow, L.B. Liem, and J. Schaefer, *Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies*. Journal of Clinical Investigation, 1988. **82**(3): p. 972-9.
13. Fridericia, L.S., *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken*. Acta Medica Scandinavica, 1920. **53**(1): p. 469-486.
14. Fujimoto, S., S. Uemura, Y. Tomoda, H. Yamamoto, Y. Matsukura, M. Horii, E. Iwamoto, T. Hashimoto, and K. Dohi, *Effects of exercise training on the heart rate variability and QT dispersion of patients with acute myocardial infarction*. Japanese Circulation Journal-English Edition, 1999. **63**(8): p. 577-582.
15. Ghelani, S.J., S. Singh, and R. Manojkumar, *QT interval dispersion in North Indian children with Kawasaki disease without overt coronary artery abnormalities*. Rheumatology International, 2011. **31**(3): p. 301-5.
16. Goldberger, J.J. and A.H. Kadish, *Cardiac memory*. Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology, 1999. **22**(11): p. 1672-1679.
17. Higham, P. and R. Campbell, *QT dispersion*. Br Heart J., 1994. **71**(6): p. 508-10.
18. Hnatkova, K., M. Malik, J. Kautzner, Y. Gang, and A.J. Camm, *Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different numbers of analysed*

- electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods.* British Heart Journal, 1994. **72**(4): p. 390-6.
19. Inoue, M., M. Shimizu, H. Ino, M. Yamaguchi, H. Terai, K. Hayashi, M. Kiyama, K. Sakata, T. Hayashi, and H. Mabuchi, *Q-T peak dispersion in congenital long QT syndrome - Possible marker of mutation of HERG.* Circulation Journal, 2003. **67**(6): p. 495-498.
 20. Kavey, R.-E.W., V. Allada, S.R. Daniels, L.L. Hayman, B.W. McCrindle, J.W. Newburger, R.S. Parekh, and J. Steinberger, *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science.* Journal of Cardiovascular Nursing, 2007. **22**(3): p. 218-53.
 21. Khositseth, A., P. Nantarakchaikul, T. Kuptanon, and A. Preutthipan, *QT dispersion in childhood obstructive sleep apnoea syndrome.* Cardiology in the Young, 2011. **21**(2): p. 130-135.
 22. Kikuchi, Y., Y. Sato, K. Ichihashi, H. Shiraishi, and M.Y. Momoi, *Autonomic function in Kawasaki disease with myocardial infarction: Usefulness of monitoring heart rate variability.* Pediatrics International, 2003. **45**(4): p. 407-409.
 23. Krahn, A.D., E.J. Klein, and R. Yee, *Hysteresis of the RT interval with exercise - A new marker for the long-QT syndrome?* Circulation, 1997. **96**(5): p. 1551-1556.
 24. Lau, C.P. and A.J. Camm, *Role of left ventricular function and Doppler-derived variables in predicting hemodynamic benefits of rate-responsive pacing.* American Journal of Cardiology, 1988. **62**(13): p. 906-11.
 25. Liu, A.M., M. Ghazizadeh, Z. Onouchi, and G. Asano, *Ultrastructural characteristics of myocardial and coronary microvascular lesions in Kawasaki disease.* Microvascular Research, 1999. **58**(1): p. 10-27.
 26. Masaki, N., B. Takase, T. Matsui, S. Kosuda, F. Ohsuzu, and M. Ishihara, *QT peak dispersion, not QT dispersion, is a more useful diagnostic marker for detecting exercise-induced myocardial ischemia.* Heart Rhythm, 2006. **3**(4): p. 424-432.
 27. Moleiro, F., F. Misticchio, J.M. Torres, M. Pulido, M. Luque, A. Rodriguez, I. Mendoza, J. Guerrero, V. Ruesta, A. Castellanos, and R.J. Myerburg, *Paradoxical behavior of the QT interval during exercise and recovery and its relationship with cardiac memory.* Clinical Cardiology, 1999. **22**(6): p. 413-416.
 28. Naoe, S., K. Takahashi, H. Masuda, and N. Tanaka, *Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions.* Acta Pathologica Japonica, 1991. **41**(11): p. 785-797.
 29. Nigro, G., V. Russo, G. Di Salvo, I. De Crescenzo, A. Rago, L. Perrone, P. Golino, M.G. Russo, and R. Calabro, *Increased Heterogeneity of Ventricular Repolarization in Obese Nonhypertensive Children.* Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology, 2010. **33**(12): p. 1533-1539.
 30. Osada, M., Y. Tanaka, T. Komai, Y. Maeda, M. Kitano, S. Komori, K. Tamura, H. Sugiyama, J. Yanai, and S. Nakazawa, *Coronary arterial involvement and QT dispersion in Kawasaki disease.* American Journal of Cardiology, 1999. **84**(4): p. 466-8.
 31. Owen, G.M., *The new National Center for Health Statistics growth charts.* Southern Medical Journal, 1978. **71**(3): p. 296-7.
 32. Park, J.H., D.Y. Kim, B.S. Kim, H.J. Lee, J.H. Kim, H.S. Jang, S.M. Shin, H.J. Kang, B.R. Lee, and B.C. Jung, *Characteristics of QT Interval and QT Dispersion in Exercise Electrocardiogram: Healthy Persons versus Stable Angina Patients.* Korean Circ J, 2007. **37**(11): p. 543-549.

33. Sarma, J.S.M., K. Venkataraman, D.R. Samant, and U. Gadgil, *Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery*. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*, 1987. **10**(3): p. 485-491.
34. Suys, B.E., S.J.A. Huybrechts, D. De Wolf, L.O. De Beeck, D. Matthys, B. Van Overmeire, M.V.L. Du Caju, and R.P.A. Rooman, *QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes*. *Journal of Pediatrics*, 2002. **141**(1): p. 59-63.
35. Tierney, E.S.S., J.W. Newburger, D. Graham, A. Baker, D.R. Fulton, and S.D. Colan, *Diastolic function in children with Kawasaki Disease*. *International Journal of Cardiology*, 2011. **148**(3): p. 309-312.
36. Tutar, H.E., B. Ocal, A. Imamoglu, and S. Atalay, *Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion*. *Heart*, 1998. **80**(1): p. 77-79.
37. van den Berg, J., S. de Bie, F.J. Meijboom, W.C. Hop, P.M.T. Pattynama, A.J.J.C. Bogers, and W.A. Helbing, *Changes during exercise of ECG intervals related to increased risk for ventricular arrhythmia in repaired tetralogy of Fallot and their relationship to right ventricular size and function*. *International Journal of Cardiology*, 2008. **124**(3): p. 332-8.
38. Wei, K., P. Dorian, D. Newman, and A. Langer, *Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes-mellitus*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. **26**(4): p. 859-863.
39. Yildirim, A., S. Aksoyek, M. Calguneri, K. Aytemir, G. Kabakci, K. Ovunc, N. Nazli, F. Ozmen, A. Oto, and S. Kes, *QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatology*, 2000. **39**(8): p. 875-9.
40. Yonesaka, S., T. Takahashi, S. Eto, T. Sato, K. Otani, T. Ueda, A. Sato, Y. Kitagawa, Y. Konno, and M. Kinjo, *Biopsy-proven myocardial sequelae in Kawasaki disease with giant coronary aneurysms*. *Cardiology in the Young*, 2010. **20**(6): p. 602-609.
41. Yu, J.J., B.O. Kwak, Y.H. Jeon, Y.-M. Park, R. Lee, S. Chung, S.H. Bae, and B.Y. Pyun, *Elevation of the index of left ventricular mass during the acute and subacute phase of Kawasaki disease, and its association with indexes of diastolic function*. *Cardiology in the Young*, 2009. **19**(1): p. 64-9.
42. Yutani, C., S. Go, T. Kamiya, O. Hirose, H. Misawa, H. Maeda, T. Kozuka, and S. Onishi, *Cardiac biopsy of Kawasaki disease*. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1981. **105**(9): p. 470-3.
43. Zhao, C.L., N. Shuke, W. Yamamoto, A. Okizaki, J. Sato, H. Kajino, K. Fujieda, and T. Aburano, *Impaired cardiac sympathetic nerve function in patients with Kawasaki disease: Comparison with myocardial perfusion*. *Pediatric Research*, 2005. **57**(5): p. 744-748.

CHAPITRE 8 : DEUXIÈME ARTICLE

Categorization and Theoretical Comparison of Quantitative Methods for Assessing
QT/RR Hysteresis.

Article publié :

Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2017, 22(4)

DOI: 10.1111/anec.12463

Categorization and Theoretical Comparison of Quantitative Methods for Assessing QT/RR Hysteresis

Hugo Gravel, M.Sc.* , Daniel Curnier, Ph.D.* , Nagib Dahdah, MD†, Vincent Jacquemet, Ph.D.‡

From the *Department of Kinesiology, University of Montreal, Canada; †Division of Pediatric Cardiology and CHU Ste-Justine Research Center, CHU Ste-Justine, Canada; ‡Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada

Running title:

Assessment of QT/RR hysteresis

Address for correspondence:

Hugo Gravel, Department of Kinesiology, University of Montreal, 2100 Édouard-Montpetit, Office 8202, Montréal (Québec), H3T 1J4, e-mail: hugo.gravel@umontreal.ca

Financial support: Hugo Gravel is supported by the *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRQS grant 30369)

Background: In the human electrocardiogram, there is a lag of adaptation of the QT interval to heart rate changes, usually termed QT/RR hysteresis (QT-hys). Subject-specific quantifiers of QT-hys have been proposed as potential biomarkers, but there is no consensus on the choice of the quantifier.

Methods: A comprehensive literature search was conducted in order to identify original articles reporting quantifiers of repolarization hysteresis from the surface ECG in humans.

Results: Sixty articles fulfilled our inclusion criteria. Reported biomarkers were grouped under four categories. A simple mathematical model of QT/RR loop was used to illustrate differences between the methods. Category I quantifiers use direct measurement of QT time course of adaptation. They are limited to conditions where RR intervals are under strict control. Category IIa and IIb quantifiers compare QT responses during consecutive heart rate acceleration and deceleration. They are relevant when a QT/RR loop is observed, typically during exercise and recovery, but are not robust to protocol variations. Category III quantifiers evaluate the optimum RR memory in dynamic QT/RR relationship modeling. They estimate an intrinsic memory parameter independent from the nature of RR changes, but their reliability remains to be confirmed when multiple memory parameters are estimated. Promising approaches include the differentiation of short-term and long-term memory and adaptive estimation of memory parameters.

Conclusion: Model-based approaches to QT-hys assessment appear to be the most versatile, since they allow separate quantification of QT/RR dependency and QT-hys, and can be applied to a wide range of experimental settings.

Keywords: QT hysteresis, repolarization, QT adaptation, quantitative ECG

The QT interval on the human electrocardiogram (ECG) depends on heart rate. The simplest forms of rate correction of the QT interval assume a universal static relationship between QT and the immediately preceding RR interval^{1, 2}. It has been demonstrated more recently that the steady-state relationship between QT and RR intervals differs among healthy individuals³. In addition, there is a lag of adaptation of QT to sudden changes of heart rate⁴, meaning that the QT interval is influenced by the history of preceding RR intervals. As a result, QT intervals measured shortly after a sudden heart rate increase are longer than QT intervals measured at a similar heart rate while it is decreasing. This well-documented phenomenon, referred to as QT/RR hysteresis (QT-hys)⁵, is observable both on the surface ECG and at the cellular level: the lag of adaptation of action potential duration (APD) to sustained changes of pacing rate was observed several decades ago in animal studies⁶, and properly described in the intact human heart⁷.

While universal formulas accounting for RR history in QT/RR modeling have been proposed⁸, it has been suggested that the profiles of QT-hys were highly individual⁹. The dynamic QT/RR relationship thus could be divided in two distinct processes, both appearing to be subject specific: QT/RR dependency, *i.e.* how much the steady-state QT interval varies through the range of physiological RR intervals, and QT/RR hysteresis (more precisely termed “hysteresis lag”), *i.e.* how fast the QT interval attains its steady-state following a sustained variation of RR intervals. While studies of the QT/RR relationship in humans have often merged these two processes, recent studies have suggested that QT/RR dependency and QT-hys are uncorrelated and likely represent distinct physiological mechanisms^{9, 10}.

Several methods of quantification of QT-hys have been proposed. Given the widespread use of rate-corrected QT interval measurement (QTc), notably in the evaluation of potentially QT prolonging drugs, individual QT-hys modeling has been employed in order to increase the robustness of QT correction¹¹. A recent study challenges this concept, suggesting that despite the wide variability of QT-hys profiles among humans, individual optimization of rate correction for hysteresis has little impact on QTc measurement¹². However, multiple studies have proposed that QT-hys descriptors may hold prognostic value, independent of QTc. Among other things, QT-hys has been suggested as a risk marker of arrhythmic death in survivors of myocardial infarction¹³ and as a predictor of exercise-induced myocardial ischemia^{14, 15}. QT-hys have also been shown to increase with age¹⁰ and to differ between men and women¹². In continuity with an editorial pointing out multiple issues regarding QT-hys evaluation¹⁶, the aim of the current review is to comprehensively identify, categorize and compare published quantifiers of QT-hys.

SYSTEMATIC REVIEW

The current review was conducted following the PRISMA statement¹⁷. A systematic literature search was operated using the following search engines and databases: Web of science (all databases), PubMed (MEDLINE), OvidSP (EMBASE) and EBSCOhost (CINAHL and SPORTdiscus).

Journal articles written in English or French from inception to September 23rd 2016 were searched in all database fields using the following query:

[qt OR “q-t” OR repolarization] AND [rr OR “r-r” OR rate OR “cycle length”] AND [hysteresis OR dynamic* OR lag OR memory OR adaptation] AND [heart OR cardiac OR ventricular OR ECG]

After removal of duplicates, articles were screened for inclusion based on title, abstract and, if needed, on full text. References cited in included articles were systematically screened for inclusion. In order to be included, articles had to comply with the 3 following criteria:

- 1) Report original data acquired in human subjects
- 2) Address the relationship between ventricular repolarization time and cardiac cycle length, measured from the surface ECG
- 3) Report at least one quantifier of the lag in the aforementioned relationship

Search results are summarized in figure 1. A total of 65 articles were initially included in the review. Five articles were preliminary versions (published in conference proceedings) of more substantial studies published later by the same research groups and were excluded, leading to a final count of 60 articles.

The following data were extracted from the selected articles: cause of RR variation during ECG acquisition, description of the quantifier of QT-hys, subject demographics (sample size, age, sex and medical condition), descriptive statistics of QT-hys. The nature of the review was descriptive and did not allow pooled analysis of the extracted data.

CATEGORIZATION OF REVIEWED METHODS

A wide variety of stressors have been used to provoke and measure QT-hys: atrial or ventricular pacing, gradual or burst exercise protocols, postural changes, tilt test, controlled breathing, face immersion in cold water, and selection of Holter segments with significant RR variation due to normal daily activity or occurrence of supraventricular tachycardia. Therefore, it appeared more relevant to categorize QT-hys descriptors according to the quantification techniques rather than the stressors. We defined four categories of QT-hys quantification methods based on their conceptual approach and experimental design:

Category I (6 articles): QT-hys is computed without accounting for the concurrent RR sequence which is assumed to be experimentally controlled.

Category IIa (10 articles): QT-hys is computed from QT intervals measured at a predetermined RR interval observed during sequential rate increase and decrease through provocative testing.

Category IIb (7 articles): QT-hys is computed from QT intervals measured over a predetermined RR interval *range* observed during sequential rate increase and decrease through provocative testing.

Category III (34 articles): The QT interval is predicted by a parametric function of the effective RR interval expressed as a weighted sum of the history of preceding RR intervals. After parameter optimization, QT-hys is computed from the decay rate of these weights along time.

QT-hys quantifiers are accordingly listed in 4 tables and discussed hereafter. Three articles not fitting any of these categories are discussed separately. When available, summary descriptive statistics of the individually assessed QT-hys are reported in the last column of tables 1 to 4. Studies reporting strict application of a previously described method are listed together with the original article in the tables.

The different approaches are applied to a simple mathematical model of QT hysteresis (figure 2) based on exponential RR variation during exercise and recovery, on linear QT/RR dependency based on Sagie *et al.*¹⁸, and on a hysteresis model with exponentially decaying weights. This model enables analytical calculation of QT-hys indices and allows the identification of inherent dependencies of quantifiers to variables of the recording protocol. It will be used as a guide for the discussion.

DISCUSSION

Category I: Direct measurement of QT time course of adaptation

A simple method of QT-hys assessment is to measure the time needed for the QT interval to attain its steady-state after initiation of a sustained RR change, or the time to reach 90% of QT total variation (figure 2C). That approach typically led to values around 3 min (table 1). Two studies also reported the time constant of the exponential fit of QT versus time after rate change^{19, 20}. The obtained values of 35 to 60 s correspond to a time to reach 90% of QT adaptation of approximately 80 to 140 s. Based on the observation of a biphasic QT response to rate change, which is a common finding in pacing studies both at the cellular level and on the surface ECG^{7, 19}, Seethala *et al.*²⁰ excluded the QT intervals measured during the initial fast QT response from their exponential curve fitting, thus providing a specific descriptor of the slow component of QT response.

Category I quantifiers describe the time course of QT adaptation following a provoked and sustained RR change, assumed to be controlled experimentally. As illustrated in the simple model (formula for H_{Lau} in figure 2), slow RR kinetics (large τ_{RR}) lead to an overestimation of QT-hys using category I quantifiers. Under pacing however, τ_{RR} tends to zero and H_{Lau} effectively describes the time lag of QT accommodation. Appropriately, most studies listed in table 1 investigated QT response during atrial or ventricular pacing. Besides the concerns of invasiveness, an issue of pacing studies is that they may not be representative of normal cardiac activity under autonomic control. It has been suggested that part of QT shortening during exercise is independent of ventricular rate and potentially explained by autonomic

modulation²¹. Thus, while pacing studies are of primary importance to gain insights into the basic mechanisms of hysteresis, their clinical relevance is limited.

Category II: Comparison of QT response during RR shortening vs lengthening

QT-hys may be evaluated by comparing QT response at similar RR intervals during sequential heart rate acceleration and deceleration. Instead of estimating the time lag of QT adaptation to RR change, these methods measure the amplitude of the hysteresis loop (figure 2D).

A first approach is to measure the difference of QT intervals (ΔQT) during heart rate increase and decrease at the same RR interval (H_{Krahn} in fig. 2D). All reviewed studies using this approach (table 2) were based on exercise test data. There is no consensus about the reference RR interval to be considered for ΔQT measurement, some using predetermined reference RR intervals and others measuring ΔQT at predetermined timings during recovery from peak exercise. The mathematical model (figure 2) shows that this measure depends on an extrinsic variable (τ_{RR}) which may hamper its reproducibility. In contrast with category I methods, this dependency does not disappear even if only abrupt RR variations are considered.

A second approach is to measure the area between QT/RR curves obtained separately during increasing and decreasing rates, thus estimating the average extent of the hysteresis loop (H_{Sarma} in fig 2D). This generalizes the ΔQT method to a range of RR variation. Following the pioneering work of Arnold *et al.*²², several methods for quantifying QT/RR loop area (usually reported in ms^2) have been suggested, using different stress protocols and curve fitting techniques (table 3). In the same way as the ΔQT method, the loop area method brings the problem of the choice of the reference RR range or reference timing of measurement. Since the reference RR range affects the magnitude of the total loop area, it seems inappropriate to compare QT/RR loop areas among subjects with different ranges of RR variation in response to a stress protocol. To overcome this problem, some studies have used a fixed range of RR variation for the assessment of the loop area, e.g. from minimum RR with a range of 150 ms^{5, 23}. Other studies have divided the measured loop area by the total magnitude of RR variation (ΔRR_{total} in fig. 2D), resulting in an index of QT-hys equivalent to the mean ΔQT over the observed RR range^{14, 15}.

A limitation of these methods is that their QT-hys estimate may be influenced by the steepness of the QT/RR curve. At similar QT time lag and RR range, the steeper the QT/RR curve, the larger the loop area. A solution to this problem is to divide the loop area by the total rectangular area ($\Delta QT_{total} \cdot \Delta RR_{total}$). This approach proposed by Lauer *et al.*¹⁴ may help reduce the confounding effect of subject-specific QT/RR dependency. In the mathematical model (figure 2D, H_{Sarma}) with linear QT/RR dependency, the normalization suppresses this effect. In the presence of QT/RR curvature¹⁰ revealed by stress testing, however, the normalization would be approximate and residual dependency of QT-hys on QT/RR curve may remain. In any case, as with the first

approach, the dependency in the extrinsic variable τ_{RR} remains (figure 2). One can presume that τ_{RR} during provocative testing is mostly controlled by the stress protocol, for instance by the steepness of exercise intensity variation and duration of exercise stages. However, it has been demonstrated that individual heart rate kinetics to a given stress level are variable among humans²⁴. It remains to be elucidated if such variability is sufficient to undermine QT-hys estimates using the aforementioned methods during a fixed stress protocol.

Category III: Estimation of the optimum RR memory in the QT/RR relationship

The most recent and largest category of QT-hys quantifiers involves model-based estimation of memory parameters that describe the time lag between RR and QT changes. The QT interval is expressed as a function (QT/RR parametric curve) of the effective RR interval written as a linear combination (transfer function) of the history of RR intervals. The weight associated with each past RR interval depends on its time lag (figure 2B). From the lag-dependence of these weights, an intrinsic measure of QT-hys can be derived, typically the time scale of decay (figure 2B)^{9, 13} or the time to reach 90% of the cumulative weights^{13, 25}. The weights can be a function of either continuous time (as in our mathematical model) or discrete time (number of beats). Whereas it has been shown that the continuous time approach led to slightly more reliable estimations of the rate-corrected QT interval⁹, solid evidence on a preferable method is still missing.

Most models are based on a limited number of parameters that are identified by minimizing the mean square prediction error of QT intervals from the RR time series. The QT/RR dependency parameters and the RR memory parameters are simultaneously optimized. The parametric models of QT/RR dependency were thoroughly studied²⁶. RR memory models with one parameter are typically exponentially decaying weights as in our mathematical model (figure 2B). Such model was shown to have a better data fit than linearly decaying weights¹³. Two-parameter models differentiate immediate QT response and long-term memory^{25, 27}. This is conceptually similar to the Cabasson model²⁸ which approximates the fast component of QT response to correspond to the immediate response of APD described by S1-S2 restitution curves, and adds an element of memory to explain slower QT changes. Indeed, the S1-S2 and dynamic restitution protocols are thought to respectively describe the fast and steady-state response of APD to rate change²⁹. Models including more than two parameters have been proposed. Notably, in addition to the exponential model, Pueyo *et al.*³⁰ reported a model in which every RR interval in a 5 min window preceding a QT interval is given an independent weight, without assumption of a fixed pattern of RR influence decay. Other memory models have included the history of past QT intervals³¹, the short-term trend of RR variation³² or the history of ECG derived respiration³³. There are however some concerns about the robustness and reproducibility of estimating more than one memory parameter.

A significant advantage of model-based QT-hys quantifiers over other methods is that, along with the estimation of the lag of QT accommodation to RR change, they provide separate

descriptors of the QT/RR steady-state dependency. In theory, and as illustrated in our simplified model, QT-hys quantifiers of other categories could even be extracted from the dynamic QT/RR model under certain assumptions. Another advantage is that they only require a sufficiently broad range of RR intervals regardless of the protocol design. In particular, the method is applicable to recordings at rest. The model may however be application-dependent, *i.e.* under different recording conditions (rest, tilt test, exercise), different models may be needed to provide optimum QT prediction.

It is generally assumed that RR memory is time-invariant, *i.e.* that it is fixed for a given individual, independent of the cause and pattern of heart rate change. This may be reasonable in near-resting conditions. Repeated QT-hys assessment from separate long ECG recordings in the same subjects indicated that QT-hys (derived from a one parameter model of RR memory) was stable in individuals and variable between subjects⁹. To our knowledge, this study was the only investigation of the repeatability of QT-hys measurement. The stability of other QT-hys quantifiers (category I-II and category III quantifiers derived from other models) remains to be demonstrated, as well as the stability of QT-hys estimation from short ECG recordings or in the presence of wide and sudden RR variations. Adaptive parameter estimation³⁴ may enable tracking the evolution of memory parameters, but the developments are still at the proof-of-concept stage.

Other methods

Three documented approaches to QT-hys evaluation did not fit under our categories. Cammarota & Curione³⁵ investigated the time delay between the occurrence of the minimum RR interval and the minimum RT interval during a graded maximal exercise test and subsequent recovery. The estimated RR-RT lag in healthy subjects was approximately 19 s or 50 beats. In our mathematical model (figure 2), in the case where the RR interval time series features a peak with exponential decay (time constant: τ_{RR}) on both sides, the RR-RT lag is calculated to be $\tau_{RR} \cdot \tau_m / (\tau_m - \tau_{RR}) \cdot \log((\tau_m + \tau_{RR})/2\tau_{RR})$. If the time constant of RR variation is $\tau_{RR} = 12$ s, a RR-RT lag of 19 s is obtained provided that the memory time constant $\tau_m = 80$ s, which seems reasonable, but illustrates the difficulty to interpret this measure as a QT-hys index.

Two other studies suggested methods closely related to the Δ QT between exercise and recovery. Toivonen *et al.*³⁶ measured QT intervals during the relatively small rate increase observed in the first 30 s following awakening of subjects on alarm call, and compared them to QT intervals measured at similar heart rates during stable conditions. Kannankeril *et al.*³⁷ compared QT intervals measured during the third minute of each stage of a graded exercise test to QT intervals measured at similar heart rate during the first minute of the same stage, therefore investigating QT-hys within an exercise stage. The two latter methods are inherently restricted to describe hysteresis during relatively short and small RR variations, which may decrease their signal to noise ratio (Δ QT to QT natural variability ratio). While both methods

successfully detected the presence of hysteresis, they seem unlikely to be able to differentiate the extent of hysteresis between subjects.

Perspectives

As mentioned above, it remains to be clarified if individual QT-hys can be assumed as time-invariant. It has been advocated that QT-hys may differ between RR increase and decrease^{19, 38} or according to the method of RR variation²⁵, and that the extent of QT-hys may be positively correlated with the rate of RR change³⁴. The influence of such variables on QT-hys estimates remains to be examined in order to determine if QT-hys measurement can be robust to variations of measurement conditions and between-subject variation of RR response to provocative testing.

In fact, the very mechanisms underlying QT-hys are yet to be elucidated. Monophasic APD in the human ventricular muscle have been shown to require up to several minutes to adapt to a sudden change in pacing rate⁷, which suggests that QT-hys is mostly governed by the intrinsic electrophysiological properties of ventricular cells. This is consistent with a report of computer simulations suggesting that QT-hys is driven by intracellular sodium concentration and Na⁺/K⁺ pump dynamics³⁹. However, other studies have suggested that QT-hys may be related to cardiac autonomic modulation^{10, 23}. As mentioned in a recent review article⁴⁰, it is plausible that QT-hys is in fact driven by both electrophysiological properties of heart cells and cardiac autonomic modulation. More insights into these mechanisms will be needed in order to determine the significance of QT-hys.

It is conceivable that QT-hys quantifiers may eventually be used as clinical biomarkers of cardiac diseases. Among reviewed studies, the most promising results in this respect were obtained in certain variants of the long QT syndrome⁴¹⁻⁴⁷, in coronary artery disease^{14, 15} and in relation to arrhythmic risk^{13, 48}. However, given the lack of consensus between studies and the heterogeneity of their methods, further studies are warranted so as to establish the clinical relevance of QT-hys assessment. In particular, future studies of QT-hys as a clinical biomarker must differentiate QT-hys from steady-state QT/RR dependency. Additionally, the question to be answered for a particular clinical condition may be better addressed by one mathematical model whereas another model may lead to a better estimate to predict an outcome in a different clinical condition.

Conclusion

There is no consensus on an optimal method of QT/RR hysteresis quantification in the literature. Our critical review advocates for the use of model-based estimation of memory (category III quantifiers). Such method appears to be the most versatile approach to QT-hys assessment,

since it allows separate quantification of QT/RR dependency and QT-hys, and can be applied to a wider range of experimental settings. QT-hys models with one memory parameter (exponential weights) are recommended since they have been thoroughly validated. Nevertheless, a rigorous application-specific comparison of all methods would be desirable.

Figure 1. Flow chart of searching and filtering of articles

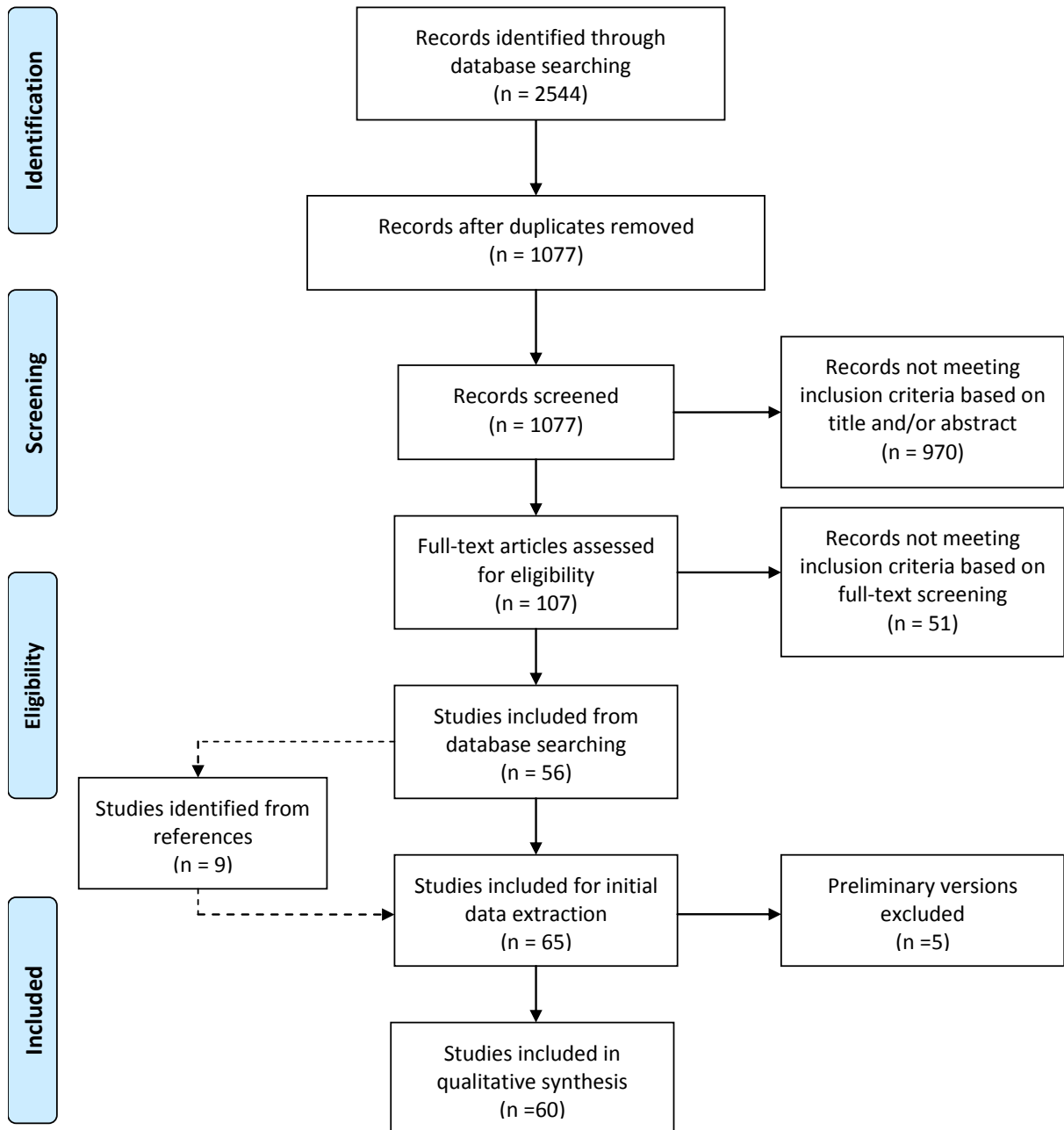
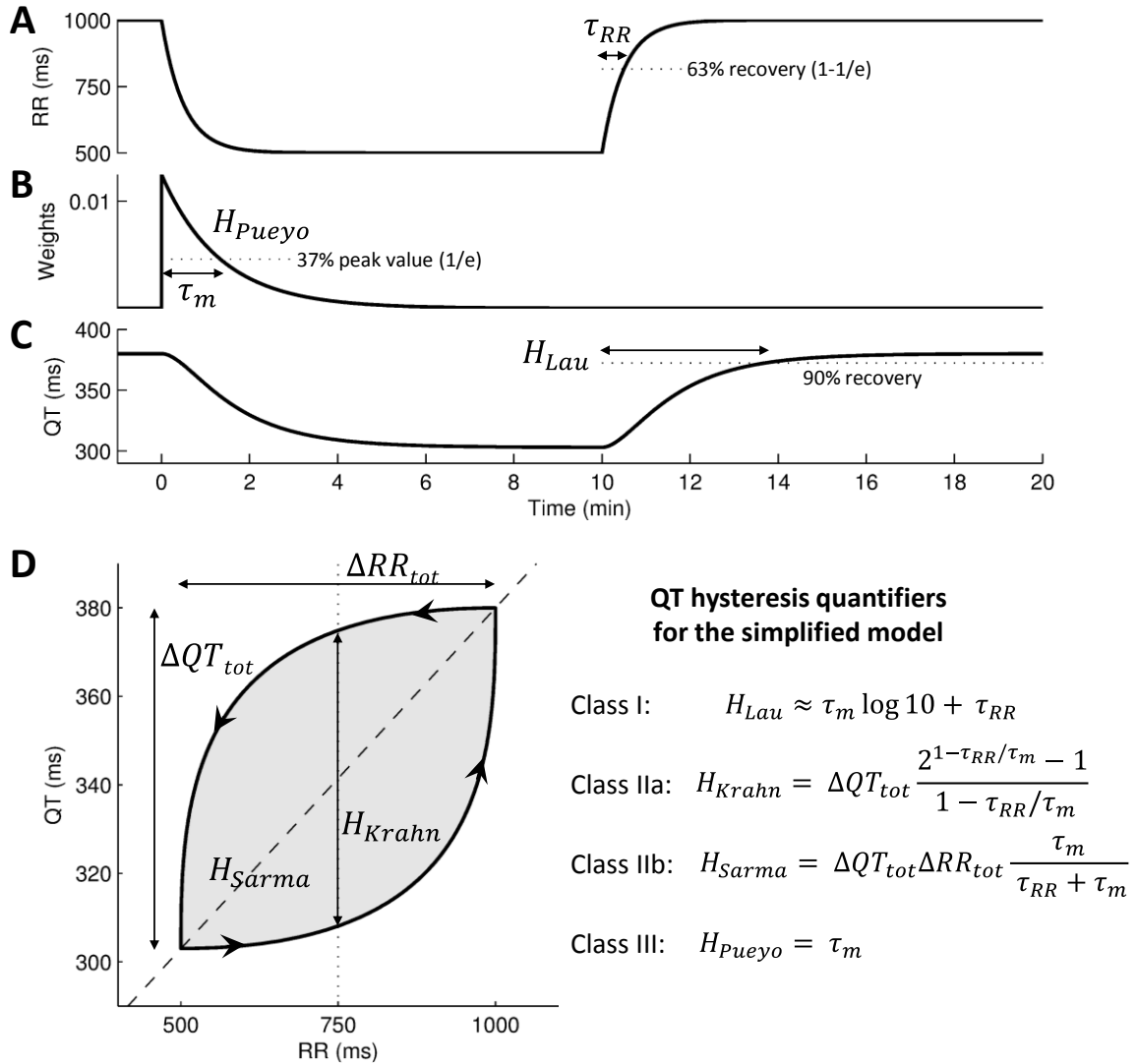


Figure 2. A simple mathematical model of QT/RR hysteresis



(A) The RR interval time course follows two exponential curves with time constant τ_{RR} corresponding to exercise and recovery. (B) The effective RR interval is a linear combination of preceding RR intervals with exponentially decaying weights with time constant τ_m . (C) The QT interval is computed as a linear function of the effective RR (Sagie *et al.* QT/RR relation). (D) Resulting QT/RR loop. The arrows indicate time evolution. The dashed line is the static QT/RR curve. Analytical formulas for the main QT-hys quantifiers in the context of this simple model are shown on the right hand side. Calculation details are available upon request to the corresponding author.

TABLE 1. Category I quantifiers: Direct measurement of QT time course of adaptation

First author, year	Method of RR variation	Description of QT-hys indexes	Range of QT-hys values
Attwell, 1981 [4]	Right atrial pacing	Time to QT steady-state after cessation of pacing at 180 bpm	~3 min
Seed, 1987 [49]	Right atrial or right ventricular pacing (n=4)	Time to QpTp steady-state after rate change	>3 min
Lau, 1988 [19]	Right ventricular pacing (n=7)	1) Time for completing 25, 50, 75 and 90% of QT adaptation after rate change 2) Time constant of the exponential fit of %QT adaptation vs time after rate change	1) 130-200 s (90% adaptation) 2) 50-60 s
Vainer, 1994 [50]	Recovery from 1 min of rapid knee bending (n=10) Atrial pacing (n=3)	1) Time to maximal QT interval in the 5 min window following exercise 2) Time to QT steady-state after pacing rate change	1) 192 ± 50 s 2) 132 ± 40 s
Grom, 2005 [51]	Selected Holter segments surrounding episodes of AFib (n=32) Atrial pacing (n=20)	Time to restoration of baseline QTc after AFib conversion or rate change	1-5 min
Seethala, 2011 [20]	Atrial pacing before and during dobutamine infusion (n=10)	1) Time to QT steady-state after rate change (based on linear fit of QT vs time), excluding the immediate response 2) Time constant of the exponential fit of QT adaptation vs time after rate change, excluding the immediate response	1) <300 s 2) 30-60 s

AFib: atrial fibrillation, QpTp: interval from peak of Q wave to peak of T wave, QTc: QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula

TABLE 2. Category IIa quantifiers: Difference between QT intervals observed at similar heart rates during RR shortening vs lengthening

First author, year	Method of RR variation	Description of QT-hys indexes	Range of QT-hys values
Krahn, 1997 [45] applied in: [47]	Modified Bruce treadmill test (n=63, including 14 LQTS patients)	1) Difference between RpTp at 1, 2 and 4 min of recovery from peak exercise and RpTp at similar heart rate (within 10 bpm) during gradual exercise. Also reported as percentage of baseline RpTp 2) Same as above, but correcting RpTp for heart rate (Bazett's formula)	1 min into recovery: 1) 43 ±28 ms (LQTS) 11 ±11 ms (controls) 2) 58 ±31 ms (LQTS) 18 ±15 ms (controls)
Swan, 1998 [52] applied in: [53]	Graded cycle ergometer test (n=38)	Tests within group differences of QT, QTp and TpTe at pre-determined heart rates during exercise and recovery	Significant QT and QTp hysteresis
Krahn, 2002 [46]	Modified Bruce treadmill test (14 LQTS patients and 10 controls)	Difference between QTp measured at 30 s, 1, 2, 3, 4 and 5 min into recovery from peak exercise and QTp at identical heart rate during gradual exercise	1 min into recovery: 46 ±19 ms (LQTS off beta-blockers) 25 ±35 ms (LQTS on beta-blockers) 19 ±11 ms (controls)
Chauhan, 2002 [54]	Graded cycle ergometer test (n=20)	Difference between exercise and recovery QTp/heart rate curves (quadratic fitting) computed for heart rates observed at 1 and 2 min into recovery from peak exercise	1 min into recovery: 20 ±20 ms
Lewis, 2006 [55]	Graded cycle ergometer test (n=12)	Difference between QTp averaged in 10 consecutive windows of 1 min following peak exercise and QTp at corresponding RR interval during exercise	Maximal QT-hys among the 10 windows: 10-30 ms
Gao, 2007 [43]	Modified Bruce treadmill test (17 LQTS patients, 16 with uncertain LQTS, 18 controls)	Difference between QT measured at 1, 2, 4 and 6 min into recovery from peak exercise and QT at identical heart rate during gradual exercise	1 min into recovery: 45 ±11 ms (LQTS) 23 ±9 ms (uncertain LQTS) 19 ±10 ms (controls)
Chattha, 2010 [41]	Burst exercise and graded cycle ergometer test (25 LQT1 patients, 25 LQT2 and 25 controls)	Difference between QT measured at 100 bpm during exercise and QT at same heart rate during recovery	10 ±9 ms (LQT1) 34 ±7 ms (LQT2) 9 ±4 ms (controls)
Padfield, 2016 [56]	Graded cycle ergometer test (n=106)	Difference between QTc measured at 100 bpm during exercise and at similar heart rate during recovery	No evidence of significant QT-hys

LQTS: long QT syndrome, LQT1/LQT2: long QT syndrome of type 1 /type 2, QTc: QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula, QTp: interval from Q onset to peak of T wave, RpTp: interval from peak of R wave to peak of T wave, TpTe: interval from peak to end of T wave

TABLE 3. Category IIb quantifiers: Area between QT/RR curves observed during RR shortening vs lengthening

First author, year	Method of RR variation	Description of QT-hys indexes	Range of QT-hys values
Sarma , 1987 [5]	Bruce treadmill test (n=14)	QT/RR and QTp/RR loop areas measured between minimum RR and minimum RR + 150 ms	3709 ±1676 ms ² (QT) 3642 ±1176 ms ² (QTp)
Yamada, 1993 [57]	Head-up tilt test (n=14)	QT/RR loop area measured between points of intersection	7190 ±4930 ms ²
Ng, 1998 [58]	Bruce treadmill test (n=42)	QT/RR loop area (unspecified method)	Significant QT-hys
Chauhan, 2004 [42]	Burst exercise and graded cycle ergometer test (n=21 LQTS patients on and 5 off beta-blockers, 20 controls)	QTp/RR loop area measured between points of intersection or for comparable RR	9371 ±7859 ms ² (LQTS on beta-blockers) 8921 ±9074 ms ² (LQTS off beta-blockers) 3176 ±2994 ms ² (controls)
Lauer, 2006 [14]	Cornell treadmill test (n=260)	QT/RR loop area measured between minimum RR and RR plateau at the end of recovery minus 10%, normalized for exercise performance and the extent of exercise-induced QT/RR total variation	253-375 (no unit)
Pelchovitz, 2012 [23]	Graded submaximal cycle ergometer test (16 type-2 diabetes, 71 CAD with preserved LVEF, 17 with depressed LVEF, 20 controls)	1) QT/RR loop area measured between minimum RR and minimum RR +100 ms 2) Distance between exercise and recovery QT/RR curves (linear fit), measured at minimum RR +50 ms	1) 460 ±841 ms ² (type-2 diabetes) 675 ±806 ms ² (CAD) 689 ±626 ms ² (controls) 2) 4.6 ±8.3 ms (type-2 diabetes) 6.6 ±8.6 ms (CAD, LVEF+) 7.9 ±5.6 ms (CAD, LVEF-) 6.8 ±6.5 ms (controls)
Zhang, 2014 [15]	Modified Bruce treadmill test (61 patients with negative and 77 with positive angiography)	1) QT/RR loop area measured between minimum RR +10% of total RR variation and minimum RR +90% of total RR variation 2) Loop area divided by RR variation range	1) 2357 ± 1335 ms ² (angio-) 7656 ± 3236 ms ² (angio+) 2) 8 ± 6 ms (angio-) 24 ± 13 ms (angio+)

CAD: coronary artery disease, LVEF: left ventricular ejection fraction, LQTS: long QT syndrome, QTp: interval from Q onset to the T peak of T wave

TABLE 4. Category III quantifiers: Optimum RR memory in QT/RR dynamic modeling

First author, year	Method of RR variation	Description of QT/RR model	QT-hys quantifiers derived from the model	Range of QT-hys values
Raeder, 1995 [59]	Controlled irregular breathing (n=14)	RT is a linear combination of the history of RR	Duration of RT impulse response to RR change as observed on the cross-correlogram between RR and RT	2.9 – 4.7 s (supine) 1.3 – 1.6 s (standing) 4.8 – 8.1 s (standing with betablockade)
El Dajani, 2003 [60]	Selected segments of 24-h Holter (n=6)	QT is predicted from the M preceding RR intervals using an artificial neural network	Optimal time-delay in the model	4 min (estimated in one patient)
Pueyo, 2003 & 2004 [13, 30] applied in : [11, 61-70]	24-h Holter (462 MI survivors with depressed LVEF on amiodarone treatment and 404 on placebo)	QT/RR dependency: Best individual fit among 10 a priori selected regression models (2 parameters) RR memory: 2 models 1) N-parameter model where N is the number of beats in preceding 5 min window 2) 1 parameter (exponential)	1) Duration of preceding RR sequence covering 90% of the cumulative sum of weights (derived from the N-parameter model) 2) Time constant of the exponential fit of the above-mentioned cumulative sum of weights 3) Equivalent to 1, computed only for ECG segments containing abrupt rate changes 4) Equivalent to 3, expressed in beat counts	1) 146 ±37 s (amiodarone) 136 ±32 s (placebo) 2) 46 ±8 beats (amiodarone) 49 ±8 beats (placebo) 3) 144 ±39 s (amiodarone) 134 ±32 s (placebo) 4) 150 ±39 beats (amiodarone) 158 ±37 beats (placebo)
Halamek, 2007 [25] applied in: [38, 44, 71, 72]	Supine rest / tilt test / constant load cycling (n=19)	QT/RR dependency: linear RR memory: 2 parameters describing the fast and slow components of QT response	Number of beats to reach 90% of QT variation following RR change	86 ±28 beats (supine rest) 91 ±31 beats (tilt test, breathing at 0,1 Hz) 78 ±20 beats (tilt test, breathing at 0,33 Hz) 142 ±35 beats (cycling) 104 ±40 beats (combined measurements)
Pueyo, 2008 [34]	Controlled postural manoeuvring (n=33)	QT/RR dependency: polynomial RR memory: adaptive estimation of the transfer function describing hysteresis	Equivalent to 1 in [13, 30] (described above), computable at each instant of the recording, and expressed in beat counts	Time varying (approximate range: 30 to 100 beats)
Trost, 2008 [48]	24-hour Holter (6 patients with documented TdP, 36 controls)	QT/RR dependency : 2 parameters describing the static relation between 1/QT and 1/RR RR memory : Autoregressive moving-average transfer function	Number of beats to reach 99,5% of QT variation following RR change	415 ±21 beats (controls) 1001 ±41 beats (patients with TdP)

Malik, 2008 [9] applied in: [10, 12, 26, 73-77]	Daytime ECG ≥ 13 h (n=40)	QT/RR dependency: Best individual fit among 10 a priori selected regression models (2 parameters) RR memory: 1 parameter (exponential model). The weights of the RR intervals are separately plotted against continuous time (time-based approach) and discrete time (interval-based approach).	1) Adapted from 2 in [13] (described above), expressed as a decay rate instead of a time constant, using the interval-based approach. 2) Same as above, using the time-based approach.	1) 4.7 ± 0.6 2) 5.0 ± 0.7
Hadley, 2011 [32]	Treadmill test: (n=1959 for model development, n=5 for validation)	QT/RR dependency: quadratic fit RR memory: 3 parameters. The effective RR (exponential model) is determined from the predicted RR which accounts for both long-term RR history and local trend	Number of beats to reach 50% of QT variation following RR change	From near 0 to over 100 beats
Jacquemet, 2011 [27]	Tilt test (n=12) Atrial pacing (n=1)	QT/RR dependency: Best individual fit among 8 a priori selected regression models (3 parameters) RR memory: 2 parameters describing the fast and slow components of QT response	Number of beats to reach 90% of QT variation following RR change	100 ± 20 beats (pacing) $43 - 117$ beats (tilt test)
Chen, 2012 [31]	10-min ECG segments recorded before VT onset (n=15)	QT is predicted from both preceding QT and RR intervals. 2M-parameter model where M is the extent of QT and RR history	Extent of activation history (in beat counts) to include in the model to reach a mean square error $< 5 \text{ ms}^2$ in QT prediction.	38 ± 9 beats immediately before VT 32 ± 8 beats 1 hour before VT

LVEF: left ventricle ejection fraction, MI: myocardial infarction, TdP: torsades de pointes, VT: ventricular tachycardia

REFERENCES

1. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;353-370.
2. Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:489-506.
3. Malik M, Farbom P, Batchvarov V, et al. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220-228.
4. Attwell D, Cohen I, and Eisner DA. The effects of heart-rate on the action-potential of guinea-pig and human ventricular muscle. *J Physiol-London* 1981;313:439-461.
5. Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR, et al. Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *PACE* 1987;10:485-491.
6. Carmeliet E. Effect of rhythm on the duration of the ventricular action potential. *Arch Int Physiol Biochim* 1955;63:222-232.
7. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, et al. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo: Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest* 1988;82:972-979.
8. Razak E, Buncova M, Shusterman V, et al. Slow QT interval adaptation to heart rate changes in normal ambulatory subjects. *Ann Noninvas Electro* 2011;16:148-155.
9. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, et al. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol-Heart C* 2008;295:H2356-H2363.
10. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, et al. QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *Am J Physiol-Heart C* 2013;305:H1798-H1806.
11. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, et al. Correction for QT/RR hysteresis in the assessment of drug-induced QTc changes: Cardiac safety of gadobutrol. *Ann Noninvas Electro* 2009;14:242-250.
12. Malik M, Johannesen L, Hnatkova K, et al. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf* 2016;39:577-588.
13. Pueyo E, Smetana P, Caminal P, et al. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1511-1520.
14. Lauer MS, Pothier CE, Chernyak YB, et al. Exercise-induced QT/RR-interval hysteresis as a predictor of myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 2006;39:315-323.
15. Zhang Y, Bao M, Dai M, et al. QT hysteresis index improves the power of treadmill exercise test in the screening of coronary artery disease. *Circ J* 2014;78:2942-2949.
16. Malik M. QT/RR hysteresis. *J Electrocardiol* 2014;47:236-239.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
18. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797-801.
19. Lau CP, Freedman AR, Fleming S, et al. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 1988;22:67-72.
20. Seethala S, Shusterman V, Saba S, et al. Effect of beta-adrenergic stimulation on QT interval accommodation. *Heart Rhythm* 2011;8:263-270.

21. Rickards AF, Norman J. Relation between QT interval and heart rate: New design of physiologically adaptive cardiac pacemaker. *Br Heart J* 1981;45:56-61.
22. Arnold L, Page J, Attwell D, et al. The dependence on heart-rate of the human ventricular action-potential duration. *Cardiovasc Res* 1982;16:547-551.
23. Pelchovitz DJ, Ng J, Chicos AB, et al. QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *Am J Physiol-Heart C* 2012;302:H2567-H2573.
24. Hettinga FJ, Monden PG, van Meeteren NL, et al. Cardiac acceleration at the onset of exercise: A potential parameter for monitoring progress during physical training in sports and rehabilitation. *Sports Med* 2014;44:591-602.
25. Halamek J, Jurak P, Villa M, et al. Dynamic coupling between heart rate and ventricular repolarisation. *Biomed Tech (Berl)* 2007;52:255-263.
26. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, et al. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J Electrocardiol* 2012;45:571-581.
27. Jacquemet V, Dube B, Knight R, et al. Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 2011;32:619-635.
28. Cabasson A, Meste O, and Vesin JM. Estimation and modeling of QT-interval adaptation to heart rate changes. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:956-965.
29. Kalb SS, Dobrovolny HM, Tolkacheva EG, et al. The restitution portrait: a new method for investigating rate-dependent restitution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:698-709.
30. Pueyo E, Smetana P, Laguna P, et al. Estimation of the QT/RR hysteresis lag. *J Electrocardiol* 2003;36:187-190.
31. Chen XZ, Trayanova NA. A novel methodology for assessing the bounded-input bounded-output instability in QT interval dynamics: Application to clinical ECG with ventricular tachycardia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:2111-2117.
32. Hadley DM, Froelicher VF, and Wang PJ. A novel method for patient-specific QTc: Modeling QT-RR hysteresis. *Ann Noninvas Electro* 2011;16:3-12.
33. Imam MH, Karmakar CK, Jelinek HF, et al. Detecting subclinical diabetic cardiac autonomic neuropathy by analyzing ventricular repolarization dynamics. *IEEE J Biomed Health Inform* 2016;20:64-72.
34. Pueyo E, Malik M, and Laguna P. A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomed Signal Process Control* 2008;3:29-43.
35. Cammarota C, Curione M. Time delay between RR and RT heart beat intervals assessed by trend extraction of exercise test data. *Fluct Noise Lett* 2012;11:1-18.
36. Toivonen L, Helenius K, and Viitasalo M. Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:774-779.
37. Kannankeril PJ, Harris PA, Norris KJ, et al. Rate-independent QT shortening during exercise in healthy subjects: Terminal repolarization does not shorten with exercise. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1284-1288.
38. Halamek J, Jurak P, Villa M, et al. Dynamic QT/RR coupling in patients with pacemakers. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007:919-922.
39. Pueyo E, Husti Z, Hornyik T, et al. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *Am J Physiol-Heart C* 2010;298:H1577-H1587.
40. Swenne CA. Mechanisms of exercise-recovery hysteresis in the ECG: ISCE 2015 paper. *J Electrocardiol* 2015;48:1006-1009.

41. Chattha IS, Sy RW, Yee R, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: A novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm* 2010;7:906-911.
42. Chauhan VS, Krahn AD, Mitoff P, et al. Sudden intense exercise increases QT heart rate slope and T wave complexity in long QT syndrome and normal subjects. *PACE* 2004;27:1415-23.
43. Gao DS, Fang WY, Chiu-Man C, et al. QT hysteresis in long QT syndrome children with exercise testing. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:179-182.
44. Halamek J, Couderc JP, Jurak P, et al. Measure of the QT-RR Dynamic Coupling in Patients with the long QT syndrome. *Ann Noninvas Electro* 2012;17:323-330.
45. Krahn AD, Klein EJ, and Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long QT syndrome? *Circulation* 1997;96:1551-1556.
46. Krahn AD, Yee R, Chauhan V, et al. Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. *Am Heart J* 2002;143:528-534.
47. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, et al. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:120-125.
48. Trost DC. A method for constructing and estimating the RR-memory of the QT-interval and its inclusion in a multivariate biomarker for torsades de pointes risk. *J Biopharm Stat* 2008;18:773-796.
49. Seed WA, Noble MIM, Oldershaw P, et al. Relation of human cardiac action potential duration to the interval between beats: Implications for the validity of rate corrected QT interval (QTc). *Br Heart J* 1987;57:32-37.
50. Vainer J, Vandersteld B, Smeets J, et al. Beat-to-beat behavior of QT interval during conducted supraventricular rhythm in the normal heart. *PACE* 1994;17:1469-1476.
51. Grom A, Faber TS, Brunner M, et al. Delayed adaptation of ventricular repolarization after sudden changes in heart rate due to conversion of atrial fibrillation: A potential risk factor for proarrhythmia? *Europace* 2005;7:113-121.
52. Swan H, Toivonen L, and Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998;19:508-513.
53. Swan H, Viitasalo M, Piippo K, et al. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:823-829.
54. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, et al. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: Dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J* 2002;144:858-864.
55. Lewis MJ, Short AL. Hysteresis of electrocardiographic depolarization-repolarization intervals during dynamic physical exercise and subsequent recovery. *Physiol Meas* 2006;27:191-201.
56. Padfield GJ, Escudero CA, DeSouza AM, et al. Characterization of myocardial repolarization reserve in adolescent females with anorexia nervosa. *Circulation* 2016;133:557-565.
57. Yamada A, Hayano J, Horie K, et al. Regulation of QT interval during postural transitory changes in heart rate in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993;71:996-998.
58. Ng F, Wong S, Mora F, et al. Diagnostic value of QT interval hysteresis loop in coronary artery disease. *Comput Cardiol* 1998;25:417-420.

59. Raeder EA, Albrecht P, Perrott M, et al. Kinetics of cycle length dependence of ventricular repolarization: Effect of autonomic blockade. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:163-169.
60. Dajani RE, Miquel M, Maison-Blanche P, et al. Time series prediction using parametric models and multilayer perceptrons: Case study on heart signals. *Proc IEEE Int Conf Acoust Speech Signal Process* 2003;2:II-773-776.
61. Smetana P, Pueyo E, Hnatkova K, et al. Individual patterns of dynamic QT/RR relationship in survivors of acute myocardial infarction and their relationship to antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1147-1154.
62. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, et al. Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little daytime variability. *Heart Rhythm* 2008;5:1424-1431.
63. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, et al. Electrocardiographic QTc changes due to moxifloxacin infusion. *J Clin Pharmacol* 2009;49:674-683.
64. Baumert M, Lambert GW, Dawood T, et al. QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am J Physiol-Heart C* 2008;295:H962-H968.
65. Baumert M, Seeck A, Faber R, et al. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens Res* 2010;33:555-560.
66. Mincholé A, Pueyo E, Rodríguez JF, et al. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011;58:1172-1182.
67. Mincholé A, Zacur E, Pueyo E, et al. Modeling and quantification of repolarization feature dependency on heart rate. *Methods Inf Med* 2014;53:324-328.
68. Mincholé A, Bueno-Orovio A, Laguna P, et al. ECG-based estimation of dispersion of APD restitution as a tool to stratify sotalolol-induced arrhythmic risk. *J Electrocardiol* 2015;48:867-873.
69. Ramirez J, Mincholé A, Laguna P, et al. Characterization of cardiac repolarization response to heart rate changes provoked by a tilt test. *Comput Cardiol* 2012;39:673-676.
70. Bolea J, Almeida R, Pueyo E, et al. Ventricular repolarization adaptation to abrupt changes in heart rate after microgravity simulation by 5-day head-down bed rest. *Life in Space for Life on Earth Conf Proc* 2013;SP-706.
71. Halamek J, Jurak P, Bunch TJ, et al. Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:23-32.
72. Halamek J, Jurak P, Vondra V, et al. Excitation Specificity of Repolarization Parameters. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011:961-964.
73. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:696-706.
74. Hnatkova K, Tomah O, Sisakova M, et al. Dynamic properties of selected repolarization descriptors. *J Electrocardiol* 2010;43:588-594.
75. Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, et al. QTc changes after meal intake: Sex differences and correlates. *J Electrocardiol* 2014;47:856-862.
76. Jacquemet V, Gonzalez RC, Sturmer M, et al. QT interval measurement and correction in patients with atrial flutter: a pilot study. *J Electrocardiol* 2014;47:228-235.

77. Ramirez J, Laguna P, de Luna AB, et al. QT/RR and T-peak-to-end/RR curvatures and slopes in chronic heart failure: Relation to sudden cardiac death. *J Electrocardiol* 2014;47:842-848.

CHAPITRE 9 : TROISIÈME ARTICLE

Clinical Applications of QT/RR Hysteresis Assessment: A Systematic Review

Article publié :

Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2018, 23(1)

DOI: [10.1111/anec.12514](https://doi.org/10.1111/anec.12514)

Clinical Applications of QT/RR Hysteresis Assessment: A Systematic Review

Hugo Gravel, MSc*, Vincent Jacquemet, PhD†, Nagib Dahdah, MD‡, Daniel Curnier, PhD*

*Department of Kinesiology, University of Montreal, Canada

†Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada

‡ Division of Pediatric Cardiology and CHU Ste-Justine Research Center, CHU Ste-Justine, Canada

Running title:

Clinical Applications of QT/RR hysteresis

Address for correspondence:

Hugo Gravel, Department of Kinesiology, University of Montreal, 2100 Édouard-Montpetit, Office 8202, Montréal (Québec), H3T 1J4, e-mail: hugo.gravel@umontreal.ca

Financial support: Hugo Gravel is supported by the *Fonds de Recherche du Québec-Santé* (FRQS grant 30369)

Clinical Applications of QT/RR Hysteresis Assessment: A Systematic Review

Background: QT/RR hysteresis (QT-hys) is an index of the time accommodation of ventricular repolarization to heart rate changes. This report comprehensively reviews studies addressing QT-hys as a biomarker of medical conditions.

Methods: This is a secondary analysis of data from a recent systematic review pertaining to methods of assessment of QT-hys. Articles included in the former review were filtered in order to select original articles investigating the association of QT-hys with medical conditions in humans.

Results: Twenty-four articles fulfilled our inclusion criteria. Given the heterogeneity of the methods and investigated conditions, no pooled analysis of data could be implemented. QT-hys was mostly studied as a risk marker of severe arrhythmias, as a predictor of the long QT syndrome (LQTS) phenotypes and genotypes and as a marker of exercise-induced ischemia. Sex differences of QT-hys were also the object of several studies. An increased QT-hys appears to be implicated in arrhythmogenesis, although the evidence in this regard relies on few human studies. An augmented QT-hys was reported in the LQTS, predominantly in the LQT2 genotype, but conflicting results were obtained between studies using different methods of assessment. In addition, QT-hys appears to be a useful marker of stress-induced myocardial ischemia in patients suspected of coronary artery disease.

Conclusion: QT-hys evaluation has potential clinical utility in at least some clinical conditions. Further studies of the clinical validity of QT-hys assessment are warranted, particularly condition specific studies based on QT-hys evaluation methods that provide separate estimates of QT-hys and QT/RR dependency.

Identifying patients at risk of arrhythmic events that could lead to sudden cardiac death is a persistent challenge in clinical practice. Multiple studies have addressed repolarization descriptors measured from the surface electrocardiogram (ECG) as potential biomarkers of arrhythmic risk^{1, 2}. Among those, one seemingly promising repolarization descriptor is the time of accommodation of the QT interval to heart rate changes, referred to as QT/RR hysteresis or hysteresis lag (QT-hys)³⁻⁷.

The most obvious manifestation of QT-hys is the differential response of the QT interval during sequential heart rate acceleration and deceleration, during exercise and recovery for example. The QT/RR relationship during such events, is not the same during acceleration compared to deceleration, which creates a “hysteresis loop” in the graphic representation (figure 1)³. Such loop is most likely explained by the time lag of QT adaptation to sudden changes of heart rate. The QT interval adaptation following a sustained change of pacing rate, for instance, requires around 3 minutes to reach its steady-state in humans^{4, 8, 9}. This well-documented phenomenon is reproducible both on the surface ECG and at the cellular level. The lag of adaptation of action potential duration to sustained changes of pacing rate was observed several decades ago in animal studies¹⁰, and properly described in the intact human heart¹¹. Several methods exist for the quantification of individual profiles of QT-hys with no clear consensus on the method to use for clinical purposes. We therefore studied the various publications on the subject and summarized them in a recent systematic review aiming to display the reported methodologies and their associated pitfalls and technical hurdles¹². In short, the dynamic QT/RR relationship could be divided in two distinct processes: the QT/RR dependency, *i.e.* how much the steady-state QT interval varies through the range of physiological RR intervals, and the QT/RR hysteresis, *i.e.* how fast the QT interval attains its steady-state following a sustained variation of RR interval. While studies of the QT/RR relationship have often confounded these two processes, recent studies suggest that QT/RR dependency and QT-hys are uncorrelated and likely represent distinct physiological mechanisms^{7, 13}. This very principle is essential to understand the strengths and limitations of QT-hys assessment methods and their applicability to various clinical settings.

So far, a large portion of studies addressing QT-hys assessment were designed with the sole aim of improving the reliability of the rate-corrected QT interval (QTc) measurement. However, some studies have proposed that individual QT-hys may be used as a biomarker of specific medical conditions, independent of QTc. The aim of the current review is to comprehensively identify and summarize these reported clinical applications of QT-hys measurement.

METHODS

This is a secondary analysis of data from our recently published systematic review pertaining to mathematical methods assessing QT-hys¹². The detailed search methodology and results are specified in the original paper. In brief, databases were searched for articles written in English or

French from inception to September 23rd 2016, using search keywords and inclusion criteria designed to comprehensively identify original articles reporting a method of quantification of QT-hys in humans. The original review identified 60 articles which were filtered in the current review by applying the following criteria in order to select only articles reporting clinical applications of QT-hys assessment:

- 1) The article reports QT-hys measured among subjects with different levels of an independent variable
- 2) The article reports statistical testing of QT-hys differences between study groups or its correlation with independent variables

The following data were extracted from the selected articles: description and size of study groups, cause of RR variation during ECG acquisition, method of QT-hys measurement, descriptive statistics of QT-hys quantifiers and results of statistical testing. Reported methods of QT-hys measurements were grouped under 3 categories which are briefly described here and illustrated in figures 1 and 2. A thorough description of categories was published in our former review¹² :

Δ QT (figure 1): Estimates the difference (in ms) between QT intervals measured at a predetermined RR observed both during rate acceleration and deceleration, typically during exercise and recovery.

Loop area (figure 1): Estimates the area (in ms²) between QT/RR curves fitted separately for rate acceleration and deceleration, typically during exercise and recovery.

Optimal RR memory (figure 2): Practically, the optimal RR memory is the mathematical equivalent of the duration of QT adaptation to a sustained step change of heart rate. It is independent from the QT/RR dependency. Mathematically, it estimates the lag in the individual QT/RR relationship modelled from recorded beat-to-beat QT and RR time series. In brief, a model is constructed as such as the QT intervals are predicted according to the preceding series of RR intervals. The optimal RR memory (in s or beat counts) represents the extent of previous RR history to include in the mathematical model in order to optimize beat-to-beat QT prediction^{7, 12, 14-16}.

RESULTS

Twenty-four articles fulfilled our inclusion criteria. Among these, 3 studies examined QT-hys in relation to arrhythmic risk or clinical history of severe arrhythmia, 7 investigated QT-hys in the long QT syndrome (LQTS), 5 in coronary artery disease (CAD) or associated risk factors, 5 in relation to sex (or sex and age) in healthy adults, and 4 studied other clinical conditions, namely depression¹⁷, abnormal uterine perfusion in pregnancy¹⁸, anorexia¹⁹ and exposure to simulated

microgravity²⁰. Due to the heterogeneity of reviewed clinical conditions and measurement methods, we did not implement pooled analysis of the extracted data. Instead, articles focusing on similar clinical conditions are reviewed together in the discussion section. Moreover, since the absolute QT-hys values are specific to the calculation methods and vary greatly among reviewed articles, we elected to report the presence and direction of significant QT-hys differences compared to control groups. Therefore, the QT-hys descriptive statistics reported in the original articles are not systematically reproduced in the current review.

DISCUSSION

Ventricular arrhythmia

While an association between the QT-hys phenomenon and the occurrence of ventricular arrhythmia is conceivable, only 3 studies fitting our inclusion criteria addressed QT-hys in direct relation to documented arrhythmia. Pueyo *et al.*¹⁴ examined QT-hys as a predictor of arrhythmic mortality in survivors of acute myocardial infarction (MI). The study was based on a large sample of 866 MI survivors including 44 cases of arrhythmic death during follow-up, recruited for a clinical trial evaluating the efficacy of amiodarone treatment²¹. They presented a thorough analysis of repolarization dynamics, considering four different quantifiers of QT-hys and additional repolarization variables. The QT-hys quantifiers were all estimators of the optimal RR memory extracted from Holter recordings, although different calculation methods were used. In brief, QT-hys was estimated separately using the whole recording and using partial segments where abrupt rate changes were identified. QT-hys was estimated using both a continuous time approach (weights of preceding RR intervals in the QT/RR dynamic model are a function of time) and a discrete time approach (weights of preceding RR intervals are a function of the number of cardiac cycles). QT-hys was compared between victims of arrhythmic death and survivors, separately in the placebo and amiodarone treated groups. While two of the four QT-hys variables did not discriminate victims of ventricular arrhythmia from survivors, two discrete time approach quantifiers were significantly increased in patients who succumbed to arrhythmic death (in essence, the QT interval needed more time to adapt to RR variations in victims). Quantifier λ , an index based on the whole ECG recording, was significantly increased in victims in the placebo group only, and quantifier M_{90} , an index based on ECG segments with abrupt RR change, was significantly increased in victims in the amiodarone group and with only borderline significance in the placebo group.

Using another method of optimal RR memory estimation, Trost²² determined QT-hys from Holter recordings obtained <24h preceding the onset of torsades de pointes in 6 patients, compared to healthy controls. An increased QT-hys was observed with the mean optimal RR memory being approximately twice as long in torsades de pointes patients compared to healthy subjects. This is in accordance with a recent report²³ of QT-hys in 3 patients with documented torsades de pointes to be in the upper range of QT-hys relative to their control group.

Chen & Trayanova measured QT-hys in 15 patients with documented ventricular tachycardia²⁴. QT-hys in the same patients was significantly increased when measured within the 10 minutes preceding ventricular tachycardia compared to 1h before the onset of ventricular tachycardia. However, their study is based on a sophisticated QT-hys index that may not be comparable to other optimal RR memory quantifiers discussed in the present review. This study is rather unique in that it suggests that QT-hys is acutely increased at the very moment of arrhythmia onset. Whereas the results from their analysis may not provide a predictor of the event, they would rather propose an electric mechanism precipitating the event.

Interestingly, an *in silico* study by Pueyo *et al.* addressing the mechanisms of QT-hys²⁵ puts forward a linkage between increased QT-hys and the occurrence of early after-depolarizations. The experiment in simulated human ventricular cardiomyocytes demonstrated that partial inhibition of Na⁺/K⁺ pump current (I_{NaK}) simultaneously increased QT-hys and induced early after-depolarizations on pseudo ECG. Such mechanism would not only explain the increased arrhythmic risk in medical conditions associated with impaired QT-hys, but would implicate that there is an acutely increased arrhythmic risk concurrent with the manifestation of QT-hys. However, the inducibility of early after-depolarizations could not be demonstrated by pharmacologic inhibition of I_{NaK} in isolated canine papillary muscle and the proposed mechanism thus requires further validation. A more recent investigation by the same research team²⁶ expanded this finding, suggesting that spatial heterogeneity of the duration of action potential duration adaptation to rate changes was implicated in arrhythmogenesis.

Taken altogether, this evidence suggests that increased QT-hys may be associated with arrhythmogenesis. However, 2 of the 3 clinical reports in human subjects were based on very small sample sizes (6 to 15 subjects with documented ventricular arrhythmia)^{22, 24}. The only report of a large series¹⁴ demonstrated a clear association between increased QT-hys and arrhythmic death. However, the results were divergent according to the different methods of QT-hys estimation used in this study. Nevertheless, results from simulation studies are promising, suggesting a potential link between increased QT-hys and initiation of ventricular arrhythmia.

Long QT syndrome

LQTS was the most frequently investigated medical condition among the reviewed articles pertaining to QT-hys (table 1). There indeed seems to be compelling fundamental and clinical rationale for such investigation since LQTS is caused by genetic mutations leading to malfunctioning of cardiac ion channels and to an increased risk of syncope and sudden death, often triggered by exercise or emotional arousal²⁷. Numerous studies have investigated stress testing as a way of unmasking LQTS in patients with normal-to-borderline resting QT interval, for instance by measuring QT interval in response to postural manoeuvres^{28, 29} or epinephrine infusion³⁰, and hysteresis measurement is in continuity with this idea.

Krahn *et al.*⁵ were the first to demonstrate that exercise-induced QT-hys (or rather RT/RR hysteresis in this specific study) was increased in LQTS patients who were not genotyped. This was confirmed by 3 studies based on Δ QT measurements during exercise and recovery³¹⁻³³. However, the study by Wong *et al.*³⁴ identified an increased QT-hys in LQT2 patients only, and not in LQT1. This is in accordance with Chattha *et al.*³¹ who obtained results of borderline significance suggesting that QT response during exercise and recovery may discriminate the LQT1 from the LQT2 genotype, LQT1 presenting longer QT-intervals during early recovery and LQT2 having larger QT-hys (Δ QT measured at 100 bpm). Chauhan *et al.*³⁵, for their part, measured the QT-RR loop area during exercise and recovery. The study confirmed that QT-hys was increased in LQTS (un-genotyped). Accordingly, QT/RR loop areas estimated from a graded cycle ergometer protocol could discriminate LQTS from controls, while measurements made during a burst protocol at a fixed power output did not. In addition, the increased QT-hys during graded exercise and following recovery was observed in LQTS patients on and off beta-blockers alike. The latter finding however contradicted other studies which suggested QT-hys normalization under beta-blockers^{33, 34}.

To our knowledge, a single study investigated QT-hys in LQTS based on the estimation of the optimal RR memory in a dynamic QT/RR model³⁶. In a relatively large sample of LQT1 patients, Halamek *et al.* reported a significantly decreased QT-hys in LQT1 patients compared to controls, seemingly contradicting aforementioned studies which reported either increased QT-hys in un-genotyped LQTS samples (most likely including a significant proportion of LQT1 patients)^{5, 32, 33, 35} or similar QT-hys in LQT1 and controls^{31, 34}. The decreased QT-hys in Halamek *et al.* was observed even in subjects with LQT1 genotype with normal resting QTc. In the same study, an increased QT/RR dependency (steeper steady-state QT/RR slope) was also associated with the LQT1 genotype.

In general, it is difficult to compare the results between various studies addressing QT response to stress testing. A large proportion of published data do not allow the differentiation between altered QT/RR dependency (steady-state QT/RR relationship) and altered QT-hys (time lag of QT accommodation to RR change). For instance, studies of the QT or corrected QT interval measured at a given time-point following a standardized stress (e.g. postural change, epinephrine infusion) are simply merging QT-hys and QT/RR dependency in a single estimator. For their part, studies based on the estimation of Δ QT or QT/RR loop area as described above (6 of the 7 reviewed studies addressing QT-hys in LQTS) are using an estimator of QT-hys that is to some degree influenced by QT/RR dependency, as previously demonstrated¹². Therefore, a sufficiently powered study of QT response to RR change assessing the most frequent LQTS genotypes, and using a method that allows separate estimation of QT/RR dependency and QT-hys, appears necessary to validate the clinical usefulness of stress testing in LQTS.

Nevertheless, one scenario could nearly reconcile the divergent results reported among reviewed studies: increased QT-hys could be a characteristic of the LQT2 genotype, while the LQT1 genotype would present a normal or even decreased QT-hys. One must however seriously

consider that none of the included studies estimated QT-hys as a risk marker of malignant arrhythmias or sudden death in LQTS, but rather as a way of predicting the presence of LQTS and the corresponding genotype from a simple stress test. Thus, further studies are needed to clarify the implications of the identified QT-hys alterations in the LQTS

Coronary artery disease and associated risk factors

Among the 5 articles addressing QT-hys in coronary artery disease (CAD) (table 2), two studies of relatively large cohorts with suspected CAD suggest a clinical relevance to QT-hys assessment. Lauer *et al.* investigated patients with myocardial ischemia as assessed by rest and stress single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. Patients were divided according to quartiles of the evaluated hysteresis index (based on QT-RR loop area during exercise and recovery)³⁷. Accordingly, the likelihood of any ischemia or severe ischemia was significantly higher in the upper quartile of QT-hys compared to the lower quartile. Interestingly, QT-hys was a predictor of any or severe ischemia, independent of other clinical variables including ST-segment changes, exercise capacity and heart rate recovery. In a subset of patients, QT-hys was also associated with the presence of CAD identified by coronary angiography. Zhang *et al.* conducted a similar study investigating the sensibility and specificity of QT-hys measurement, based on QT-RR loop area as well, to detect angiographically proven CAD³⁸. The diagnostic accuracy of QT-hys was superior to that of the Duke treadmill score or conventional treadmill exercise test criteria. QT-hys also correlated with CAD severity based on the SYNTAX score. In multivariate analysis, QT-hys combined to treadmill exercise test criteria was an independent predictor of CAD, but not QT-hys alone.

Interestingly, an animal study supports the observed association in humans between myocardial ischemia and QT-hys. Starobin *et al.*³⁹ modeled CAD by inducing graded coronary flow reductions in pigs, while simultaneously measuring the QT/RR loop area during gradual heart rate acceleration and deceleration controlled by pacing. The study confirmed that QT-hys correlated with the extent of coronary flow reduction and with markers of inflammation and myocyte injury, strongly suggesting that QT-hys measurement in this setting is a signature of recent myocardial ischemia. During ischemia, electrophysiological properties of cardiomyocytes are altered, leading to shortening of action potential duration through opening of the ATP sensitive potassium channels⁴⁰. While the above-mentioned articles observed an increased QT/RR loop area concurrently with ischemia both in animals and humans, it is probable that such observation is not a consequence of an increased time lag of QT accommodation to RR changes, but rather of a relatively durable downward shift of the steady-state QT/RR curve following ischemia. In patients during stress testing, such event would cause a greater dissociation between the pre-ischemia exercise curve and the post-ischemia recovery curve. Although QT-hys measurement could not differentiate these two potential underlying mechanisms, the association with ischemia persists and QT-hys testing could nevertheless be useful in the diagnosis of CAD.

In contrast to these promising results, Pelchovitz *et al.* examined QT-hys in CAD patients, both with preserved and depressed left ventricular ejection fraction, in type 2 diabetes patients and in healthy controls, but failed to find significant QT-hys differences between groups⁴¹. Finally, Halamek *et al.* compared hypertensive subjects to healthy controls⁴² where a decreased QT time lag was observed in hypertensive subjects compared to controls, only according to the authors' own quantification model, but not according to a model introduced by Pueyo *et al.*¹⁴.

We could only speculate about the reasons for these conflicting results, but one could suppose that discrepancies between study designs are involved. First, the studies with negative results were based on small samples and could lack sufficient power to identify QT-hys impairments in CAD. Second, the exercise protocols in these same studies were submaximal and the exercise stress may have been insufficient to provoke QT-hys alterations in tested subjects. Third, the study by Halamek *et al.*⁴² tested hypertensive patients without known CAD, an apparently less severe condition compared to other studies. However, given the results of former studies, it remains unexpected that QT-hys in hypertensive patients is significantly decreased compared to control subjects in this report.

Sex and age

Potential sex disparities in QT-hys were examined in 6 reviewed studies. As summarized in table 3, there is no consensus about QT-hys differences between men and women. The two most recent studies which comprise the largest samples of healthy subjects^{13, 43}, observed a small but significantly lower QT-hys by 3 to 5% in women compared to men. In one of these two studies¹³, QT-hys also correlated positively with age, both in men and women between 18 and 55 years old. The authors put this finding in parallel with the known decline of baroreflex sensitivity and heart rate variability with age, and suggest that QT-hys is likely driven by cardiac autonomic modulation.

Other conditions

QT-hys was studied in relation to other medical conditions in 4 reviewed studies.

Baumert *et al.*¹⁷ examined QT-hys in patients with depression and panic disorder, measuring the optimal RR memory from resting ECG recordings. A unique aspect of this study is that resting cardiac sympathetic activity was evaluated in patients through direct measurement of norepinephrine spillover in the coronary sinus. However, QT-hys in their sample did not significantly correlate with norepinephrine spillover, or with most psychological test scores, and was not significantly affected by treatment with selective serotonin reuptake inhibitor.

In another study using a similar method of QT-hys estimation, QT-hys was shown to be decreased during the second half of pregnancy and normalised post-partum, but could not differentiate women with normal and abnormal uterine perfusion¹⁸.

Padfield *et al.* recently measured QT-hys in anorexia nervosa using the Δ QT between exercise and recovery at a heart rate of 100 bpm¹⁹. No QT-hys difference was observed between adolescent female patients and healthy controls.

Finally, optimal RR memory based on tilt-test data was examined in healthy subjects exposed to simulated microgravity. Their results were mostly inconclusive, thus the hypothetical increased arrhythmic risk following long term exposure to microgravity during space flights was not supported²⁰.

Summary

It emerges from our review that QT-hys has potential clinical utility in at least some clinical conditions. The most promising results were obtained in relation to severe arrhythmia, to stress-induced myocardial ischemia, and in the LQTS. It seems unlikely that a single mechanism explains the increased QT-hys reported in these very diverse clinical scenarios. As suggested in a recent article⁴⁴, it is plausible that QT-hys is in fact explained by both electrophysiological properties of ventricular cells and rate-independent influence of cardiac autonomic modulation on ventricular repolarization. Our systematic review supports this idea. Impaired QT-hys in LQTS^{5, 31-36} leads towards an implication of ion channels function, while age related changes may indicate an autonomous influence¹³. Still, further studies remain necessary to gain a better understanding of the fundamental mechanisms of QT-hys, especially studies addressing the lag of QT accommodation to pacing-induced rate changes during pharmacological autonomic manipulations in humans.

Our review also points out that it remains unknown if QT-hys is a time invariant individual characteristic that could be lastingly impaired in response to aging and disease, or a marker of time-varying and short-lived conditions that are involved in the initiation of an arrhythmic event. While QT-hys appears to be increased concurrently with exercise-induced myocardial ischemia^{37, 38} or in the minutes preceding onset of torsades de pointes²⁴, QT-hys from long ECG recordings (such as 24h Holter) is impaired in some conditions^{13, 14, 36}, implying that QT-hys could be durably altered. Condition-specific studies using repeated or adaptive QT-hys assessment from continuous ECG recordings would be beneficial to clarify this question.

The present review highlights a common methodologic issue in clinical applications of QT-hys: while it was demonstrated that QT/RR steady-state dependency and QT-hys are distinct processes, the Δ QT and QT/RR loop area methods cannot entirely distinguish one from the other. This may explain inconsistent results across reviewed studies using different QT-hys assessment methods. The advantages of model-based QT-hys estimation are clear in this regard. QT-hys evaluation from dynamic QT/RR models is a more general approach, and under certain assumptions, the Δ QT and loop area estimators could also be extracted from such models.

Perspectives

The mere fact that QT-hys was reported as a predictor of arrhythmic events and myocardial ischemia justifies further investigations of the clinical validity and utility of QT-hys evaluation. In particular, the results obtained in limited samples of patients with documented ventricular arrhythmia^{22, 24} and in simulation studies^{25, 26} suggest an implication of QT-hys in arrhythmia onset. Another promising application of QT-hys evaluation is its integration to conventional exercise testing, which appears to increase the accuracy of CAD prediction^{37, 38}. The next step would be larger studies addressing the reliability of QT-hys measurement in this context and defining threshold values to identify patients who would benefit from more invasive testing for CAD diagnosis.

It is reasonable to believe that QT-hys estimation, upon appropriate validation of its clinical validity, could be integrated in clinical practice in the future. An obvious advantage is that QT-hys can be estimated using equipment and non-invasive tests that are already operating in regular practice. The main requirement pertaining to the general adoption of the recommended “optimal RR memory” methods is that they necessitate continuous beat-to-beat QT and RR measurements and thus cannot rely on manual ECG measurements. However, automated QT delineation techniques are now providing appropriately precise measurements from the resting ECG with limited human involvement⁴⁵. It is believable that user-friendly analytical algorithms applicable with similar accuracy to Holter recordings, short term loop recorders, and exercise ECG, will soon be developed.

Conclusion

Available studies suggest that QT-hys is implicated in arrhythmogenesis and that it is impaired in the LQTS, predominantly in the LQT2 genotype. In addition, QT-hys could be a useful marker of exercise-induced myocardial ischemia in patients suspected of CAD. QT-hys impairment most likely relies on various mechanisms that have different degrees of involvement according to clinical settings. Further studies of the clinical validity of QT-hys assessment are warranted, particularly condition specific studies based on QT-hys evaluation methods that provide separate estimates of QT-hys and QT/RR dependency.

Table 1. QT-hys investigated in the long QT syndrome

Reporting article	Category of QT-Hys quantifier	Cases	Control group	Findings
Krahn, 1997 [5]	ΔQT measured at 3 time points during recovery from symptom-limited treadmill test	LQTS patients (n=14)	Unaffected family members (n=9) Healthy subjects (n=40)	↑ in LQTS compared to other groups (all indicators) = in unaffected family members vs CTRL (all indicators)
Krahn, 2002 [33]	ΔQT measured at 6 time points during recovery from symptom-limited treadmill test	LQTS patients (n=14)	Healthy subjects (n=10)	↑ in LQTS off betablockers vs CTRL and LQTS on betablockers (at 1 min of recovery and at 6 time points combined)
Chauhan, 2004 [35]	Loop area during graded or burst exercise and recovery	LQTS patients on beta-blockers (n=21) LQTS patients off beta-blockers (n=5)	Healthy subjects (n=20)	↑ in both LQTS groups compared to controls (graded protocol) = across all groups (burst protocol)
Gao, 2007 [32]	ΔQT measured at 4 time points during recovery from symptom-limited treadmill test	Children with definite LQTS (n=17) Children with uncertain LQTS (n=16)	Healthy children (n=18)	↑ in children with definite LQTS vs other groups (at 1, 2 and 4 min of recovery) = between all groups (at 6 min of recovery) = between children with uncertain LQTS and CTRL (all indicators)
Chattha, 2010 [31]	ΔQT at a heart rate of 100 bpm (cycle ergometer protocol)	LQT1 patients (n=25) LQT2 patients (n=25)	Healthy subjects (n=25)	ΔQT at 100 bpm: 10,4 ±8,5 ms in LQT1 33,9 ±7,4 ms in LQT2 9,2 ±4,0 ms in controls “Borderline significance between groups” (p=0.06)
Wong, 2010 [34]	ΔQT 2 min into recovery from exercise	LQT1 patients (n=50) LQT2 patients (n=45)	Genotype-negative family members (n=64)	↑ in LQT2 vs LQT1 and CTRL ↓ by beta-blockade in both LQT1 and LQT2
Halamek, 2012 [36]	Optimal RR memory based on segments of diurnal Holter ECG recordings	LQT1 patients on beta-blockers (n=97) LQT1 patients off beta-blockers (n=97)	Healthy controls (n=154)	↓ in combined LQT1 vs CTRL ↓ in combined LQT1 patients with normal resting QTc (370<QTc<430) compared to CTRL with similar resting QTc = between LQT1 patients on and off beta-blockers

↑ : increased QT-hys, ↓ : decreased QT-hys, = : difference between groups is not significant, CTRL: control subjects, LQTS: long QT syndrome, LQT1/2: long QT syndrome of type 1/2, QTc: rate-corrected QT interval using a subject-specific correction formula

Table 2. QT-hys investigated in coronary artery disease and associated risk factors

Reporting article	Category of QT-Hys quantifier	Cases	Control group	Findings
Ng, 1998 [46]	Loop area from maximal Bruce treadmill test	Patients with CAD (n=28)	Healthy subjects (n=14)	Different between CAD and CTRL (unspecified direction of difference)
Lauer, 2006 [37]	Loop area from symptom-limited treadmill test	Patients referred for exercise test (n=260)	NA (correlational study)	Higher levels are associated with a greater likelihood of ischemia or severe ischemia (assessed by SPECT myocardial perfusion imaging)
Halamek, 2010 [42]	Optimal RR memory (2 models) during supine bicycling submaximal protocol	Hypertensive patients (n=25)	Healthy subjects (n=23)	↓ in hypertensive patients vs CTRL (Halamek's model) = between hypertensive patients and CTRL (Pueyo's model)
Pelchovitz, 2012 [41]	Loop area from submaximal cycle ergometer exercise and recovery ΔQT at minimum RR + 50 ms	Patients with type 2 diabetes (n=16) Patients with CAD and preserved LVEF (n=71) Patients with CAD and depressed LVEF (n=17)	Healthy subjects (n=20)	= between groups (loop area) Comparison of ΔQT between groups are unreported
Zhang, 2014 [38]	Loop area from symptom-limited treadmill test	Patients with suspected CAD: Negative angiography (n=61) Positive angiography (n=77)	NA (correlational study)	↑ in patients with positive vs negative angiography Correlated with the severity of CAD (SYNTAX score) in patients with positive angiography Accuracy of QT-hys testing for CAD diagnosis is superior to the conventional treadmill exercise test criteria and to the Duke treadmill score

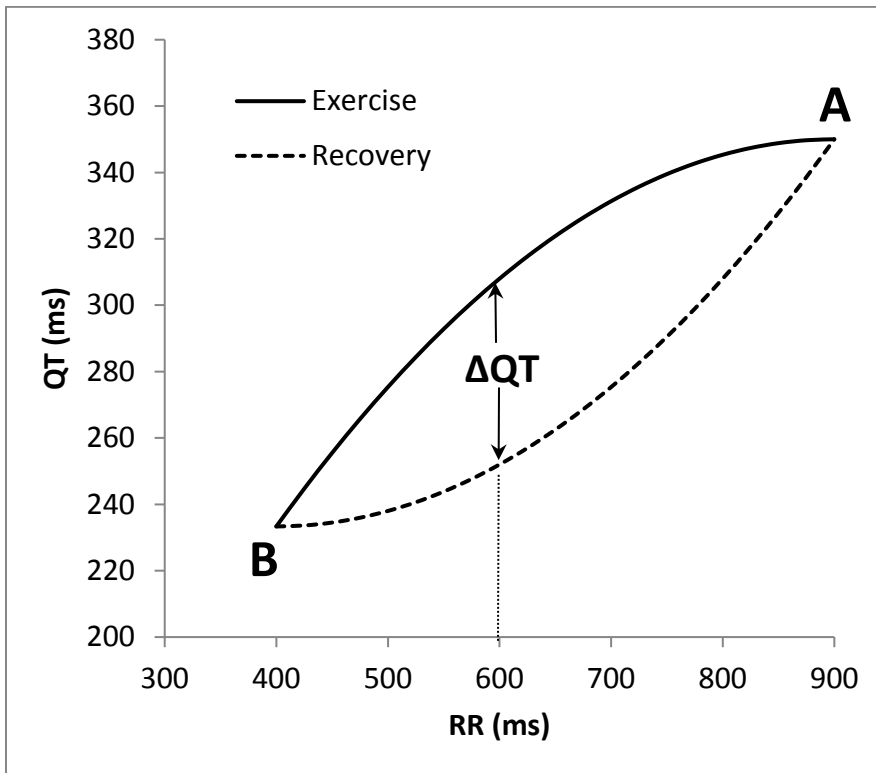
↑ : increased QT-hys, ↓ : decreased QT-hys, = : difference between groups is not significant, CAD: Coronary artery disease, CTRL: control subjects, LVEF: left ventricle ejection fraction, SPECT: single photon emission computed tomography

Table 3. QT-hys investigated in relation with sex and age

Reporting article	Category of QT-Hys quantifier	Subjects	Findings
Chauhan, 2002 [47]	ΔQT measured at 2 time points during recovery from symptom-limited cycle ergometer test	Healthy subjects, 10M aged 30 ±4 10F aged 31 ±11	↑ in F (both indicators)
Lewis, 2006 [48]	ΔQT measured at 10 time points during recovery from graded sub-maximal cycle ergometer protocol, assessed separately in each channel of a 3-channel ECG	Healthy subjects, 6M aged 24 ±4 6F aged 22 ±5	↑ in F at 5 min of recovery in channel 3 and from 6 to 10 min of recovery in channel 1 = between M and F at other timings or in channel 2
Malik, 2008 [7]	Optimal RR memory (2 models) based on long-term daytime ECG	Healthy subjects, 22M aged 29 ±7 18F aged 32 ±19	Trend toward ↑ QT-hys in F
Halamek, 2012 [36]	Optimal RR memory based on segments of diurnal Holter ECG recordings	Healthy subjects aged 36 ±14, 81M, 73F LQT1 patients aged 23±16, 40M, 57F	↓ in F within healthy subjects = between M and F within LQT1 patients
Malik, 2013 [13]	Optimal RR memory based on daytime Holter ECG recordings	Healthy subjects, 176M aged 34 ±8 176F aged 33 ±10	↓ in F Positively correlated with age in both M and F
Malik, 2016 [43]	Optimal RR memory based on continuous ECG recordings including postural maneuvers	Healthy subjects aged 34 ±10, 440M, 311F	↓ in F

M: male subjects, F: female subjects, ↑ : increased QT-hys, ↓ : decreased QT-hys, = : difference between groups is not significant, LQT1: long QT syndrome of type 1

Figure 1. Δ QT and loop area methods of QT/RR hysteresis quantification



Points A and B are steady-state QT/RR pairs observed at rest (A) and during exercise at fixed intensity (B). Δ QT is the absolute QT difference between exercise and recovery QT/RR curves at a predetermined reference RR interval or time-point of recovery (600 ms in the illustration). Loop area is the area between exercise and recovery QT/RR curves over a predetermined RR range.

Figure 2. Estimation of the optimal RR memory from a beat-to-beat QT and RR time series



The optimal RR memory is extracted from a dynamic model of QT time series prediction from the RR time series. The model accounts for the steady-state QT/RR dependency, described by the parameters of the function relating QT intervals to a weighted average of preceding RR intervals, and for the RR memory, described by the parameters of the weight function. The optimal RR memory is a parameter of the weight function that corresponds to the extent of previous RR history to include in the model in order to optimize beat-to-beat QT prediction.

REFERENCES

1. Pueyo E, Martinez JP, and Laguna P. Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009;367:213-233.
2. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, et al. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol* 2016;8:57.
3. Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR, et al. Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:485-491.
4. Lau CP, Freedman AR, Fleming S, et al. Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 1988;22:67-72.
5. Krahn AD, Klein EJ, and Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long QT syndrome? *Circulation* 1997;96:1551-1556.
6. Pueyo E, Smetana P, Laguna P, et al. Estimation of the QT/RR hysteresis lag. *J Electrocardiol* 2003;36:187-190.
7. Malik M, Hnatkova K, Novotny T, et al. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2356-H2363.
8. Attwell D, Cohen I, and Eisner DA. The effects of heart-rate on the action-potential of guinea-pig and human ventricular muscle. *J Physiol (London)* 1981;313:439-461.
9. Seed WA, Noble MIM, Oldershaw P, et al. Relation of human cardiac action potential duration to the interval between beats: Implications for the validity of rate corrected QT interval (QTc). *Br Heart J* 1987;57:32-37.
10. Carmeliet E. Effect of rhythm on the duration of the ventricular action potential. *Arch Int Physiol Biochim* 1955;63:222-232.
11. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB, et al. Cycle length dependence of human action potential duration in vivo: Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J Clin Invest* 1988;82:972-979.
12. Gravel H, Curnier D, Dahdah N, et al. Categorization and Theoretical Comparison of Quantitative Methods for Assessing QT/RR Hysteresis. *Annals on Noninvasive Electrocardiology (IN PRESS)*.
13. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, et al. QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1798-H1806.
14. Pueyo E, Smetana P, Caminal P, et al. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1511-1520.
15. Halamek J, Jurak P, Villa M, et al. Dynamic QT/RR coupling in patients with pacemakers. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2007:919-922.
16. Jacquemet V, Dube B, Knight R, et al. Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 2011;32:619-635.
17. Baumert M, Lambert GW, Dawood T, et al. QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H962-H968.

18. Baumert M, Seeck A, Faber R, et al. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens Res* 2010;33:555-560.
19. Padfield GJ, Escudero CA, DeSouza AM, et al. Characterization of myocardial repolarization reserve in adolescent females with anorexia nervosa. *Circulation* 2016;133:557-565.
20. Bolea J, Almeida R, Pueyo E, et al. Ventricular repolarization adaptation to abrupt changes in heart rate after microgravity simulation by 5-day head-down bed rest. in *Life in Space for Life on Earth Symposium*. 2013. Aberdeen, UK: European Space Agency.
21. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349:667-674.
22. Trost DC. A method for constructing and estimating the RR-memory of the QT-interval and its inclusion in a multivariate biomarker for torsades de pointes risk. *J Biopharm Stat* 2008;18:773-796.
23. Mincholé A, Bueno-Orovio A, Laguna P, et al. ECG-based estimation of dispersion of APD restitution as a tool to stratify sotalol-induced arrhythmic risk. *J Electrocardiol* 2015;48:867-873.
24. Chen XZ, Trayanova NA. A novel methodology for assessing the bounded-input bounded-output instability in QT interval dynamics: Application to clinical ECG with ventricular tachycardia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:2111-2117.
25. Pueyo E, Husti Z, Hornyik T, et al. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1577-H1587.
26. Bueno-Orovio A, Hanson BM, Gill JS, et al. Slow Adaptation of Ventricular Repolarization as a Cause of Arrhythmia? *Methods Inf Med* 2014;53:320-323.
27. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
28. Walker BD, Krahn AD, Klein GJ, et al. Effect of change in posture and exercise on repolarization in patients with long QT syndrome with HERG channel mutations. *Can J Cardiol* 2005;21:33-38.
29. Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, et al. The Response of the QT Interval to the Brief Tachycardia Provoked by Standing A Bedside Test for Diagnosing Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1955-1961.
30. Vyas H, Hejlik J, and Ackerman MJ. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome: Diagnostic Accuracy of the Paradoxical QT Response. *Circulation* 2006;113:1385-1392.
31. Chattha IS, Sy RW, Yee R, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: A novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm* 2010;7:906-911.
32. Gao DS, Fang WY, Chiu-Man C, et al. QT hysteresis in long QT syndrome children with exercise testing. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:179-182.
33. Krahn AD, Yee R, Chauhan V, et al. Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. *Am Heart J* 2002;143:528-534.
34. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, et al. Utility of treadmill testing in identification and genotype prediction in long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:120-125.

35. Chauhan VS, Krahn AD, Mitoff P, et al. Sudden intense exercise increases QT heart rate slope and T wave complexity in long QT syndrome and normal subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1415-23.
36. Halamek J, Couderc JP, Jurak P, et al. Measure of the QT-RR Dynamic Coupling in Patients with the long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:323-330.
37. Lauer MS, Pothier CE, Chernyak YB, et al. Exercise-induced QT/RR-interval hysteresis as a predictor of myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 2006;39:315-323.
38. Zhang Y, Bao M, Dai M, et al. QT hysteresis index improves the power of treadmill exercise test in the screening of coronary artery disease. *Circ J* 2014;78:2942-2949.
39. Starobin JM, Cascio WE, Goldfarb AH, et al. Identifying coronary artery flow reduction and ischemia using quasistationary QT/RR-interval hysteresis measurements. *J Electrocardiol* 2007;40:S91-S96.
40. Akar JG, Akar FG. Regulation of ion channels and arrhythmias in the ischemic heart. *J Electrocardiol* 2007;40:S37-41.
41. Pelchovitz DJ, Ng J, Chicco AB, et al. QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H2567-H2573.
42. Halamek J, Jurak P, Bunch TJ, et al. Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:23-32.
43. Malik M, Johannesen L, Hnatkova K, et al. Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Saf* 2016;39:577-588.
44. Swenne CA. Mechanisms of exercise-recovery hysteresis in the ECG: ISCE 2015 paper. *J Electrocardiol* 2015;48:1006-1009.
45. Couderc JP, Garnett C, Li M, et al. Highly automated QT measurement techniques in 7 thorough QT studies implemented under ICH E14 guidelines. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:13-24.
46. Ng F, Wong S, Mora F, et al. Diagnostic value of QT interval hysteresis loop in coronary artery disease. *Comput Cardiol* 1998;25:417-420.
47. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, et al. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: Dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J* 2002;144:858-864.
48. Lewis MJ, Short AL. Hysteresis of electrocardiographic depolarization-repolarization intervals during dynamic physical exercise and subsequent recovery. *Physiol Meas* 2006;27:191-201.

CHAPITRE 10 : QUATRIÈME ARTICLE

Influence of exercise protocol variations on heart rate and repolarization kinetics in
healthy men

Version de travail mise en format pour soumission à la revue:

European Journal of Applied Physiology

Influence of exercise protocol variations on heart rate and repolarization kinetics in healthy men

Hugo Gravel¹, Vincent Jacquemet^{2,3,4}, Alain Vinet^{2,3,4}, Bruno Dubé³, Nagib Dahdah^{5,6} & Daniel Curnier¹

- 1- Département de Kinésiologie, Université de Montréal, 2100, Édouard-Montpetit blvd, Office 8202, Montréal, Canada, H3T 1J4
- 2- Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada
- 3- Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Canada
- 4- Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal
- 5- Division of Pediatric Cardiology, CHU Ste-Justine, Montréal, Canada
- 6- Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Montréal, Canada

Corresponding author :

Hugo Gravel, hugo.gravel@umontreal.ca

Acknowledgements

This study was partly supported by the *Fonds de Recherche du Québec–Santé (FRQS)*, under grant 30369 to H.G., and by the *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC)* under grants number RGPIN-2015-05658 to V.J. and RGPIN-2014-05558 to A.V. We are grateful to Chantal Daigle for her involvement in subject recruitment and aerobic fitness testing.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to determine the influence of exercise variables on the time course of RR and QT intervals accommodation, and to verify the reliability and individuality of their measurement.

Methods: 25 healthy men underwent evaluation of their peak oxygen consumption (VO_{2peak}) during a graded cycle ergometer test. On a separate day, subjects underwent ECG recordings at rest and during 3 exercise protocols consisting of repeated 4 min bouts of square wave exercise and recovery, at workloads corresponding to 30% and 60% of VO_{2peak} . Kinetics of the RR interval adaptation to workload change (T_{90RR}) and kinetics of the QT interval adaptation to RR change (L_{90QT}) were estimated in each 4 min recording segment.

Results: T_{90RR} was shorter (faster kinetics) during exercise compared to recovery and shorter when the transitions occurred from longer baseline RR, both during exercise and recovery. L_{90QT} was also shorter during exercise compared to recovery and was slower in the transition between rest and low workloads compared to other examined conditions. For most investigated kinetics descriptors, the between-subject variability was significantly larger than the intra-subject variability between repeated measurements.

Conclusion: Heart rate and repolarization kinetics are influenced by the exercise phase (exercise vs recovery) and by the level of activation at the onset of workload variation, which emphasizes the importance of standardizing the exercise protocol used for kinetics assessment. Estimation based on data obtained during the transition from rest to exercise at 60% of VO_{2peak} is repeatable and highly individual.

KEYWORDS

Electrocardiography, exercise, repolarization, heart rate kinetics, QT/RR hysteresis

ABBREVIATIONS

ANOVA	Analysis of variance
HR	Heart rate
Inter-SD	Standard deviation of individual means among the sample
Intra-CV	Coefficient of variation of repeated measurements in the same subject
Intra-SD	Standard deviation of repeated measurements in the same subject
L_{90QT}	Time to reach 90% of QT steady-state following a step change of RR
$P_{30\%}$, $P_{60\%}$	Power output at 30% or 60% of VO_{2peak}
QT-hys	QT/RR hysteresis
RMSE	Root mean square error
SD	Standard deviation
SDNN	Standard deviation of validated resting RR intervals
T_{90RR}	Time to reach 90% of RR steady-state following a step change of work output
VO_{2peak}	Peak oxygen consumption

INTRODUCTION

The QT interval measured from the surface ECG is a widespread non-invasive descriptor of ventricular repolarization. The adaptation of the QT interval following a sustained change of heart rate (HR) can be described by its amplitude and its time course. In humans, the QT interval needs up to 3 min to adapt to a sustained HR change (Attwell et al. 1981). This latency of QT accommodation to HR, usually named QT/RR hysteresis (QT-hys) (Sarma et al. 1987), varies among healthy adults (Malik et al. 2008). It was suggested as a biomarker in certain clinical settings (Krahn et al. 1997; Pueyo et al. 2004; Lauer et al. 2006), and it is thought that an exaggerated QT-hys could be implied in arrhythmogenesis (Bueno-Orovio et al. 2014; Pueyo et al. 2010; Pueyo et al. 2004; Trost 2008). The mechanisms underlying QT-hys however remain largely unknown. A significant QT-hys is observable during rate changes induced by electrical pacing, both in isolated ventricular cells and in the human heart *in vivo* (Attwell et al. 1981; Seed et al. 1987), implying that it is a manifestation of intrinsic properties of ventricular cells. However, it was demonstrated that QT-hys is altered by pharmacologic autonomic manipulations (Krahn et al. 2002; Pelchovitz et al. 2012; Seethala et al. 2011), which suggests that it could be partially explained by differential effects of autonomic modulation on the sinus node and the ventricular myocardium. In addition, QT-hys correlates with age in healthy humans, suggesting an association with the established decline of autonomic control with ageing (Malik et al. 2013).

In the field of sport sciences, the time course of HR accommodation at the onset of constant load dynamic exercise and during recovery has been the matter of multiple investigations (Hettinga et al. 2014; Pecanha et al. 2014). While multiple methods were suggested to quantify the kinetics of HR adaptation, exponential fitting of HR or RR interval time series during square wave workload variations is commonly used (Bunc et al. 1988; Imai et al. 1994; DeLorey et al. 2004; Winlove et al. 2010). Using such methods, it was suggested that HR kinetics is influenced by the extent of workload modulation, by the baseline exercise intensity at the onset of workload change, and that HR kinetics is faster during rate increase compared to rate decrease (Broman and Wigertz 1971; Hughson and Morrissey 1983; Orizio et al. 1988). These effects are likely mediated by autonomic modulation, heart rate adaptation mostly relying on vagal modulation at low workloads and depending progressively more on adrenergic modulation as exercise intensity increases (White and Raven 2014). It was also demonstrated that individual HR kinetics are influenced by age and training level in healthy adults (Hagberg et al. 1980; Bunc et al. 1988; Feroldi et al. 1992; Laffite et al. 2003; DeLorey et al. 2004; Simoes et al. 2013) and are altered in some medical conditions (Chiappa et al. 2008; O'Connor et al. 2012).

Whereas HR kinetics is the time course of the RR interval accommodation to a step change of workload, QT-hys is the time course of the QT interval accommodation to a step change of RR interval. During exercise and recovery, there is a strong relationship between the workload, the steady-state RR interval and the steady-state QT interval. If QT-hys is influenced by cardiac autonomic modulation, it would be expected that it differs between exercise protocols known

to induce different autonomic responses. In addition, if HR kinetics and QT-hys are influenced by common autonomic mechanisms, it would be expected that they correlate. However, proof of such correlations is still missing.

In this study, we postulate that HR kinetics and QT-hys (RR and QT kinetics hereafter) are determined by common mechanisms of autonomic modulation emphasized by exercise and recovery. In particular, we test the hypothesis that RR and QT kinetics are both influenced by the direction of autonomic modulation (exercise vs recovery), by its magnitude (extent of workload variation) and by the autonomic state at the onset of modulation (level of activation at the start of workload modulation). Additionally, we report the quality of adjustment to experimental data of selected models of RR and QT accommodation during exercise and recovery, and the short-term reliability of kinetics descriptors measurement.

METHODS

The study enrolled 27 voluntary males aged from 18 to 40, without contraindication to exercise or known cardiopulmonary disorder. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Health Research in University of Montreal. Informed written consent was obtained from each subject prior to participation.

Experimental protocol

Participants were evaluated during 2 individual trials described hereafter. The tests took place between 8AM and 8PM and were separated by at least 24h and no more than 14 days. All tests were conducted in a temperature-controlled laboratory (20-22°C). Subjects were asked not to eat or consume tobacco, alcohol or caffeine 3h before each trial, and to avoid heavy exercise on testing days.

Peak oxygen consumption evaluation

On the first trial, peak oxygen consumption ($VO_{2\text{ peak}}$) was evaluated through graded exercise testing on an electromagnetically braked cycle ergometer (Lode BV Corival CPET or Lode BV Excalibur Sport, Netherlands). Gas exchanges were recorded throughout the test using either Moxus modular metabolic system (AEI Technologies, USA) or Ultima Cardio2 (MGC Diagnostics, USA). Heart rate was recorded using a chest strap (Polar Electro, Finland) and rate of perceived exertion was documented throughout the test. Initial power output was set to 1W per kg of bodyweight and was incremented every minute. Increments were set to 15-30W, defined prior to each test according to subject's bodyweight and expected exercise capacity, and were adjusted during the test according to subject's exercise tolerance, with the objective of reaching maximal exertion within 8-12 min. All tests were conducted by an experienced evaluator and were pursued until subjects' failure to maintain a pedalling rate of 70 rpm despite verbal encouragement. $VO_{2\text{ peak}}$ was defined as the mean oxygen consumption in the last 30s of the test.

Square-wave exercise challenge

Twelve lead ECG recordings were carried out on the second trial via the Quark C12x system (Cosmed, Italy) with a sampling rate of 500Hz and using Mason-Likar electrode placement. Four separate ECG recordings were obtained from each subject: a 10 min resting ECG in supported sitting position, and then 3 recordings during exercise protocols performed on the same ergometer used for $VO_{2\text{ peak}}$ testing. Resting mean RR interval and standard deviation of validated RR intervals (SDNN) were assessed from the last 8 minutes of the resting ECG.

Exercise protocols consisted of the alternation of burst exercise at a steady power output and passive or active recovery while remaining seated on the bike, in bouts of 4 min. Power outputs corresponding to the targeted percentages of $VO_{2\text{ peak}}$ ($P_{30\%}$ and $P_{60\%}$) were computed from the individual linear regression of power output against percentage of $VO_{2\text{ peak}}$ from the graded exercise test data. The 3 protocols are detailed in fig.1. In brief, the first protocol (Rest-30%) alternated between exercise at $P_{30\%}$ and passive rest, the second protocol (Rest-60%) alternated between exercise at $P_{60\%}$ and passive rest, and the third protocol (30-60%) alternated between exercise at $P_{30\%}$ and $P_{60\%}$. Resistance was automatically adjusted to the subjects pedalling rate to maintain a steady power output. Subjects were asked to choose a steady and comfortable pedalling rate of at least 60 rpm and no more than 100 rpm at the beginning of the experiment, and were asked to keep the same pedalling rate throughout testing. The exercise protocols were separated by at least 5 min of standing rest, or until recovery of the heart rate observed 4 min after the warm-up. The 4 recordings were carried out in the same order for all subjects (seated rest, Rest-30%, Rest-60% and finally 30-60%). Subjects were instructed to drink water *ad libitum* during the experiment.

Data processing

RR and QT delineation

R waves, the onset of Q waves and the offset of T waves were identified using a previously-validated automated method (Dube et al. 1988), applied to the root mean square of leads V1, V3 and V4. Unreliable leads were replaced by lead V2 or V5 in a minority of subjects. The T wave offset was defined as the intersection between the isoelectric line and the tangent at the steepest negative slope of the T wave. Resulting QT and RR time series were validated using a two-step process consisting of automated identification of arrhythmias (Vision Premier, Cardiac Science, USA) followed by manual validation of QT intervals and exclusion of artifacts and additional arrhythmias.

Segment selection for parameter estimation

RR and QT kinetics descriptors (T_{90RR} and L_{90QT} , defined in the next section) were computed using 8 model variants based on different hypotheses about RR and QT kinetics. For instance, for each descriptor, a global fit was established to optimize all recorded data in one subject, providing a single descriptor of RR kinetics and QT hysteresis (therefore assuming that RR and QT kinetics remain invariant within a subject throughout exercise testing). At the other

end of the spectrum, descriptors were computed separately for each 4 min segment of ECG recording, leading to 18 different sets of descriptors for each subject. Among all considered model variants, 4 were included in the analysis, described hereafter by referring to recording segments following time 0 in figure 1 :

- **Subject-based:** A single kinetics descriptor is optimized to all data recorded in one subject (all protocols, phases and repetitions combined), which is all data following time 0.
- **Phase-based:** Kinetics descriptors are estimated separately for the HR acceleration and deceleration phase (all protocols and repetitions combined), resulting in 2 descriptors for each subject, one optimized to all exercise segments taken together and one optimized to all recovery segments.
- **Protocol-based:** Kinetics descriptors are estimated separately for each exercise protocol (phases and repetitions combined), resulting in 3 descriptors for each subject, one for each line in fig.1 (Rest-30%, Rest-60% and 30-60%).
- **Segment-based:** Kinetics descriptors are estimated separately for each phase*protocol combination (repetitions combined), resulting in 6 descriptors for each subject: Rest-30% (exercise), Rest-30% (recovery), Rest-60% (exercise), Rest-60% (recovery), 30-60% (exercise) and 30-60% (recovery).

RR kinetics (T_{90RR})

The RR kinetics descriptor T_{90RR} was derived from a mono-exponential model of the time course of RR variation at the onset of exercise and recovery (fig. 2 A, B and C). In each segment (exercise or recovery), the function $RR(t) = a \exp(-c t) + b$ was fitted using nonlinear parameter estimation functions in Matlab. In segment-based estimation, the parameters a , b and c are different in each segment. In phase-based, protocol-based and subject-based estimations, the parameter c is constrained to be identical in the set of segments over which optimization is performed, while a and b can always vary between the segments. This ensures that the coefficient c is not affected by the initial and final value of RR in each segment. This procedure is more robust than taking the mean value of c over a set of segments. The descriptor $T_{90RR} = \ln(10)/c$ is the time (in s) needed for RR to attain 90% of its total variation following the onset of exercise or recovery, based on the optimal exponential model.

QT/RR hysteresis lag (L_{90QT})

QT-hys was estimated using an adaptation of a previously described method (Jacquemet et al. 2011). Briefly, the QT intervals were fitted to the RR time series using the subject-specific relation $QT(n) = \alpha RR_{\text{eff}}^\gamma(n) + \beta$ in which the effective RR interval (RR_{eff}) is defined as a weighted average of past RR values. The weights of past beats decrease exponentially according to their time difference Δt with the present beat, following the time-based approach proposed by Malik et al (2008). The time constant (in s) of the exponential decay $\exp(-\Delta t/\tau)$ is denoted by τ . First, the four parameters α , β , γ and τ were simultaneously optimized to minimize the mean square QT prediction error in each subject for all valid beats. Then, in each segment, the globally-

optimized values for α , β and γ were used and the parameter τ was optimized to improve local prediction of QT intervals in the segment. This segment-specific fitting of τ was extended to fitting over combinations of segments to obtain phase-based and protocol-based values for τ . The descriptor $L_{90}QT$ (in s), defined as $\ln(10) \tau$, characterizes the time lag of QT accommodation behind RR change, more precisely the length of preceding RR history that accounts for 90% of the optimal RR weights for QT prediction in the dynamic QT/RR model. Importantly, the QT/RR model is established using the observed RR intervals (not the predicted ones) and it is consequently independent of the aforementioned exponential model of RR time accommodation.

Goodness-of-fit, repeatability and individuality estimation

The percentage of variance explained (R^2) and the root mean square error of prediction (RMSE) were computed to estimate the model variants' goodness-of-fit to experimental data. Short-term reliability of $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ measurement was estimated by computing the kinetics descriptors (as described above) separately using data subsets corresponding to repetitions 1, 2 and 3 (fig.1). The intra-subject standard deviation (Intra-SD) and coefficient of variation (Intra-CV) between successive measurements were used as indices of the short-term repeatability of measurement. For each selected model variant, the Intra-SD was compared to the standard deviation of the intra-subject means among the whole sample (Inter-SD), in order to estimate the individuality of kinetics descriptors. The Intra-SD was computed using all available measurements in a given subject, but in a conservative approach, grossly outlying measurements were excluded from the computation of Inter-SD (as described further), in order to avoid an overestimation of the individuality of kinetics descriptors.

Statistics

Variables with a normal distribution are reported as mean \pm SD, while variables with non-normal distributions are reported as median (25th-75th percentile). Reported within-subject 95% confidence intervals of the difference were based on Student's *t*-distributions. The above-described comparisons of Intra-SD and Inter-SD were made using the one-sample Wilcoxon's signed-ranks test for the null hypothesis that the median Intra-SD was equal to the observed Inter-SD. Within-subject factors were analysed using Friedman non-parametric ANOVA in the case of non-normal distributions and repeated measures ANOVA otherwise. Where specified, missing values were replaced by the within-subject mean of available measurements at other factor levels. In repeated measures ANOVA, sphericity of data was assumed unless Mauchly's test was significant, in which case Greenhouse-Geisser's adjustment was applied. Only when a significant effect or interaction was detected, a limited set of a priori selected pairwise comparisons was conducted applying Bonferroni's correction. Correlation testing was made by estimating Pearson's linear correlation coefficient (*r*) and its significance was established by a two-tailed *t*-test. All tests were conducted using IBM SPSS version 20. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Subjects characteristics

From the 27 participants who were recruited, one did not complete the study and one was excluded due to unreliable T-waves in ECG recordings. Characteristics of the remaining 25 participants and results of the initial graded maximal exercise test are summarized in table 1. There was a wide range of aerobic fitness among included subjects (31.3 to 65.6 ml*kg⁻¹*min⁻¹). Resting ECG variables, averaged over the last 8 minutes of the supported sitting ECG recordings, were similarly heterogeneous but remained in the range of expected values in healthy subjects (RR interval: 599-1374 ms, rate-corrected QT interval using Fridericia's formula: 352-409 ms).

Steady-state RR and QT intervals

RR and QT time series could be recorded and extracted for 139 of the 150 executed four minute segments of exercise or recovery. All 11 missing segment were from the 30-60% protocol, in 3 separate subjects. Two segments were missing because one subject could not complete the experiment due to muscular fatigue, and 9 segments could not be recorded due to equipment failure during testing. RR and QT intervals averaged over the last 30 seconds of each 4 min segment of ECG recordings were used as descriptors of the steady-state values. RR and QT steady-state values (RR_{SS} and QT_{SS}) shown in table 2 are the mean of the 3 repetitions of a given 4 min segment. As expected, RR_{SS} and QT_{SS} varied substantially between exercise intensities. However, while RR and QT were expected to remain similar at a given exercise intensity throughout the experiment, it is obvious from table 2 that RR_{SS} and QT_{SS} intervals measured at a same intensity in protocols performed later in the experiment were slightly but significantly shorter than preceding measures. Additionally, the extent of RR and QT variation for a given protocol (Δ RR and Δ QT, table 3), which was estimated from RR and QT steady-state values of consecutive segments, was slightly but significantly smaller in recovery compared to exercise.

RR and QT kinetics descriptors

Kinetics descriptors were assessed from the recorded RR and QT time series in the 25 subjects using the aforementioned model variants and recording segments. In 11 out of 1181 T₉₀RR estimations, no optimum was found in the range from 1 to 999 s. These cases were excluded from all subsequent analysis. L₉₀QT descriptors could be computed for all available recording segments using all model variants.

Initially, a 3 factor model was investigated, testing the influence of exercise protocol, phase (direction of RR change) and repetition on segment-based kinetics descriptors. Using such model, no significant effect and no interaction involving the repetition factor could be distinguished, neither on T₉₀RR nor L₉₀QT. Based on these results and for the sake of simplicity, we report only kinetics descriptors that were computed using combined data from the 3 repetitions of a recording segment, except for reliability analysis which was based on descriptors computed from single repetitions.

Models goodness-of-fit to experimental data

The quality of adjustment to experimental data of the selected RR and QT models variants is reported in table 4 and illustrated in fig. 2.

It appears from these results that the mono-exponential model of RR time course of adaptation adequately followed the trend of heart rate change during exercise, but obviously could not track the high frequency component of RR variability. It must be kept in mind that RR variability in humans is large in resting conditions (resting SDNN = 71 ±23 ms in our sample), and decreases as exercise intensity and heart rate increase. The RMSE was therefore large when measured in segments of passive recovery (RMSE = 74 ±22 and 64 ±24 ms during recovery in the Rest-30% and Rest-60% protocols), smaller during exercise at P_{60%}, and intermediate during exercise or active recovery at P_{30%}. The RMSE of the global fits (subject-based, phase-based and protocol-based) was more or less an average of the RMSE of the corresponding segment-based fits. The percentage of variance explained (R²) was high for RR models fitted from data containing higher heart rates (median R²=89 to 95% for models including data recorded at P_{60%}), which demonstrates that the mono-exponential model was appropriate under such conditions. However, R² was low when fitted from data obtained during passive recovery or low intensity exercise. Data visualisation suggests that such low quality of adjustment was most likely due to the large high frequency component of RR variation under these conditions (fig. 2).

The RMSE of the QT interval remained rather constant among model variants and recording segments (median RMSE=6-8 ms). Accordingly, the R² was higher for segments with larger QT fluctuations. This suggests that the model of QT/RR relationship (accounting for QT-hys) used in the present study adequately tracked the portion of QT variation explained by the RR variation and RR memory (QT-hys), while the constant error of the model was most likely due to the portion of QT high-frequency variability or measurement error unrelated to RR.

Influence of exercise variables on kinetics descriptors

Kinetics descriptors according to exercise phase and protocols, using different model variants, are summarized in table 5.

Using the phase-based approach to T₉₀RR quantification, RR kinetics was faster (smaller T₉₀RR) during exercise compared to recovery (54 ±29 vs 106 ±44 s, *p*<.001). T₉₀RR estimated by the protocol-based approach was different across exercise protocols (*p*<.001 for omnibus Friedman ANOVA). Pairwise comparisons showed that RR kinetics was significantly faster in the Rest-30% protocol compared to others, and that T₉₀RR was similar between the Rest-60% and 30-60% protocols according to protocol-based indicators.

However, when estimating T₉₀RR using the segment-based approach, a significant interaction of the exercise phase and protocol was detected (*p*=.001), as illustrated in figure 3. Pairwise comparisons confirmed that RR kinetics was significantly slower during recovery compared to exercise for each separate protocol, T₉₀RR being approximately twice as long during recovery. Comparisons between protocols for the exercise phase demonstrated that T₉₀RR was shorter at low intensity of exercise (Rest-30%), longer during the 30-60% protocol and

intermediate during the Rest-60% protocol (mean $T_{90RR}=18 \pm 11$ s, 55 ± 29 s and 82 ± 30 s during the Rest-30%, Rest-60% and 30-60% protocols respectively, $p \leq .001$ for all within-subject pairwise comparisons). During recovery, RR kinetics was faster in the Rest-30% protocol compared to others, but no significant difference was observed between the Rest-60% and 30-60% protocols.

Altogether, our results show that RR kinetics is faster during exercise compared to recovery. Comparison of exercise protocols suggest that RR kinetics is faster when the workload variation occurs from smaller exercise intensities (faster kinetics for exercise initiated from rest compared to $P_{30\%}$, and faster kinetics for recovery from $P_{30\%}$ compared to $P_{60\%}$). The effect of the extent of workload variation (Rest-60% compared to other protocols) is however more complex, since it appears to differ between exercise and recovery.

It was obvious from visualisation of L_{90QT} data that a small minority of computed values were extreme outliers, most likely resulting from poor adjustment of the model to noisy data. Hence, it was chosen to exclude from the following analysis the segments where QT prediction had a $R^2 < 0.4$. Applying such criterion excluded 7 protocol-based L_{90QT} values out of a possibility of 148 and 15 segment-based values out of 148, appropriately normalizing the skewed L_{90QT} distributions. Excluded values were replaced by the intra-subject mean of available values using the same model variant.

Similar to T_{90RR} , L_{90QT} was smaller during exercise compared to recovery using the phase-based approach (86 ± 19 vs 97 ± 25 , $p = .001$). Protocol-based L_{90QT} was different across exercise protocols ($p < .001$ for omnibus repeated measures ANOVA). Pairwise comparisons revealed that L_{90QT} was significantly longer in the Rest-30% protocol compared to others, while it was not significantly different between the Rest-60% and 30-60% protocols.

Segment-based L_{90QT} according to exercise variables are illustrated in figure 4. There was a significant within-subject interaction of exercise protocol and phase on segment-based L_{90QT} ($p = .038$). According to pairwise comparisons, L_{90QT} was significantly different between exercise and recovery only in the Rest-30% protocol, where L_{90QT} was longer during recovery, while the influence of the exercise phase was not statistically significant in other protocols. Comparisons between protocols within exercise phases demonstrated that L_{90QT} was increased in the Rest-30% protocol compared to others, both during exercise and recovery, while differences between the Rest-60% and 30-60% protocols were not significant. Hence, contrary to T_{90RR} , L_{90QT} was longer when occurring from a smaller workload (slower kinetics for exercise initiated from rest compared to $P_{30\%}$, and for recovery from $P_{30\%}$ compared to $P_{60\%}$). Also, while comparison of the Rest-30% and Rest-60% suggests that a larger workload variation decreases L_{90QT} , such effect was not observed when comparing the Rest-60% and 30-60% protocols.

Kinetics descriptors according to steady-state RR intervals

In figure 5, the estimated kinetics descriptors (segment-based) were plotted according to the observed steady-state RR interval variations across recording segments. Steady-state RR variations were described by their extent (ΔRR , as reported in table 3) and their baseline value (Baseline RR). The baseline RR of a segment is the RR_{SS} (table 2) of its preceding segment. In

order to control for disparities between subjects, individual observations of $T_{90}RR$, $L_{90}QT$, ΔRR and baseline RR were replaced by their difference with the intra-subject mean across all available segment-based measurements (combined repetitions).

This analysis demonstrates that ΔRR is very unlikely to explain within-subject variations of $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ ($r = -.091$ and $-.022$, $p = .277$ and $.799$ respectively). Contrarily, there is a strong correlation between the baseline RR and $T_{90}RR$ ($r = -.707$, $p < .001$) and a weaker but significant correlation between the baseline RR and $L_{90}QT$ ($r = .201$, $p = .021$). This indicates a “scale effect” of heart rate on kinetics descriptors, $T_{90}RR$ increasing and $L_{90}QT$ decreasing as the baseline RR decreases.

Such results suggest that the observed discrepancies of ΔRR between exercise and recovery (table 3) are unlikely to explain the identified phase effect on kinetics descriptors (solid vs hollow marks in figure 5). Moreover, the experimentally triggered variation of ΔRR (green marks vs others in figure 5) appears to have very little influence on kinetics descriptors. Contrarily, the baseline RR appears to explain a significant proportion of within-subject kinetics descriptors variation. The effect of experimentally modifying the baseline RR (Rest-30% vs 30-60%) are obvious in figure 5 (upper-right, blue vs red marks). However, it is unclear if the discrepancies of RR_{SS} identified at same exercise intensity through the experiment (table 2) were sufficiently large to influence kinetics descriptors. For instance, the unplanned increase of baseline RR at rest (from Rest-30% to Rest-60%) is illustrated in figure 5 (right panels) by the very slight horizontal shift to the left from solid blue to solid green marks.

It can also be seen in figure 5 (upper right) that the identified phase effect on $T_{90}RR$ is likely explained by the baseline RR, $T_{90}RR$ observed for a similar range of baseline RR being similar between exercise and recovery. However, the phase effect identified on $L_{90}QT$ within the Rest-30% protocol appears to be independent of baseline RR (figure 5, lower right).

Correlations among outcome variables

Using the normalized data described above, $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ were negatively correlated ($r = -.247$, $p = .004$), suggesting that within a subject, $L_{90}QT$ observed through the experiment tended to decrease as $T_{90}RR$ increased.

Inter-subject correlations were also tested using non-normalized $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ values, first among RR and QT kinetics descriptors separately, and then between $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$.

Among the 12 descriptors reported in table 5, most $T_{90}RR$ indicators were strongly correlated with each other. Putting aside the 3 descriptors based on data from the Rest-30% protocol only, correlations between other indicators were significant ($p < .05$) in 35/36 combinations, and the r values were $>.600$ in 27/36 cases. However, the remaining 3 indicators (based on Rest-30% data only) had weak and mostly non-significant linear associations with other indicators. $L_{90}QT$ indicators were similarly strongly correlated with each other, with the exception of segment-based estimators established from the recovery data of protocols Rest-30% and 30-60%. The remaining 10 indicators were significantly correlated in 41/45 combinations and r values were $>.600$ in 34/45 cases.

Testing of the inter-subject correlation between T_{90RR} and L_{90QT} was made for each indicator established from the same data (e.g. subject-based T_{90RR} vs subject-based L_{90QT}). Correlations were weak and non-significant in 10 out of 12 indicators. The 2 exceptions are the subject-based descriptors ($r = -.427$, $p = .033$) and the protocol-based descriptor using data from the Rest-60% protocol ($r = -.466$, $p = .019$).

Repeatability and individuality of kinetics descriptors

In the absence of a detectable effect of repetition on kinetics descriptors, we implemented a reliability analysis based on T_{90RR} and L_{90QT} measurements made separately for consecutive repetitions (table 6).

The short-term repeatability of T_{90RR} measurement varies substantially among model variants and recording segments. It can be seen from the coefficients of variation that subject and phase-based RR kinetics indexes are more reliable than the protocol and segment-based estimators, except for the protocol-based estimator established from the 30-60% protocol data and the segment-based estimator from the exercise phase of the Rest-60% protocol which both appear to be relatively reliable. Our results also demonstrate the individuality of T_{90RR} according to most model variants. Aside from segment-based measurement during recovery from $P_{60\%}$ (0-60% and 30-60% protocols), all other reported estimators of RR kinetics vary significantly less in a given subject than the intra subject mean of the estimator varies between subjects (median Intra-SD=7-20 s, Inter-SD=27-48 s, $p < .001$ to $p = .026$).

L_{90QT} measurement was found to be fairly reliable, especially when based on global fittings (subject-based, phase-based and protocol-based) as opposed to segment-specific fittings, again with the exception of the segment-based estimator computed from the exercise phase of the Rest-60%. Similar to T_{90RR} , the comparison of Intra-SD and Inter-SD suggests high individuality of L_{90QT} according to most model variants. However, protocol-based L_{90QT} estimation during the Rest-30% protocol, and segment-based estimations during the Rest-30% and 30-60% protocols (both for exercise and recovery) are unlikely to differentiate individuals.

It is noteworthy that the subject-based estimator, the phase-based estimator from the exercise phase data and the segment-based estimator from the exercise data of the Rest-60% protocol data demonstrate appropriate reliability and high individuality both for T_{90RR} and L_{90QT} assessment, while estimators based on data from the Rest-30% protocol alone are unreliable in both instances.

DISCUSSION

Our study identifies a significant influence of exercise variables on estimators of RR and QT kinetics. These estimators are partly correlated and are likely influenced by the steady state heart rate at the onset of transition. In addition, it appears from our results that kinetics estimation based on data including exercise segments at moderate intensity (60% of $VO_{2\text{ peak}}$) is more reliable and more likely to differentiate individuals compared to other investigated

approaches. These physiological and methodological findings will be discussed separately hereafter.

Influence of exercise variables on RR kinetics

Our results clearly demonstrate that RR kinetics is faster at the initiation of work from rest compared to a workload increase from low intensity exercise. Similarly, RR kinetics is faster when recovery occurs from low compared to higher workload. In addition, RR kinetics was faster during workload increase compared to decrease in each separate protocol. These findings mostly agree with the few available studies addressing this matter (Broman and Wigertz 1971; Hughson and Morrissey 1983; Bearden and Moffatt 2001; Hunt et al. 2015). As of the influence of the extent of workload variation on RR kinetics, former studies suggest that RR kinetics becomes slower as the workload variation increases (Hughson and Morrissey 1983; Bearden and Moffatt 2001; Simoes et al. 2013), although other studies did not detect a significant influence (McNarry et al. 2014; Drescher et al. 2017). In our study, slower RR kinetics was accordingly observed with an increasing workload variation from rest (0-30% vs 0-60%), and when comparing the passive recovery from $P_{60\%}$ to passive recovery from $P_{30\%}$. However, the opposite was observed when comparing the 0-60% transition to the 30-60% transition, RR kinetics being significantly slower in the latter case during exercise and no significant difference being observable during recovery. The analysis of RR kinetics according to steady-state RR intervals (figure 5) may reconcile such apparently contradictory results. Our data suggest that RR kinetics is strongly influenced by the initial conditions at the onset of modulation. Conversely, the effect of the extent of autonomic modulation (ΔRR) is likely negligible. The significant difference of RR kinetics measured between 0-30% and 0-60% during exercise could in fact be explained by the unexpected drift of baseline HR between the two protocols. It is even possible that the identified phase effect is also explainable by the initial conditions, the baseline RR being most obviously shorter at the onset of recovery compared to exercise in a given protocol. Indeed, our results suggest that when considering a comparable range of baseline RR, RR kinetics is similar between exercise and recovery. Such “scale effect” of baseline HR would be in agreement with the existing literature regarding vagal and adrenergic contributions to HR modulation (White and Raven 2014), although it would suggest that the adrenergic contribution does not increase only according to workload, but also according to baseline HR, independent of workload. Still, our study design was sub-optimal to effectively test the independent influences of workload, direction of modulation and steady-state HR, and this hypothesis should be addressed by further studies.

Influence of exercise variables on repolarization kinetics

To our knowledge, no prior studies have compared QT/RR hysteresis lag measured from short exercise recordings at different relative workloads. The mean values of $L_{90}QT$ measured in our sample are comparable to previously reported values applying a similar method to ambulatory ECG recording segments in healthy men (Malik et al. 2013). According to the phase-based $L_{90}QT$ estimators, there is a significant influence of exercise phase on repolarization

kinetics, $L_{90}QT$ being larger during recovery compared to exercise. This confirms what was suggested in a study measuring repolarization kinetics during postural changes (Pueyo et al. 2005). Although, considering the segment-based $L_{90}QT$ estimators in our sample, the identified phase effect was significant only in the 0-30% protocol. Similarly, an influence of the protocol on $L_{90}QT$ was detected only between 0-30% and other protocols, both using the protocol-based and segment-based approaches. The only few studies addressing similar questions suggested that the duration of QT accommodation was either unaffected by the extent of RR change and its baseline value during electrical pacing (Lau et al. 1988), or that it increased as a function of the rate of RR change ($\Delta RR/\Delta time$) among selected Holter segments (Pueyo et al. 2008; Pueyo et al. 2004). The longer $L_{90}QT$ in the transition between rest and low workload identified in our study was therefore unexpected and its physiological significance is unclear. It is known that in the transition between rest and low workloads, the fast heart rate change is mostly mediated by vagal modulation. Our results suggest that in these conditions, repolarization accommodation is slower compared to conditions where the adrenergic component is more important, which implies distinct effects of autonomic modulation on the sinus node and in the ventricular myocardium. Still, such hypothesis is not fully supported by our observations in other conditions and would need further validation. Nevertheless, our results confirm that QT/RR hysteresis lag should not be addressed as a time invariant characteristic and that individual values should be compared between subjects only when measured through a standardized protocol.

Correlation between heart rate and repolarization kinetics

It appears from our data that within an individual, repolarization kinetics becomes slower as heart rate kinetics becomes faster. This suggests that common mechanisms may explain a part of the within subject variation of heart rate and repolarization kinetics across exercise segments. However, with the exception of 2 of the 12 reported descriptors, there was no clear association of $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ values among study subjects, suggesting that individual heart rate and repolarization kinetics are distinct characteristics, likely determined by distinct subject-specific features.

Methodological considerations

Most model variants and recording segments of a same kinetics variable (either $T_{90}RR$ or $L_{90}QT$) were rather strongly correlated among study subjects, suggesting that the values of kinetics descriptors based on different model variants are likely determined by common individual characteristics. However, the quality of adjustment to experimental data, the reliability and the individuality varied substantially among investigated variants. Three different approaches to $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ estimation appear to be particularly recommendable for use in future studies: the subject-based approach, the phase-based approach limited to exercise data, and the segment-based approach limited to exercise data from the 0-60% protocol. These model variants demonstrated a high quality of adjustment to RR and QT data, were adequately repeatable within a subject in the same conditions, and are most likely able to differentiate individual RR and QT kinetics among healthy men. Interestingly, this suggests that individual RR

and QT kinetics can be assessed reliably from a simple 4 min ECG recorded at a constant workload corresponding to 60% of the subject's maximal oxygen consumption. Conversely however, segment-based approaches to $T_{90}RR$ and $L_{90}QT$ estimation limited to data recorded in the transition between rest and $P_{30\%}$ had a low quality of adjustment to data, a poor reliability, and seem unlikely to discriminate individuals. Therefore, such approach to estimation of individual RR and QT kinetics from short recordings obtained at very low relative workloads should be avoided in future studies.

Limitations

In a few cases, kinetics descriptors were rather poorly adjusted to data or questionably reliable. It appeared from data visualisation that the high modeling errors were due to high frequency fluctuations of RR and QT. Our models filtered these oscillations and followed the low frequency trend of RR and QT variation. In addition, $L_{90}QT$ values demonstrating low quality of adjustment to data ($R^2 < 0.4$) were excluded from the analysis of the effects of exercise protocol and phase. In order to overcome reliability issues, testing of the influence of exercise variables was made using kinetics descriptors assessed from combined repetitions of a given segment which are less likely to be influenced by outlying QT and RR observations compared to the average of repetition-specific estimates. This is particularly important in the few cases where a large amount of QT and RR observations were manually excluded in some repetitions due to motion artifacts.

Based on preliminary data, it was presumed in our study that the 4 min recovery period between repetitions would be sufficient for complete heart rate recovery in most subjects. As seen in table 3, there was unexpectedly a small but significant increase of heart rate between repetitions. Our analysis demonstrated however that there was no significant trend of the repetition factor on outcome variables. Yet, the identified increase in heart rate between repetitions may have affected the repetition-specific kinetics descriptors below the significance level. Our repeatability analysis based on these measurements may therefore underestimate the reliability of kinetics descriptors by comparison with repeated measurements separated by sufficient recovery periods.

Similarly, it was assumed that the >5 min washout period between protocols was sufficient for subjects to recover their baseline resting condition. It appears from our data that, while the Rest-60% and 30-60% protocols were initiated only after the subjects heart rate returned to the value observed at the initiation of the first protocol, mean heart rates observed in the same conditions later in the experiment were significantly higher (table 2). Our implemented analysis of outcome variables according to steady-state RR suggests that, unless otherwise specified, it is unlikely that the identified effects were due to such small HR drift. However, a carryover effect on RR and QT kinetics through the experiment, independent of the steady-state RR, cannot be completely ruled out. Randomisation of the sequence of protocols would have prevented this potential bias but would have required longer recovery periods, especially after the 30-60% protocol. In order to make the experiment feasible in a reasonable

duration, and to avoid the issues of testing on separate days, it was chosen to use a fixed sequence of protocols.

Finally, while there were no criteria regarding fitness or physical activity level for inclusion in the present study, it is plausible that sedentary or unfit men were less likely to volunteer. Mean VO_2 peak in our sample was indeed slightly superior to reference values using a similar measurement protocol in men of the same age (Herdy and Uhlendorf 2011). Hence, our results may not be generalizable to men with a poor aerobic fitness.

CONCLUSION

Heart rate and repolarization kinetics are influenced by the exercise phase (exercise vs recovery) and by the level of activation at the onset of workload variation, which emphasizes the importance of standardizing the exercise protocol used for kinetics assessment. Estimation based on data obtained during the transition from rest to exercise at 60% of VO_2 peak is repeatable and highly individual.

Table 1. Subjects baseline characteristics and graded maximal exercise test results

Variable	Mean \pm SD
Age (years)	29.3 \pm 5.7
Mean resting RR (ms)	959 \pm 168
Mean resting SDNN ^a (ms)	71 \pm 23
Mean resting QTc ^b (ms)	383 \pm 16
Peak HR ^c (%)	100.6 \pm 5.0
Peak RER (n.u)	1.21 \pm 0.11
VO ₂ peak (ml*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	49.4 \pm 8.5
P _{30%} ^e (W)	69 \pm 22
P _{60%} ^e (W)	174 \pm 30

^a Standard deviation of validated RR intervals from the resting ECG

^b Rate corrected QT interval based on Fridericia's correction formula

^c Peak heart rate during graded maximal exercise test, expressed as percentage of theoretical maximal heart rate on a cycle ergometer, approximated by (210 – age)

^d Peak respiratory exchange ratio (VCO₂/VO₂) during graded maximal exercise test

^e Individually established power outputs corresponding to 30 and 60% of VO₂ peak

Table 2. Steady-state RR and QT intervals during exercise protocols

Exercise intensity	ECG variable	Rest-30%	Rest-60%	30-60%	Difference (95% CI) ^a
Passive recovery	RR _{SS} ^b (ms)	870 \pm 141	764 \pm 121	-	79.8 ; 133.7
	QT _{SS} ^b (ms)	360 \pm 29	348 \pm 29	-	7.3 ; 16.3
P_{30%}^c	RR _{SS} (ms)	661 \pm 77	-	562 \pm 69	76.1 ; 110.2
	QT _{SS} (ms)	333 \pm 25	-	310 \pm 23	16.1 ; 26.7
P_{60%}^c	RR _{SS} (ms)	-	452 \pm 53	439 \pm 53	6.6 ; 19.1
	QT _{SS} (ms)	-	280 \pm 20	275 \pm 22	2.3 ; 7.0

^a Confidence interval for within-subject difference between protocols

^b Mean intervals from the last 30 s of the corresponding 4 min segment (average of the 3 repetitions)

^c Individually established power outputs corresponding to 30 and 60% of VO₂ peak

Table 3. Extent of RR and QT variation during exercise protocols

Protocol	ECG variable	Exercise	Recovery	Difference (95% CI) ^a
Rest-30%	ΔRR^b (ms)	230 \pm 98	207 \pm 93	6.5 ; 25.9
	ΔQT^b (ms)	30 \pm 12	27 \pm 12	1.4 ; 3.8
Rest-60%	ΔRR (ms)	369 \pm 95	310 \pm 88	45.8 ; 71.2
	ΔQT (ms)	75 \pm 17	67 \pm 17	7.0 ; 10.4
30-60%	ΔRR (ms)	141 \pm 32	125 \pm 32	11.0 ; 19.1
	ΔQT (ms)	40 \pm 11	35 \pm 9	3.8 ; 6.7

^a Confidence interval for within-subject difference between exercise and recovery

^b Absolute difference between steady-state intervals measured in the last 30 s of the 4 min segment vs the last 30 s of the preceding segment (average of the 3 repetitions)

Table 4. Goodness-of-fit according to model variants

Model variant	RR model		QT model		
	R ² (%)	RMSE (ms)	R ² (%)	RMSE (ms)	
Subject-based	93 (89-95)	42 \pm 13	94 (90-95)	8 (7-9)	
Phase-based	Exercise	95 (94-96)	22 \pm 7	93 (89-95)	7 (7-9)
	Recovery	88 (79-92)	57 \pm 19	93 (86-95)	8 (7-9)
Protocol-based	Rest-30%	80 (57-86)	55 \pm 16	72 (38-83)	7 (6-8)
	Rest-60%	89 (83-94)	45 \pm 15	93 (89-94)	8 (7-10)
	30-60%	93 (91-95)	14 \pm 5	80 (72-86)	7 (6-9)
Segment-based	Rest-30%, ex.	57 (21-65)	32 \pm 12	66 (51-78)	7 (6-8)
	Rest-30%, rec.	33 (17-46)	74 \pm 22	62 (46-81)	6 (5-7)
	Rest-60%, ex.	94 (92-96)	14 \pm 4	90 (87-93)	7 (7-10)
	Rest-60%, rec.	73 (57-81)	64 \pm 24	92 (88-93)	8 (6-8)
	30-60%, ex.	91 (88-95)	10 \pm 3	81 (69-85)	6 (5-8)
	30-60%, rec.	84 (80-89)	17 \pm 7	75 (60-81)	7 (6-9)

Values are reported as median (25th-75th percentile), except for the RMSE of RR prediction which was normally distributed and is reported as mean \pm SD.

Table 5. Kinetics descriptors according to exercise protocol and phase

Variable	Model variants	Exercise			Recovery		
		Rest-30%	Rest-60%	30-60%	Rest-30%	Rest-60%	30-60%
T_{90RR} (s)	Subject-based	87 ±32					
	Phase-based	54 ±29 ^a			106 ±44 ^a		
	Protocol-based	56 ±80 ^b	99±42	100 ±34	Same as exercise		
	Segment-based	18 ±11 ^{c, d}	55 ±29 ^{c, d}	82 ±30 ^{c, d}	52 ±31 ^{c, d}	129 ±63 ^{c, e}	120 ±45 ^{c, e}
L_{90QT} (s)	Subject-based	89 ±20					
	Phase-based	86 ±19 ^a			97 ±25 ^a		
	Protocol-based	139 ±33 ^b	85 ±20	76 ±21	Same as exercise		
	Segment-based	122 ±35 ^{c, d}	84 ±22 ^e	78 ±26 ^e	170±49 ^{c, d}	90 ±29 ^e	85 ±40 ^e

^a $p \leq .001$ between exercise and recovery (phase-based descriptors)

^b $p \leq .001$ compared to Rest-60% and 30-60% (protocol-based descriptors)

^c $p \leq .001$ between exercise and recovery within the protocol

^d $p \leq .001$ compared to other protocols within exercise or recovery

^e $p \leq .001$ compared to 0-30% within exercise or recovery

Table 6. Repeatability and individuality of RR and QT kinetics assessment

Model variant		T ₉₀ RR				L ₉₀ QT			
		Intra-SD ^a (s)	Intra-CV ^b (%)	Inter-SD ^c (s)	<i>p</i> -value ^d	Intra-SD ^a (s)	Intra-CV ^b (%)	Inter-SD ^c (s)	<i>p</i> -value ^d
Subject-based		12 (8-29)	14 (10-27)	36	.004	6 (5-11)	7 (5-10)	21	<.001
Phase-based	Exercise	9 (6-12)	16 (10-25)	27	.001	5 (3-8)	6 (3-11)	19	<.001
	Recovery	15 (11-32)	17 (13-30)	47	.005	13 (8-21)	15 (9-21)	27	.005
Protocol-based	Rest-30%	12 (6-18)	29 (18-45)	35	.005	20 (6-37)	14 (5-28)	43	.054
	Rest-60%	20 (8-37)	22 (11-34)	48	.006	7 (6-13)	8 (6-13)	21	<.001
	30-60%	13 (8-24)	13 (9-22)	34	<.001	10 (5-15)	12 (6-19)	32	<.001
Segment-based	Rest-30%, ex.	7 (3-20)	35 (19-70)	34	.026	18 (9-26)	16 (7-28)	38	.158
	Rest-30%, rec.	12 (8-26)	34 (20-48)	32	.017	48 (21-101)	24 (15-40)	51	.619
	Rest-60%, ex.	9 (6-12)	18 (10-22)	30	<.001	7 (5-12)	8 (5-14)	22	<.001
	Rest-60%, rec.	31 (11-62)	25 (13-37)	54	.069	15 (5-22)	18 (7-25)	29	.001
	30-60%, ex.	16 (9-24)	21 (14-29)	32	.001	16 (8-27)	22 (12-30)	25	.086
	30-60%, rec.	25 (17-56)	21 (17-42)	46	.094	17 (10-44)	19 (15-52)	40	.162

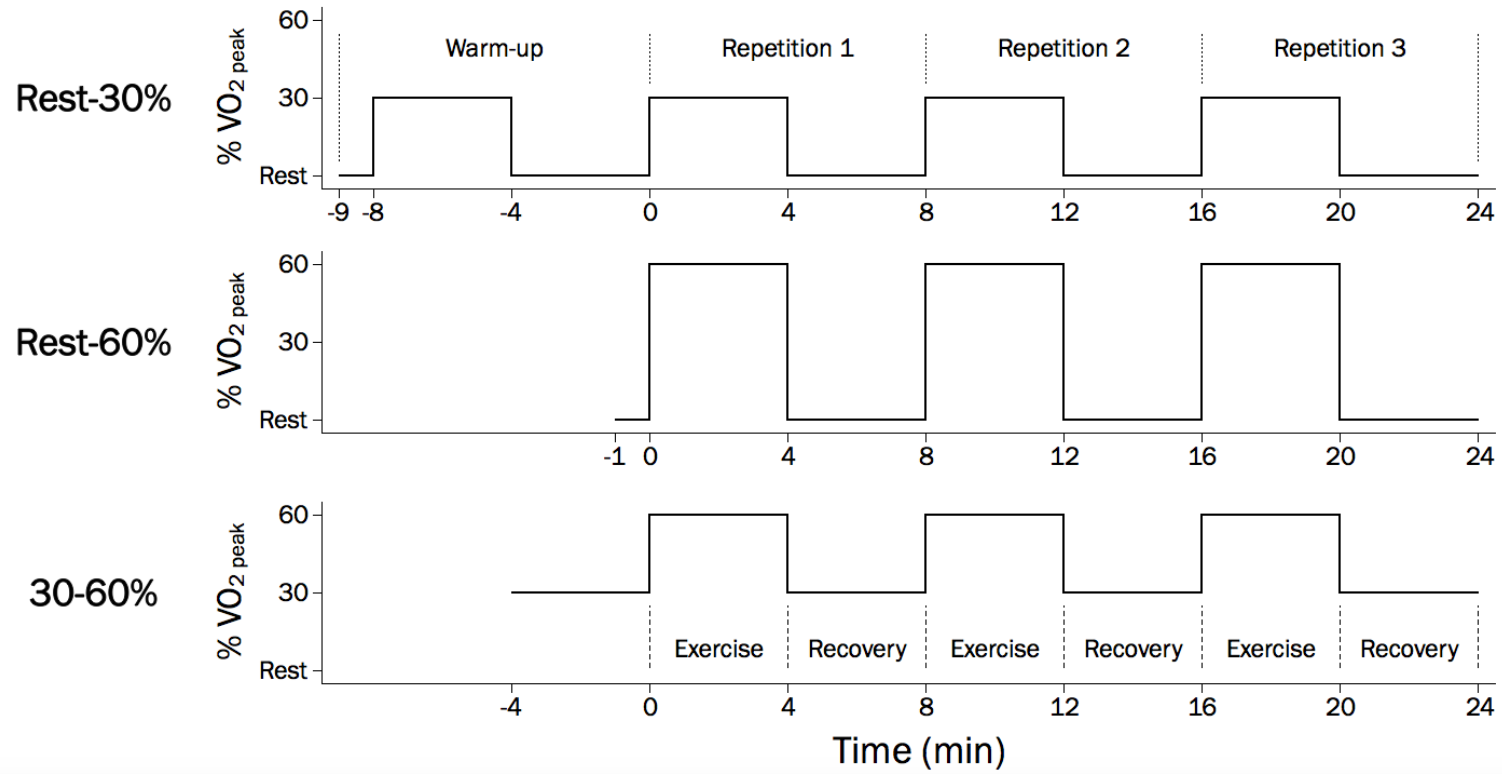
^a Within-subject standard deviation between the 3 repeated measures, reported as median (25th-75th percentile)

^b Within-subject coefficient of variation (Intra-SD/within-subject mean), reported as median (25th-75th percentile)

^c Standard deviation of the within-subject means across the sample, excluding outliers (T₉₀RR>280 s, L₉₀QT>300 s)

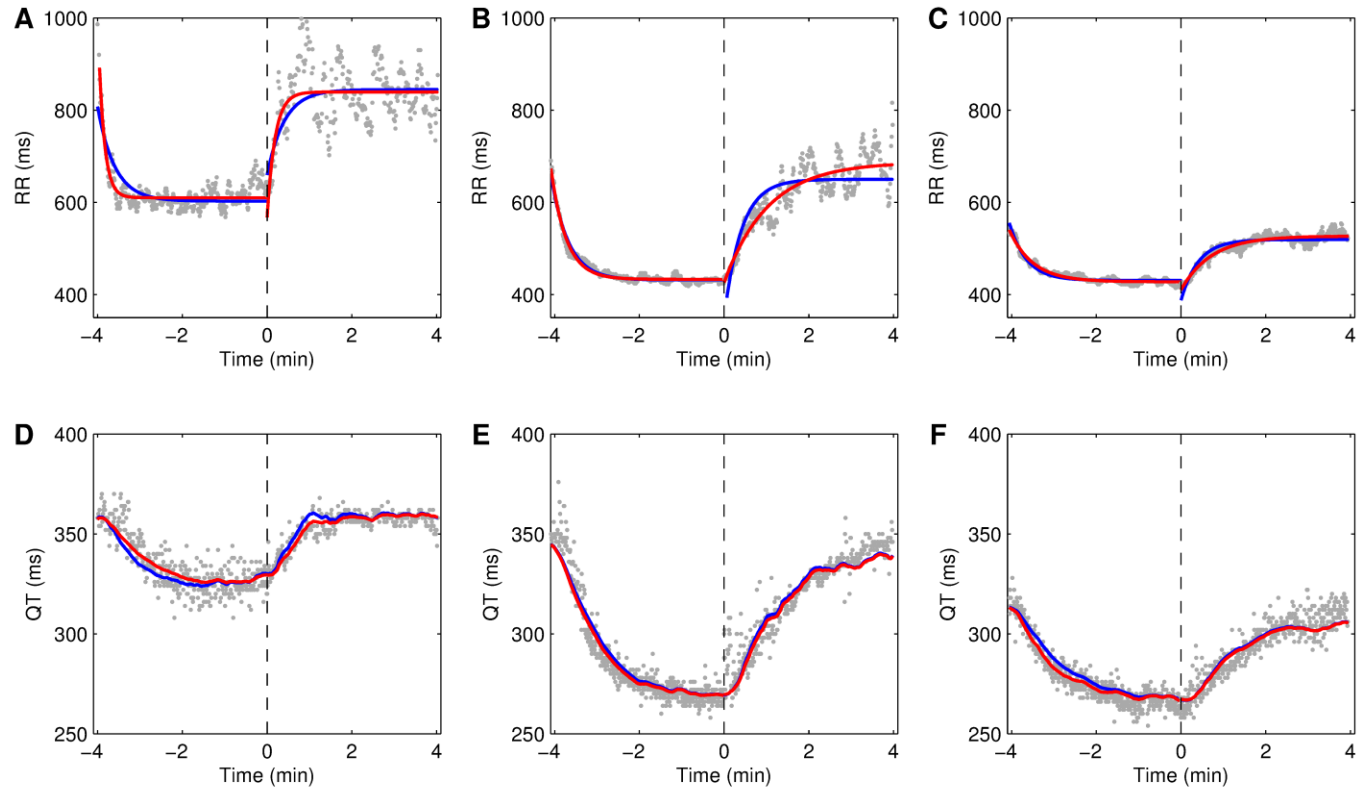
^d *p*-value for Wilcoxon signed rank test, testing that the median Intra-SD in the sample is different from the Inter-SD

Figure 1. Cycle ergometer protocol for ECG recording



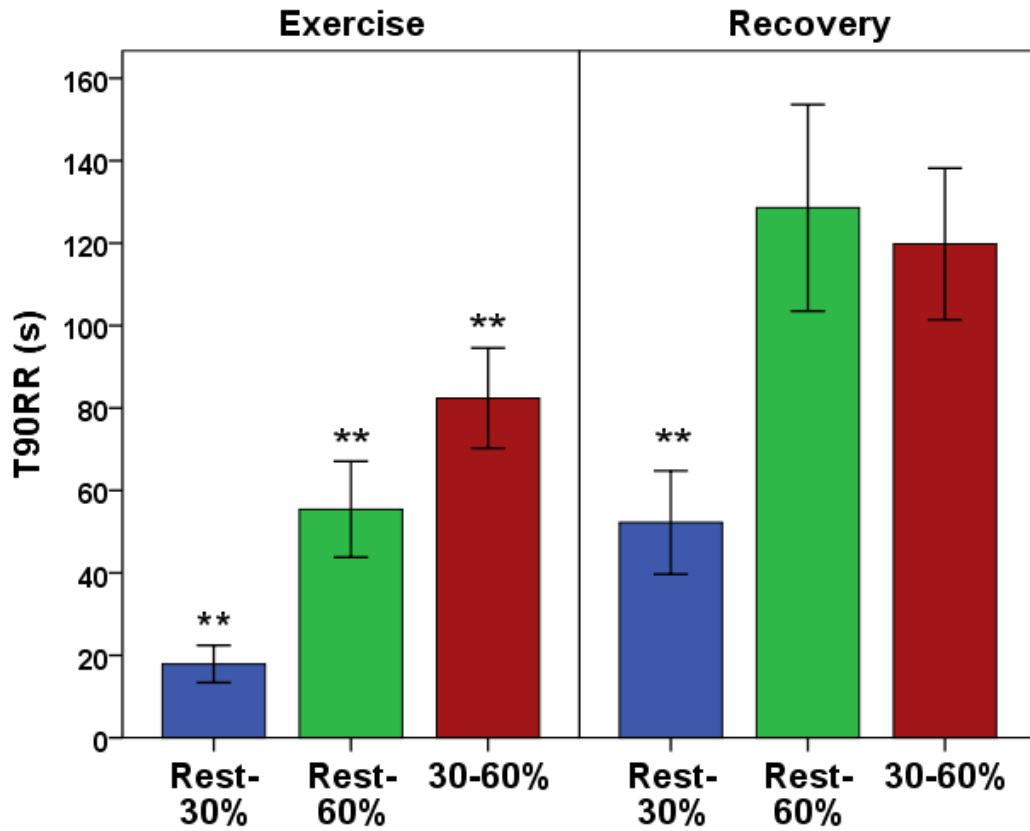
Segments before time 0 are not included in kinetics analysis.

Figure 2. Adjustment to data of RR and QT models in one representative subject



A and D: Rest-30% protocol, B and E: Rest-60% protocol, C and F: 30-60% protocol. Data are from the 2nd repetition of each protocol in the same subject. Time 0 is the switch from exercise to recovery. The red curves represent the segment-based model variant (kinetics parameters are specific to the illustrated data and are optimized separately for each 4 min segment) and the blue curves represent the subject-based model (kinetics parameters are constrained to remain the same across segments and repetitions in a given subject).

Figure 3. Heart rate kinetics (segment-based) according to exercise protocol and phase

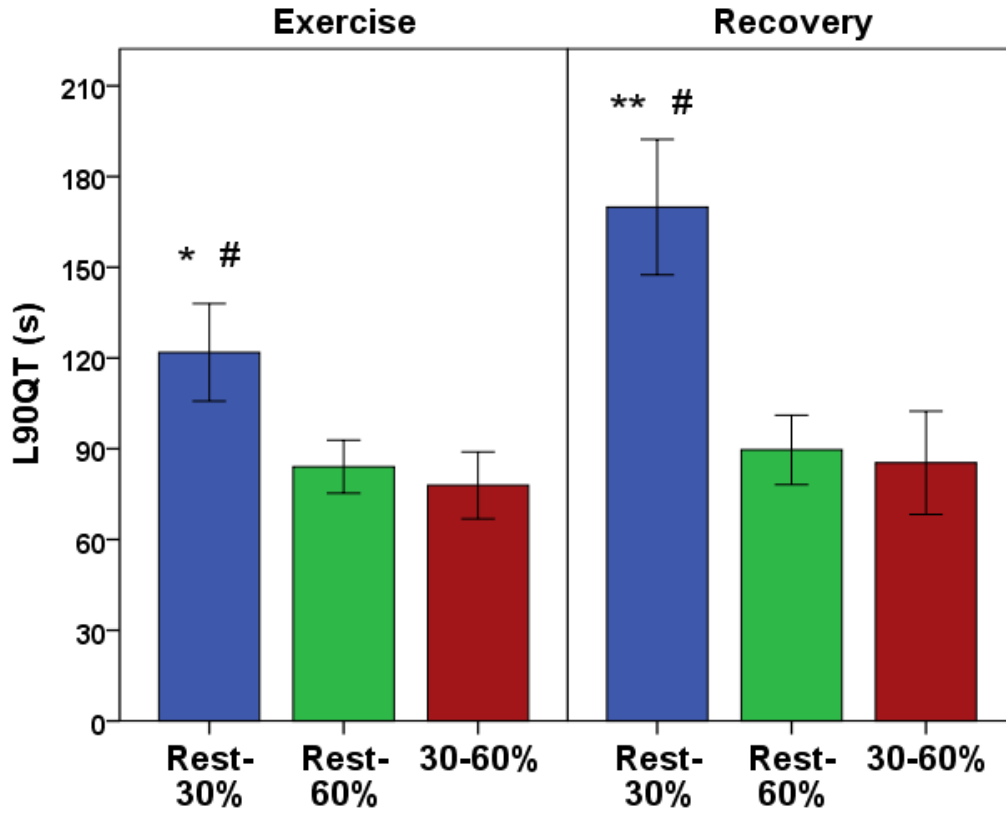


Boxes and error bars illustrate the mean and 95% confidence interval.

** $p < .001$ compared to other protocols within phase.

Differences between exercise and recovery are significant within each protocol ($p < .001$).

Figure 4. QT/RR hysteresis (segment-based) according to exercise protocol and phase



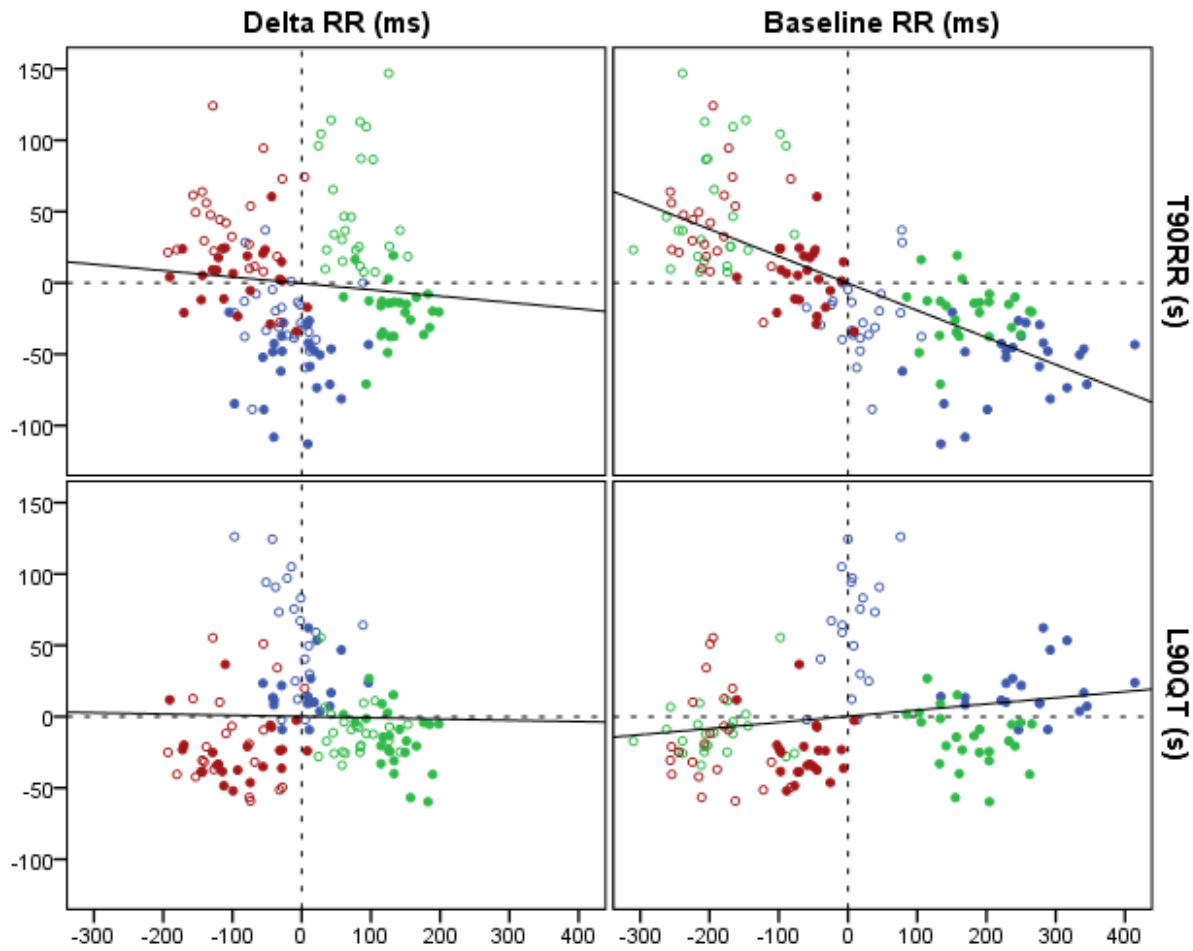
Boxes and error bars illustrate the mean and 95% confidence interval.

* $p < .01$ compared to other protocols within phase.

** $p < .001$ compared to other protocols within phase.

$p < .01$ between exercise and recovery within protocol.

Figure 5. Segment-based kinetics descriptors according to steady-state RR intervals



Each mark is an individual kinetic descriptor measurement (segment-based, for combined repetitions). Values on both axes are normalized by subtracting the intra-subject mean. Solid and hollow marks correspond to exercise and recovery segments respectively. Blue, green and red marks correspond to Rest-30%, Rest-60% and 30-60% segments respectively.

REFERENCES

- Attwell D, Cohen I, Eisner DA (1981) The effects of heart-rate on the action-potential of guinea-pig and human ventricular muscle. *J Physiol (Lond)* 313:439-461
- Bearden SE, Moffatt RJ (2001) VO₂ and heart rate kinetics in cycling: transitions from an elevated baseline. *J Appl Physiol* 90:2081-2087
- Broman S, Wigertz O (1971) Transient dynamics of ventilation and heart rate with step changes in work load from different load levels. *Acta Physiol Scand* 81:54-74. doi:10.1111/j.1748-1716.1971.tb04877.x
- Bueno-Orovio A, Hanson BM, Gill JS, Taggart P, Rodriguez B (2014) Slow Adaptation of Ventricular Repolarization as a Cause of Arrhythmia? *Methods Inf Med* 53:320-323. doi:10.3414/me13-02-0039
- Bunc V, Heller J, Leso J (1988) Kinetics of heart rate responses to exercise. *J Sports Sci* 6:39-48. doi:10.1080/02640418808729792
- Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, Gimenes AC, Queiroga F, Jr., Berton D, Ferreira EM, Nery LE, Neder JA (2008) Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* 104:1341-1350. doi:10.1152/jappphysiol.01364.2007
- DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH (2004) Effect of age on O₂ uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. *J Appl Physiol* 97:165-172. doi:10.1152/jappphysiol.01179.2003
- Drescher U, Koschate J, Schiffer T, Schneider S, Hoffmann U (2017) Analysis of Heart Rate and Oxygen Uptake Kinetics Studied by Two Different Pseudo-Random Binary Sequence Work Rate Amplitudes. *Respir Physiol Neurobiol*. doi:10.1016/j.resp.2017.03.001
- Dube B, LeBlanc A, Dutoy JL, Derome D, Cardinal R (1988) PC-based ST-segment monitoring with the VCG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 4:1768-1770. doi:10.1109/IEMBS.1988.94995
- Feroldi P, Belleri M, Ferretti G, Veicsteinas A (1992) Heart rate overshoot at the beginning of muscle exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 65:8-12
- Hagberg JM, Hickson RC, Ehsani AA, Holloszy JO (1980) Faster adjustment to and recovery from submaximal exercise in the trained state. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 48:218-224
- Herdy AH, Uhlendorf D (2011) Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol* 96:54-59
- Hettinga FJ, Monden PG, van Meeteren NLU, Daanen HAM (2014) Cardiac Acceleration at the Onset of Exercise: A Potential Parameter for Monitoring Progress During Physical Training in Sports and Rehabilitation. *Sports Med* 44:591-602. doi:10.1007/s40279-013-0141-y
- Hughson RL, Morrissey MA (1983) Delayed kinetics of VO₂ in the transition from prior exercise. Evidence for O₂ transport limitation of VO₂ kinetics: a review. *Int J Sports Med* 4:31-39. doi:10.1055/s-2008-1026013
- Hunt KJ, Fankhauser SE, Saengsuwan J (2015) Identification of heart rate dynamics during moderate-to-vigorous treadmill exercise. *Biomed Eng Online* 14:117. doi:10.1186/s12938-015-0112-7
- Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T (1994) Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24:1529-1535

- Jacquemet V, Dube B, Knight R, Nadeau R, LeBlanc AR, Sturmer M, Becker G, Vinet A, Kus T (2011) Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 32:619-635. doi:10.1088/0967-3334/32/6/001
- Krahn AD, Klein EJ, Yee R (1997) Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long QT syndrome? *Circulation* 96:1551-1556
- Krahn AD, Yee R, Chauhan V, Skanes AC, Wang J, Hegele RA, Klein GJ (2002) Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. *Am Heart J* 143:528-534. doi:10.1067/mhj.2002.120408
- Laffite LP, Mille-Hamard L, Koralsztein JP, Billat VL (2003) The effects of interval training on oxygen pulse and performance in supra-threshold runs. *Arch Physiol Biochem* 111:202-210. doi:10.1076/apab.111.3.202.23455
- Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE (1988) Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 22:67-72
- Lauer MS, Pothier CE, Chernyak YB, Brunken R, Lieber M, Apperson-Hansen C, Starobin JM (2006) Exercise-induced QT/RR-interval hysteresis as a predictor of myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 39:315-323. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.12.005
- Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM (2013) QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H1798-H1806. doi:10.1152/ajpheart.00577.2013
- Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G (2008) Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H2356-H2363. doi:10.1152/ajpheart.00625.2008
- McNarry MA, Kingsley MI, Lewis MJ (2014) Relationship between changes in pulmonary VO₂ kinetics and autonomic regulation of blood flow. *Scand J Med Sci Sports* 24:613-621. doi:10.1111/sms.12041
- O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egana M (2012) Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303:R70-76. doi:10.1152/ajpregu.00012.2012
- Orizio C, Perini R, Comande A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A (1988) Plasma catecholamines and heart rate at the beginning of muscular exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 57:644-651
- Pecanha T, Silva-Junior ND, Forjaz CL (2014) Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging* 34:327-339. doi:10.1111/cpf.12102
- Pelchovitz DJ, Ng J, Chicos AB, Bergner DW, Goldberger JJ (2012) QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H2567-H2573. doi:10.1152/ajpheart.00041.2012
- Pueyo E, Husti Z, Hornyik T, Baczko I, Laguna P, Varro A, Rodriguez B (2010) Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H1577-H1587. doi:10.1152/ajpheart.00936.2009
- Pueyo E, Malik M, Laguna P (2005) Beat-to-beat Adaptation of QT Interval to Heart Rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 3:2475-2478. doi:10.1109/iembs.2005.1616970
- Pueyo E, Malik M, Laguna P (2008) A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomed Signal Process Control* 3:29-43. doi:10.1016/j.bspc.2007.09.005
- Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna AB, Malik M, Laguna P (2004) Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in

- amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 51:1511-1520. doi:10.1109/tbme.2004.828050
- Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR, Gadgil U (1987) Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing Clin Electrophysiol* 10:485-491. doi:10.1111/j.1540-8159.1987.tb04510.x
- Seed WA, Noble MIM, Oldershaw P, Wanless RB, Drakeholland AJ, Redwood D, Pugh S, Mills C (1987) Relation of human cardiac action potential duration to the interval between beats: Implications for the validity of rate corrected QT interval (QTc). *Br Heart J* 57:32-37
- Seethala S, Shusterman V, Saba S, Mularski S, Nemej J (2011) Effect of beta-adrenergic stimulation on QT interval accommodation. *Heart Rhythm* 8:263-270. doi:10.1016/j.hrthm.2010.10.012
- Simoes RP, Bonjorno JC, Jr., Beltrame T, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A (2013) Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Braz J Phys Ther* 17:69-76
- Trost DC (2008) A method for constructing and estimating the RR-memory of the QT-interval and its inclusion in a multivariate biomarker for torsades de pointes risk. *J Biopharm Stat* 18:773-796. doi:10.1080/10543400802071436
- White DW, Raven PB (2014) Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J Physiol* 592:2491-2500. doi:10.1113/jphysiol.2014.271858
- Winlove MA, Jones AM, Welsman JR (2010) Influence of training status and exercise modality on pulmonary O₂ uptake kinetics in pre-pubertal girls. *Eur J Appl Physiol* 108:1169-1179. doi:10.1007/s00421-009-1320-2

CHAPITRE 11 : CINQUIÈME ARTICLE

Heart rate and ventricular repolarization relationship and kinetics during exercise and recovery in endurance-trained versus untrained healthy men

Version de travail mise en format pour soumission à la revue:

European Journal of Applied Physiology

Heart rate and ventricular repolarization relationship and kinetics during exercise and recovery in endurance-trained versus untrained healthy men

Hugo Gravel¹, Vincent Jacquemet^{2,3,4}, Alain Vinet^{2,3,4}, Bruno Dubé³, Nagib Dahdah^{5,6} & Daniel Curnier¹

7- Département de Kinésiologie, Université de Montréal, 2100, Édouard-Montpetit blvd, Office 8202, Montréal, Canada, H3T 1J4

8- Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

9- Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, Canada

10- Institut de Génie Biomédical, Université de Montréal

11- Division of Pediatric Cardiology and, CHU Ste-Justine, Montréal, Canada

12- Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Montréal, Canada

Corresponding author :

Hugo Gravel, hugo.gravel@umontreal.ca

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to determine if the steady-state QT/RR relationship (QT/RR dependency) and the lag of QT accommodation to RR change (QT/RR hysteresis) were modified in endurance-trained men.

Methods: 23 endurance-trained (END) and 22 untrained (UNT) healthy men underwent evaluation of their peak oxygen consumption (VO_{2peak}) during a graded cycle ergometer test. On a separate day, subjects underwent ECG recordings at rest and during 3 exercise protocols consisting of repeated 4 min bouts of square wave exercise and recovery, at workloads corresponding to 30% and 60% of VO_{2peak} . Individually rate-corrected QT intervals (QTcI), slope of the individual QT/RR relationship, QT/RR hysteresis and RR kinetics were estimated from exercise recordings in each subject.

Results: QTcI were prolonged in END vs UNT subjects, both at 60 bpm (387 ± 19 vs 368 ± 15 ms, $p=.001$) and 100 bpm (324 ± 13 vs 315 ± 13 , $p=.018$). QT/RR slopes were also steeper in the END group at 60 and 100 bpm ($p=.049$ and $.020$ respectively), but there was no significant difference of QT/RR hysteresis profiles between study groups. RR kinetics was substantially faster in END according to all investigated descriptors.

Conclusion: In endurance-trained men, there is a small but significant prolongation of QT, independent of heart rate, and a steepening of the steady-state QT/RR relationship, while QT/RR hysteresis appears to remain unchanged. The identified modifications of repolarization may be mediated by an adaptation of autonomic nervous activity in response to training. The prognostic implications of such findings in athletes have yet to be established.

KEYWORDS

Electrocardiography, exercise, repolarization, QT/RR dependency, QT/RR hysteresis, heart rate kinetics

ABBREVIATIONS

BMI	Body mass index
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
L_{90QT}	Time to reach 90% of QT steady-state following a step change of RR
$P_{30\%}$, $P_{60\%}$	Power output at 30% or 60% of VO_{2peak}
PAL	Physical activity level
QT-hys	QT/RR hysteresis
RER	Respiratory exchange ratio
RMSSD	Root mean square of difference between successive RR intervals
SD	Standard deviation
SDNN	Standard deviation of validated resting RR intervals
T_{90RR}	Time to reach 90% of RR steady-state following a step change of work output
VO_{2peak}	Peak oxygen consumption

INTRODUCTION

The rate-corrected QT interval (QTc) measured on the surface electrocardiogram (ECG) was demonstrated to be a predictor of sudden death (Straus et al. 2006), cardiovascular events (Beinart et al. 2014) and all-cause mortality (Zhang et al. 2011). An often-neglected notion in QT studies is that its steady-state relationship to heart rate (HR), called QT/RR dependency hereafter, varies among individuals both by its slope and by its curvature (Malik et al. 2002). An even more often overlooked notion is that the QT interval does not adjust instantly to HR and is therefore influenced by the history of RR intervals, a phenomenon called QT/RR hysteresis (Sarma et al. 1987; Lau et al. 1988).

Individual QT/RR dependency can be described by a limited set of parameters that appear to be reproducible in an individual and to vary largely within the population (Malik et al. 2002; Malik et al. 2013). It is thought that the characteristics of QT/RR dependency, for instance the individual QT/RR slope, could have prognostic value in certain medical conditions (Jensen et al. 2005; Pathak et al. 2005). QT/RR hysteresis, which is the lag of QT accommodation to HR changes, similarly varies between subjects and can be reliably quantified in an individual (Malik et al. 2008). It was also suggested as a biomarker in various cardiac conditions (Gravel et al, unpublished). The determinants of QT/RR dependency and hysteresis in healthy subjects remain to be established. While variations in individual patterns of cardiac autonomic modulation are expected to partly explain the inter-subject variation of QT/RR dependency and hysteresis, a demonstration of such association is still missing.

Long-term exercise training has a profound and well-established influence on HR modulation. In endurance athletes, a decreased resting HR is observed along with increased resting heart rate variability (HRV) (da Silva et al. 2015). It was suggested that these adaptations were mediated by an augmented vagal influence on the sinus node at rest (Billman et al. 2015). In addition, endurance athletes exhibit faster HR kinetics, which manifests itself as a faster HR recovery following exercise (Imai et al. 1994) and while it is less well-known, as a faster HR adaptation at the onset of dynamic exercise (Bunc et al. 1988). Although it remains to be demonstrated, such observations also suggest an adaptation of cardiac autonomic modulation in athletes.

In this study, we hypothesize that QT/RR dependency and QT/RR hysteresis estimated from exercise data are modified in endurance athletes compared to untrained healthy men. In addition, we postulate that the adaptations of the QT/RR dependency and hysteresis correlate with the adaptations of cardiac autonomic modulation as described by the resting HR, the resting HRV, and the HR kinetics during exercise and recovery.

METHODS

The study enrolled 23 endurance-trained (END) and 23 untrained (UNT) healthy men aged from 18 to 30, without contraindication to exercise or known cardiopulmonary disorder. Recruitment was conducted among the university population and through local and provincial athletic clubs and sports federations. Voluntary subjects were screened for potential inclusion in the END or UNT group based on their self-reported participation to competition and training in endurance sports, assessed through a short questionnaire. To be included in the END group, subjects must have stated that: 1) They participated in a minimum of 2 competitions at the provincial, national, or international level in long distance running (≥ 5 km), road cycling or triathlon during the preceding year. 2) They were planning to participate in at least one similar competition in the subsequent year. 3) They were following a structured training program aimed at improving their performance in endurance sports. 4) They did not stop training for more than one week in the month preceding the experiment. To be included in the UNT group, subjects must have stated that they did not participate in competitive sports of any kind in the year preceding the experiment and that they were not following a structured training program aimed at improving their performance in endurance sports. The study protocol was approved by the Ethics Committee for Health Research in University of Montreal. Informed written consent was obtained from each subject prior to participation.

Experimental protocol

Participants were evaluated during two individual testing sessions described hereafter. The tests took place between 8AM and 8PM and were separated by at least 24h and no more than 14 days. All tests were conducted in a temperature-controlled laboratory (20-22°C). Subjects were asked not to eat or consume tobacco, alcohol or caffeine 3h before each trial, and to avoid heavy exercise on testing days.

Peak oxygen consumption

The first testing session began with the assessment of participant's physical activity level (PAL) using the *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) (Bull et al. 2009), and the measurement of resting blood pressure, weight and height. Then, peak oxygen consumption ($VO_{2\text{ peak}}$) was evaluated through graded exercise testing on an electromagnetically braked cycle ergometer (Lode BV Corival CPET, Netherlands). Gas exchanges were recorded throughout the test using Moxus modular metabolic system (AEI Technologies, USA). HR was recorded using a chest strap (Polar Electro, Finland) and rate of perceived exertion was documented throughout the test. Initial power output was set to 1W per kg of bodyweight and was incremented every minute. Increments were set to 15-30W, defined prior to each test according to subject's bodyweight and expected exercise capacity, and were adjusted during the test according to subject's exercise tolerance, with the objective of reaching maximal exertion within 8-12 min (Arena et al. 2007). All tests were conducted by an experienced evaluator and were pursued until subjects' failure to maintain a pedalling rate of 70 rpm despite verbal encouragement. $VO_{2\text{ peak}}$ was defined as the mean oxygen consumption in the last 30s of the test.

Square-wave exercise challenge

Twelve lead ECG recordings were carried out on the second testing session via the Quark C12x system (Cosmed, Italy) with a sampling rate of 500Hz and using Mason-Likar electrode placement. Four separate ECG recordings were obtained from each subject: a 10 min resting ECG in supported sitting position, and then 3 recordings during exercise protocols performed on the same ergometer used for $VO_{2\text{ peak}}$ testing.

Mean resting RR and QT intervals and indices of HRV were assessed from the last 8 minutes of the resting ECG. Measured indices of HRV were the standard deviation of RR intervals (SDNN), the root of the mean squared differences of successive RR intervals (RMSSD) and the absolute spectral power in frequencies ranging from 0.04 to 0.15 Hz (LFp) and 0.15 to 0.4 Hz (HFp) (Malik 1996).

Accommodation of the QT and RR intervals to exercise and recovery were measured during a previously described square-wave exercise test (Gravel et al. unpublished). In brief, the test consisted of 3 separate ECG recordings during which the subjects were submitted to alternating 4 min bouts of exercise and recovery. Segments of exercise were performed at steady power outputs (either at 30% or 60% of $VO_{2\text{ peak}}$) and segments of recovery were passive or active. The 3 protocols, called Rest-30%, Rest-60% and 30-60% hereafter, are detailed in figure 1. Power outputs corresponding to the targeted percentages of $VO_{2\text{ peak}}$ ($P_{30\%}$ and $P_{60\%}$) were computed from the individual linear regression of power output against percentage of $VO_{2\text{ peak}}$ from the graded exercise test data. This method ensures that Subjects remained seated on the bike during passive recovery. During exercise, resistance was automatically adjusted to the subjects pedalling rate to maintain a steady power output. Subjects were asked to choose a steady and comfortable pedalling rate of at least 60 rpm and no more than 100 rpm at the beginning of the experiment, and were asked to keep the same pedalling rate throughout testing. The exercise protocols were separated by at least 5 min of standing rest, or until recovery of the HR observed 4 min after the warm-up. The 4 recordings were carried out in the same order for all subjects (seated rest, Rest-30%, Rest-60% and finally 30-60%). Subjects were instructed to drink water *ad libitum* during the experiment.

Data processing

RR and QT delineation

R waves, the onset of Q waves and the offset of T waves were identified using a previously-validated automated method (Dube et al. 1988), applied to the root mean square of leads V1, V3 and V4. Unreliable leads were replaced by lead V2 or V5 in a minority of subjects. The T wave offset was defined as the intersection between the isoelectric line and the tangent at the steepest negative slope of the T wave. Resulting QT and RR time series were validated using a two-step process consisting of automated identification of arrhythmias (Vision Premier, Cardiac Science, USA) followed by manual validation of QT intervals and exclusion of artifacts and additional arrhythmias.

Steady state RR and QT intervals

For each of the 18 available 4 min recording segments in each subject (segments following time 0 in fig.1), the average RR and QT intervals measured in the last 30 s of the segment were used as estimates of the steady-state values (RR_{SS} and QT_{SS}).

Segment selection for parameter estimation

From the same 18 recording segments, selected sets of segments were used for the computation of RR and QT kinetics descriptors ($T_{90}RR$ and $L_{90}QT$, defined in the next section). These combinations of segments were chosen for the repeatability and individuality of the parameters they provide (Gravel et al. unpublished). Four sets of recording segments were used, leading to four different kinetics descriptors in each subject, as described hereafter:

- **Subject-based descriptors** ($T_{90}RR$ -Sub and $L_{90}QT$ -Sub) were optimized using all segments recorded in one subject (all 18 segments following time 0 in fig.1), combining all repetitions, protocols and phases (exercise/recovery) in a single descriptor.
- **Exercise-based descriptors** ($T_{90}RR$ -Ex and $L_{90}QT$ -Ex) were optimized using all exercise segments recorded in one subject, combining repetitions and protocols in a descriptor that is specific to the exercise phase.
- **Recovery-based descriptors** ($T_{90}RR$ -Rec and $L_{90}QT$ -Rec) were optimized using all recovery segments recorded in one subject, combining repetitions and protocols in a descriptor that is specific to the recovery phase.
- **Rest to P_{60%}-based descriptors** ($T_{90}RR$ -60% and $L_{90}QT$ -60%) were optimized using segments recorded in the transition between rest and exercise at 60% of VO_{2peak} , combining repetitions together.

RR kinetics ($T_{90}RR$)

The RR kinetics descriptor $T_{90}RR$ was derived from a mono-exponential model of the time course of RR variation at the onset of exercise and recovery. For each combination of recording segments described above, the function $RR(t) = a \exp(-c t) + b$ was fitted using nonlinear parameter estimation functions in Matlab. The parameter c is constrained to be identical in the set of segments over which optimization is performed, while a and b can always vary between the segments. This ensures that the coefficient c is not affected by the initial and final value of RR in each segment. This procedure is more robust than taking the mean value of c over a set of segments. The descriptor $T_{90}RR = \ln(10)/c$ is the time (in s) needed for RR to attain 90% of its total variation following the onset of exercise or recovery, based on the optimal exponential model.

QT/RR hysteresis lag ($L_{90}QT$)

QT/RR hysteresis was estimated using an adaptation of a previously described method (Jacquemet et al. 2011). Briefly, the QT intervals were fitted to the RR time series using the subject-specific relation $QT(n) = \alpha RR_{eff}^\gamma(n) + \beta$ in which the effective RR interval (RR_{eff}) is defined as a weighted average of past RR values. The weights of past beats decrease exponentially according to

their time difference Δt with the present beat, following the time-based approach proposed by Malik *et al* (2008). The time constant (in s) of the exponential decay $\exp(-\Delta t/\tau)$ is denoted by τ . First, the four parameters α , β , γ and τ were simultaneously optimized to minimize the mean square QT prediction error in each subject for all valid beats (figure 2). Then, in each of the above-described combinations of segments, the globally-optimized values for α , β and γ were used and the parameter τ was optimized to improve local prediction of QT intervals in the set of segments. The descriptor $L_{90}QT$ (in s), defined as $\ln(10) \tau$, characterizes the time lag of QT accommodation behind RR change, more precisely the length of preceding RR history that accounts for 90% of the optimal RR weights for QT prediction in the dynamic QT/RR model. Importantly, the QT/RR model is established using the observed RR intervals (not the predicted ones) and it is consequently independent of the aforementioned exponential model of RR time accommodation.

QT/RR dependency and rate-corrected QT interval

To compare the steady-state QT/RR relationship among study subjects, 5 variables were computed as described hereafter and illustrated in figure 2B:

- QT-slope₆₀: Rate of QT change ($\Delta QT/\Delta RR_{\text{eff}}$) computed at $RR_{\text{eff}}=1000$ ms (HR=60 bpm), based on the optimal subject-specific QT/RR_{eff} relationship.
- QT-slope₁₀₀: Same as above, calculated at $RR_{\text{eff}}=600$ ms (HR=100 bpm).
- QTcF: Rate-corrected QT interval based on the formula $QTc=QT*(RR/1000)^{-1/3}$ (Fridericia 1920), applied to the average QT and RR intervals obtained from the 8 min seated rest recording.
- QTcl₆₀: Rate-corrected QT interval based on the optimal subject-specific QT/RR_{eff} relationship. The variable QTcl is the output of the model when $RR_{\text{eff}}=1000$ ms.
- QTcl₁₀₀: Same as above, calculated at $RR_{\text{eff}}=600$ ms.

Statistics

Data are reported as mean \pm SD for normally distributed variables, or as median (25th-75th percentile) for distributions diverging from normal based on Shapiro-Wilks test. Comparisons between groups were made using two-tailed *t*-test, or Wilcoxon-Mann-Whitney test where specified. Where indicated, adjusted comparisons were made by multiple linear regression, testing study group as a categorical predictor while entering potential confounding factors in the model. Correlations between variables were assessed by Pearson's correlation coefficient, using a two-tailed test for significance. All tests were conducted using IBM SPSS version 20. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All 46 recruited subjects performed the two experiments, but 1 subject in the UNT group was later excluded due to poor quality of ECG recording, leading to a final count of 23 END and 22 UNT subjects. Among the 23 END subjects, 8 were long distance runners, 8 were road cyclists and 7 were triathletes.

Subjects characteristics

Measurements obtained at rest are reported in table 1. Age and resting blood pressure were similar between groups. BMI was slightly superior in UNT men, but values remained in the range associated to optimal health, both in the END and UNT groups (range=18.4-25.4 and 19.8-27.9 kg/m² respectively). From the answers to the GPAQ, two estimates of PAL were calculated, that is leisure time PAL (which includes training and competition time) and total PAL which adds physical activity related to transportation and work. It is obvious from table 1 that END subjects were far more active than UNT subjects, mean self-reported PAL being roughly twice larger in END compared to UNT.

While the resting RR interval varied greatly within both groups (range=736-1246 and 699-1259 ms in END and UNT respectively), it was significantly larger in END subjects. Temporal HRV indices (SDNN and RMSSD) were similar between groups, but indices based on spectral analysis were increased in END, both in the HF and LF frequency bands.

Graded cycle ergometer test results

Duration of the graded maximal test was larger in the END group, but the level of exhaustion at the end of the test was similar between groups according to the HR and respiratory exchange ratio (RER) measured at peak exercise. Maximal oxygen consumption was largely superior in the END group and there was minimal overlapping between groups, only 3 END subjects having a lower $VO_{2\text{ peak}}$ than the highest value measured in the UNT group. Power outputs corresponding to 30 and 60% of $VO_{2\text{ peak}}$ were accordingly greater in END subjects.

Steady-state RR and QT intervals during square-wave exercise

Three subjects in the UNT group did not complete the last protocol (30-60%) due to muscular fatigue and the last 8 minutes of recording were therefore missing in these 3 subjects. Otherwise, steady-state RR_{SS} and QT_{SS} intervals were effectively measured in all segments of square-wave exercise and recovery. RR_{SS} and QT_{SS} reported in table 3 are the average of successive repetitions of a same condition. RR and QT intervals measured at the end of segments of passive recovery were longer in the END group, which was expected since resting RR was longer in these subjects. However, RR_{SS} and QT_{SS} were similarly longer in END subjects when measured in segments of low intensity exercise ($P_{30\%}$). At higher intensities ($P_{60\%}$), RR_{SS} differences between groups vanished, but QT_{SS} remained slightly but significantly longer in END men, suggesting a HR independent QT prolongation in these subjects.

QT/RR dependency

HR-corrected QT intervals reported in table 4 confirm that there is a small but significant QT prolongation in END subjects. This is observable by using both Fridericia's static correction method and the implemented correction method that takes into account the individuality of the QT/RR relationship and hysteresis. Importantly, this QT prolongation in END is noticeable both at a reference HR of 60 and at 100 bpm. An increased QT/RR slope in both instances accompanies it.

Heart rate kinetics (T_{90RR}) and QT/RR hysteresis (L_{90QT})

The adaptation of the RR interval to work output changes was considerably shorter in END men (table 5). This difference was evident according to the 4 selected descriptors of RR kinetics, including those computed from exercise and recovery data separately, and the $T_{90RR-60\%}$ variable which is measured in the transition from rest to exercise at $P_{60\%}$. Overall, the median T_{90RR} were approximately twice shorter in END compared to UNT subjects. These distinctions appear to be independent of the steady-state RR observed in the exercise segments from which the kinetics descriptors were computed, the differences between groups remaining highly significant after adjustments for RR_{SS} .

A wide variation of QT/RR hysteresis was observed among study subjects, L_{90QT} ranging roughly from 50 to 150 s (table 5). However, no significant difference of L_{90QT} was observed between END and UNT subjects according to the selected method variants.

Potential determinants of individual QT descriptors

Linear correlations were tested between individual QT descriptors and traditional markers of autonomic modulation across the whole sample. $QT_{Cl_{100}}$, $QT\text{-slope}_{100}$ and $L_{90QT-60\%}$ were used as individual QT descriptors, while mean resting RR interval, SDNN, RMSSD, HFp and LFp were used as descriptors of resting autonomic modulation, along with $T_{90RR-Rec}$ which was used as a descriptor of HR recovery. In addition, correlation of $T_{90RR-60\%}$ with the same descriptors of autonomic modulation was implemented.

Pearson's correlation coefficients are reported in table 6. The corrected QT interval at 100 bpm was higher in subjects with a lower resting HR and with higher HRV (according to all investigated quantifiers). Similarly, $QT\text{-slope}_{100}$ was increased in subjects with a lower resting HR and was positively correlated to HRV, although only according to the HFp index. In addition, $QT\text{-slope}_{100}$ was higher in subjects with a faster HR recovery and a higher VO_{2peak} . QT/RR hysteresis, estimated by the variable $L_{90QT-60\%}$, was not significantly correlated with any descriptor of autonomic modulation, neither with age or VO_{2peak} . Furthermore, there was no significant correlation between QT/RR hysteresis and HR acceleration kinetics estimated in the same exercise segment ($r=-.064$, $p=.674$ for correlation between $L_{90QT-60\%}$ and $T_{90RR-60\%}$). HR acceleration kinetics ($T_{90RR-60\%}$) was faster in subjects with lower resting HR and with a higher HRV according to the indices of spectral power.

T₉₀RR-60% was also significantly correlated with HR recovery kinetics and with VO₂peak. None of the investigated QT/RR descriptors were correlated to age.

In a multivariate linear model including age, BMI, mean resting RR, HRV (4 estimators), resting SBP and DBP, peak HR, total physical activity level and VO₂peak as continuous predictors, along with study group as a categorical predictor, only the association between QT-slope₁₀₀ and mean resting RR remained significant ($\beta=.726, p=.039$).

DISCUSSION

This study was conducted in order to determine if QT/RR dependency and hysteresis were modified in endurance-trained compared to healthy untrained men. Our results demonstrate a prolongation of the corrected QT interval and an increased QT/RR dependency slope in endurance-trained men. However, no significant modification of QT/RR hysteresis was detected. In addition, our study confirms that HR kinetics is accelerated during both HR acceleration and deceleration in endurance-trained men. These findings will be discussed hereafter.

Multiple studies reported resting QTc in athletes. Among them, many did not detect a significant modification of QTc (Langdeau et al. 2001; Misigoj-Durakovic et al. 2016; D'Ascenzi et al. 2017), while others identified a small but significant QTc prolongation (Bjornstad et al. 1994; Sharma et al. 1999), and others obtained divergent results depending on the degree of ventricular enlargement of athletes (Braschi et al. 2012) or their gender and sports discipline (Omiya et al. 2014). Existing studies addressing QTc in athletes adjusted QT for HR by using general correction formulas. A limitation of this method is that it supposes a fixed QT/RR relationship among study subjects, therefore assuming that the QT/RR dependency is unchanged in athletes. Moreover, it is based on the false assumption that the QT interval depends on its immediately preceding RR interval. Neglecting QT/RR hysteresis in this way could bias the QTc estimation. In our study, we used a previously validated approach of individual rate correction of the QT interval, accounting for individual profiles of QT/RR hysteresis. Using such method, we observed a prolonged QT interval in athletes, both at a HR of 60 and 100 bpm. The size of the observed QTc difference of means (10-20 ms) is similar to previously reported values in a larger sample (Sharma et al. 1999). It cannot be determined from our data if such QTc prolongation in athletes is a sign of increased cardiovascular risk, but it appears unlikely. While there is substantial epidemiologic evidence that an increased QTc is a marker of cardiovascular risk, (Zhang et al. 2011; Noseworthy et al. 2012; Beinart et al. 2014) the cut-off values indicating increased risk in prospective studies are usually around 440 ms, which is much higher than the observed values in our sample of endurance-trained subjects (average QTc₆₀ = 387 ms, range: 351-428 ms). The implication of such a small QTc prolongation, seemingly induced by long term endurance training, remains to be determined.

Along with the QTc prolongation, we report an increased QT/RR slope in athletes, again both at 60 and 100 bpm. To our knowledge, only four studies have compared the QT/RR relationship

established from exercise data in athletes and control subjects, and all four used linear models that did not account for QT/RR hysteresis. Three of them did not observe significantly different QT/RR slopes between athletes and control subjects (Ring and Leong 1972; Rajappan et al. 2003; Braschi et al. 2012), while one reported an increased slope and intercept in athletes (Romano et al. 1985). In the current study, the individual QT/RR relationship was modeled by a three-parameter function accounting for the history of RR intervals, based on a large amount of beat-to-beat QT and RR measurements obtained during exercise at similar relative workloads in athletes and control subjects. Using such method, the estimated QT/RR slopes at the reference points were approximately 12 to 16% steeper in athletes, which is a relatively small modification of the QT/RR relationship compared to the almost two-fold increase reported by Romano et al. Similar to a prolonged QTc, a steepened QT/RR slope is usually a marker of increased cardiovascular risk. However, available epidemiologic studies addressing the prognostic value of the QT/RR slope were solely conducted in cardiac patients (Jensen et al. 2005; Pathak et al. 2005; Iacoviello et al. 2007; Cygankiewicz et al. 2008). The prognostic significance of the identified augmentation of the QT/RR slope in apparently healthy subjects in the present study has yet to be established.

Our analysis suggests that QTc and QT/RR slope are correlated with markers of autonomic modulation, which suggest that repolarization modifications in endurance-trained subjects may be mediated by adaptations of the autonomic nervous activity in response to training. This remains speculative however, since only the correlation between QT-slope₁₀₀ and resting HR remained significant when adjusting for other investigated variables (including the grouping variable). Still, it is most likely that our relatively small sample did not allow sufficient statistical power to identify significant associations in a multivariate model including 13 predictors and larger studies would be necessary to address the potential association between estimators of autonomic modulation and repolarization variables.

One of the main hypotheses of the present study was that QT/RR hysteresis would be modified in endurance-trained subjects. Our results do not support this hypothesis. The observed values in our study are similar to previously reported values in healthy subjects (Malik et al. 2013). However, we did not identify significant differences between study groups. Moreover, the QT/RR hysteresis estimator $L_{90}QT-60\%$ was not correlated with indices of autonomic modulation as we hypothesized, neither with VO_{2peak} . While QT/RR hysteresis was previously suggested to correlate with age (Malik et al. 2013), we did not find such correlation, likely due the relatively small sample size and narrow range of age in our study.

In addition to QT/RR dependency and hysteresis, our study measured HR kinetics ($T_{90}RR$) as an index of autonomic modulation. We report an accelerated RR adaptation in endurance-trained subjects, both at the onset of exercise and during recovery. Earlier studies using mono-exponential modeling of HR kinetics demonstrated that athletes had faster HR adaptation during exercise and recovery compared to untrained subjects exercising at a same absolute workload (Bunc et al. 1988) or using workloads relative to subjects exercise capacity (Feroldi et al. 1992; Imai et al. 1994; Winlove et al. 2010; McNarry et al. 2011). Our results corroborate these findings and add that this particularity in

endurance athletes is also observable by measuring the time course of RR adaptation (instead of HR). In fact, T_{90RR} was not only shorter in athletes using the reported combinations of recording segments, but according to each separate 4 min recording segment, both during acceleration and deceleration (data not shown). HR kinetics at exercise onset ($T_{90RR-60\%}$) across the whole sample was correlated with resting HR and spectral HRV, and rather strongly correlated with VO_{2peak} and HR recovery. This suggests that these indices may be different markers of common physiologic adaptations to training.

Limitations

This study being cross-sectional, it cannot be assumed that long-term aerobic exercise training is the sole cause of observed differences. Genetic or socio-demographic specificities in athletes, for instance, may also be implicated.

As reported in table 2, the average duration of aerobic fitness test was larger in the END group. Eleven subjects in the END group and only one in the UNT group reached exhaustion 0.5 to 3 min later than the targeted maximal test duration (12 min). The risk of bias, if any, is that VO_{2peak} may have been underestimated in the END group in the eventuality where muscular fatigue due to an excessively long test was a limiting factor in these subjects compared to the control group, which seems unlikely.

Control subjects in the current study were voluntary men without diagnosed cardiopulmonary conditions. This represents a risk of selection bias, since subjects with poor aerobic fitness and no interest for physical activity are probably less inclined to volunteer for a study in exercise physiology. Our control group may therefore have better aerobic fitness compared to the general population and the present study may underestimate adaptations in athletes.

Conclusion

In endurance-trained men, there is a small but significant prolongation of QT, independent of HR, and a steepening of the steady-state QT/RR relationship. QT/RR hysteresis appears to be similar between endurance-trained subjects and untrained healthy men. The identified modifications of repolarization may be mediated by an adaptation of autonomic nervous activity in response to training. The prognostic implications of such findings in athletes have yet to be established.

Figure 1. Square-wave exercise protocol

Data preceding time 0 were not included in QT and RR kinetics analysis.

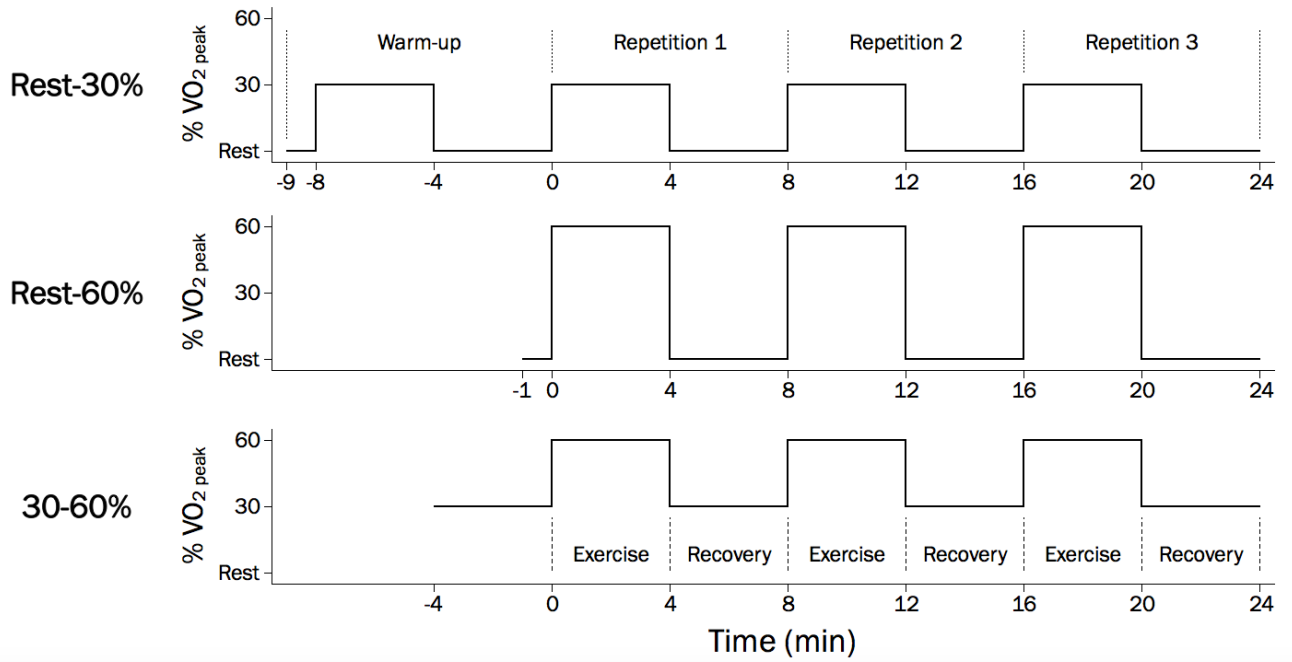


Figure 2. Illustration of QT/RR modeling in one representative subject.

A) Scatterplot of all QT/RR pairs recorded during the square-wave exercise protocol. B) Same data where RR intervals are replaced by RR_{eff} , an exponential moving average of RR where the time constant (τ) is individually optimized. Parameters of the individual QT/ RR_{eff} relationship (black curve) are simultaneously optimized. QTcl 60 and 100 are the outputs of the model at $RR_{eff}=1000$ and 600 ms respectively (white marks). QT-slope 60 and 100 are the rate of QT change at the corresponding points.

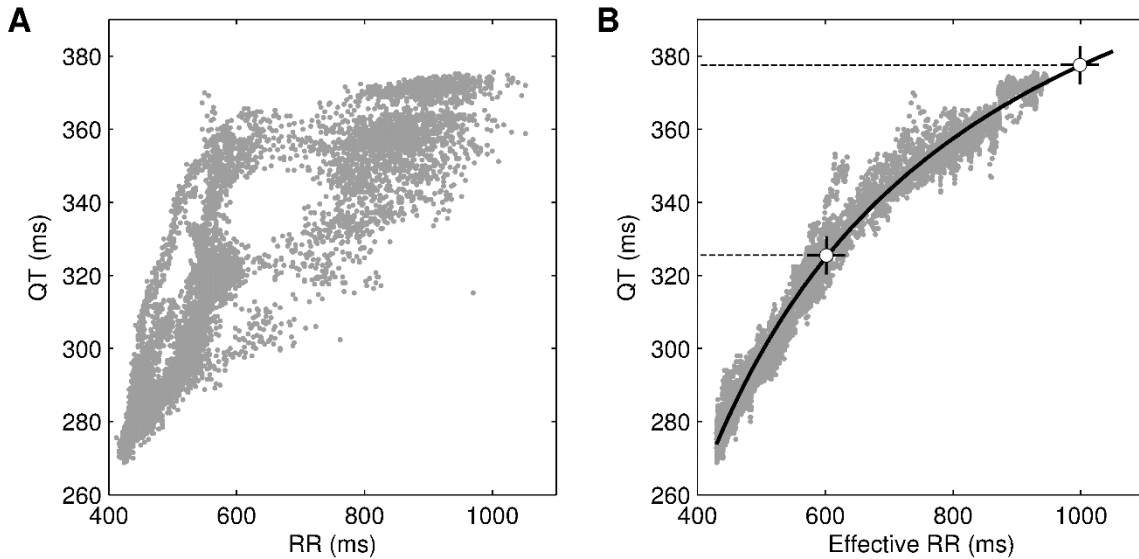


Table 1. Characteristics of study groups

Variable	END (n=23)	UNT (n=22)	p-value ^a
Age (years)	25.6 ±3.3	24.7 ±3.1	.540
BMI (kg/m ²)	21.9 ±1.8	23.5 ±2.4	.035
SBP (mmHg)	110 ±11	110 ±8	.991
DBP (mmHg)	69 ±8	67 ±7	.766
Leisure PAL ^b (METs*min/week)	3000 (2400-4800)	1200 (840-1920)	<.001
Total PAL (METs*min/week)	4260 (3000-5280)	2250 (1560-3280)	.002
Mean resting RR (ms)	1066 (926-1143)	844 (782-951)	.002
SDNN (ms)	78 (56-119)	65 (58-77)	.358
RMSSD (ms)	53 (35-90)	44 (33-65)	.382
HFp (ms ²)	553 (537-573)	512 (467-551)	.007
LFp (ms ²)	1270 (1239-1281)	1209 (1139-1262)	.013

^a Wilcoxon-Mann-Whitney test

^b Includes training and competition

Table 2. Graded cycle ergometer test results

Variable	END (n=23)	UNT (n=22)	p-value
Test duration (min)	11.7 ±1.8	9.7 ±1.4	<.001
Peak HR (bpm)	183 ±10	186 ±5	.227
Peak HR (%)	99 ±5	101 ±3	.351
Peak RER (n.u)	1.16 ±0.07	1.19 ±0.07	.226
VO _{2peak} (ml*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	63.1 ±6.3	47.0 ±6.0	<.001
P30% (W)	78 ±18	57 ±14	<.001
P60% (W)	206 ±30	147 ±24	<.001

Table 3. Steady state RR and QT intervals during square-wave exercise protocol

Protocol	Phase	RR _{ss} (ms)		QT _{ss} (ms)	
		END	UNT	END	UNT
Rest-30%	Exercise	666 ±58*	612 ±69	338 ±19†	317 ±20
	Recovery	926 ±126†	793 ±144	372 ±24‡	342 ±26
Rest-60%	Exercise	441 ±34	422 ±34	277 ±16*	266 ±16
	Recovery	823 ±114‡	686 ±108	362 ±24‡	328 ±26
30-60%	Exercise	429 ±35	409 ±36	273 ±17*	260 ±17
	Recovery	579 ±61†	525 ±63	318 ±23†	295 ±23

* $p < .05$, † $p < .01$, ‡ $p < .001$ compared to UNT

Table 4. Steady state QT/RR dependency

Variable	END (n=23)	UNT (n=22)	<i>p</i> -value ^a
QTcF (ms)	380 (375-388)	369 (354-375)	.004
QTcl₆₀ (ms)	387 ±19	368 ±15	.001
QTcl₁₀₀ (ms)	324 ±13	315 ±13	.018
QT-slope₆₀ (n.u)	.102 (.084-.111)	.088 (.063-.104)	.049
QT-slope₁₀₀ (n.u)	.232 ±.031	.208 ±.024	.020

^a Wilcoxon-Mann-Whitney test

Table 5. RR and QT Kinetics descriptors

Variable	END	UNT	<i>p</i> -value ^a	Adj. <i>p</i> -value ^b
T₉₀RR-Sub (s)	54 (46-71)	104 (89-131)	<.001	<.001 ^c
T₉₀RR-Ex (s)	34 (30-41)	67 (53-85)	<.001	<.001 ^c
T₉₀RR-Rec (s)	61 (53-81)	130 (90-159)	<.001	<.001 ^c
T₉₀RR-60% (s)	35 (31-46)	70 (52-99)	<.001	.001 ^d
L₉₀QT-Sub (s)	92 (78-102)	80 (72-98)	.256	-
L₉₀QT-Ex (s)	84 (72-98)	79 (70-97)	.496	-
L₉₀QT-Rec (s)	103 (86-118)	86 (70-104)	.080	-
L₉₀QT-60% (s)	82 (71-93)	79 (67-98)	.555	-

^a Wilcoxon-Mann-Whitney test

^b Multiple linear regression

^c Adjusted for all RR_{SS} variables in table 2

^d Adjusted for RR_{SS} during the Rest-60% protocol (exercise and recovery).

Table 6. Correlation between QT/RR descriptors and indices of autonomic modulation

Variables	QTcl ₁₀₀ (<i>r</i>)	QT-slope ₁₀₀ (<i>r</i>)	L ₉₀ QT-60% (<i>r</i>)	T ₉₀ RR-60% (<i>r</i>)
Mean resting RR	.396†	.460†	-.121	-.478†
SDNN	.327*	.140	-.065	-.082
RMSSD	.387†	.153	-.130	-.106
HFp	.326*	.366*	-.037	-.477†
LFp	.437†	.242	.093	-.403†
T₉₀RR-Rec	-.142	-.384†	-.229	.620†
Age	.228	.250	-.108	-.148
VO₂peak	.225	.305*	-.046	-.658†

**p*<.05, †*p*<.01

REFERENCES

- Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, Collins E, Fletcher G (2007) Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 116:329-343. doi:10.1161/circulationaha.106.184461
- Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, Post WS, Guallar E, Nazarian S (2014) The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol* 64:2111-2119. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.039
- Billman GE, Cagnoli KL, Csepe T, Li N, Wright P, Mohler PJ, Fedorov VV (2015) Exercise training-induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 118:1344-1355. doi:10.1152/jappphysiol.01111.2014
- Bjornstad H, Storstein L, Meen HD, Hals O (1994) Electrocardiographic findings of repolarization in athletic students and control subjects. *Cardiology* 84:51-60
- Braschi A, Francavilla VC, Abrignani MG, Todaro L, Francavilla G (2012) Behavior of repolarization variables during exercise test in the athlete's heart. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 17:95-100. doi:10.1111/j.1542-474X.2012.00495.x
- Bull FC, Maslin TS, Armstrong T (2009) Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 6:790-804
- Bunc V, Heller J, Leso J (1988) Kinetics of heart rate responses to exercise. *J Sports Sci* 6:39-48. doi:10.1080/02640418808729792
- Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, Almendral J, Bayes-Genis A, Fiol M, Valdes M, Macaya C, Gonzalez-Juanatey JR, Cinca J, Bayes de Luna A (2008) Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19:1066-1072. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01210.x
- D'Ascenzi F, Solari M, Anselmi F, Valentini F, Barbati R, Palmitesta P, Focardi M, Bonifazi M, Mondillo S (2017) Electrocardiographic Changes Induced by Endurance Training and Pubertal Development in Male Children. *Am J Cardiol* 119:795-801. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.017
- da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, Mello RG, Deslandes AC (2015) Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 20:108-118. doi:10.1111/anec.12237
- Dube B, LeBlanc A, Dutoy JL, Derome D, Cardinal R (1988) PC-based ST-segment monitoring with the VCG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 4:1768-1770. doi:10.1109/IEMBS.1988.94995
- Feroldi P, Belleri M, Ferretti G, Veicsteinas A (1992) Heart rate overshoot at the beginning of muscle exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 65:8-12
- Fridericia LS (1920) Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 53:489-506. doi:10.1111/j.0954-6820.1920.tb18267.x
- Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Romito R, Sorgente A, Sorrentino S, Catucci S, Mastropasqua F, Pitzalis M (2007) Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 50:225-231. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.071
- Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T (1994) Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 24:1529-1535

- Jacquemet V, Dube B, Knight R, Nadeau R, LeBlanc AR, Sturmer M, Becker G, Vinet A, Kus T (2011) Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 32:619-635. doi:10.1088/0967-3334/32/6/001
- Jensen BT, Abildstrom SZ, Larroude CE, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Ottesen M, Wachtell K, Kanters JK (2005) QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2:357-364. doi:10.1016/j.hrthm.2004.12.028
- Langdeau JB, Blier L, Turcotte H, O'Hara G, Boulet LP (2001) Electrocardiographic findings in athletes: the prevalence of left ventricular hypertrophy and conduction defects. *Can J Cardiol* 17:655-659
- Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE (1988) Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovasc Res* 22:67-72
- Malik M (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065
- Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ (2002) Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 87:220-228. doi:10.1136/heart.87.3.220
- Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, van Gelderen EM (2013) QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305:H1798-H1806. doi:10.1152/ajpheart.00577.2013
- Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G (2008) Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H2356-H2363. doi:10.1152/ajpheart.00625.2008
- McNarry MA, Welsman JR, Jones AM (2011) Influence of training status and exercise modality on pulmonary O₂ uptake kinetics in pubertal girls. *Eur J Appl Physiol* 111:621-631. doi:10.1007/s00421-010-1681-6
- Misigoj-Durakovic M, Durakovic Z, Prskalo I (2016) Heart Rate-Corrected QT and JT Intervals in Electrocardiograms in Physically Fit Students and Student Athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 21:595-603. doi:10.1111/anec.12374
- Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Newton-Cheh C (2012) QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 17:340-348. doi:10.1111/j.1542-474X.2012.00535.x
- Omiya K, Sekizuka H, Kida K, Suzuki K, Akashi YJ, Ohba H, Musha H (2014) Influence of gender and types of sports training on QT variables in young elite athletes. *Eur J Sport Sci* 14 Suppl 1:S32-38. doi:10.1080/17461391.2011.641032
- Pathak A, Curnier D, Fourcade J, Roncalli J, Stein PK, Hermant P, Bousquet M, Massabuau P, Senard JM, Montastruc JL, Galinier M (2005) QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:269-275. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.016
- Rajappan K, O'Connell C, Sheridan DJ (2003) Changes in QT interval with exercise in elite male rowers and controls. *Int J Cardiol* 87:217-222
- Ring GC, Leong PY (1972) Length of cardiac cycle and QT interval during exercise and recovery in athletes and nonathletes. *Proc Soc Exp Biol Med* 140:173-177
- Romano M, Di Maro T, Carella G, Cotecchia MR, De Arcangelis E, Ascoli R, Scarpato P, Chiariello M (1985) Effects of training on the relation between heart rate and QT interval during dynamic exercise. *Cardiologia* 30:585-587
- Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR, Gadgil U (1987) Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing Clin Electrophysiol* 10:485-491. doi:10.1111/j.1540-8159.1987.tb04510.x

- Sharma S, Whyte G, Elliott P, Padula M, Kaushal R, Mahon N, McKenna WJ (1999) Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br J Sports Med* 33:319-324
- Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Wittteman JCM (2006) Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 47:362-367. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.067
- Winlove MA, Jones AM, Welsman JR (2010) Influence of training status and exercise modality on pulmonary O₂ uptake kinetics in pre-pubertal girls. *Eur J Appl Physiol* 108:1169-1179. doi:10.1007/s00421-009-1320-2
- Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E (2011) Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 22:660-670. doi:10.1097/EDE.0b013e318225768b

CHAPITRE 12 : DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

Suite à la présentation des études réalisées, nous résumerons ici comment les travaux effectués valident ou non les grandes hypothèses de recherche. Cette discussion générale nous donne aussi l'opportunité d'approfondir la réflexion à propos des résultats de la quatrième et de la cinquième étude.

12.1 Retour sur les hypothèses de recherche

Ces travaux avaient pour objectifs larges de définir la réponse normale de la repolarisation lors de l'effort et de la récupération chez le jeune homme en santé, de mettre cette réponse en parallèle avec celle de la fréquence cardiaque et de déterminer si la réponse de la repolarisation à l'effort et sa relation avec la fréquence cardiaque étaient influencées par l'état d'entraînement. Deux revues systématiques de littérature ont préparé le terrain en précisant la méthode de mesure de l'hystérésis et en justifiant la pertinence de sa mesure. Deux études expérimentales ont abordé plus directement les hypothèses spécifiques de cette thèse. L'une d'elle portait sur la variation intra-individuelle de l'hystérésis QT/RR en fonction des paramètres d'effort, et l'autre comparait l'hystérésis QT/RR et la dépendance QT/RR entre des athlètes d'endurance et des sujets en santé peu entraînés.

12.1.1 Revues systématiques de littérature

Une première revue systématique de littérature a permis d'identifier les méthodes de quantification de l'hystérésis QT/RR rapportées à ce jour. Parmi les méthodes identifiées, il est apparu que l'approche par modélisation de la relation QT/RR et de sa « mémoire » était une méthode plus générale que les autres et qu'elle était la plus appropriée pour comparer des mesures d'hystérésis effectuées à partir de mesures recueillies sur différentes étendues de FC.

Une deuxième revue de littérature a permis d'identifier l'ensemble des conditions médicales dans lesquelles l'hystérésis QT/RR avait été examinée comme biomarqueur. Il ressort de cet exercice que les altérations pathologiques de l'hystérésis semblent quasi-

systématiquement aller dans le sens d'une augmentation de la durée d'accommodation du QT. Toutefois, il ne semble pas à première vue y avoir de dénominateur commun entre les conditions dans lesquelles une augmentation de l'hystérésis a été documentée. Les conditions les plus clairement associées à une hystérésis augmentée (les arythmies malignes chez des patients cardiaques, la présence d'un génotype du syndrome du QT long et l'ischémie à l'effort) sont des conditions ayant peu en commun si ce n'est un « risque arythmique général augmenté ». Il serait donc hasardeux de tenter une explication de mécanisme commun menant à une augmentation de l'hystérésis dans ces populations diverses. Il n'en demeure pas moins que plusieurs études suggèrent que la quantification individuelle de l'hystérésis pourrait éventuellement être utile dans la pratique clinique (après validation adéquate).

12.1.2 Étude de la variation intra-individuelle de l'hystérésis QT/RR

L'étude expérimentale ayant mené au quatrième article visait à tester les hypothèses selon lesquelles l'hystérésis QT/RR mesurée durant l'effort et la récupération était influencée par les variables du protocole d'effort (phase, amplitude de variation de la charge, charge de départ), et que ces variations chez un même sujet étaient corrélées avec les variations de la cinétique du RR (en supposant que la cinétique du RR et l'hystérésis QT/RR pourraient témoigner de mécanismes communs de modulation autonome dans le nœud sinusal et dans les ventricules).

Les résultats démontrent qu'il existe bel et bien une variation de l'hystérésis avec les variables d'effort chez un même sujet. L'hystérésis mesurée dans cette étude est plus importante lors de la transition entre le repos et une intensité faible d'effort (30% du $VO_2\text{pic}$) comparativement à un protocole impliquant une plus grande variation de la charge de travail ou à la transition entre des efforts d'intensité faible et moyenne (30 à 60% de $VO_2\text{pic}$). Ceci est observable sur la base de la méthode de quantification « protocol-based » qui consiste à quantifier l'hystérésis séparément pour chaque protocole d'effort (accélération et décélération confondues). D'autre part, il apparaît que l'hystérésis est aussi plus importante en récupération que durant l'effort sur la base de la méthode de quantification « *phase-based* » qui consiste à quantifier l'hystérésis séparément pour les phases d'accélération et de décélération de la FC (protocoles

confondus). Toutefois, une analyse plus segmentée (approche « segment-based ») suggère que cet effet s'explique principalement par le fort effet de phase observable dans la transition entre le repos et l'effort d'intensité faible, alors que cet effet n'est pas significatif dans les autres protocoles. En présumant qu'une hystérésis augmentée de façon aiguë témoigne d'un risque arythmique augmenté au même moment, ceci supposerait que le risque arythmique est plus important lors de variations rapides de la FC induites par des efforts soudains de faible intensité par rapport à des efforts d'intensité moyenne, et que le risque arythmique serait plus important durant la récupération comparativement à l'effort. Ceci demeure toutefois très spéculatif, puisque d'une part, l'association entre les variations à court terme de l'hystérésis et le risque arythmique reste à être démontrée clairement chez l'humain, et d'autre part nos données recueillies chez des jeunes hommes en santé (vraisemblablement à très faible risque d'arythmie ventriculaire) ne sont pas nécessairement représentatives de ce qui se passe chez le patient vulnérable aux arythmies.

Nos résultats identifient une corrélation faible mais significative entre la cinétique du RR et l'hystérésis QT/RR à travers les segments d'effort et de récupération chez un même sujet, cette corrélation étant négative. Toutefois, on ne peut pas conclure sur cette base que l'hystérésis QT/RR et la cinétique du RR dépendent essentiellement des mêmes mécanismes de modulation autonome. La relation entre ces variables semble en fait beaucoup plus complexe : la corrélation dénotée semble s'expliquer principalement par le fait que l'hystérésis la plus importante est mesurée dans la transition entre le repos et 30% de VO_{2pic} , le protocole où la cinétique du RR est au contraire la plus courte. Cependant, les variations de la cinétique du RR et de l'hystérésis ne semblent pas être inversement proportionnelles à travers toutes les conditions observées (entre autres, les deux variables augmentent en récupération par rapport à l'effort).

Ces résultats nous indiquent que l'hystérésis varie significativement à travers les conditions d'effort chez un même sujet, mais ne nous permettent pas d'élaborer sur les mécanismes à l'origine de cette variation. Deux scénarios envisagés lors du design de l'étude auraient été révélateurs. Dans un premier scénario, l'hystérésis aurait été systématiquement corrélée avec la cinétique du RR. Ceci aurait suggéré que la

modulation autonome des ventricules varie à travers les conditions d'effort proportionnellement avec la modulation autonome du nœud sinusal (dépeinte par la cinétique du RR) et que l'hystérésis dépend principalement des effets « décalés » dans ces deux régions cardiaques d'une modulation autonome commune. Dans un deuxième scénario, l'hystérésis serait demeurée relativement constante à travers les conditions étudiées et n'aurait pas été corrélée avec la variation de la cinétique du RR. Ceci aurait suggéré que l'hystérésis dépend de propriétés relativement stables du muscle ventriculaire et que la modulation autonome n'a pas d'impact significatif sur l'adaptation de la repolarisation durant l'effort. Les résultats obtenus sont plus complexes, l'hystérésis variant entre les conditions mais n'étant que faiblement corrélée avec la cinétique du RR, et cette corrélation ne semblant pas être systématique à travers les conditions observées. Sur cette base, il est difficile de conclure quoi que ce soit à propos des mécanismes à l'origine de la modulation de l'hystérésis chez un même sujet. Les variations observées de l'hystérésis pourraient tout aussi bien dépendre de variations distinctes des efférences autonomes dans les ventricules par rapport au nœud sinusal, autant que de mécanismes cellulaires dont les cinétiques varient selon les conditions d'effort, ou d'une combinaison des deux. D'autres études devront trancher sur cette question.

12.1.3 Étude de l'influence de l'état d'entraînement sur l'hystérésis QT/RR

L'étude examinant l'influence de la condition physique sur l'hystérésis QT/RR n'identifie pas de différences significatives d'hystérésis entre des sujets entraînés en endurance et des sujets peu entraînés. Les valeurs d'hystérésis mesurées se rapprochent de valeurs rapportées auparavant chez des sujets en santé et la dispersion des valeurs d'hystérésis à travers l'échantillon est également semblable aux valeurs publiées [262]. Il n'est pas complètement exclu que l'absence de différence significative entre les groupes témoigne d'un manque de puissance statistique vu la taille relativement faible de l'échantillon. Toutefois, les valeurs moyennes d'hystérésis observées dans les groupes d'étude sont très similaires, moins de 4 s séparant les moyennes des groupes pour la majorité des indices calculés (données non-rapportées dans l'article), ce qui suggère que si la condition physique des sujets a un impact sur l'hystérésis, cet impact est vraisemblablement minime chez le jeune homme en santé.

Les indicateurs d'hystérésis dans cette étude ne sont significativement corrélés à aucun des indices de la modulation autonome étudiés à travers les participants, alors que certains de ces indices sont corrélés entre eux et distinguent les sujets entraînés des sujets sédentaires. Ceci suggère non seulement que les adaptations de la modulation autonome avec l'entraînement en endurance ont peu d'impact sur l'hystérésis QT/RR, mais également qu'il est peu probable que les différences interindividuelles de la modulation autonome (liées ou pas à la condition physique) expliquent les variations interindividuelles de l'hystérésis QT/RR. De plus, l'étude réalisée n'identifie pas de corrélation significative entre l'hystérésis et le VO_{2pic} ou l'âge des sujets. Une étude antérieure avait identifié une corrélation positive entre l'hystérésis et l'âge (le délai d'adaptation du QT étant plus important chez les sujets plus âgés) dans un échantillon de sujets en santé de 18 à 55 ans. Une analyse non-publiée des données de notre étude sur la variation intra-individuelle de l'hystérésis détectait également une corrélation positive entre l'hystérésis et l'âge chez des hommes de 18 à 40 ans. Toutefois, dans le cadre de l'étude portant sur l'influence de la condition physique, les sujets de plus de 30 ans n'étaient pas recrutés, ce qui pourrait expliquer qu'une corrélation avec l'âge ne soit pas identifiée dans cette étude, l'augmentation de l'hystérésis n'étant potentiellement détectable qu'au-delà d'un certain âge.

12.2 Autres éléments novateurs du projet

12.2.1 Hystérésis QT/RR

Bien que ce projet ne permette pas d'identifier un rôle prépondérant de la modulation autonome ou de la condition physique sur l'hystérésis QT/RR, les études réalisées révèlent plusieurs éléments importants quant à la méthodologie de l'évaluation de l'hystérésis QT/RR. D'abord, les données de l'étude sur les variations intra-individuelles de l'hystérésis démontrent qu'il est faisable de quantifier l'hystérésis QT/RR à partir de données d'effort. Toutefois, les différences d'hystérésis observées chez un même sujet entre différentes conditions d'enregistrement soulignent qu'il est primordial de standardiser les variables du protocole d'effort pour estimer l'hystérésis QT/RR de

façon non-biaisée. En particulier, nos résultats soulignent que l'estimation basée sur de courts enregistrements où la variation du RR est limitée risque de surestimer l'hystérésis par rapport à une quantification basée sur des enregistrements où la FC varie davantage. Ceci est important pour les études de la relation QT/RR basées sur des mesures ambulatoires ou des ECG de repos. Il semble selon nos résultats que des sujets ne seront comparables que si les segments d'enregistrement considérés contiennent une étendue similaire de RR observés. La différence d'hystérésis identifiée dans notre étude entre les segments d'accélération et de décélération de la FC semble moins problématique, cette différence semblant s'estomper lorsque les enregistrements contiennent des mesures obtenues à des FC plus élevées.

Il semble que le modèle utilisé dans nos études soit mieux ajusté aux données de segments d'enregistrement où le QT est mesuré sur une étendue assez large d'intervalles RR, la qualité d'ajustement du modèle étant supérieure lorsque les données incluent des segments de transition entre le repos et l'exercice à 60% du VO_{2pic} . L'ajustement semble toutefois similaire pour les segments d'effort et de récupération.

La mesure de l'hystérésis semble également être mieux répétable et plus susceptible de distinguer les différences interindividuelles lorsque le calcul inclut les données mesurées dans la transition du repos jusqu'à 60% du VO_{2pic} . De plus, la répétabilité et l'individualité semblent supérieures dans les segments d'effort par rapport aux segments de récupération. Il est intéressant de constater ici que par rapport à une évaluation de l'hystérésis basée sur un seul segment de transition entre le repos et 60% du VO_{2pic} , le fait d'inclure ou non des données de récupération ou des données d'effort à d'autres intensités dans le calcul n'amène qu'une augmentation négligeable de la stabilité et de l'individualité de la mesure. Nos résultats montrent également que l'hystérésis mesurée sur la base de ce seul court segment d'effort est fortement corrélée à celle basée sur l'ensemble des données enregistrées chez un sujet. Ces résultats suggèrent donc qu'un simple protocole d'effort de 4 min pourrait être suffisant pour quantifier l'hystérésis individuelle de façon reproductible. Il reste cependant à déterminer si la valeur de l'hystérésis basée sur un tel protocole d'effort court est comparable à celle établie à partir d'enregistrements longs.

12.2.2 Cinétique du RR

L'étude des variations intra-individuelles de la cinétique du RR selon les variables du protocole d'effort révèle que la phase d'effort, la charge de départ et l'amplitude de la variation de la charge ont toutes une influence significative sur la cinétique d'adaptation du RR. Tel que discuté dans le cadre de l'article. La plupart de ces résultats confirment ce qui avait déjà été identifié dans les quelques études abordant ces questions, ce qui est discuté dans l'article. Nos résultats apportent un nouvel élément pour la compréhension de ce processus : trois études avaient déjà suggéré que pour une même amplitude de variation de la charge, une augmentation de la charge de départ induisait un ralentissement de la cinétique du RR durant l'effort [23, 25, 232]. Toutefois, à la connaissance de l'auteur, aucune étude précédente n'avait identifié un tel effet en récupération. Les résultats de notre quatrième étude font cette démonstration, la cinétique du RR étant plus lente au passage de 60 à 30% du VO_{2pic} que pour la récupération passive depuis 30% du VO_{2pic} . D'ailleurs, et tel que brièvement mentionné dans l'article, cette influence de la charge de départ semble être majeure sur la cinétique de la FC et pourrait peut-être même expliquer les cinétiques plus lentes observées en récupération par rapport à l'effort dans plusieurs études. En effet, dans les études de la cinétique de la FC, les segments de récupération sont systématiquement amorcés à des charges de travail (et à des FC) plus élevées que les segments d'effort et la cinétique lente en récupération pourrait ne pas dépendre de la direction de la variation de la FC, mais plutôt de son point de départ. Une façon de vérifier cette hypothèse serait de comparer des variations similaires de la charge effectuées dans les deux directions depuis une même charge de départ. Nos données permettent de faire cette comparaison (qui n'a pas été présentée de façon explicite dans l'article). Nos résultats suggèrent qu'en fait, la cinétique de la FC est non seulement similaire mais plus lente lors d'une accélération amorcée depuis un effort à 30% du VO_{2pic} comparativement à la récupération passive amorcée depuis le même point de départ. Cette idée d'une prédominance de l'influence de la charge (et de la FC) de départ sur la cinétique de la FC devra cependant être confirmée par d'autres études examinant une plus grande variété de charges de départ, autant en accélération qu'en décélération.

La dernière étude présentée rapporte que la cinétique du RR est plus rapide chez les sujets entraînés en endurance par rapport aux sujets peu actifs, cette affirmation étant basée sur quatre estimateurs sélectionnés de la cinétique du RR. En fait, tel que rapporté succinctement dans la discussion de l'article, nos résultats démontrent que la cinétique du RR est systématiquement plus rapide chez les sujets entraînés, dans chacun des segments d'effort et de récupération étudiés. Ceci a une implication physiologique à propos des adaptations autonomes chez les sujets entraînés : les protocoles d'effort et de récupération examinés dans cette étude ont été élaborés de façon à ce que les segments d'enregistrement témoignent de variations de la FC qu'on croit médiées par différents réflexes autonomes. Par exemple, la variation de FC à l'amorce d'un effort de faible intensité depuis le repos est censée dépendre principalement de la commande centrale et du mécanoréflexe musculaire (dont les influences sur la FC seraient principalement médiées par le SNP), alors qu'on suppose que l'amorce d'un effort à 60% du VO_{2pic} depuis un effort de faible intensité implique davantage le métaboréflexe musculaire (et davantage la modulation sympathique). Le fait que la cinétique du RR soit accélérée chez les sujets entraînés pour chacun des segments examinés suggère que les adaptations à l'entraînement chez ces individus ne se limitent pas à l'adaptation d'un seul réflexe autonome mais sont plus larges, ou encore n'impliquent simplement pas les afférences autonomes. Entre autres, la cinétique du RR accélérée chez ces sujets pourrait dépendre d'adaptations dans le nœud sinusal. Toutefois, nos données soulignent une corrélation entre la cinétique du RR et certains marqueurs de la modulation autonome, ce qui suggère une certaine association entre ces phénomènes.

Finalement, les études réalisées démontrent que dans certaines conditions, la constante de temps d'un modèle mono-exponentiel d'adaptation du RR à l'amorce de l'effort est une mesure individuelle et répétable. De plus, cette mesure est corrélée avec l'aptitude aérobie des sujets étudiés. Ceci suggère que cette mesure pourrait être éventuellement utilisée comme un estimateur de la condition physique. La mesure de cet indice telle qu'effectuée dans nos travaux nécessite qu'un test de capacité aérobie ait été réalisé au préalable, ce qui fait qu'il serait redondant et contre-productif d'utiliser la cinétique du RR mesurée de cette façon comme indice de la capacité aérobie. Cependant, l'indice de cinétique du RR pourrait contenir de l'information utile (par

exemple d'un point de vue diagnostic ou pronostic, ou pour la prédiction de la performance sportive) qui n'est pas redondante avec l'information contenue dans le $VO_2\text{pic}$. Par exemple, un indice semblable de cinétique de la FC a démontré une certaine utilité dans le suivi de la charge d'entraînement chez des athlètes [213]. D'autre part, on pourrait imaginer qu'un autre protocole de mesure de la cinétique du RR pourrait être développé afin d'être appliqué avec des sujets dont le $VO_2\text{pic}$ est inconnu. Par exemple, on pourrait imaginer qu'un indice de la cinétique du RR pourrait être développé afin d'être inclus dans le calcul de prédiction de la capacité aérobie d'un sujet sur la base d'un test sous-maximal (afin d'améliorer la prédiction). Ces éventuelles applications devront évidemment être l'objet d'études supplémentaires.

12.2.3 Dépendance QT/RR

La dernière étude réalisée identifie une prolongation du QT (indépendante de la FC) chez les sujets entraînés en endurance par rapport aux sujets peu entraînés. Les valeurs de QTc mesurées dans notre groupe de sujets entraînés sont dans la grande majorité des cas bien en dessous des valeurs généralement associées à un risque accru de mortalité dans les études longitudinales. Toutefois, afin de mettre les choses en perspective, notons que si un médicament causait une prolongation du QTc semblable à celle observée dans notre groupe d'athlètes (moyenne de 19 ms supérieure à celle du groupe contrôle pour le QTc individuel à 60 bpm), ce médicament serait considéré comme pro-arythmique et ne pourrait pas être commercialisé [245]. Il est fort probable que la prolongation du QT induite par plusieurs années d'entraînement aérobie dépende de mécanismes différents de la prolongation du QT induite par la médication et l'implication pronostique de la prolongation du QT dans ces deux scénarios est fort probablement différente.

D'autre part, nous avons identifié une augmentation des pentes QT/RR (autant à 60 qu'à 100 bpm) chez les sujets entraînés. Alors qu'une pente accentuée est généralement mauvais pronostic chez les patients cardiaques, il est important de considérer que ce qui prévaut chez les cardiaques ne s'applique pas nécessairement aux sujets apparemment sains. De plus, les évidences associant une pente augmentée à un risque augmenté de mortalité (arythmique ou non) s'appuient sur des pentes linéaires

établies à partir d'enregistrements sur 24h. La pente QT/RR durant l'effort et la récupération n'a pas nécessairement la même signification. Rappelons à ce sujet l'étude mentionnée dans la recension des écrits dans laquelle une pente QT/RR aplatie (et non accentuée) en récupération était associée à un risque accru de mortalité [318].

Nos données ne nous permettent pas d'élaborer sur les mécanismes à l'origine des altérations de la repolarisation observées chez les sujets entraînés. Toutefois, le QTc et la pente QT/RR dans notre échantillon étaient corrélés avec la FC de repos et la variabilité spectrale de la FC dans les hautes fréquences, ce qui suggère qu'une augmentation des efférences vagales (du moins au repos) pourrait être impliquée. Ceci serait cohérent avec plusieurs études suggérant que l'activité parasympathique pourrait influencer à la hausse les DPA ventriculaires et l'intervalle QT, indépendamment du rythme [355, 358, 360-363]. Toutefois, cette idée est diamétralement opposée à ce qui a été proposé dans certains articles du groupe de recherche de Goldberger, le QT (même au repos) semblant plutôt être raccourci par la stimulation parasympathique selon leurs observations [369, 372].

La signification clinique des modifications de la repolarisation observées dans notre échantillon d'athlètes reste à être établie. Certaines études ont avancé que l'entraînement à haute intensité et à haut volume pourrait à long-terme amener une augmentation du risque d'arythmie [466]. Les preuves les plus convaincantes à cet effet, quoi qu'elles soient encore débattues, concernent le risque de fibrillation auriculaire, une condition qui a priori ne semble pas reliée aux variations du QT. D'autres études, suggèrent une association entre un historique d'entraînement à haute intensité et la prévalence de cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène, une condition liée une augmentation de la mortalité arythmique et habituellement considérée comme étant plutôt d'origine génétique [467]. Parmi un groupe de patients ayant une cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène diagnostiquée (d'origine génétique), il a été démontré que la sévérité des symptômes était plus grande chez ceux qui pratiquaient des sports de compétition [468]. Toutefois, l'existence d'une forme de cette maladie qui serait purement induite par l'entraînement (non-reliée à la génétique) est une idée pour le moins discutable. Bien que des signes de cardiomyopathie ventriculaire droite

arythmogène aient été observés en réponse à l'entraînement à haute intensité à long-terme dans un modèle animal [469], une telle démonstration reste à être faite chez l'humain. Malgré tout, il serait quand même plus prudent d'approfondir l'investigation afin de déterminer la signification de l'augmentation du QTc dénotée chez les athlètes dans nos travaux.

12.3 Conclusion

Le projet réalisé, dans son ensemble, explorait l'idée selon laquelle l'hystérésis QT/RR était influencée par la modulation autonome indépendante du rythme dans les ventricules. Cette idée sous-tendait l'hypothèse que l'hystérésis serait différente chez un même sujet dans des conditions impliquant des mécanismes distincts de modulation autonome cardiaque, ainsi que l'hypothèse selon laquelle l'hystérésis serait modifiée parallèlement aux adaptations de la modulation autonome induites par l'entraînement aérobic. Les résultats de ce projet, bien qu'ils identifient des différences intra-individuelles d'hystérésis selon les conditions d'effort, n'indiquent pas un patron clair de variation de l'hystérésis en fonction de la modulation cardiaque autonome. De plus, nous n'avons pas identifié de différences significatives d'hystérésis QT/RR selon l'état d'entraînement chez le jeune homme en santé. Ces observations n'excluent pas que l'entraînement puisse avoir un impact sur l'hystérésis QT/RR chez des patients cardiaques, ceux-là même chez qui l'hystérésis pourrait avoir une valeur pronostique.

D'autre part, nos études soulignent que la cinétique du RR, qui était vue comme une variable de contrôle au moment du design du projet, est une mesure reproductible qui semble témoigner des adaptations de la modulation autonome cardiaque avec l'entraînement. Alors que la valeur pronostique de cette variable, autant chez des patients cardiaques que chez le sujet en santé, a été peu ou pas étudiée à ce jour, nos résultats suggèrent que cet indice stable et individuel mérite que davantage de travaux y soient consacrés.

Les résultats de la dernière étude démontrent également qu'une prolongation de l'intervalle QT corrigé et de la pente QT/RR sont observables chez les sujets entraînés en endurance, ces adaptations étant possiblement liées à l'augmentation du tonus vagal de

repos. Bien que ceci ne semble pas d'emblée témoigner d'une augmentation du risque arythmique chez ces sujets, des études supplémentaires devront adresser cette question.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allard M, Un coureur meurt au Marathon des Deux Rives, dans *Le Soleil*, 25 août 2008.
2. Lacoursière A, Décès au marathon de Montréal: l'homme était un athlète, dans *La Presse*, 27 septembre 2011.
3. Bussièrès I, Un coureur de 19 ans victime d'un arrêt cardiaque au Marathon Lévis-Québec, dans *Le Soleil*, 31 août 2015.
4. Drouin S, Donald Farley est mort, dans *La Presse*, 21 novembre 2016.
5. Goodman JM, Burr JF, Banks L & Thomas SG (2016) The Acute Risks of Exercise in Apparently Healthy Adults and Relevance for Prevention of Cardiovascular Events. *Canadian Journal of Cardiology*. 32(4): p. 523-32.
6. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ *et al* (2007) Exercise and acute cardiovascular events, placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 115(17): p. 2358-68.
7. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH *et al* (1993) Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion - Protection against triggering by regular exertion. *New England Journal of Medicine*. 329(23): p. 1677-83.
8. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG & Sharma S (2014) Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart*. 100(16): p. 1227-34.
9. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ *et al* (2007) Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update. *Circulation*. 115(12): p. 1643-55.
10. Maron BJ, Zipes DP & Kovacs RJ (2015) Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Preamble, Principles, and General Considerations. *Journal of the American College of Cardiology*. 66(21): p. 2343-9.
11. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS *et al* (2015) Perspective: a dynamics-based classification of ventricular arrhythmias. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 82: p. 136-52.

12. Monitillo F, Leone M, Rizzo C et al (2016) Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol.* 8(1): p. 57-73.
13. Pueyo E, Martinez JP & Laguna P (2009) Cardiac repolarization analysis using the surface electrocardiogram. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A. Mathematical Physical and Engineering Sciences.* 367(1887): p. 213-33.
14. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E et al (2011) Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology.* 22(5): p. 660-70.
15. Lindekleiv H, Wilsgaard T, Macfarlane PW & Løchen M-L (2012) QT Interval and the Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Death: A Cohort Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 23(8): p. 846-52.
16. Bazett HC (1920) An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 7: p. 353-70.
17. Fridericia LS (1920) Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Medica Scandinavica.* 53(1): p. 489-506.
18. Malik M, Farbom P, Batchvarov V et al (2002) Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: Implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart.* 87(3): p. 220-8.
19. Malik M, Hnatkova K, Novotny T & Schmidt G (2008) Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 295(6): p. H2356-H63.
20. Lau CP, Freedman AR, Fleming S et al (1988) Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. *Cardiovascular Research.* 22(1): p. 67-72.
21. Pueyo E, Smetana P, Caminal P et al (2004) Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 51(9): p. 1511-20.
22. Attwell D, Cohen I & Eisner DA (1981) The effects of heart-rate on the action-potential of guinea-pig and human ventricular muscle. *Journal of Physiology-London,* (313): p. 439-61.
23. Broman S & Wigertz O (1971) Transient dynamics of ventilation and heart rate with step changes in work load from different load levels. *Acta Physiologica Scandinavica.* 81(1): p. 54-74.

24. Linnarsson D (1974) Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*. 415: p. 1-68.
25. Hughson RL & Morrissey MA (1983) Delayed kinetics of VO₂ in the transition from prior exercise. Evidence for O₂ transport limitation of VO₂ kinetics: a review. *International Journal of Sports Medicine*. 4(1): p. 31-9.
26. White DW & Raven PB (2014) Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *Journal of Physiology*. 592(12): p. 2491-500.
27. Fisher JP, Young CN & Fadel PJ (2015) Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. *Comprehensive Physiology*. 5: p. 475-512.
28. Angelakos ET, King MP & Millard RW (1969) Regional distribution of catecholamines in the hearts of various species. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 156(1): p. 219-40.
29. Herring N, Cranley J, Lokale MN et al (2012) The cardiac sympathetic co-transmitter galanin reduces acetylcholine release and vagal bradycardia: Implications for neural control of cardiac excitability. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 52(3): p. 667-76.
30. Warner MR & Levy MN (1989) Neuropeptide Y as a putative modulator of the vagal effects on heart rate. *Circulation Research*. 64(5): p. 882-9.
31. Vaseghi M & Shivkumar K (2008) The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 50(6): p. 404-19.
32. Sampson KJ & Kass RS (2010) Molecular mechanisms of adrenergic stimulation in the heart. *Heart Rhythm*. 7(8): p. 1151-3.
33. Najafi A, Sequeira V, Kuster DW & van der Velden J (2016) β -adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart. *European Journal of Clinical Investigation*. 46(4): p. 362-74.
34. Coote JH (2013) Myths and realities of the cardiac vagus. *Journal of Physiology*. 591(17): p. 4073-85.
35. Harvey RD & Belevych AE (2003) Muscarinic regulation of cardiac ion channels. *British Journal of Pharmacology*. 139(6): p. 1074-84.
36. Harvey RD, *Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function*, in *Handbook of Experimental Pharmacology: Muscarinic receptors*. 2012. p. 299-316.

37. Levy MN & Zieske H (1969) Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *Journal of Applied Physiology*. 27(4): p. 465-70.
38. Levy MN (1971) Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research*. 29(5): p. 437-45.
39. Herring N & Paterson DJ (2009) Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance. *Experimental Physiology*. 94(1): p. 46-53.
40. Warner HR & Cox A (1962) A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information. *Journal of Applied Physiology*. 17: p. 349-55.
41. Berger RD, Saul JP & Cohen RJ (1989) Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *American Journal of Physiology*. 256(1): p. H142-52.
42. Levy MN, Yang T & Wallick DW (1993) Assessment of beat-by-beat control of heart rate by the autonomic nervous system: molecular biology techniques are necessary, but not sufficient. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 4(2): p. 183-93.
43. Kawada T, Ikeda Y, Sugimachi M *et al* (1996) Bidirectional augmentation of heart rate regulation by autonomic nervous system in rabbits. *American Journal of Physiology*. 271(1 Pt 2): p. H288-95.
44. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A *et al* (2010) Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. *Experimental Physiology*. 95(9): p. 919-25.
45. Krogh A & Lindhard J (1913) The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *The Journal of Physiology*. 47(1-2): p. 112-36.
46. Goodwin GM, McCloskey DI & Mitchell JH (1972) Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *The Journal of Physiology*. 226(1): p. 173-90.
47. Secher NH (1985) Heart rate at the onset of static exercise in man with partial neuromuscular blockade. *The Journal of Physiology*. 368: p. 481-90.
48. Mitchell JH, Reeves DR, Rogers HB *et al* (1989) Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *The Journal of Physiology*. 413: p. 433-45.
49. Williamson JW, McColl R, Mathews D *et al* (2002) Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *Journal of Applied Physiology*. 92(3): p. 1317-24.

50. Williamson JW (2010) The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. *Experimental Physiology*. 95(11): p. 1043-8.
51. Williamson JW (2015) Autonomic responses to exercise: where is central command? *Autonomic Neuroscience*. 188: p. 3-4.
52. Williamson JW, Nobrega ACL, Winchester PK et al (1995) Instantaneous heart-rate increase with dynamic exercise - central command and muscle-heart reflex contributions. *Journal of Applied Physiology*. 78(4): p. 1273-9.
53. Matsukawa K (2012) Central command: control of cardiac sympathetic and vagal efferent nerve activity and the arterial baroreflex during spontaneous motor behaviour in animals. *Experimental Physiology*. 97(1): p. 20-8.
54. Zuntz N & Geppert J (1886) Ueber die Natur der normalen Athemreize und den Ort ihrer Wirkung. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 38(1): p. 337-8.
55. Alam M & Smirk FH (1937) Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *Journal of Physiology*. 89(4): p. 372-83.
56. Kaufman MP (2012) The exercise pressor reflex in animals. *Experimental Physiology*. 97(1): p. 51-8.
57. Baum K, Selle K, Leyk D & Essfeld D (1995) Comparison of blood pressure and heart rate responses to isometric exercise and passive muscle stretch in humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 70(3): p. 240-5.
58. Williamson JW, Mitchell JH, Olesen HL et al (1994) Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. *Journal of Physiology*. 475(2): p. 351-7.
59. Cui J, Blaha C, Moradkhan R et al (2006) Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *Journal of Physiology*. 576(Pt 2): p. 625-34.
60. Gladwell VF & Coote JH (2002) Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *The Journal of Physiology*. 540(Pt 3): p. 1095-102.
61. Gladwell VF, Fletcher J, Patel N et al (2005) The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. *The Journal of Physiology*. 567(Pt 2): p. 713-21.

62. Adreani CM, Hill JM & Kaufman MP (1997) Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985). 82(6): p. 1811-7.
63. Mense S & Stahnke M (1983) Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *Journal of Physiology*. 342: p. 383-97.
64. Murata J & Matsukawa K (2001) Cardiac vagal and sympathetic efferent discharges are differentially modified by stretch of skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 280(1): p. H237-H45.
65. Tsuchimochi H, Hayes SG, McCord JL & Kaufman MP (2009) Both central command and exercise pressor reflex activate cardiac sympathetic nerve activity in decerebrate cats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 296(4): p. H1157-H63.
66. Mark AL, Victor RG, Nerhed C & Wallin BG (1985) Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circulation Research*. 57(3): p. 461-9.
67. Freund PR, Hobbs SF & Rowell LB (1978) Cardiovascular responses to muscle ischemia in man—dependency on muscle mass. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*. 45(5): p. 762-7.
68. Cornett JA, Herr MD, Gray KS et al (2000) Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. *J Appl Physiol* (1985). 89(4): p. 1432-6.
69. Fisher JP, Seifert T, Hartwich D et al (2010) Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *The Journal of Physiology*. 588(Pt 7): p. 1117-27.
70. Fadel PJ (2015) Reflex control of the circulation during exercise. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 25(Suppl 4): p. 74-82.
71. Augustyniak RA, Ansorge EJ & O'Leary DS (2000) Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstriction exhibit different latencies. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 278(2): p. H530-7.
72. Guenette JA & Sheel AW (2007) Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 10(6): p. 341-50.
73. Cui J, Mascarenhas V, Moradkhan R et al (2008) Effects of muscle metabolites on responses of muscle sympathetic nerve activity to mechanoreceptor(s) stimulation

in healthy humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 294(2): p. R458-66.

74. Fadel PJ & Raven PB (2012) Human Investigations into the Arterial and Cardiopulmonary Baroreflexes during Exercise. *Experimental Physiology*. 97(1): p. 39-50.
75. Joyner MJ (2006) Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Experimental Physiology*. 91(1): p. 27-36.
76. Smit AA, Timmers HJ, Wieling W *et al* (2002) Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation*. 105(11): p. 1329-35.
77. Raven PB, Fadel PJ & Ogoh S (2006) Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Experimental Physiology*. 91(1): p. 37-49.
78. Ogoh S, Fisher JP, Dawson EA *et al* (2005) Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. *The Journal of Physiology*. 566(Pt 2): p. 599-611.
79. Ray C & Saito M, *The cardiopulmonary baroreflex*, in *Exercise and circulation in health and disease*, Saltin B, Boushel R, Secher NH, and Mitchell JH, Editors. 1999, Human Kinetics: Champaign. p. 43-51.
80. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q *et al* (2006) Cardiopulmonary baroreflex is reset during dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985). 100(1): p. 51-9.
81. Callister R, Ng AV & Seals DR (1994) Arm muscle sympathetic nerve activity during preparation for and initiation of leg-cycling exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 77(3): p. 1403-10.
82. Ray CA, Rea RF, Clary MP & Mark AL (1993) Muscle sympathetic nerve responses to dynamic one-legged exercise: effect of body posture. *American Journal of Physiology*. 264(1 Pt 2): p. H1-7.
83. Kumar P & Prabhakar NR (2012) Peripheral Chemoreceptors: Function and Plasticity of the Carotid Body. *Comprehensive Physiology*. 2(1): p. 141-219.
84. Siebenmann C & Lundby C (2015) Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 25: p. 53-9.
85. Stickland MK, Miller JD, Smith CA & Dempsey JA (2007) Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure. *Circulation Research*. 100(9): p. 1371-8.

86. Esler M, Jennings G, Lambert G *et al* (1990) Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiological Reviews*. 70(4): p. 963-85.
87. Perini R, Orizio C, Gamba A & Veicsteinas A (1993) Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 66(6): p. 500-6.
88. Chang PC, Kriek E, van der Krogt JA *et al* (1988) Haemodynamic effects of physiological concentrations of circulating noradrenaline in man. *Clinical Science*. 75(5): p. 469-75.
89. Izzo J (1983) Cardiovascular hormonal effects of circulating norepinephrine. *Hypertension*. 5(5): p. 787-9.
90. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL & Halter JB (1985) Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol* (1985). 58(4): p. 1199-206.
91. Womack CJ, Davis SE, Weltman JY *et al* (1998) The effect of training and epinephrine infusion on ratings of perceived exertion (RPE). *International Journal of Sports Medicine*. 19(2): p. 121-4.
92. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H *et al* (2003) High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 284(6): p. H2412-8.
93. Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD & Braunwald E (1966) Control of heart rate by autonomic nervous system - studies in man on interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circulation Research*. 19(2): p. 400-+.
94. Maciel BC, Gallo L, Marin Neto JA *et al* (1986) Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clinical Science*. 71(4): p. 457-60.
95. Fagraeus L & Linnarsson D (1976) Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *Journal of Applied Physiology*. 40(5): p. 679-82.
96. Orizio C, Perini R, Comande A *et al* (1988) Plasma catecholamines and heart rate at the beginning of muscular exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 57(5): p. 644-51.
97. Tsuchimochi H, Matsukawa K, Komine H & Murata J (2002) Direct measurement of cardiac sympathetic efferent nerve activity during dynamic exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 283(5): p. H1896-906.

98. Takahashi M, Sakaguchi A, Matsukawa K *et al* (2004) Cardiovascular control during voluntary static exercise in humans with tetraplegia. *J Appl Physiol* (1985). 97(6): p. 2077-82.
99. Rowell LB, *Human circulation: regulation during physical stress*. 1986, New York: Oxford University Press. 416.
100. Rowell LB, *Human cardiovascular control*. 1993, New York: Oxford University Press. 503.
101. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL *et al* (1988) Norepinephrine spillover to plasma during steady-state supine bicycle exercise. Comparison of patients with congestive heart failure and normal subjects. *Circulation*. 78(3): p. 516-21.
102. Leuenberger U, Sinoway L, Gubin S *et al* (1993) Effects of exercise intensity and duration on norepinephrine spillover and clearance in humans. *J Appl Physiol* (1985). 75(2): p. 668-74.
103. Kannankeril PJ, Le FK, Kadish AH & Goldberger JJ (2004) Parasympathetic Effects on Heart Rate Recovery after Exercise. *Journal of Investigative Medicine*. 52(6): p. 394-401.
104. Coyle EF & Gonzalez-Alonso J (2001) Cardiovascular drift during prolonged exercise: new perspectives. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 29(2): p. 88-92.
105. Ekelund LG (1967) Circulatory and respiratory adaptation during prolonged exercise of moderate intensity in the sitting position. *Acta Physiologica Scandinavica*. 69(4): p. 327-40.
106. Fritzsche RG, Switzer TW, Hodgkinson BJ & Coyle EF (1999) Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate. *J Appl Physiol* (1985). 86(3): p. 799-805.
107. Jose AD, Stitt F & Collison D (1970) The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man. *American Heart Journal*. 79(4): p. 488-98.
108. Imai K, Sato H, Hori M *et al* (1994) Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 24(6): p. 1529-35.
109. Perini R, Orizio C, Comande A *et al* (1989) Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 58(8): p. 879-83.

110. Goldberger JJ, Johnson NP, Subacius H et al (2014) Comparison of the physiologic and prognostic implications of the heart rate versus the RR interval. *Heart Rhythm*. 11(11): p. 1925-33.
111. Carter R, 3rd, Watenpaugh DE, Wasmund WL et al (1999) Muscle pump and central command during recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). 87(4): p. 1463-9.
112. Shibasaki M, Sakai M, Oda M & Crandall CG (2004) Muscle mechanoreceptor modulation of sweat rate during recovery from moderate exercise. *J Appl Physiol* (1985). 96(6): p. 2115-9.
113. Wang NC, Chicos A, Banthia S et al (2011) Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 301(3): p. H912-20.
114. Coote JH (2010) Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. *Experimental Physiology*. 95(3): p. 431-40.
115. Chapleau MW & Sabharwal R (2011) Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes. *Heart Failure Reviews*. 16(2): p. 109-27.
116. Grassi G & Esler M (1999) How to assess sympathetic activity in humans. *Journal of Hypertension*. 17(6): p. 719-34.
117. Jose AD & Collison D (1970) The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research*. 4(2): p. 160-7.
118. Jose AD & Stitt F (1969) Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the intrinsic heart rate and myocardial contractility in dogs. *Circulation Research*. 25(1): p. 53-66.
119. Aune D, B OH & Vatten LJ (2015) Resting heart rate and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 25(6): p. 526-34.
120. Liu X, Luo X, Liu Y et al (2017) Resting heart rate and risk of metabolic syndrome in adults: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetologica*. 54(3): p. 223-35.
121. Zhang D, Wang W & Li F (2016) Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ*. 188(15): p. E384-E92.

122. Khan H, Kunutsor S, Kalogeropoulos AP *et al* (2015) Resting heart rate and risk of incident heart failure: three prospective cohort studies and a systematic meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 4(1): p. e001364.
123. Zhang D, Shen X & Qi X (2016) Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ.* 188(3): p. E53-63.
124. Cucherat M (2007) Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *European Heart Journal.* 28(24): p. 3012-9.
125. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA *et al* (2009) Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Annals of Internal Medicine.* 150(11): p. 784-94.
126. Sayers BM (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 16(1): p. 17-32.
127. Malik M (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 93(5): p. 1043-65.
128. Bernardi L, Keller F, Sanders M *et al* (1989) Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J Appl Physiol (1985).* 67(4): p. 1447-55.
129. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA *et al* (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology.* 248(1 Pt 2): p. H151-3.
130. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F *et al* (2015) Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 17(9): p. 1341-53.
131. Richman JS & Moorman JR (2000) Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 278(6): p. H2039-49.
132. Nakamura Y, Yamamoto Y & Muraoka I (1993) Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol (1985).* 74(2): p. 875-81.
133. Bogaert C, Beckers F, Ramaekers D & Aubert AE (2001) Analysis of heart rate variability with correlation dimension method in a normal population and in heart transplant patients. *Autonomic Neuroscience.* 90(1-2): p. 142-7.

134. Peng CK, Havlin S, Stanley HE & Goldberger AL (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 5(1): p. 82-7.
135. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A et al (1991) Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *American Journal of Cardiology*. 67(2): p. 199-204.
136. Kim YH, Ahmed MW, Kadish AH & Goldberger JJ (1997) Characterization of the factors that determine the effect of sympathetic stimulation on heart rate variability. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 20(8 Pt 1): p. 1936-46.
137. Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA & Goldberger JJ (1994) Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*. 24(4): p. 1082-90.
138. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*. 59(2): p. 178-93.
139. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL et al (1990) Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *American Journal of Physiology*. 258(3 Pt 2): p. H713-21.
140. Billman GE (2013) The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 4: p. 26.
141. Elghozi JL & Julien C (2007) Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 21(4): p. 337-47.
142. Eckberg DL (1997) Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation*. 96(9): p. 3224-32.
143. Rahman F, Pechnik S, Gross D et al (2011) Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clinical Autonomic Research*. 21(3): p. 133-41.
144. Jandackova VK, Scholes S, Britton A & Steptoe A (2016) Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 5(2).
145. Voss A, Schroeder R, Heitmann A et al (2015) Short-term heart rate variability— influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE*. 10(3): p. e0118308.

146. Craft N & Schwartz JB (1995) Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *American Journal of Physiology*. 268(4 Pt 2): p. H1441-52.
147. Huikuri HV & Stein PK (2013) Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 56(2): p. 153-9.
148. Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R et al (2005) Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart Journal*. 26(8): p. 762-9.
149. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr. et al (1996) Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 94(11): p. 2850-5.
150. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR et al (2000) Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation*. 102(11): p. 1239-44.
151. Sacha J (2014) Interaction between heart rate and heart rate variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 19(3): p. 207-16.
152. Gašior JS, Sacha J, Jeleń PJ et al (2016) Heart Rate and Respiratory Rate Influence on Heart Rate Variability Repeatability: Effects of the Correction for the Prevailing Heart Rate. *Front Physiol*. 7(356).
153. Billman GE (2013) The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*. 4: p. 222.
154. Lunt HC, Corbett J, Barwood MJ & Tipton MJ (2011) Cycling cadence affects heart rate variability. *Physiological Measurement*. 32(8): p. 1133-45.
155. Pichon AP, de Bisschop C, Roulaud M et al (2004) Spectral analysis of heart rate variability during exercise in trained subjects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 36(10): p. 1702-8.
156. Sandercock GR & Brodie DA (2006) The use of heart rate variability measures to assess autonomic control during exercise. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 16(5): p. 302-13.
157. Pecanha T, Bartels R, Brito LC et al (2017) Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: A methodological review. *International Journal of Cardiology*. 227: p. 795-802.

158. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ et al (1999) Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. *New England Journal of Medicine*. 341(18): p. 1351-7.
159. Boulosa DA, Barros ES, Del Rosso S et al (2014) Reliability of heart rate measures during walking before and after running maximal efforts. *International Journal of Sports Medicine*. 35(12): p. 999-1005.
160. Ostojic SM, Markovic G, Calleja-Gonzalez J et al (2010) Ultra short-term heart rate recovery after maximal exercise in continuous versus intermittent endurance athletes. *European Journal of Applied Physiology*. 108(5): p. 1055-9.
161. Savin WM, Davidson DM & Haskell WL (1982) Autonomic contribution to heart-rate recovery from exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*. 53(6): p. 1572-5.
162. Bunc V, Heller J & Leso J (1988) Kinetics of heart rate responses to exercise. *Journal of Sports Sciences*. 6(1): p. 39-48.
163. Buchheit M, Laursen PB & Ahmaidi S (2007) Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 293(1): p. H133-H41.
164. Bartels-Ferreira R, de Sousa ÉD, Trevizani GA et al (2015) Can a first-order exponential decay model fit heart rate recovery after resistance exercise? *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 35(2): p. 98-103.
165. Engelen M, Porszasz J, Riley M et al (1996) Effects of hypoxic hypoxia on O₂ uptake and heart rate kinetics during heavy exercise. *J Appl Physiol* (1985). 81(6): p. 2500-8.
166. Hagberg JM, Hickson RC, Ehsani AA & Holloszy JO (1980) Faster adjustment to and recovery from submaximal exercise in the trained state. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 48(2): p. 218-24.
167. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al (2005) Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England Journal of Medicine*. 352(19): p. 1951-8.
168. Pecanha T, Silva-Junior ND & Forjaz CL (2014) Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 34(5): p. 327-39.
169. Barak OF, Ovcin ZB, Jakovljevic DG et al (2011) Heart rate recovery after submaximal exercise in four different recovery protocols in male athletes and non-athletes. *J Sports Sci Med*. 10(2): p. 369-75.

170. Maeder MT, Ammann P, Rickli H & Brunner-La Rocca HP (2009) Impact of the exercise mode on heart rate recovery after maximal exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 105(2): p. 247-55.
171. Ranadive SM, Fahs CA, Yan H et al (2011) Heart rate recovery following maximal arm and leg-ergometry. *Clinical Autonomic Research*. 21(2): p. 117-20.
172. Barak OF, Jakovljevic DG, Popadic Gacesa JZ et al (2010) Heart Rate Variability Before and After Cycle Exercise in Relation to Different Body Positions. *Journal of Sports Science & Medicine*. 9(2): p. 176-82.
173. Buchheit M, Al Haddad H, Laursen PB & Ahmaidi S (2009) Effect of body posture on postexercise parasympathetic reactivation in men. *Experimental Physiology*. 94(7): p. 795-804.
174. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S et al (2006) The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 11(2): p. 154-62.
175. Lipinski MJ, Vetrovec GW & Froelicher VF (2004) Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *American Journal of Cardiology*. 93(4): p. 445-9.
176. Arena R, Guazzi M, Myers J & Peberdy MA (2006) Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 151(4): p. 851 e7-13.
177. Choi S-H, Lee K-J, Lee K-H et al (2007) The Value of the First Two Minutes of Heart Rate Recovery after Exercise Treadmill Test in Predicting the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Korean Circ J*. 37(9): p. 432-6.
178. Guazzi M, Myers J, Ann Peberdy M et al (2010) Heart rate recovery and tissue Doppler echocardiography in heart failure. *Clinical Cardiology*. 33(2): p. E61-4.
179. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA et al (2010) Cardiopulmonary Exercise Testing Variables Reflect the Degree of Diastolic Dysfunction in Patients With Heart Failure-Normal Ejection Fraction. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 30(3): p. 165-72.
180. Erdogan D, Gonul E, Icli A et al (2011) Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on autonomic nervous system function. *International Journal of Cardiology*. 151(1): p. 50-3.

181. Seshadri N, Acharya N & Lauer MS (2003) Association of diabetes mellitus with abnormal heart rate recovery in patients without known coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 91(1): p. 108-+.
182. Dimkpa U & Oji JO (2010) Association of heart rate recovery after exercise with indices of obesity in healthy, non-obese adults. *European Journal of Applied Physiology*. 108(4): p. 695-9.
183. Maeder MT, Munzer T, Rickli H et al (2008) Association between heart rate recovery and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 9(7): p. 753-61.
184. Sung JD, Choi YH & Park JB (2006) Metabolic syndrome is associated with delayed heart rate recovery after exercise. *Journal of Korean Medical Science*. 21(4): p. 621-6.
185. Bosquet L, Gamelin FX & Berthoin S (2008) Reliability of postexercise heart rate recovery. *International Journal of Sports Medicine*. 29(3): p. 238-43.
186. Dupuy O, Mekary S, Berryman N et al (2012) Reliability of heart rate measures used to assess post-exercise parasympathetic reactivation. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 32(4): p. 296-304.
187. Davies CT, Di Prampero PE & Cerretelli P (1972) Kinetics of cardiac output and respiratory gas exchange during exercise and recovery. *Journal of Applied Physiology*. 32(5): p. 618-25.
188. D'Agosto T, Pecanha T, Bartels R et al (2014) Cardiac autonomic responses at onset of exercise: effects of aerobic fitness. *International Journal of Sports Medicine*. 35(10): p. 879-85.
189. Wigertz O (1970) Dynamics of ventilation and heart rate in response to sinusoidal work load in man. *Journal of Applied Physiology*. 29(2): p. 208-18.
190. Casaburi R, Whipp BJ, Wasserman K et al (1977) Ventilatory and gas exchange dynamics in response to sinusoidal work. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 42(2): p. 300-1.
191. Feroldi P, Belleri M, Ferretti G & Veicsteinas A (1992) Heart rate overshoot at the beginning of muscle exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 65(1): p. 8-12.
192. Macananey O, O'Shea D, Warmington SA et al (2012) Gymnasium-based unsupervised exercise maintains benefits in oxygen uptake kinetics obtained following supervised training in type 2 diabetes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 37(4): p. 599-609.

193. Orizio C, Comande S, Margonato V & Veicsteinas A (1983) Kinetics of heart rate increase with exercise in different athletes. *IRCS Medical Science*. 11(4): p. 329-30.
194. Karlsson H, Lindborg B & Linnarsson D (1975) Time courses of pulmonary gas exchange and heart rate changes in supine exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*. 95(3): p. 329-40.
195. Babcock MA, Paterson DH, Cunningham DA & Dickinson JR (1994) Exercise on-transient gas exchange kinetics are slowed as a function of age. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 26(4): p. 440-6.
196. Bearden SE & Moffatt RJ (2001) VO₂ and heart rate kinetics in cycling: transitions from an elevated baseline. *Journal of Applied Physiology*. 90(6): p. 2081-7.
197. McNarry MA, Welsman JR & Jones AM (2011) Influence of training status and exercise modality on pulmonary O₂ uptake kinetics in pubertal girls. *European Journal of Applied Physiology*. 111(4): p. 621-31.
198. Simoes RP, Bonjorno JC, Jr., Beltrame T *et al* (2013) Slower heart rate and oxygen consumption kinetic responses in the on- and off-transient during a discontinuous incremental exercise: effects of aging. *Braz J Phys Ther*. 17(1): p. 69-76.
199. Fukuoka Y, Nakagawa Y, Ogoh K *et al* (2002) Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: influence of physical activity and age. *Clinical Science*. 102(1): p. 31-8.
200. Karlsson H & Wigertz O (1971) Ventilation and heart-rate responses to ramp-function changes in work load. *Acta Physiologica Scandinavica*. 81(2): p. 215-24.
201. Massin MM, Leclercq-Foucart J & Sacre JP (2000) Gas exchange and heart rate kinetics during binary sequence exercise in cystic fibrosis. *Med Sci Monit*. 6(1): p. 55-62.
202. Hoffmann U, Drescher U, Benson AP *et al* (2013) Skeletal muscle VO₂ kinetics from cardio-pulmonary measurements: assessing distortions through O₂ transport by means of stochastic work-rate signals and circulatory modelling. *European Journal of Applied Physiology*. 113(7): p. 1745-54.
203. Falcone C, Buzzi MP, Klersy C & Schwartz PJ (2005) Rapid heart rate increase at onset of exercise predicts adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 112(13): p. 1959-64.
204. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA *et al* (2007) Prognostic value of heart rate increase at onset of exercise testing. *Circulation*. 115(4): p. 468-74.

205. Jagoda A, Myers JN, Kaminsky LA & Whaley MH (2014) Heart rate response at the onset of exercise in an apparently healthy cohort. *European Journal of Applied Physiology*. 114(7): p. 1367-75.
206. Skinner JS, Gaskill SE, Rankinen T *et al* (2003) Heart rate versus %VO₂max: age, sex, race, initial fitness, and training response—HERITAGE. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 35(11): p. 1908-13.
207. Araujo CG, Nobrega AC & Castro CL (1992) Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clinical Autonomic Research*. 2(1): p. 35-40.
208. Silva BM, Vianna LC, Oliveira RB *et al* (2008) Similar cardiac vagal withdrawal at the onset of arm and leg dynamic exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 102(6): p. 695-701.
209. Mattioli GM & Araujo CG (2009) Association between initial and final transient heart rate responses in exercise testing. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 93(2): p. 141-6.
210. Ricardo DR, Silva BM, Vianna LC & Araujo CGS (2010) Cardiac vagal withdrawal and reactivation during repeated rest-exercise transitions. *European Journal of Applied Physiology*. 110(5): p. 933-42.
211. Ramos PS & Araujo CG (2010) Lower cardiac vagal tone in non-obese healthy men with unfavorable anthropometric characteristics. *Clinics (Sao Paulo)*. 65(1): p. 45-51.
212. Araujo CG, Castro CL, Franca JF & Ramos PS (2015) 4-Second Exercise Test: Reference Values for Ages 18-81 Years. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 104(5): p. 366-74.
213. Nelson MJ, Thomson RL, Rogers DK *et al* (2014) Maximal rate of increase in heart rate during the rest-exercise transition tracks reductions in exercise performance when training load is increased. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 17(1): p. 129-33.
214. Thomson RL, Rogers DK, Howe PRC & Buckley JD (2016) Effect of acute exercise-induced fatigue on maximal rate of heart rate increase during submaximal cycling. *Research in Sports Medicine*. 24(1): p. 1-15.
215. Chaitman BR (2007) Should early acceleration of heart rate during exercise be used to risk stratify patients with suspected or established coronary artery disease? *Circulation*. 115(4): p. 430-1.

216. Brubaker PH & Kitzman DW (2011) Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 123(9): p. 1010-20.
217. Nery LE, Wasserman K, Andrews JD et al (1982) Ventilatory and gas exchange kinetics during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 53(6): p. 1594-602.
218. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR et al (1997) Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 155(5): p. 1541-51.
219. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF et al (2008) Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *Journal of Applied Physiology*. 104(5): p. 1341-50.
220. Pessoa BV, Beltrame T, Di Lorenzo VA et al (2013) COPD patients' oxygen uptake and heart rate on-kinetics at cycle-ergometer: correlation with their predictors of severity. *Braz J Phys Ther*. 17(2): p. 152-62.
221. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE et al (1998) Abnormal oxygen uptake kinetic responses in women with type II diabetes mellitus. *J Appl Physiol (1985)*. 85(1): p. 310-7.
222. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D et al (2012) Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 303(1): p. R70-6.
223. O'Connor E, Green S, Kiely C et al (2015) Differential effects of age and type 2 diabetes on dynamic vs. peak response of pulmonary oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 118(8): p. 1031-9.
224. Caron J, duManoir GR, Labrecque L et al (2017) Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep*. 5(4).
225. Castello-Simoes V, Polaquini Simoes R, Beltrame T et al (2013) Effects of aerobic exercise training on variability and heart rate kinetic during submaximal exercise after gastric bypass surgery—a randomized controlled trial. *Disability and Rehabilitation*. 35(4): p. 334-42.
226. Riley M, Porszasz J, Stanford CF & Nicholls DP (1994) Gas exchange responses to constant work rate exercise in chronic cardiac failure. *British Heart Journal*. 72(2): p. 150-5.

227. Ricardo DR, de Almeida MB, Franklin BA & Araujo CG (2005) Initial and final exercise heart rate transients: influence of gender, aerobic fitness, and clinical status. *Chest*. 127(1): p. 318-27.
228. DeLorey DS, Kowalchuk JM & Paterson DH (2004) Effect of age on O₂ uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. *Journal of Applied Physiology*. 97(1): p. 165-72.
229. DeLorey DS, Kowalchuk JM & Paterson DH (2005) Adaptation of pulmonary O₂ uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. *J Appl Physiol* (1985). 98(5): p. 1697-704.
230. Schneider DA, Wing AN & Morris NR (2002) Oxygen uptake and heart rate kinetics during heavy exercise: a comparison between arm cranking and leg cycling. *European Journal of Applied Physiology*. 88(1-2): p. 100-6.
231. Winlove MA, Jones AM & Welsman JR (2010) Influence of training status and exercise modality on pulmonary O₂ uptake kinetics in pre-pubertal girls. *European Journal of Applied Physiology*. 108(6): p. 1169-79.
232. Grucza R, Nakazono Y & Miyamoto Y (1989) Cardiorespiratory response to absolute and relative work intensity in untrained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 59(1-2): p. 59-67.
233. Zhang Y, Haddad A, Su SW *et al* (2014) An equivalent circuit model for onset and offset exercise response. *Biomedical Engineering Online*. 13: p. 145.
234. Klabunde RE (2017) Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Adv Physiol Educ*. 41(1): p. 29-37.
235. Nerbonne JM & Kass RS (2005) Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiological Reviews*. 85(4): p. 1205-53.
236. Jervell A & Lange-Nielsen F (1957) Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *American Heart Journal*. 54(1): p. 59-68.
237. Romano C, Gemme G & Pongiglione R (1963) Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. ii. accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. (presentazione del primo caso della letteratura pediatrica italiana). *Clinica Pediatrica*. 45: p. 656-83.
238. Ward OC (1964) A new familial cardiac syndrome in children. *Journal of the Irish Medical Association*. 54: p. 103-6.

239. Giudicessi JR & Ackerman MJ (2013) Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Current Problems in Cardiology*. 38(10): p. 417-55.
240. Clark-Kennedy AE (1923) Quinidine in the Treatment of Auricular Fibrillation. *QJM: An International Journal of Medicine*. os-16(63): p. 204-35.
241. Reynolds EW & Vander Ark CR (1976) Quinidine syncope and the delayed repolarization syndromes. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease*. 45(8): p. 117-22.
242. Selzer A & Wray HW (1964) Quinidine Syncope: Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 30(1): p. 17-26.
243. McComb JM, Campbell NPS & Cleland J (1984) Recurrent ventricular tachycardia associated with QT prolongation after mitral valve replacement and its association with intravenous administration of erythromycin. *The American Journal of Cardiology*. 54(7): p. 922-3.
244. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES et al (1990) Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*. 264(21): p. 2788-90.
245. FDA (2005) E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. *Federal Register*. 70(202): p. 61134-5.
246. Fossa AA (2008) The impact of varying autonomic states on the dynamic beat-to-beat QT-RR and QT-TQ interval relationships. *British Journal of Pharmacology*. 154(7): p. 1508-15.
247. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A & Smetana P (2009) Correction for QT/RR hysteresis in the assessment of drug-induced QTc changes: Cardiac safety of gadobutrol. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 14(3): p. 242-50.
248. Malik M, Johannesen L, Hnatkova K & Stockbridge N (2016) Universal correction for QT/RR hysteresis. *Drug Safety*. 39(6): p. 577-88.
249. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS et al (2010) Early Afterdepolarizations and Cardiac Arrhythmias. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 7(12): p. 1891-9.
250. Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S et al (1997) Electrophysiologic features of torsades de pointes: insights from a new isolated rabbit heart model. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 8(10): p. 1148-58.

251. Couderc JP (2009) Measurement and regulation of cardiac ventricular repolarization: from the QT interval to repolarization morphology. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 367(1892): p. 1283-99.
252. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M et al (2011) Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 58(13): p. 1309-24.
253. Baumert M, Porta A, Vos MA et al (2016) QT interval variability in body surface ECG: measurement, physiological basis, and clinical value: position statement and consensus guidance endorsed by the European Heart Rhythm Association jointly with the ESC Working Group on Cardiac Cellular Electrophysiology. *Europace.* 18(6): p. 925-44.
254. Rautaharju PM, Surawicz B & Gettes LS (2009) AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram-Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval *Journal of the American College of Cardiology.* 53(11): p. 982-91.
255. Burke GM, Wang N, Blease S et al (2014) Assessment of reproducibility--automated and digital caliper ECG measurement in the Framingham Heart Study. *Journal of Electrocardiology.* 47(3): p. 288-93.
256. Hekkala AM, Vaananen H, Swan H et al (2006) Reproducibility of computerized measurements of QT interval from multiple leads at rest and during exercise. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 11(4): p. 318-26.
257. Hodges M, Salerno D & Erlie D (1983) Bazett QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *Journal of the American College of Cardiology.* 1(2): p. 694-.
258. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al (1992) An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology.* 70(7): p. 797-801.
259. Rabkin SW & Cheng XB (2015) Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World J Cardiol.* 7(6): p. 315-25.
260. Jacquemet V, Dube B, Knight R et al (2011) Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiological Measurement.* 32(6): p. 619-35.
261. Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT et al (1997) Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *American Journal of Cardiology.* 79(2): p. 178-81.

262. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D *et al* (2013) QT/RR curvatures in healthy subjects: Sex differences and covariates. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 305(12): p. H1798-H806.
263. Mayuga KA, Parker M, Sukthanker ND *et al* (2001) Effects of age and gender on the QT response to exercise. *American Journal of Cardiology*. 87(2): p. 163-7.
264. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A *et al* (1997) Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *European Heart Journal*. 18(6): p. 1000-6.
265. Rabkin SW, Cheng XJ & Thompson DJ (2016) Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. *J Geriatr Cardiol*. 13(9): p. 740-8.
266. Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ *et al* (1983) Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *American Journal of Cardiology*. 52(1): p. 55-9.
267. Bexton RS, Vallin HO & Camm AJ (1986) Diurnal variation of the QT interval— influence of the autonomic nervous system. *British Heart Journal*. 55(3): p. 253-8.
268. Murakawa Y, Inoue H, Nozaki A & Sugimoto T (1992) Role of sympathovagal interaction in diurnal-variation of QT interval. *American Journal of Cardiology*. 69(4): p. 339-43.
269. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F *et al* (2005) Short QT syndrome. *Cardiovascular Research*. 67(3): p. 357-66.
270. Peters RW, Byington RP, Barker A & Yusuf S (1990) Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: The BHAT experience. *Journal of Clinical Epidemiology*. 43(2): p. 167-72.
271. Galluzzo A, Gallo C, Battaglia A *et al* (2016) Prolonged QT interval in ST-elevation myocardial infarction: predictors and prognostic value in medium-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 17(6): p. 440-5.
272. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T *et al* (2012) Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 23(6): p. 645-9.
273. Williams ES, Thomas KL, Broderick S *et al* (2012) Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD). *American Heart Journal*. 164(3): p. 434-41.

274. Soliman EZ, Howard G, Cushman M *et al* (2012) Prolongation of QTc and Risk of Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 59(16): p. 1460-7.
275. Beinart R, Zhang Y, Lima JA *et al* (2014) The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *Journal of the American College of Cardiology*. 64(20): p. 2111-9.
276. Elming H, Holm E, Jun L *et al* (1998) The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *European Heart Journal*. 19(9): p. 1391-400.
277. Schillaci G, Pirro M, Ronti T *et al* (2006) Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 166(8): p. 909-13.
278. Lindekleiv H, Wilsgaard T, Macfarlane PW & Lochen ML (2012) QT interval and the risk of myocardial infarction and all-cause death: a cohort study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 23(8): p. 846-52.
279. Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ *et al* (2012) QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 17(4): p. 340-8.
280. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP & Surawicz B (1983) Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation*. 67(6): p. 1356-67.
281. Kuo CS, Reddy CP, Munakata K & Surawicz B (1985) Mechanism of ventricular arrhythmias caused by increased dispersion of repolarization. *European Heart Journal*. 6 Suppl D: p. 63-70.
282. Day CP, McComb JM & Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British Heart Journal*. 63(6): p. 342-4.
283. Priori SG, Napolitano C, Diehl L & Schwartz PJ (1994) Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 89(4): p. 1681-9.
284. Zabel M, Lichtlen PR, Haverich A & Franz MR (1998) Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 9(12): p. 1279-84.
285. Pye M, Quinn AC & Cobbe SM (1994) QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *British Heart Journal*. 71(6): p. 511-4.

286. Zaidi M, Robert A, Fesler R *et al* (1997) Dispersion of ventricular repolarisation: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart*. 78(4): p. 371-5.
287. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA & Anderson JL (1994) Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation*. 90(1): p. 94-100.
288. Darbar D, Luck J, Davidson N *et al* (1996) Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 312(7035): p. 874-8; discussion 8-9.
289. Manttari M, Oikarinen L, Manninen V & Viitasalo M (1997) QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart*. 78(3): p. 268-72.
290. Cuddy TE, Halli PS & Tate RB (2009) QT dispersion and heart rate predict the risk of sudden unexpected cardiac death in men: the Manitoba Follow-Up Study. *Preventive Cardiology*. 12(1): p. 27-33.
291. Sheehan J, Perry IJ, Reilly M *et al* (2004) QT dispersion, QT maximum and risk of cardiac death in the Caerphilly Heart Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 11(1): p. 63-8.
292. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J & Pai RG (2003) Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *American Heart Journal*. 145(1): p. 132-8.
293. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR & Hohnloser SH (1998) Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation*. 97(25): p. 2543-50.
294. Brendorp B, Elming H, Jun L *et al* (2003) The prognostic value of QTc interval and QT dispersion following myocardial infarction in patients treated with or without dofetilide. *Clinical Cardiology*. 26(5): p. 219-25.
295. Brendorp B, Elming H, Jun L *et al* (2001) Qt dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation*. 103(6): p. 831-5.

296. Gang Y, Ono T, Hnatkova K et al (2003) QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 26(1 Pt 2): p. 394-400.
297. Maron BJ, Leyhe MJ, 3rd, Casey SA et al (2001) Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *American Journal of Cardiology*. 87(1): p. 114-5, A9.
298. Coumel P, Maison-Blanche P & Badilini F (1998) Dispersion of ventricular repolarization: reality? Illusion? Significance? *Circulation*. 97(25): p. 2491-3.
299. Malik M & Batchvarov VN (2000) Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal of the American College of Cardiology*. 36(6): p. 1749-66.
300. Couderc JP, Xia XJ, Zareba W & Moss AJ (2005) Assessment of the stability of the individual-based correction of QT interval for heart rate. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 10(1): p. 25-34.
301. Romano M, Di Maro T, Carella G et al (1985) Effects of training on the relation between heart rate and QT interval during dynamic exercise. *Cardiologia*. 30(8): p. 585-7.
302. Kligfield P, Lax KG & Okin PM (1996) QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: Definition by linear regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 28(6): p. 1547-55.
303. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F et al (1999) Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. *Journal of Electrocardiology*. 32(1): p. 33-43.
304. Sredniawa B, Musialik-Lydka A, Jarski P et al (2005) Circadian and sex-dependent QT dynamics. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 28 Suppl 1: p. S211-6.
305. Jensen BT, Larroude CE, Rasmussen LP et al (2004) Beat-to-beat QT dynamics in healthy subjects. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 9(1): p. 3-11.
306. Extramiana F, Neyroud N, Huikuri HV et al (1999) QT interval and arrhythmic risk assessment after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 83(2): p. 266-9, A6.
307. Hintze U, Vach W, Burchardt H et al (2002) QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 36(5): p. 276-81.

308. Chevalier P, Burri H, Adeleine P et al (2003) QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 14(3): p. 227-33.
309. Jensen BT, Abildstrom SZ, Larroude CE et al (2005) QT dynamics in risk stratification after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2(4): p. 357-64.
310. Milliez P, Leenhardt A, Maisonblanche P et al (2005) Usefulness of ventricular repolarization dynamicity in predicting arrhythmic deaths in patients with ischemic cardiomyopathy (from the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *American Journal of Cardiology*. 95(7): p. 821-6.
311. Pathak A, Curnier D, Fourcade J et al (2005) QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 7(2): p. 269-75.
312. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R et al (2008) Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 19(10): p. 1066-72.
313. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R et al (2009) Risk stratification of mortality in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >35%. *American Journal of Cardiology*. 103(7): p. 1003-10.
314. Iacoviello M, Forleo C, Guida P et al (2007) Ventricular repolarization dynamicity provides independent prognostic information toward major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 50(3): p. 225-31.
315. Wohlfart B & Pahlm O (1994) Normal values for QT intervals in ECG during ramp exercise on bicycle. *Clinical Physiology*. 14(4): p. 371-7.
316. Kligfield P, Lax KG & Okin PM (1995) QTc behavior during treadmill exercise as a function of the underlying QT-heart rate relationship. *Journal of Electrocardiology*. 28 Suppl: p. 206-10.
317. Arad M, Abboud S, Radai MM et al (1999) Dynamic beat-to-beat QT-RR relationship during physiotherapy effort in elderly patients without primary heart disease. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology*. 22(8): p. 1240-4.
318. Johnson NP, Holly TA & Goldberger JJ (2010) QT dynamics early after exercise as a predictor of mortality. *Heart Rhythm*. 7(8): p. 1077-84.
319. Batchvarov VN, Ghuran A, Smetana P et al (2002) QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability.

American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 282(6): p. H2356-63.

320. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D et al (2012) Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *Journal of Electrocardiology*. 45(6): p. 571-81.
321. Ramirez J, Laguna P, de Luna AB et al (2014) QT/RR and T-peak-to-end/RR curvatures and slopes in chronic heart failure: Relation to sudden cardiac death. *Journal of Electrocardiology*. 47(6): p. 842-8.
322. Carmeliet E (1955) Influence du Rythme sur la Durée du Potentiel D'action Ventriculaire Cardiaque (1). *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*. 63(2): p. 222-32.
323. Boyett MR & Jewell BR (1980) Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon electrical activity in the heart. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 36(1): p. 1-52.
324. Arnold L, Page J, Attwell D et al (1982) The dependence on heart-rate of the human ventricular action-potential duration. *Cardiovascular Research*. 16(10): p. 547-51.
325. Franz MR, Platia EV, Schaefer J & Reid PR (1982) Fast and slow adaptation of human monophasic action-potentials to abrupt changes in heart-rate. *American Journal of Cardiology*. 49(4): p. 970-.
326. Seed WA, Noble MIM, Oldershaw P et al (1987) Relation of human cardiac action potential duration to the interval between beats: Implications for the validity of rate corrected QT interval (QTc). *British Heart Journal*. 57(1): p. 32-7.
327. Franz MR, Swerdlow CD, Liem LB & Schaefer J (1988) Cycle length dependence of human action potential duration in vivo. Effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *Journal of Clinical Investigation*. 82(3): p. 972-9.
328. Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR & Gadgil U (1987) Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 10(3): p. 485-91.
329. Halamek J, Jurak P, Bunch TJ et al (2010) Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 29(1): p. 23-32.

330. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD *et al* (2002) Sex differences in QTc interval and QT dispersion: Dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *American Heart Journal*. 144(5): p. 858-64.
331. Patberg KW, Shvilkin A, Plotnikov AN *et al* (2005) Cardiac memory: Mechanisms and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2(12): p. 1376-82.
332. Krahn AD, Klein EJ & Yee R (1997) Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long QT syndrome? *Circulation*. 96(5): p. 1551-6.
333. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A & Smetana P (2008) Accurately measured and properly heart-rate corrected QTc intervals show little daytime variability. *Heart Rhythm*. 5(10): p. 1424-31.
334. Pueyo E, Husti Z, Hornyik T *et al* (2010) Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 298(5): p. H1577-H87.
335. Vainer J, Vandersteld B, Smeets J *et al* (1994) Beat-to-beat behavior of QT interval during conducted supraventricular rhythm in the normal heart. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 17(9): p. 1469-76.
336. Seethala S, Shusterman V, Saba S *et al* (2011) Effect of beta-adrenergic stimulation on QT interval accommodation. *Heart Rhythm*. 8(2): p. 263-70.
337. Pueyo E, Malik M & Laguna P (2005) Beat-to-beat Adaptation of QT Interval to Heart Rate. *Conference Proceedings, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 3: p. 2475-8.
338. Chauhan VS, Krahn AD, Mitoff P *et al* (2004) Sudden intense exercise increases QT heart rate slope and T wave complexity in long QT syndrome and normal subjects. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 27(10): p. 1415-23.
339. Pueyo E, Malik M & Laguna P (2008) A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. *Biomedical signal processing and control*. 3(1): p. 29-43.
340. Halamek J, Jurak P, Villa M *et al* (2007) Dynamic coupling between heart rate and ventricular repolarisation. *Biomedizinische Technik*. 52(3): p. 255-63.
341. Krahn AD, Yee R, Chauhan V *et al* (2002) Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. *American Heart Journal*. 143(3): p. 528-34.
342. Lahiri MK, Ng J, Kadish AH & Goldberger JJ (2006) Changes in parasympathetic tone result in QT-RR interval hysteresis during exercise and recovery. *Journal of the American College of Cardiology*. 47(4 (suppl.1)): p. 13A-A.

343. Pelchovitz DJ, Ng J, Chicos AB *et al* (2012) QT-RR hysteresis is caused by differential autonomic states during exercise and recovery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 302(12): p. H2567-H73.
344. Janse MJ, *Physiology of myocardial repolarization*, in *Myocardial repolarization: from gene to bedside*, Oto A and Breithardt G, Editors. 2001, Futura Publishing Co.: Armonk, NY. p. 402.
345. Conrath CE & Opthof T (2006) Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 92(3): p. 269-307.
346. Rosen MR (2002) The electrocardiogram 100 years later: electrical insights into molecular messages. *Circulation*. 106(17): p. 2173-9.
347. Akhras F & Rickards AF (1981) The relationship between QT interval and heart rate during physiological exercise and pacing. *Japanese Heart Journal*. 22(3): p. 345-51.
348. Rickards AF & Norman J (1981) RELATION BETWEEN QT INTERVAL AND HEART-RATE - NEW DESIGN OF PHYSIOLOGICALLY ADAPTIVE CARDIAC-PACEMAKER. *British Heart Journal*. 45(1): p. 56-61.
349. Milne JR, Ward DE, Spurrell RA & Camm AJ (1982) The ventricular paced QT interval—the effects of rate and exercise. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 5(3): p. 352-8.
350. Fananapazir L, Bennett DH & Faragher EB (1983) Contribution of heart rate to QT interval shortening during exercise. *European Heart Journal*. 4(4): p. 265-71.
351. Davey P & Bateman J (1999) Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise. *Clinical Cardiology*. 22(8): p. 513-8.
352. Valensi PE, Johnson NB, Maison-Blanche P *et al* (2002) Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care*. 25(5): p. 918-23.
353. Finlay M, Harmer SC & Tinker A (2017) The control of cardiac ventricular excitability by autonomic pathways. *Pharmacology and Therapeutics*. 174: p. 97-111.
354. Malfatto G, Rocchetti M & Zaza A (2010) The role of the autonomic system in rate-dependent repolarization changes. *Heart Rhythm*. 7(11): p. 1700-3.

355. Shimizu W, Tsuchioka Y, Karakawa S *et al* (1994) Differential effect of pharmacological autonomic blockade on some electrophysiological properties of the human ventricle and atrium. *British Heart Journal*. 71(1): p. 34-7.
356. Veldkamp MW, Verkerk AO, van Ginneken AC *et al* (2001) Norepinephrine induces action potential prolongation and early afterdepolarizations in ventricular myocytes isolated from human end-stage failing hearts. *European Heart Journal*. 22(11): p. 955-63.
357. Antzelevitch C (2002) Sympathetic modulation of the long QT syndrome. *European Heart Journal*. 23(16): p. 1246-52.
358. Malfatto G, Zaza A & Schwartz PJ (1993) Parasympathetic control of cycle length dependence of endocardial ventricular repolarization in the intact feline heart during steady-state conditions. *Cardiovascular Research*. 27(5): p. 823-7.
359. Milne JR, Camm AJ, Ward DE & Spurrell RA (1980) Effect of intravenous propranolol on QT interval. A new method of assessment. *British Heart Journal*. 43(1): p. 1-6.
360. Tonkin AM, Tornos P, Heddle WF & Rapp H (1980) Autonomic effects on the human cardiac conduction system. Evaluation by intracardiac electrocardiography and programmed stimulation techniques. *British Heart Journal*. 44(2): p. 168-74.
361. Ahnve S & Vallin H (1982) Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation*. 65(3): p. 435-9.
362. Browne KF, Zipes DP, Heger JJ & Prystowsky EN (1982) Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man. *American Journal of Cardiology*. 50(5): p. 1099-103.
363. Cappato R, Alboni P, Pedroni P *et al* (1991) Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *American Journal of Cardiology*. 68(11): p. 1188-93.
364. Zaza A, Malfatto G & Schwartz PJ (1991) Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length. *Circulation Research*. 68(5): p. 1191-203.
365. Merri M, Moss AJ, Benhorin J *et al* (1992) Relation between ventricular repolarization duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings. Findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation*. 85(5): p. 1816-21.

366. Sundaram S, Carnethon M, Polito K et al (2008) Autonomic effects on QT-RR interval dynamics after exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 294(1): p. H490-7.
367. Extramiana F, Maison-Blanche P, Tavernier R et al (2002) Cardiac effects of chronic oral beta-blockade: lack of agreement between heart rate and QT interval changes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 7(4): p. 379-88.
368. Cappato R, Alboni P, Codeca L et al (1993) Direct and autonomically mediated effects of oral quinidine on RR/QT relation after an abrupt increase in heart rate. *Journal of the American College of Cardiology*. 22(1): p. 99-105.
369. Ahmed MW, Kadish AH & Goldberger JJ (1996) Autonomic Effects on the QT Interval. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1(1): p. 44-53.
370. Viitasalo M & Karjalainen J (1992) QT intervals at heart rates from 50 to 120 beats per minute during 24-hour electrocardiographic recordings in 100 healthy men. Effects of atenolol. *Circulation*. 86(5): p. 1439-42.
371. Sarma JS, Venkataraman K, Samant DR & Gadgil UG (1988) Effect of propranolol on the QT intervals of normal individuals during exercise: a new method for studying interventions. *British Heart Journal*. 60(5): p. 434-9.
372. Kannankeril PJ & Goldberger JJ (2002) Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 282(6): p. H2091-H8.
373. Chicos AB, Kannankeril PJ, Kadish AH & Goldberger JJ (2009) Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery in patients with left ventricular dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 297(2): p. H743-H9.
374. Taggart P, Sutton P, Chalabi Z et al (2003) Effect of adrenergic stimulation on action potential duration restitution in humans. *Circulation*. 107(2): p. 285-9.
375. Pladys P, Gout B, Maison-Blanche P et al (2001) Influence of atenolol on the kinetics of RT interval rate adaptation in conscious dogs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 38(1): p. 1-10.
376. Baumert M, Lambert GW, Dawood T et al (2008) QT interval variability and cardiac norepinephrine spillover in patients with depression and panic disorder. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 295(3): p. H962-H8.
377. Eckardt L, Kirchhof PF, Loh P et al, *Repolarization and mechanoelectrical feedback: Evidence from experimental and clinical data, in Myocardial*

repolarization: from gene to bedside, Oto A and Breithardt G, Editors. 2001, Futura Publishing Co.: Armonk, NY. p. 402.

378. Martinelli FS, Chacon-Mikahil MP, Martins LE *et al* (2005) Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 38(4): p. 639-47.
379. da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H *et al* (2015) Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: a systematic review. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 20(2): p. 108-18.
380. Huang G, Shi X, Davis-Brezette JA & Osness WH (2005) Resting heart rate changes after endurance training in older adults: a meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 37(8): p. 1381-6.
381. Sandercock GR, Bromley PD & Brodie DA (2005) Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 37(3): p. 433-9.
382. Coote JH & White MJ (2015) CrossTalk proposal: Bradycardia in the trained athlete is attributable to high vagal tone. *The Journal of Physiology*. 593(8): p. 1745-7.
383. Billman GE, Cagnoli KL, Csepe T *et al* (2015) Exercise training-induced bradycardia: evidence for enhanced parasympathetic regulation without changes in intrinsic sinoatrial node function. *J Appl Physiol (1985)*. 118(11): p. 1344-55.
384. D'Souza A, Sharma S & Boyett MR (2015) Rebuttal from Alicia D'Souza, Sanjay Sharma and Mark R. Boyett. *Journal of Physiology*. 593(8): p. 1755.
385. Boyett MR, Wang Y, Nakao S *et al* (2017) Exercise training-induced bradycardia is caused by changes in intrinsic sinus node function. *J Appl Physiol (1985)*: p. jap 00268 2017.
386. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM & Raven PB (1989) Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 21(1): p. 40-4.
387. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM & Raven PB (1988) Blood pressure regulation during cardiac autonomic blockade: effect of fitness. *J Appl Physiol (1985)*. 65(4): p. 1789-95.
388. Lewis S, Thompson P, Areskog N-H *et al* (1980) Endurance training and heart rate control studied by combined parasympathetic and B-adrenergic blockade. *International Journal of Sports Medicine*. 1(01): p. 42-9.

389. Shi X, Stevens GH, Foresman BH *et al* (1995) Autonomic nervous system control of the heart: endurance exercise training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 27(10): p. 1406-13.
390. Lewis SF, Nylander E, Gad P & Areskog NH (1980) Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*. 109(3): p. 297-305.
391. Katona PG, McLean M, Dighton DH & Guz A (1982) Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 52(6): p. 1652-7.
392. Maciel BC, Gallo Junior L, Marin Neto JA *et al* (1985) Parasympathetic contribution to bradycardia induced by endurance training in man. *Cardiovascular Research*. 19(10): p. 642-8.
393. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA *et al* (2002) Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *Journal of the American College of Cardiology*. 39(6): p. 1033-8.
394. Bahrainy S, Levy WC, Busey JM *et al* (2016) Exercise training bradycardia is largely explained by reduced intrinsic heart rate. *International Journal of Cardiology*. 222: p. 213-6.
395. Carter JB, Banister EW & Blaber AP (2003) Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate. *Sports Medicine*. 33(1): p. 33-46.
396. Ekblom B, Kilbom A & Soltysiak J (1973) Physical Training, Bradycardia, and Autonomic Nervous System. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 32(3): p. 251-6.
397. Zanesco A & Antunes E (2007) Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. *Pharmacology and Therapeutics*. 114(3): p. 307-17.
398. Aubert A, Beckers F & Seps B. *Non-linear dynamics of heart rate variability in athletes: effect of training*. in *Computers in Cardiology*. 2002.
399. Aubert AE, Beckers F & Ramaekers D (2001) Short-term heart rate variability in young athletes. *Journal of Cardiology*. 37 Suppl 1: p. 85-8.
400. Sztajzel J, Jung M, Sievert K & Bayes De Luna A (2008) Cardiac autonomic profile in different sports disciplines during all-day activity. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 48(4): p. 495-501.

401. Kiss O, Sydo N, Vargha P *et al* (2016) Detailed heart rate variability analysis in athletes. *Clinical Autonomic Research*. 26(4): p. 245-52.
402. Berkoff DJ, Cairns CB, Sanchez LD & Moorman CT, 3rd (2007) Heart rate variability in elite American track-and-field athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 21(1): p. 227-31.
403. Abad CC, do Nascimento AM, Gil S *et al* (2014) Cardiac autonomic control in high level Brazilian power and endurance track-and-field athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 35(9): p. 772-8.
404. Borresen J & Lambert MI (2008) Autonomic Control of Heart Rate during and after Exercise. *Sports Medicine*. 38(8): p. 633-46.
405. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL *et al* (2016) Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 46(10): p. 1461-86.
406. Grant CC, Viljoen M, Janse van Rensburg DC & Wood PS (2012) Heart rate variability assessment of the effect of physical training on autonomic cardiac control. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 17(3): p. 219-29.
407. Da Silva DF, Verri SM, Nakamura FY & Machado FA (2014) Longitudinal changes in cardiac autonomic function and aerobic fitness indices in endurance runners: a case study with a high-level team. *European journal of sport science*. 14(5): p. 443-51.
408. Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ *et al* (2013) Heart rate variability in myocardial infarction patients: effects of exercise training. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 32(9): p. 687-700.
409. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA & Bacon SL (2010) Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 26(6): p. 303-12.
410. Hsu CY, Hsieh PL, Hsiao SF & Chien MY (2015) Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2015: p. 591708.
411. Darr KC, Bassett DR, Morgan BJ & Thomas DP (1988) Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *American Journal of Physiology*. 254(2 Pt 2): p. H340-3.
412. Du N, Bai SQ, Oguri K *et al* (2005) Heart rate recovery after exercise and neural regulation of heart rate variability in 30-40 year old female marathon runners. *Journal of Sports Science and Medicine*. 4(1): p. 9-17.

413. Guerra ZF, Pecanha T, Moreira DN *et al* (2014) Effects of load and type of physical training on resting and postexercise cardiac autonomic control. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 34(2): p. 114-20.
414. Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M *et al* (2007) Postexercise heart rate recovery accelerates in strength-trained athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 39(2): p. 365-70.
415. Lee CM & Mendoza A (2012) Dissociation of heart rate variability and heart rate recovery in well-trained athletes. *European Journal of Applied Physiology*. 112(7): p. 2757-66.
416. Suzic Lazic J, Dekleva M, Soldatovic I *et al* (2017) Heart rate recovery in elite athletes: the impact of age and exercise capacity. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 37(2): p. 117-23.
417. Watson AM, Brickson SL, Prawda ER & Sanfilippo JL (2017) Short-Term Heart Rate Recovery is Related to Aerobic Fitness in Elite Intermittent Sport Athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 31(4): p. 1055-61.
418. Campos EZ, Bastos FN, Papoti M *et al* (2012) The effects of physical fitness and body composition on oxygen consumption and heart rate recovery after high-intensity exercise. *International Journal of Sports Medicine*. 33(8): p. 621-6.
419. Mourot L, Fabre N, Andersson E *et al* (2015) Cross-country skiing and postexercise heart-rate recovery. *Int J Sports Physiol Perform*. 10(1): p. 11-6.
420. Sugawara J, Murakami H, Maeda S *et al* (2001) Change in post-exercise vagal reactivation with exercise training and detraining in young men. *European Journal of Applied Physiology*. 85(3-4): p. 259-63.
421. Duarte A, Soares PP, Pescatello L & Farinatti P (2015) Aerobic training improves vagal reactivation regardless of resting vagal control. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 47(6): p. 1159-67.
422. Giallauria F, Del Forno D, Pilerici F *et al* (2005) Improvement of heart rate recovery after exercise training in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 53(11): p. 2037-8.
423. Buchheit M, Millet GP, Parisy A *et al* (2008) Supramaximal training and postexercise parasympathetic reactivation in adolescents. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 40(2): p. 362-71.

424. Snoek JA, van Berkel S, van Meeteren N *et al* (2013) Effect of aerobic training on heart rate recovery in patients with established heart disease; a systematic review. *PLoS ONE*. 8(12): p. e83907.
425. Myers J, Hadley D, Oswald U *et al* (2007) Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *American Heart Journal*. 153(6): p. 1056-63.
426. Yaylali YT, Findikoglu G, Yurtdas M *et al* (2015) The effects of baseline heart rate recovery normality and exercise training protocol on heart rate recovery in patients with heart failure. *Anatol J Cardiol*. 15(9): p. 727-34.
427. Miyamura M, Ishida K, Hashimoto I & Yuza N (1997) Ventilatory response at the onset of voluntary exercise and passive movement in endurance runners. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 76(3): p. 221-9.
428. Sato K, Matsuo H, Katayama K *et al* (2004) Ventilatory and circulatory responses at the onset of voluntary exercise and passive movement in sprinters. *European Journal of Applied Physiology*. 92(1-2): p. 196-203.
429. Babcock MA, Paterson DH & Cunningham DA (1994) Effects of aerobic endurance training on gas exchange kinetics of older men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 26(4): p. 447-52.
430. Krzeminski K, Nazar K, Cybulski G & Niewiadomski W (1991) Endurance training slows down the kinetics of heart rate increase in the transition from moderate to heavier submaximal exercise intensities. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 62(4): p. 297-300.
431. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P *et al* (2000) Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 15(6): p. 1026-32.
432. Koschate J, Drescher U, Brinkmann C *et al* (2016) Faster heart rate and muscular oxygen uptake kinetics in type 2 diabetes patients following endurance training. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 41(11): p. 1146-54.
433. Laffite LP, Mille-Hamard L, Koralsztein JP & Billat VL (2003) The effects of interval training on oxygen pulse and performance in supra-threshold runs. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 111(3): p. 202-10.
434. Bellenger CR, Thomson RL, Howe PR *et al* (2016) Monitoring athletic training status using the maximal rate of heart rate increase. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 19(7): p. 590-5.

435. Prior DL & La Gerche A (2012) The athlete's heart. *Heart*. 98(12): p. 947-55.
436. Vanganse W, Versee L, Eylenbosch W & Vuylsteek K (1970) Electrocardiogram of athletes - Comparison with untrained subjects. *British Heart Journal*. 32(2): p. 160-4.
437. Palatini P, Maraglino G, Mos L *et al* (1987) Effect of endurance training on Q-T interval and cardiac electrical stability in boys aged 10 to 14. Ventricular arrhythmias in trained boys. *Cardiology*. 74(5): p. 400-7.
438. Bjornstad H, Storstein L, Meen HD & Hals O (1994) Electrocardiographic findings of repolarization in athletic students and control subjects. *Cardiology*. 84(1): p. 51-60.
439. Stolt A, Kujala UM, Karjalainen J & Viitasalo M (1997) Electrocardiographic findings in female endurance athletes. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 7(2): p. 85-9.
440. Mayet J, Kanagaratnam P, Shahi M *et al* (1999) QT dispersion in athletic left ventricular hypertrophy. *American Heart Journal*. 137(4 Pt 1): p. 678-81.
441. Sharma S, Whyte G, Elliott P *et al* (1999) Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 33(5): p. 319-24.
442. Stolt A, Karila T, Viitasalo M *et al* (1999) QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *American Journal of Cardiology*. 84(3): p. 364-6, A9.
443. Langdeau JB, Blier L, Turcotte H *et al* (2001) Electrocardiographic findings in athletes: the prevalence of left ventricular hypertrophy and conduction defects. *Canadian Journal of Cardiology*. 17(6): p. 655-9.
444. Zoghi M, Gurgun C, Yavuzgil O *et al* (2002) QT dispersion in patients with different etiologies of left ventricular hypertrophy: the significance of QT dispersion in endurance athletes. *International Journal of Cardiology*. 84(2-3): p. 153-9.
445. Galetta F, Franzoni F, Santoro G *et al* (2003) QT dispersion in elderly athletes with left ventricular hypertrophy. *International Journal of Sports Medicine*. 24(4): p. 233-7.
446. Rajappan K, O'Connell C & Sheridan DJ (2003) Changes in QT interval with exercise in elite male rowers and controls. *International Journal of Cardiology*. 87(2-3): p. 217-22.

447. Lonati LM, Magnaghi G, Bizzi C & Leonetti G (2004) Patterns of QT dispersion in athletic and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 9(3): p. 252-6.
448. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM *et al* (2004) Assessment of QT interval duration and dispersion in athlete's heart. *Journal of International Medical Research*. 32(6): p. 626-32.
449. Tanriverdi H, Kaftan HA, Evrengul H *et al* (2005) QT dispersion and left ventricular hypertrophy in athletes: relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism. *Acta Cardiologica*. 60(4): p. 387-93.
450. Genovesi S, Zaccaria D, Rossi E *et al* (2007) Effects of exercise training on heart rate and QT interval in healthy young individuals: are there gender differences? *Europace*. 9(1): p. 55-60.
451. Heinz L, Sax A, Robert F *et al* (2009) T-wave variability detects abnormalities in ventricular repolarization: a prospective study comparing healthy persons and Olympic athletes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 14(3): p. 276-9.
452. Mutikainen S, Perhonen M, Alen M *et al* (2009) Effects of long-term physical activity on cardiac structure and function: a twin study. *J Sports Sci Med*. 8(4): p. 533-42.
453. Braschi A, Francavilla VC, Abrignani MG *et al* (2012) Behavior of repolarization variables during exercise test in the athlete's heart. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 17(2): p. 95-100.
454. Omiya K, Sekizuka H, Kida K *et al* (2014) Influence of gender and types of sports training on QT variables in young elite athletes. *European journal of sport science*. 14 Suppl 1: p. S32-8.
455. Misigoj-Durakovic M, Durakovic Z & Prskalo I (2016) Heart Rate-Corrected QT and JT Intervals in Electrocardiograms in Physically Fit Students and Student Athletes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 21(6): p. 595-603.
456. D'Ascenzi F, Solari M, Anselmi F *et al* (2017) Electrocardiographic Changes Induced by Endurance Training and Pubertal Development in Male Children. *American Journal of Cardiology*. 119(5): p. 795-801.
457. Fujimoto S, Uemura S, Tomoda Y *et al* (1999) Effects of exercise training on the heart rate variability and QT dispersion of patients with acute myocardial infarction. *Japanese Circulation Journal*. 63(8): p. 577-82.
458. Kanaya S, Nishiyama Y, Maeda H *et al* (2000) Improvement in corrected QT dispersion by physical training and percutaneous transluminal coronary

angioplasty in patients with recent myocardial infarction. *Japanese Circulation Journal*. 64(3): p. 165-9.

459. Zupanic E, Zivanovic I, Kalisnik JM et al (2014) The effect of 4-week rehabilitation on heart rate variability and QTc interval in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 11(6): p. 659-69.
460. Schuit AJ, Dekker JM, de Vegt F et al (1998) Effect of physical training on QTc interval in elderly people. *Journal of Electrocardiology*. 31(2): p. 111-6.
461. Ansari Z, Rafat S, Jorat MV et al (2013) Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction. *Acta Medica Iranica*. 51(9): p. 604-10.
462. Vasheghani-Farahani A, Asef-Kabiri L, Masoudkabar F et al (2011) Effect of exercise-based cardiac rehabilitation following coronary artery bypass surgery on ventricular repolarization indices. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 31(4): p. 239-44.
463. Guiraud T, Gayda M, Curnier D et al (2010) Long-term exercise-training improves QT dispersion in the metabolic syndrome. *International Heart Journal*. 51(1): p. 41-6.
464. Ring GC & Leong PY (1972) Length of cardiac cycle and QT interval during exercise and recovery in athletes and nonathletes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 140(1): p. 173-7.
465. Perhonen MA, Haapalahti P, Kivisto S et al (2006) Effect of physical training on ventricular repolarization in type 1 long QT syndrome: a pilot study in asymptomatic carriers of the G589D KCNQ1 mutation. *Europace*. 8(10): p. 894-8.
466. Guasch E & Mont L (2017) Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nature Reviews. Cardiology*. 14(2): p. 88-101.
467. Corrado D, Link MS & Calkins H (2017) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 376(1): p. 61-72.
468. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, 3rd et al (2015) Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 36(27): p. 1735-43.
469. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A et al (2011) Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 123(1): p. 13-22.