

Université de Montréal

**Étude de l'influence sympathique et parasympathique sur l'analyse spectrale de  
l'intervalle QT dans l'hypertension artérielle.**

par

Luc Lanthier

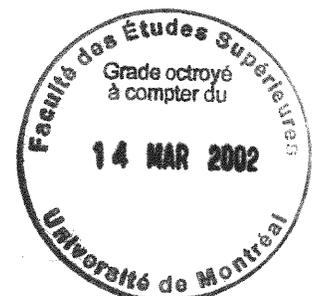
Programme de sciences biomédicales  
Option Recherche clinique

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
En vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)

Juillet 2001

© Lanthier Luc, 2001



W  
4  
U58  
2002  
V.040

14 MAR 2002

**IDENTIFICATION DU JURY**

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Étude de l'influence sympathique et parasympathique sur l'analyse spectrale de  
l'intervalle QT dans l'hypertension artérielle.*

Présenté par :

*Luc Lanthier*

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

<b>Président rapporteur</b>	Dr Ernesto L. Schiffrin Institut de recherches cliniques de Montréal
<b>Directeur de recherche</b>	Dr Pierre Larochelle
<b>Co-directeur</b>	Dr Jacques de Champlain
<b>Membre</b>	Dr Denis Roy Institut de cardiologie de Montréal

Mémoire accepté le : .....

## SOMMAIRE

**Généralités.** L'hypertension artérielle est un facteur de risque important de maladie coronarienne, rénale et vasculaire. Les causes de cette affection sont multiples, et le système sympathique hyperactivé y joue un rôle central. De multiples méthodes d'analyse du système sympathique ont été développées mais aucune de celles-ci n'est à la fois simple et parfaitement représentative de ce qui se passe. L'analyse spectrale de divers intervalles sur l'électrocardiogramme constitue une méthode non effractive qui reflète l'activité sympathique. Une nouvelle méthode d'analyse spectrale a été développée sur l'intervalle QT dans nos laboratoires. Le but de cette étude est donc de comparer les valeurs d'analyse spectrale du QT et du RR ainsi que les indices d'intervalle QT (QT, QTc) chez l'homme normotendu et hypertendu au repos, après exercice isométrique et au changement de posture afin d'établir la validité de ces procédures pour évaluer le système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle.

**Méthode.** Dix-neuf (19) hommes hypertendus d'âge moyen sous placebo et quatorze (14) hommes normotendus ont participé à cette étude. Tous les sujets ont subi un test de stimulation comprenant un repos standardisé de 20 minutes, un exercice isométrique et une mise en position debout. Le rythme cardiaque et les catécholamines plasmatiques étaient mesurés à divers moments de ce test. L'analyse spectrale des intervalles QT et RR a ensuite été effectuée sur ce monitoring cardiaque.

**Résultats.** Les deux groupes de sujets avaient des caractéristiques de base relativement identiques sauf pour la tension artérielle. Il n'y a eu, à aucun moment, de différence entre les valeurs d'analyse spectrale de l'intervalle QT ou de l'intervalle RR entre les groupes normotendus et hypertendus. L'exercice isométrique ou le changement de position n'ont pas non plus amené de changement des valeurs d'analyse spectrale entre les deux

groupes. Par ailleurs, il n'y a pas eu de différence entre les valeurs d'intervalle QT ou QTc entre les deux groupes à aucun moment du test de stimulation.

**Conclusion.** Les résultats de notre étude ne permettent pas d'affirmer que l'analyse spectrale de l'intervalle QT est un meilleur outil d'évaluation du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle. Par contre, nous avons pu démontrer, pour la première fois à notre connaissance, la faisabilité d'une telle technique. D'autres études seront nécessaires afin de déterminer la place de l'analyse spectrale de l'intervalle QT comme méthode d'investigation du système nerveux autonome.

## TABLE DES MATIÈRES

Identification du jury . . . . .	ii
Sommaire . . . . .	iii
Liste des tableaux . . . . .	vii
Liste des figures . . . . .	viii
Liste des sigles et abréviations . . . . .	ix
Introduction . . . . .	1
Pathophysiologie de l'hypertension artérielle essentielle . . . . .	2
Système nerveux autonome et l'hypertension artérielle essentielle . . . . .	4
Méthodes d'évaluation du système nerveux sympathique . . . . .	8
Analyse spectrale de l'intervalle RR . . . . .	12
Intervalle QT . . . . .	16
Analyse spectrale de l'intervalle QT . . . . .	18
Méthode . . . . .	20
Population. . . . .	20
Mesures . . . . .	20
Critères de normalité . . . . .	20
Critères d'exclusion. . . . .	21
Protocole . . . . .	21
Analyse spectrale . . . . .	22
Intervalle QT . . . . .	23
Biochimie . . . . .	23
Catécholamines . . . . .	23
Issues . . . . .	25
Issues primaires . . . . .	25
Issues secondaires . . . . .	25
Analyse statistique. . . . .	26
Éthique. . . . .	26

Résultats . . . . .	27
Caractéristiques des sujets . . . . .	27
Données hémodynamiques. . . . .	28
Catécholamines. . . . .	30
Analyse spectrale de l'intervalle QT . . . . .	32
Analyse spectrale de l'intervalle RR . . . . .	34
Intervalles QT et QTc. . . . .	36
Corrélations. . . . .	37
Discussion . . . . .	45
Sources documentaires . . . . .	51
Appendices	
Appendice 1. Médicaments influençant la pression artérielle . . . . .	xii
Appendice 2. Médicaments influençant l'intervalle QT . . . . .	xiii
Appendice 3. Biochimie de base . . . . .	xiv
Remerciements . . . . .	xv

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I. Méthodes d'investigation du système nerveux autonome . . . . .	8
Tableau II. Caractéristiques cliniques de base . . . . .	27
Tableau III. Données de laboratoire de base . . . . .	28
Tableau IV. Données hémodynamiques . . . . .	29
Tableau V. Noradrénaline et test de stimulation . . . . .	31
Tableau VI. Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation . . . . .	33
Tableau VII. Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation . . . . .	35
Tableau VIII. Intervalles QT, QTc et test de stimulation . . . . .	36

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1. L'analyse spectrale . . . . .	14
Figure 2. Test de stimulation . . . . .	22
Figure 3. Fréquence cardiaque et test de stimulation . . . . .	29
Figure 4. Tension artérielle et test de stimulation . . . . .	30
Figure 5. Noradrénaline et test de stimulation . . . . .	31
Figure 6. Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation . . . . .	33
Figure 7. Analyse spectrale de l'intervalle RR et test de stimulation . . . . .	35
Figure 8. Intervalle QT et test de stimulation . . . . .	37
Figure 9. Intervalle QTc et test de stimulation. . . . .	37
Figure 10. Corrélation analyse spectrale QT bande LF et noradrénaline (R1). . .	39
Figure 11. Corrélation analyse spectrale QT ratio LF/HF et noradrénaline (R1) .	40
Figure 12. Corrélation analyse spectrale RR bande LF et noradrénaline (R1). . .	41
Figure 13. Corrélation analyse spectrale RR ratio LF/HF et noradrénaline (R1) .	42
Figure 14. Corrélation noradrénaline - intervalle QT (R1) . . . . .	43
Figure 15. Corrélation noradrénaline - intervalle QTc (R1) . . . . .	44

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ATP : adénosine triphosphate

bFGF : basic fibroblast growth factor

CC : Coefficient de corrélation

EDHF : endothelium-derived hyperpolarizing factor

EGF : epidermal growth factor

HF : high frequency (haute fréquence)

HTA : hypertension artérielle

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

Hz : Hertz

IGF-1 : insuline-like growth factor-1

kg : kilogramme

LF : low frequency (basse fréquence)

LF/HF : ratio low frequency (basse fréquence) sur high frequency (haute fréquence)

m : mètre

mmHg : millimètre de mercure

mmol/L : millimole par litre

μmol/L : micromole par litre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDGF : platelet-derived growth factor

pg/ml : picogramme par millilitre

s : seconde

SNS : système nerveux sympathique

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TAD : tension artérielle diastolique

TAS : tension artérielle systolique

TGF- $\beta$  : transforming growth factor-beta

ULF : ultra low frequency

VLF : very low frequency

VRC : variabilité du rythme cardiaque

**Étude de l'influence sympathique et parasympathique sur l'analyse spectrale  
de l'intervalle QT dans l'hypertension artérielle.**

Luc Lanthier MD, Maria Karas MD, PhD, Jacques de Champlain MD, PhD,  
Pierre Larochelle MD, PhD.

**INTRODUCTION**

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un des plus importants facteurs de risque réversibles de coronaropathie, d'accident cérébrovasculaire, de maladie vasculaire et de maladie rénale. C'est aussi l'indication la plus fréquente de visite à un médecin en Amérique du Nord.<sup>1</sup> Cette condition touche plus de 20 % des adultes au Canada et plus de 50 % des adultes de 55 à 74 ans<sup>2,3</sup>. Malgré cette importante prévalence, seulement 56 % des patients hypertendus sont reconnus comme tel, et 16 % sont traités adéquatement<sup>2</sup>, même s'il est bien démontré qu'un traitement diminue la morbidité reliée à cette condition.

C'est au début du vingtième siècle que l'HTA fut reconnue comme une menace à la survie. Après la mise au point d'appareils permettant la prise de la TA en 1896 et 1904, la reconnaissance de l'HTA comme un facteur de risque fut prise en compte. En 1925, la *Society of Actuaries* américaine, forte de leurs données sur 560 000 hommes, concluait que l'HTA augmentait la morbidité.<sup>4</sup> Par contre, la reconnaissance de cette condition par le milieu médical fut plus lente, d'autant plus l'absence d'intervention possible avant les années '50. Ce n'est qu'en 1967 que la première étude confirmant qu'une diminution

de la TA amenait une diminution de la morbidité fut publiée.<sup>5</sup> Depuis lors, une multitude d'études cliniques ont confirmé cet état de fait.

L'HTA se définit comme une TAS  $\geq 140$  mmHg et/ou une TAD  $\geq 90$  mmHg. Ce seuil de TA, repris par tous les consensus internationaux importants<sup>6,7</sup>, se base sur certaines données épidémiologiques solides. Par contre, il existe une relation continue entre la TA et le risque cardio-vasculaire associé, même à des TAS inférieures à 140 mmHg ou à des TAD inférieures à 90 mmHg.<sup>8,9</sup> Comme le disait Pickering, l'HTA est une division arbitraire d'une distribution continue de la TA.<sup>10</sup> Ces considérations sont à prendre en compte, surtout dans l'interprétation d'études comparant des sujets normotendus et hypertendus.

L'HTA peut être la conséquence de nombreuses pathologies. Les maladies rénales ou rénovasculaires, l'hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, la maladie de Cushing, le phéochromocytome, la coarctation de l'aorte, l'hypercalcémie, la dysthyroïdie et l'apnée du sommeil peuvent être associés à une HTA. Dans ces cas, l'HTA est dite secondaire. L'ensemble des causes secondaires compterait pour environ 5 % des cas d'HTA. Dans la grande majorité des cas, l'HTA est dite primaire ou essentielle. L'HTA essentielle est un désordre hétérogène, par lequel différents patients ont différents facteurs étiologiques qui mènent à une augmentation de la TA.<sup>11</sup> Malgré le fait que l'association entre l'HTA essentielle et ses conséquences délétères est très bien établie, la pathophysiologie de cette condition n'est pas entièrement élucidée.

### **Pathophysiologie de l'hypertension artérielle essentielle**

La régulation de la TA est une fonction physiologique très complexe chez l'humain et dépend de l'action intégrée des systèmes rénaux, cardiaques, endocriniens et nerveux. L'HTA résulte d'interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux, qui à leur tour influencent des mécanismes neuraux, humoraux, cellulaires et sous-cellulaires

qui régulent la TA. Ainsi, ces interactions entre gènes et environnement pourraient influencer des phénotypes intermédiaires tel que le système nerveux autonome, le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système kinine-kallikréine, l'endothéline, etc., qui, à leur tour, influencent d'autres phénotypes intermédiaires tels que l'excrétion sodique, la réactivité vasculaire et la contractilité cardiaque. L'ensemble de ces facteurs détermine la résistance vasculaire totale et le débit cardiaque et, conséquemment, la TA<sup>11</sup>, l'anomalie hémodynamique de base dans l'HTA étant l'augmentation de la résistance périphérique.<sup>12</sup>

Il semble donc que les gènes aient un rôle important à jouer dans la pathophysiologie de l'HTA, même si l'altération génétique précise reste à déterminer. Selon toute vraisemblance, plusieurs gènes seraient impliqués mais le rôle de chacun reste à définir.<sup>13</sup>

Par contre, on sait que plusieurs mécanismes mécaniques et humoraux sont impliqués dans la pathogenèse de l'HTA. Les facteurs mécaniques influençant la paroi vasculaire dans l'HTA comprennent le stress d'étirement (*shear stress*), le stress sur la paroi et l'effet direct de la pression comme telle. Les facteurs humoraux comprennent les vasoconstricteurs (l'angiotensine II, l'endothéline-1, les catécholamines, la vasopressine), les vasodilatateurs (l'oxyde nitrique, l'EDHF, la bradykinine, les peptides natriurétiques, les prostaglandines), les facteurs de croissance (l'IGF-1, le PDGF, le EGF, le bFGF), et les cytokines (les interleukines, le TGF- $\beta$ ). Ces systèmes sont très bien intégrés et interagissent continuellement entre eux. Dans l'HTA, l'augmentation du tonus vasculaire et le remodelage vasculaire rencontrés sont la conséquence de l'activation de ces facteurs et du déséquilibre entre vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Pour ce qui est des vasoconstricteurs, l'angiotensine II apparaît comme un des plus importants facteurs de régulation de la TA et agit à plusieurs niveaux : régulation du tonus du muscle lisse vasculaire, facteurs de croissance, augmentation du calcium libre intracellulaire, augmentation de la production d'endothéline-1, de PDGF, de TGF- $\beta$ , de bFGF, d'IGF-1, stimulation de la synthèse de la matrice extracellulaire composant la

média des artères, rétention hydrosodée via l'aldostérone, etc. L'endothéline-1 est aussi un puissant vasoconstricteur produit par l'endothélium; il stimule aussi la prolifération et la synthèse cellulaire, et interagit aussi avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). La vasopressine, une hormone sécrétée par l'hypophyse postérieure, est aussi un puissant vasoconstricteur et participe à l'homéostasie hydrosodée. Le rôle de ces deux derniers facteurs dans la pathophysiologie de l'HTA essentielle reste à définir. Enfin, le dernier système de vasoconstricteurs d'importance impliqué dans l'HTA, le système nerveux sympathique, semble aussi avoir un rôle central dans la pathophysiologie de l'HTA.

### **Système nerveux autonome et hypertension artérielle essentielle**

Le système nerveux sympathique joue aussi un important rôle de régulateur de l'homéostasie cardiovasculaire. Ce système complexe commandé par divers centres du tronc cérébral agit via les neurones préganglionnaires. Les centres de commande reçoivent des informations des noyaux centraux et des afférences provenant de la circulation périphérique, des barorécepteurs et des organes profonds. Des fibres efférentes préganglionnaires issues de la moelle épinière dorsale et lombaire rejoignent les ganglions sympathiques para et pré-vertébraux. À ce niveau, de multiples connexions entre ces ganglions permettent une diffusion des réponses. Les fibres des neurones postganglionnaires des ganglions paravertébraux se distribuent à l'ensemble de la microcirculation cutanée et musculaire, tandis que celles des ganglions pré-vertébraux se distribuent aux organes profonds.

Les terminaisons nerveuses sympathiques utilisent la noradrénaline comme neurotransmetteur. Il est généralement admis que la noradrénaline reflète l'activité du système nerveux sympathique.<sup>14</sup> L'adrénaline, pour sa part, une hormone sécrétée par la médullosurrénale, agit aussi comme un neurotransmetteur. D'autres neurotransmetteurs existent aussi, tels que le neuropeptide Y et l'ATP, mais leur rôle est moins bien défini.

Ces neurotransmetteurs activent deux groupes de récepteurs : les récepteurs alpha et bêta. L'activation des différents récepteurs entraîne des effets bien différents. Ainsi, l'activation alpha entraîne une vasoconstriction, et l'activation bêta une vasodilatation ( $\beta_2$ ) et une contraction myocardique ( $\beta_1$ ). La réponse finale au niveau cellulaire suite à l'activation du récepteur cellulaire s'explique par la cascade de réactions intracellulaires qui activent ou inhibent soit l'adényl cyclase ou la phospholipase C.

Depuis plusieurs décennies, le rôle du système nerveux sympathique dans l'HTA essentielle est exploré. Julius a été parmi les premiers à associer rythme cardiaque augmenté et HTA, suggérant que le tonus sympathique était augmenté chez ces patients.<sup>15</sup> Goldstein, dans une analyse systématique de la littérature comprenant 78 études, a démontré que le niveau de noradrénaline était augmenté chez les hypertendus par rapport aux normotendus, surtout dans la phase précoce de la maladie.<sup>16</sup> Cette hyperactivité du système nerveux sympathique a par la suite été confirmée par d'autres méthodes d'investigation telles que la mesure d'enrichissement sanguin en noradrénaline (*spillover*) par Esler<sup>17</sup> ou la microneurographie par Anderson.<sup>18</sup> Il semble aussi que l'hyperactivité sympathique soit prédictive d'une HTA<sup>19</sup> : dans une étude sur 557 japonais non hypertendus, un niveau de noradrénaline élevé était prédictif d'une hypertension future.<sup>20</sup> De même, les enfants normotendus de patients hypertendus ont une réponse sympathique exagérée à un stress mental mesurée via microneurographie par rapport aux enfants de patients normotendus.<sup>21</sup> Si la relation entre HTA et tonus sympathique augmenté est acceptée dans la phase précoce de la maladie, il semble dans l'HTA chronique bien établie, le système sympathique soit aussi impliqué; ainsi, la corrélation entre noradrénaline et hypertension chez le patient plus âgé persiste, même après ajustement pour l'âge.<sup>22,23</sup>

La cause de l'hyperactivité du système nerveux sympathique dans l'HTA reste indéterminée. On sait que plus de 40 % des patients hypertendus présentent des anomalies de la fonction sympathique, et ce, malgré l'hétérogénéité de la maladie.<sup>14</sup> Il semble aussi y avoir une diminution du tonus parasympathique concomitante.<sup>24</sup> Au

niveau postsynaptique, la fonction bêta semble diminuée et la fonction alpha augmentée.<sup>14</sup> De plus, le seuil de sensibilité des baroréflexes pour l'inhibition du système nerveux sympathique est reprogrammé à un niveau supérieur dans l'HTA.<sup>25</sup> Mancia a résumé les hypothèses actuellement soulevées pour expliquer l'hyperactivité du SNS dans l'HTA.<sup>26</sup> Cette hyperactivité du SNS pourrait être causée par l'augmentation des concentrations d'angiotensine II, qui lui-même exerce un effet stimulant sur les efférences sympathiques, facilite la relâche de noradrénaline des terminaisons nerveuses et amplifie la réponse au niveau du récepteurs à un stimulus. Une autre possibilité serait que la résistance à l'insuline elle-même augmenterait la décharge sympathique ou stimulerait la sécrétion de noradrénaline. Aussi, l'hyperactivité sympathique pourrait avoir une cause centrale par une stimulation hypothalamique augmentée, même si peu d'études supportent actuellement cette hypothèse chez l'humain. Enfin, une dernière possibilité soulevée serait une anomalie au niveau des réflexes restreignant le tonus sympathique (les baroréflexes artériels) permettant une hyperactivité du SNS, mais ce mécanisme semble plutôt tardif dans l'HTA.<sup>27</sup>

Par ailleurs, il semble que l'activation du SNS soit une caractéristique particulière de l'HTA essentielle : ainsi, dans plusieurs formes d'HTA secondaire, l'activation du SNS mesurée via microneurographie est superposable aux patients normotendus.<sup>28</sup>

Les conséquences de l'hyperactivité du SNS sont multiples. L'augmentation du rythme cardiaque secondaire pourrait être associée à une plus grande propension à l'arythmie maligne<sup>29</sup> et à la mort subite<sup>30</sup> chez les patients hypertendus. Les rythmes circadiens de l'infarctus du myocarde ou de la mort subite coïncident d'ailleurs avec l'augmentation du tonus sympathique.<sup>31</sup> Les effets délétères du SNS sont bien reconnus dans l'insuffisance cardiaque où l'augmentation des concentrations de noradrénaline est associée à un pronostic plus sombre.<sup>32</sup> Le SNS exerce aussi une influence directe sur les myocytes, la réplication du muscle lisse et la synthèse du collagène.<sup>26</sup> Ainsi, la noradrénaline augmente la synthèse ou la relâche de substances trophiques telles que IGF-1, bFGF, TGF- $\beta$ , etc, favorisant l'hypertrophie myocardique et vasculaire ainsi que

le dépôt de collagène dans la matrice extracellulaire dans plusieurs études animales.<sup>33</sup> L'HVG étant un facteur de risque cardiovasculaire important et indépendant<sup>34</sup>, on comprend l'importance de ces mécanismes délétères s'ils sont confirmés chez l'humain, pour l'instant encore au stade de l'hypothèse controversée.<sup>35,36,37,38</sup> Par ailleurs, la compliance vasculaire semble aussi influencée par la noradrénaline. Ainsi la compliance serait reliée à la synthèse de protéines catécholamines-dépendantes dans la paroi musculaire lisse<sup>33</sup>. On sait que la compliance vasculaire est augmentée chez le rat sympathectomisé<sup>26</sup>. Grassi a aussi démontré que la diminution de la compliance vasculaire secondaire à l'infusion de phényléphrine ou au tabagisme était inversement reliée au niveau de noradrénaline plasmatique.<sup>39</sup> Cette diminution de la compliance vasculaire au niveau du sinus carotidien pourrait jouer un rôle important dans l'atténuation des baroréflexes qui survient avec l'âge, permettant à l'hyperactivité du SNS de perdurer. Le SNS favoriserait aussi indirectement le processus d'athérosclérose en participant à la réplication du muscle lisse qui précède la migration des macrophages dans l'intima. Il existe aussi une relation étroite entre SNS et syndrome X métabolique<sup>40,41</sup>, mais à savoir si le SNS est la cause ou la conséquence du syndrome X métabolique porte à controverse, même s'il semble que l'HTA précède la résistance à l'insuline.<sup>42,26</sup> Parmi d'autres conséquences néfastes de l'hyperactivité du SNS dans l'HTA, notons entre autres l'effet prothrombogénique, l'activation plaquettaire<sup>43</sup>, l'augmentation de la viscosité plasmatique et l'augmentation de la consommation d'oxygène<sup>38</sup>, même si, encore une fois, ces données proviennent surtout d'études animales et que la place de chaque élément pris individuellement sur des issues cliniques reste à clarifier. De plus, l'interaction importante entre le SNS et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)<sup>44</sup> doit probablement être incluse comme une conséquence de l'activation du SNS : on sait que la rénine stimule directement le SRAA chez l'animal et qu'inversement, le SRAA stimule le SNS<sup>14,15</sup>, synergie apportant les conséquences délétères de ces deux mécanismes dans l'HTA tel que déjà mentionné plus haut.

### Méthodes d'évaluation du système nerveux sympathique

De nombreuses méthodes ont été développées pour évaluer le SNS. Les méthodes hémodynamiques telles que la mesure du pouls, bien que simple, sont limitées par leur faible reproductibilité. Qui plus est, le pouls est le résultat d'une interaction complexe entre le système nerveux sympathique, parasympathique et les récepteurs.<sup>46</sup> L'évaluation de la réponse sympathique par l'utilisation d'agents stimulant ou inhibant la réponse a aussi été étudiée abondamment il y a quelques années, mais l'effet indirect de ces manipulations et le développement de méthode plus spécifique ont diminué le recours à celle-ci.

#### Méthodes d'évaluation du système nerveux autonome

- Mesure du pouls
- Dosage des catécholamines plasmatiques
- Dosage des catécholamines urinaires
- Microneurographie
- Mesure de l'enrichissement sanguin en noradrénaline (*spillover*)
- Analyse spectrale
- Quantification des récepteurs tissulaires
- Tomographie à émission de positron
- Tomodensitométrie à émission de photon simple
- Test de stimulation

**Tableau I. Méthodes d'investigation du système nerveux autonome**

Le dosage des catécholamines plasmatiques est probablement la méthode la plus fréquemment utilisée. Relativement simple, cette analyse s'effectue par chromatographie liquide haute performance; par contre, la sensibilité de cette méthode semble inférieure à d'autres méthodes plus sophistiquées telles que la microneurographie.<sup>47,48,49,50</sup> Comme

autre limitation de cette méthode, la reproductibilité intra et interlaboratoire est plutôt limitée.<sup>138</sup> On sait aussi que la noradrénaline circulante dans le plasma ne constitue seulement que 5 à 10 % de la quantité totale sécrétée par les terminaisons nerveuses, et que la quantité de noradrénaline dans le plasma dépend non seulement de la sécrétion, mais aussi de la clairance et du processus de recapture de la noradrénaline. Le dosage de la noradrénaline est aussi influencé par des facteurs confondants externes telle la température extérieure<sup>135</sup>, le moment de la journée où se fait le prélèvement (la noradrénaline ayant un rythme circadien, passant de 185 à 614 pg/ml dans une étude sur 8 sujets normaux<sup>51</sup>), etc. Pour ce qui est du dosage de la noradrénaline veineux au niveau de l'avant-bras, il ne reflète pas nécessairement la concentration systémique.<sup>52,53</sup> De plus, les prélèvements de ce site doivent être effectués via un cathéter intraveineux après une attente suffisante pour ne pas augmenter les concentrations de noradrénaline suite à la douleur provoquée par la ponction veineuse. Enfin, la courte demi-vie des catécholamines (1,5 minute) peut permettre à un pic de sécrétion d'échapper aux investigateurs si les prélèvements ne sont pas assez rapprochés.

Le dosage de la noradrénaline urinaire est aussi utilisé pour évaluer le SNS. Cette méthode plutôt statique ne tient pas compte de la grande variabilité de la noradrénaline sur une période de 24 heures. Elle dépend aussi de la fonction rénale, ce qui limite ses vertus. Le dosage tissulaire des catécholamines via une technique de microdialyse permettant de recueillir des échantillons est aussi possible mais reste beaucoup plus complexe.

Afin de surpasser les limites des dosages des catécholamines, d'autres techniques ont été développées. La méthode neurophysiologique appelée microneurographie permet l'enregistrement direct de l'activité sympathique au niveau d'un nerf efférent via une microélectrode. On mesure donc une certaine quantité d'impulsions par période de temps, ce qui représente l'activité du SNS efférent post-ganglionnaire. On a donc une évidence directe et continue de l'activité adrénergique au niveau du muscle squelettique. Cette méthode a l'avantage d'être extrêmement reproductible.<sup>54</sup> Par contre, cette

technique effractive (implantation d'une microélectrode près d'un nerf superficiel, en général le nerf péronier superficiel) nécessite une coopération importante de la part du patient dans un environnement de laboratoire (ne reflétant donc pas nécessairement l'activité du SNS à l'extérieur de celui-ci). L'enregistrement des données ne peut s'effectuer que sur 2 ou 3 heures maximum, et nécessite un traitement informatique complexe. De plus, la possibilité de comparaison entre sujet est diminuée<sup>46</sup> et comme elle mesure l'activité au niveau du muscle ou de la peau, elle ne représente qu'une fraction de l'activité du SNS en périphérie, et pas nécessairement l'activité au niveau du système cardiovasculaire.

Une autre méthode mesurant plutôt la cinétique de la noradrénaline, soit la mesure de l'enrichissement sanguin en noradrénaline (en anglais, *spillover*), a aussi été développée.<sup>17,46</sup> Tel que mentionné plus tôt, la cinétique de la noradrénaline comprend sa sécrétion par les terminaisons nerveuses, sa clairance et sa recapture par les terminaisons nerveuses. La méthode de *spillover*, en infusant une certaine quantité de noradrénaline marquée au tritium, permet la mesure de sa clairance métabolique et de sa recapture, permettant ainsi de mieux évaluer l'activation du SNS. Cette technique permet aussi une évaluation régionale du SNS en procédant à une cathétérisation par organe et en prélevant des échantillons artériels et veineux au niveau de cet organe. Les limitations de cette méthode comprennent l'utilisation de matériel radioactif. Encore une fois, cette méthode permet l'évaluation du SNS dans un environnement de laboratoire en condition stable.<sup>54</sup> L'expérience des investigateurs avec la technique est aussi essentielle au bon déroulement et à l'interprétation des données.

La quantification directe des récepteurs au niveau tissulaire est une autre façon de mesurer l'activité du SNS. Dans le passé, ces dosages étaient limités par la quantité de tissu nécessaire pour l'analyse, et on se bornait à mesurer la réponse biologique des récepteurs à un agoniste ou à un antagoniste sur des préparations cellulaires provenant de ces tissus. Mais depuis peu, le développement de la biologie moléculaire permet de mesurer la quantité d'ARN messager de récepteurs et molécules assurant la transduction

du signal. Cette méthode nécessite une faible quantité de tissu obtenue par microbiopsie. Par contre, elle nécessite un support de laboratoire important et ne reflète que l'activité du SNS au niveau de ce seul tissu.

Plusieurs techniques d'imagerie<sup>46</sup> moins bien étudiées et très complexes ont aussi été développées, tels la tomographie à émission de positrons ou la tomodensitométrie à émission de photons simples avec marquage à la métaiodobenzylguanidine, au 6-fluorodopamine ou au <sup>11</sup>C-hydroxyéphédrine, mais leur utilisation est plutôt du domaine expérimental, nécessitant un support technique et financier important.

Avant de passer à une dernière méthode d'investigation du SNS appelée analyse spectrale, un mot sur les « manœuvres de stimulation » du SNS. On sait que le SNS, en assurant l'homéostasie cardio-vasculaire, réagit de façon prévisible à certains stimuli. Ainsi, un exercice isométrique (*hand-grip*), un changement de position, un stress mental ou un exercice aérobique amènent une hyperactivité sympathique. Cette activation sympathique peut se refléter sur les différentes méthodes d'investigation du SNS décrites plus haut. Mais encore là, une certaine controverse existe car malgré une stimulation identique, les différentes méthodes donnent parfois des résultats contradictoires. Ainsi, un exercice aérobique, qui augmente la noradrénaline plasmatique, amène une augmentation de l'activité par les méthodes de *spillover* et de microneurographie mais une diminution des données reflétant l'activité sympathique par analyse spectrale.<sup>46</sup> Compliquant encore un peu plus les choses, il semble exister une régionalisation de l'hyperactivité sympathique dans diverses pathologies : ainsi, le jeune hypertendu semble avoir une hyperactivité sympathique partout sauf au niveau cutané lorsqu'on le compare au jeune normotendu. Même chose chez l'obèse présentant une hyperactivité sympathique aux niveaux rénal et musculaire, mais non pas aux niveaux cardiaque et cutané.<sup>46</sup> Comme on le voit bien, il n'y a pas encore de méthode parfaite ou d'étalon-or dans l'évaluation du système nerveux sympathique.

## Analyse spectrale de l'intervalle RR

La fréquence cardiaque n'est pas absolument régulière. Elle varie constamment en réaction à plusieurs facteurs, dont l'exercice et le stress mental. De plus, l'intervalle entre les battements sinusaux (l'intervalle RR) varie périodiquement en fonction de la respiration, de la tension artérielle, de la thermorégulation, du système rénine-angiotensine, du système nerveux autonome et d'autres facteurs encore inconnus.<sup>55,56</sup> Le caractère cyclique du rythme cardiaque et d'autres paramètres hémodynamiques tels que la tension artérielle, est reconnu depuis très longtemps. Hales, en 1733, a été le premier à reconnaître le caractère rythmique des fluctuations de la tension artérielle.<sup>57</sup> Il a aussi noté la relation entre la fréquence respiratoire, la tension artérielle et l'intervalle entre les battements cardiaques.<sup>58</sup> L'application clinique de la variation respiratoire du rythme cardiaque a été décrite pour la première fois en 1965 par Hon et Lee avec la description du monitoring fœtal.<sup>59</sup> Depuis ce temps, cet outil ne cesse de se développer, surtout avec la mise au point du Holter et de logiciels facilitant l'analyse mathématique.

Deux facteurs influencent principalement le rythme cardiaque : la décharge automatique des cellules pacemakers au niveau du nœud sinusal et les influences modulatrices du système nerveux autonome.<sup>58</sup> D'ailleurs le nœud sinusal a une innervation mixte, le système nerveux sympathique augmentant le rythme de décharge au niveau du nœud et le système nerveux parasympathique diminuant le rythme de décharge au niveau du nœud.

La variation cyclique du rythme sinusal dans le temps s'appelle la variabilité du rythme cardiaque (VRC; en anglais, *Heart Rate Variability*). La VRC est attribuée aux oscillations cycliques du tonus autonome, disparaissant presque complètement avec blocage pharmacologique sympathique et parasympathique combiné<sup>60</sup> ou après une transplantation cardiaque.<sup>61</sup> Pour l'analyse de la VRC, deux approches sont utilisées : l'analyse en domaine temporel et l'analyse en domaine fréquentiel (ou analyse spectrale).

L'analyse en domaine temporel s'attarde surtout à démontrer l'ampleur de la variabilité de l'intervalle RR présente. Elle est simple à calculer mais reflète surtout le tonus vagal et est donc non appropriée pour évaluer la balance entre le système nerveux sympathique et parasympathique.<sup>62</sup>

L'analyse en domaine fréquentiel (ou analyse spectrale), pour sa part, décompose le signal du rythme cardiaque en ses différentes fréquences et quantifie celles-ci en leur intensité relative, appelée puissance. Akselrod, en 1981, a confirmé la contribution du système nerveux sympathique et parasympathique ainsi que du système rénine-angiotensine dans l'analyse spectrale.<sup>63</sup> Il y a deux façons d'approcher l'analyse spectrale du point de vue mathématique : les transformations de Fourier et l'approche autorégressive. Ces deux méthodes reposent sur des analyses mathématiques extrêmement complexes<sup>64</sup> mais en pratique, donnent des résultats semblables.<sup>58,65,66</sup>

L'analyse spectrale permet donc de mettre en évidence des fréquences distinctes reliées entre autres à l'activité du système nerveux autonome. Il existe plusieurs bandes de fréquence entre 0 et 0,5 Hz :

- la bande « *High Frequency* » (HF) (0,2-0,5 Hz)
- la bande « *Midfrequency* » (MF) (0,05-0,2 Hz)
- la bande « *Low Frequency* » (LF) (0,02-0,05 Hz)
- les bandes « *Very Low Frequency* » (VLF) (0,01-0,04 Hz) et « *Ultra Low Frequency* » (ULF) ( $10^{-2}$ - $10^{-5}$  Hz).

En pratique, les bandes LF et MF sont souvent combinées et constituent une bande LF élargie.<sup>58</sup> De plus, les bandes ULF et VLF existent mais leur rôle physiologique reste à établir. On devrait aussi éviter leur analyse si l'enregistrement de l'analyse spectrale dure moins de 5 minutes.<sup>65</sup> Nous avons donc deux bandes d'intérêt plus pratique : les bandes HF et LF.

La bande HF est le reflet de l'activité du système nerveux parasympathique. En effet, de nombreuses études ont démontré que la bande HF augmente avec un influx parasympathique tel un Valsalva.<sup>58</sup> De plus, il y a une diminution importante de la bande HF avec vagotomie bilatérale ou avec la prise d'atropine.<sup>46</sup> La bande HF est aussi très influencée par la fréquence respiratoire, principalement sous contrôle vagal.

La bande LF, pour sa part, serait un reflet du système nerveux sympathique, même si elle semble aussi influencée en moindre importance par le système nerveux parasympathique.<sup>67</sup> On sait que ce qui augmente le tonus sympathique augmente la puissance de la bande LF. Ainsi, le changement de position<sup>68,69</sup>, le stress physique ou mental sont reconnus pour avoir cet effet. Inversement, ce qui diminue le tonus sympathique diminue la puissance de la bande LF : une ganglionectomie stellaire bilatérale ou l'utilisation de bêta-bloquants diminuent le pic de la bande LF.

Un ratio LF/HF peut s'obtenir en divisant les valeurs de LF sur HF, et on le considère comme un reflet de la « balance » sympathovagale, même si certains auteurs doutent de sa valeur.<sup>70,71,72,73</sup>

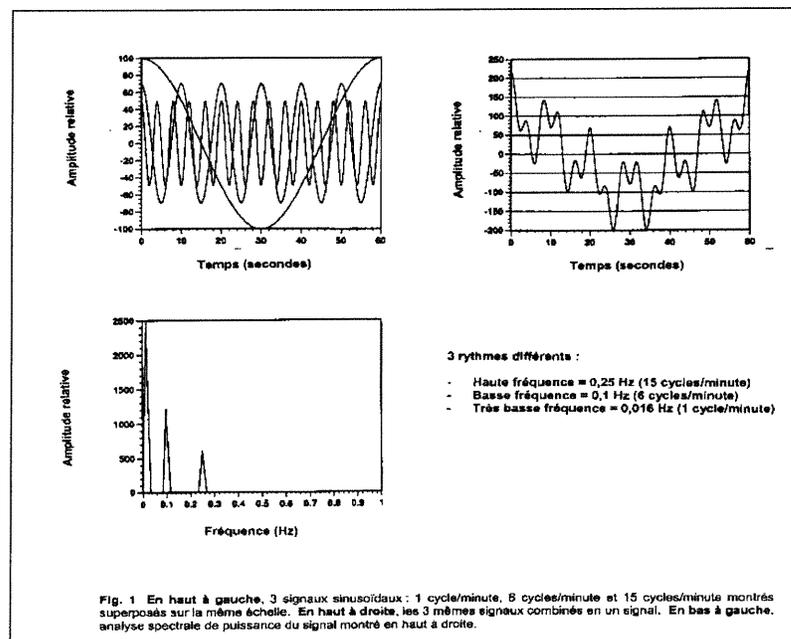


Figure 1. L'analyse spectrale

La figure 1<sup>55</sup> explique de façon simple comment s'obtiennent les bandes de fréquence dans l'analyse spectrale.

La puissance absolue est aussi à distinguer de la puissance normalisée qui est plutôt le ratio d'un composant individuel sur la puissance totale (ou de toutes les bandes de fréquence combinées). De plus, puisque la distribution de la puissance totale est déviée vers la droite, la transformation logarithmique naturelle pour les valeurs de puissance est utilisée.

Les avantages d'utiliser l'analyse spectrale pour l'analyse du système nerveux autonome sont nombreux. L'examen est non effractif et reflète bien l'activité autonome au niveau cardiaque.<sup>46</sup> Il est aussi sensible et démontre une bonne reproductibilité s'il est fait en condition standard.<sup>56,74,75</sup> Par contre, comme toutes les méthodes d'analyse du système nerveux autonome, l'analyse spectrale a aussi ses limites. Le sujet doit être en état stable, dans l'environnement artificiel du laboratoire. L'enregistrement doit durer au moins 2 à 5 minutes et les données du Holter doivent être libres d'artéfacts. De plus, les résultats rendus par l'analyse spectrale sont la conséquence ultime de l'activité nerveuse, de la libération des neurotransmetteurs et de la réponse du tissu effecteur (le cœur) mais ne permettent pas de situer l'altération.<sup>76</sup> Certains auteurs prétendent même que l'analyse spectrale analyse plutôt les mécanismes des baroréflexes plutôt que le tonus sympathique sous-jacent<sup>46</sup> et que des influences non neurales agissent aussi sur celle-ci<sup>77,78</sup>, ce qui pourrait expliquer la diminution du LF dans certaines situations où le tonus sympathique est reconnu comme étant augmenté.<sup>79,80,70, 81,82,83</sup>

L'analyse spectrale a été utilisée dans l'investigation de nombreuses maladies cardiaques ou non cardiaques<sup>65</sup>, y compris dans l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, le patient en post-transplantation cardiaque, la neuropathie diabétique, le patient tétraplégique ou avec l'utilisation de certains médicaments. Dans l'hypertension

artérielle essentielle, de nombreuses études ont été publiées mais les résultats portent à controverse. De nombreux auteurs ont confirmé que l'HTA est associée à une activation du système nerveux sympathique via l'analyse spectrale (avec une augmentation du LF ou du ratio LF/HF), tandis que d'autres infirment cette hypothèse ou démontrent l'inverse. Kaftan a comparé la VRC sur 76 hypertendus non traités et 70 normotendus, et confirme une augmentation du LF et du ratio LF/HF.<sup>84</sup> Kosch<sup>85</sup>, Muiesan<sup>86</sup>, Piccirillo<sup>87</sup>, et Guzzetti<sup>68</sup> ont tous confirmé, dans des études plus ou moins semblables, cette augmentation du LF ou du ratio LF/HF dans l'HTA essentielle. Par contre, Huikuri, en comparant 188 normotendus à 168 hypertendus sous traitement, conclut à une augmentation de la bande LF chez les normotendus, mais cette différence disparaît après ajustement pour la TA et l'obésité.<sup>88</sup> Aono<sup>89</sup> arrive à la conclusion qu'il n'y a pas de différence entre un groupe de normotendus et d'hypertendus âgés de 62 à 75 ans, de même que Radaelli<sup>90</sup>, Dassi<sup>91</sup> et Furlan<sup>92</sup>. Siché démontre même une diminution progressive du LF chez les hypertendus sans et avec HVG par rapport aux patients normotendus.<sup>67</sup> Chakko arrive aussi à cette conclusion en comparant 11 normotendus à 22 hypertendus avec HVG.<sup>93</sup> Comment concilier ces résultats discordants? La plupart des études ont moins de 40 patients et utilisent des méthodes d'analyse différentes. Plusieurs facteurs confondants sont peu ou pas pris en compte (âge, sexe, atteinte des organes cibles, médications concomitantes...)<sup>94</sup> Mais malgré ces explications, on reste un peu perplexe quant à la place de cette méthode d'analyse spectrale de l'intervalle RR et on peut se demander s'il n'existerait pas une méthode plus sensible pour examiner le système nerveux autonome.

### **Intervalle QT**

L'intervalle QT de l'ECG correspond au temps séparant le début de la dépolarisation des cellules myocardiques ventriculaires (début de l'onde Q) à la fin de la repolarisation de ces mêmes cellules (fin de l'onde T).<sup>95</sup> La dépolarisation est causée par l'influx rapide d'ions positif ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ) à l'intérieur de la cellule myocardique. La repolarisation,

d'autre part, amène l'efflux d'ions positifs ( $K^+$ ) excédant l'influx diminuant de  $Na^+$  et de  $Ca^{++}$ .<sup>96</sup> Plusieurs facteurs influencent la durée de l'intervalle QT. Ainsi, des médicaments, des troubles électrolytiques, l'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>96,97</sup> sont bien reconnus comme causes d'augmentation de l'intervalle QT. Le système nerveux sympathique semble avoir un effet puissant sur les propriétés électriques du cœur<sup>98,99</sup>, même si le rôle précis du système nerveux autonome sur l'intervalle QT et QT corrigé (QTc) porte à controverse. Ainsi, la simple question à savoir si la stimulation du système nerveux sympathique augmente ou diminue l'intervalle QT ne fait pas consensus, même s'il semble qu'il diminue probablement celui-ci. Abildskov, en 1976, a noté une diminution de l'intervalle QT avec infusion de noradrénaline à des chiens.<sup>100</sup> Browne a aussi noté une diminution du QT avec blocage parasympathique (atropine)<sup>101</sup>, tandis que l'effet des bêta-bloquants sur le QT est ambivalent.<sup>102,103</sup> Une stimulation vagale semble aussi augmenter le QT<sup>104,105</sup> : il est bien connu que le QT augmente durant le sommeil, caractérisé par une augmentation du tonus parasympathique et une diminution du tonus sympathique.<sup>106</sup> Par contre, Wellens a décrit un cas d'augmentation du QT suivie d'une fibrillation ventriculaire avec stimulation massive (bruit d'un cadran) du système nerveux autonome.<sup>107</sup> De même, le phéochromocytome, un exemple parfait de stimulation catécholaminergique exacerbée, peut augmenter le QT.<sup>108</sup> Complicant encore plus les choses, il semble qu'une stimulation catécholaminergique de courte durée augmente le QT, tandis qu'une stimulation plus prolongée diminue le QT.<sup>100</sup> Enfin, selon Cappato, l'intervalle QT ne serait influencé que par le système nerveux parasympathique.<sup>109</sup>

On reconnaît aussi que l'intervalle QT est fortement influencé par le rythme cardiaque. Plusieurs formules de correction pour la fréquence cardiaque existent<sup>110</sup>, la plus connue et utilisée étant celle de Bazett.<sup>111</sup> Mais encore là, il n'y a pas de consensus sur la meilleure façon de corriger le QT pour le pouls<sup>109,112</sup>, surtout qu'il semble que la correction physiologique du QT en fonction du temps ne soit pas instantanée.<sup>112,113</sup> Aussi le QT serait même très variable dans le temps chez un même individu.<sup>114</sup> Pour ce

qui est de la normalité du QTc, encore une fois l'absence de consensus est présent, mais on s'entend pour dire qu'un QTc > 0,44-0,47 est probablement anormal.<sup>110</sup>

Un autre point à soulever est la difficulté à même mesurer l'intervalle QT. En effet, où se termine l'onde T pose parfois problème<sup>115</sup>; il est donc bien important de décrire parfaitement la méthode de mesure utilisée.<sup>110</sup> Par contre, l'utilisation d'ECG acquis digitalement avec détection des différentes ondes par ordinateur augmente la reproductibilité des mesures du QT.<sup>116</sup>

Mais pourquoi s'attarder à l'intervalle QT ? Il semble que des anomalies dans la durée de l'intervalle QT soient un marqueur de risque important.<sup>117,118</sup> L'augmentation du QT serait peut-être impliquée dans la genèse de l'arythmie maligne.<sup>119</sup> De nombreuses études semblent vouloir confirmer le caractère pronostique de l'augmentation du QT ou QTc<sup>120</sup>, mais la controverse existe, par exemple dans l'étude de Framingham<sup>121</sup> où l'augmentation ou la diminution extrême du QT étaient associées à un risque plus élevé dans une population en santé. Ainsi donc, le risque augmenté pourrait être un marqueur de maladie sous-jacente ou d'une altération neuro-hormonale sous-jacente.<sup>119</sup>

Quelques études ont examiné la relation entre le QT et l'HTA. Il est bien établi que l'HVG amène une augmentation de l'intervalle QT<sup>122</sup> et que l'HVG comme telle est un facteur de risque cardiovasculaire en soit<sup>34</sup> et d'arythmie<sup>29</sup>. Par contre, dans l'HTA sans HVG, il est plus difficile de faire la part des choses. Kaftan a bien démontré une augmentation du QT dans l'HTA, qui est d'ailleurs en relation directe avec la masse ventriculaire gauche.<sup>84</sup> Baillard a démontré une normalisation de l'intervalle QT avec traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II dans un groupe de rats, mais le mécanisme précis (via une diminution de la masse ventriculaire gauche ou un effet neurohormonal) reste à établir.<sup>123</sup>

## Analyse spectrale de l'intervalle QT

Comme tout paramètre hémodynamique, l'intervalle QT montre une variabilité dans le temps. Plusieurs groupes ont étudié cette variabilité via l'étude de la dispersion du QT<sup>124,122,84,117,118,125</sup>, mais l'analyse et les résultats par cette méthode portent à controverse. L'analyse spectrale, en permettant d'étudier cette variabilité et d'évaluer les influences modulatrices sous-jacentes, peut donc se prêter à l'intervalle QT autant qu'à l'intervalle RR. Grâce à un programme développé à l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, nous avons pu appliquer les principes de l'analyse spectrale à l'intervalle QT.

Très peu de données, sinon aucune, n'existent dans la littérature sur l'analyse spectrale de l'intervalle QT. Il existe bien une technique appelée « dispersion du QT », mais cette méthode est complètement différente de l'analyse spectrale de l'intervalle QT. En effet, cette technique s'attarde plus aux mesures de l'intervalle QT comme tel, plutôt que des diverses fréquences de celui-ci.<sup>140</sup> L'avantage de découvrir une méthode d'analyse spectrale plus sensible pour détecter les influences du système nerveux sympathique et parasympathique que sur l'analyse spectrale sur l'intervalle RR serait très important. Nous avons donc décidé d'appliquer cette méthode à un groupe de patients normotendus et hypertendus, pathologie pour laquelle l'influence du système nerveux autonome est bien démontrée.

Le but de cette étude est donc de comparer les valeurs d'analyse spectrale du QT et du RR, ainsi que les indices d'intervalle QT (QT, QTc) chez l'homme normotendu et hypertendu au repos, après exercice isométrique et aux changements de posture, afin d'établir la validité de ces procédures pour évaluer le système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle.

## **MÉTHODE**

### **Population**

Trente-trois (33) sujets, dont dix-neuf (19) sujets hypertendus et quatorze (14) sujets normotendus, ont participé à cette étude. Les sujets hypertendus ont été retenus à partir de protocoles de recherche antérieurs sur l'hypertension alors qu'ils étaient sous placebo depuis 3 à 4 semaines. La durée moyenne de l'hypertension dans le groupe hypertendu était de 7,95 années. Les sujets normotendus ont été recrutés parmi les sujets évalués par les investigateurs pour une raison non reliée à l'hypertension artérielle ou parmi les connaissances des investigateurs.

### **Mesure**

La mesure de TA et de pouls a été déterminée selon la méthode de l'OMS avec un sphygmomanomètre à mercure (trois mesures en position assise à 2 minutes d'intervalle après un repos de 5 minutes, suivies d'une mesure en position debout après 2 minutes). Toutes les mesures ont été prises par la même infirmière avec le même sphygmomanomètre au bras dominant du patient. Toutes les mesures ont été prises à l'intérieur de 2 mmHg. Pour la détermination de la TA, la phase V de Korotkoff a été utilisée.

### **Critères de normalité**

Les critères de normalité de la tension artérielle suivants ont été appliqués : une tension artérielle normale était définie par une TAS moyenne < 140 mmHg et une TAD moyenne < 90 mmHg sur trois mesures prises en position assise. Une hypertension

artérielle était définie, tel que suggéré par l’OMS, par une TAS moyenne  $\geq 140$  mmHg ou une TAD moyenne  $\geq 90$  mmHg sur trois mesures prises en position assise. Les autres critères d’inclusion, hormis la TA, comprenaient l’âge entre 40 et 65 ans et le sexe masculin, aussi bien pour le groupe normotendu qu’hypertendu.

### **Critères d’exclusion**

Les critères d’exclusion comprenaient :

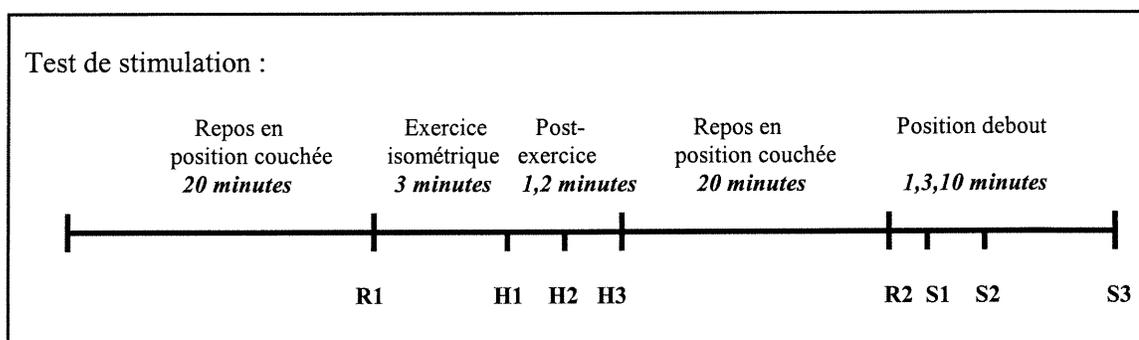
- maladie hépatique (ALT, AST  $> 2$  fois la normale);
- insuffisance rénale (créatinine  $>177$   $\mu\text{mol/L}$ );
- ACV ou encéphalopathie dans les 12 mois précédents;
- infarctus, PAC ou plastie coronarienne dans les 12 mois précédents;
- tachycardie au repos  $> 100/\text{min.}$ ;
- arythmie (fibrillation auriculaire);
- diabète (aussi : glycémie à jeun  $> 7$  mmol/L au bilan de routine);
- maladie sérieuse dans les 5 ans précédents;
- utilisation d’une médication expérimentale dans le dernier mois;
- utilisation d’un médicament influençant la TA (voir annexe 1);
- utilisation d’un médicament influençant l’intervalle QT dans le dernier mois (voir annexe 2);
- présence de désordres électrolytiques (valeurs anormales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ).

### **Protocole**

Tous les sujets évalués ont eu une histoire et un examen physique, ainsi qu’un bilan biochimique de base (annexe 3) et un ECG. Un test de stimulation a été effectué entre 08 :00 et 10 :00 le matin dans une atmosphère calme, à température contrôlée (20°C).

Les sujets respiraient normalement, avec interdiction de parler. La tension artérielle était suivie par Finapres à la main gauche, l'ECG enregistré en continu sur Holter. Un premier repos en position couchée était suivi d'un exercice isométrique (*hand-grip*) de 3 minutes, suivi d'un second repos de 20 minutes et d'un changement de posture de couchée à debout pour 10 minutes (figure 2).

À noter que les sujets étaient à jeun depuis la veille à 18 heures les matins de la première et de la dernière visite, et qu'ils n'avaient pris ni café, cigarette ou boisson gazeuse le matin de ces visites.



**Figure 2. Test de stimulation**

### Analyse spectrale

L'analyse du rythme cardiaque à chaque battement cardiaque était effectuée au moyen d'une configuration d'électrodes de Frank (XYZ), et enregistrée sur ruban analogue (Burdick, ALTIR DISC 6632R) en position couchée et debout, pour être ensuite transférée sur ordinateur pour analyse spécifique. L'échantillonnage a été effectué à 500 Hz., 500 échantillons/sec/canal et 16 « bits » par échantillon. Les ondes R, Q, T ont été détectées par le logiciel VCGMI. Les artéfacts et ectopies ont été éliminés manuellement. L'ordinateur utilisé était un PC. Un segment de 4,3 minutes (256 secondes = 767 points) a été retenu pour l'analyse spectrale à chaque moment

prédéterminé, c'est-à-dire après le repos de 20 minutes, après 3 minutes de *hand-grip*, après 1 et 2 minutes suite à l'arrêt du *hand-grip*, et après 1, 3 et 10 minutes en position debout. Cette analyse a été faite à l'aide d'un programme basé sur les transformations de Fourier et la méthode d'Hanning.<sup>75</sup> Ces programmes ont été développés au Centre de Recherche Clinique de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal. Nous avons utilisé la bande de haute fréquence (HF : 0,15-0,4 Hz) de l'analyse spectrale comme un reflet de l'activité parasympathique, la bande de basse fréquence (LF : 0,05-0,15 Hz) et le ratio LF sur HF comme reflets de l'activité sympathique. Les données normalisées (c'est-à-dire les puissances spectrales relatives en rapportant la puissance spectrale à la puissance totale) ont été retenues.

### **Intervalle QT**

Les mesures de l'intervalle QT ont été effectuées à l'aide du logiciel VCGMI. L'intervalle QT était la mesure partant du début de l'onde Q à la fin de l'onde T. La correction du QT pour le rythme cardiaque selon la formule de Bazett a été retenue.

### **Biochimie**

**Catécholamines.** Durant le test de stimulation, des dosages de catécholamines ont été effectués après le premier repos de 20 minutes, à la deuxième, troisième et cinquième minute après l'exercice isométrique, après le deuxième repos de 20 minutes et à la première, troisième et dixième minute en position debout (Figure 2). Les prélèvements sanguins ont été obtenus à partir d'un cathéter veineux installé 20 minutes avant le début du test. Le sang veineux a été prélevé dans des tubes prétraités (Vacutainer; Becton Dickinson Co., Franklin Lakes, New Jersey, USA) contenant de l'héparine sodique (143USP/10 ml) pour les dosages de catécholamines. Les échantillons étaient centrifugés immédiatement à 4°C pour 20 minutes à 3000 tours-minute. Les échantillons

plasmatiques pour le dosage des catécholamines étaient entreposés à -80 °C dans des tubes (Starsed 55-526-005; Starsted Inc., Newton, Caroline du Nord, USA) contenant 40 µl d'une solution préservative contenant 95 mg d'EDTA et 60 mg de glutathion dans 10 ml d'eau ajustée à un pH de 7,0 jusqu'à leur analyse.

Pour le dosage des catécholamines par chromatographie liquide haute performance (HPLC), la méthode de Hjemdahl <sup>126</sup> (une modification de la méthode de Remie et Zaagsma <sup>127</sup>), a été utilisée. À 750 µl de plasma, nous avons ajouté 75 µl d'une solution aqueuse contenant 2 ng/ml de dihydrobenzylamine (standard interne), 0,46 % d'acide acétique glacé, une solution tampon 1 ml 2mol/l NH<sub>4</sub>OH-NH<sub>4</sub>Cl (pH 8,7) contenant 0,1% de diphenylborate-éthanolamine et 0,5 % d'EDTA. Après l'addition de 5 ml de n-heptane contenant 1 % d'1-octanol et 0,25 % de tetraoctylammoniumbromide, les échantillons ont été mélangés vigoureusement pour 3 minutes et centrifugé à 2500 tours-minute pour 5 minutes. La phase organique était transférée à un second tube et mélangée à 2 ml d'1-octanol et 150 µl 0,1ml/L d'acide acétique. La phase aqueuse (25 µl refroidis à 7°) était transférée au système HPLC [détecteur Coulochem II (ESA Inc., Bedford, Massachusetts, USA) relié au Waters 117 plus injector and 616 pump (Waters division of Millipore Corp., Milford, Massachusetts, USA)] et à la colonne en phase inversée C-18 (10cm x 0,46 cm, EDTA; CSC-Spherisorb-ODS2 3 mm; Chromatograph Sciences Co., Montréal, Canada). La phase mobile utilisée a été modifiée selon Musso<sup>139</sup> et consiste en eau-acétonitrile ultra-pure (87 : 13, vol :vol), 50 mmol/L de phosphate de sodium monobasique, 35 mmol/L d'acétate de sodium, 0,5 mmol/L de sulfate de sodium dodecyl et 0,5 mmol/L EDTA. Le pH final était ajusté à 2,8 avec 85 % d'acide phosphorique. La limite minimale de détection pour l'adrénaline et la noradrénaline était de 10pg/ml. La récupération à partir du plasma était de 98 % pour la noradrénaline et de 95 % pour l'adrénaline. La variabilité entre les dosages était de 4 % pour la noradrénaline et de 6 % pour l'adrénaline.

Toutes les analyses des catécholamines ont été effectuées par les mêmes deux techniciennes.

## Issues

- **Issue primaire.** Comparer les valeurs d'analyse spectrale sur l'intervalle QT (bande LF) chez l'homme normotendu et hypertendu essentiel léger à modéré non traité au repos.
  
- **Issues secondaires**
  1. Comparer les valeurs d'analyse spectrale sur l'intervalle QT (bande HF et ratio LF/HF) chez l'homme normotendu et hypertendu essentiel léger à modéré non traité au repos.
  2. Comparer les valeurs d'analyse spectrale sur l'intervalle QT chez l'homme normotendu et hypertendu essentiel léger à modéré non traité après exercice isométrique et au changement de posture.
  3. Comparer les valeurs d'analyse spectrale sur l'intervalle RR chez l'homme normotendu et hypertendu essentiel léger à modéré non traité au repos, après exercice isométrique et au changement de posture.
  4. Comparer les valeurs du pouls et de la tension artérielle chez l'homme normotendu et hypertendu essentiel léger à modéré non traité au repos, après exercice isométrique et au changement de posture.
  5. Comparer l'intervalle QT (et QTc) mesuré avec Holter au repos, après exercice isométrique et avec le changement de position chez les sujets normotendus à ceux souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée non traitée.
  6. Comparer les catécholamines mesurées au repos, après exercice isométrique et avec le changement de position chez les sujets normotendus à ceux souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée non traitée.
  7. Établir la relation entre les données d'analyse spectrale sur le QT et sur le RR et les catécholamines plasmatiques.

8. Établir la relation entre l'intervalle QT (et QTc) (mesuré avec Holter au repos, après exercice isométrique et avec le changement de position) et les catécholamines plasmatiques.

### **Analyse statistique**

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur la base des moyennes et variances connues de la basse fréquence (LF) de l'analyse spectrale de l'intervalle QT chez les sujets hypertendus au repos. Ce nombre de sujets a été calculé afin d'obtenir une puissance de 80 % pour détecter une différence de 35 % entre les deux groupes avec une erreur alpha de 5 % bilatérale. Un test de t de Student sera utilisé pour évaluer cette différence qui est l'issue primaire de l'étude si les présuppositions du test sont remplies. Sinon, une transformation des données pour satisfaire aux présuppositions ou des procédures non paramétriques sera utilisée. Des analyses similaires seront aussi faites sur les autres variables de l'étude.

Pour ce qui est d'établir des relations entre différents paramètres, la régression linéaire simple sera utilisée si les présuppositions du test sont remplies. Sinon, une transformation des données pour satisfaire aux présuppositions sera effectuée. Le logiciel SAS, release 6.12 (SAS Institute Inc 1989-1996, Cary, NC, USA) a été utilisé pour les analyses statistiques. Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### **Éthique**

Le protocole de recherche était en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et selon les normes des Bonnes Pratiques Cliniques. Il a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal le 9 juin 2000. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement avant de participer à cette étude.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques de base des 19 sujets hypertendus et des 14 normotendus sont présentées au tableau II. L'âge moyen était de 55,4 ans dans le groupe hypertendus et de 52,6 ans dans le groupe normotendus ( $p = 0,17$ ). Les deux groupes ont des caractéristiques de base semblables, sauf pour la tension artérielle systolique et diastolique. Les données de laboratoires sont présentées au tableau III. La calcémie était différente dans les deux groupes mais n'était pas mesurée dans le même laboratoire (avec des valeurs normales légèrement différentes).

Caractéristiques	Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
Âge - années	55,4 ± 4,3	52,6 ± 7,1	0,1703
Poids - kg	90,1 ± 12,9	81,1 ± 17,6	0,0967
Taille - m	1,76 ± 0,06	1,73 ± 0,08	0,2995
IMC - kg/m <sup>2</sup>	29,0 ± 3,1	26,7 ± 3,7	0,062
Tabagisme actif - nombre (%)	1/19 (5,3)	2/14 (14,3)	0,373
TA - mmHg	147 ± 12 / 100 ± 5	125 ± 8 / 80 ± 6	< 0,0001 / < 0,0001
Pouls - battements/minute	71,4	71,4	0,9817

**Tableau II. Caractéristiques cliniques de base. Moyenne ± écart-type.**

Caractéristiques	Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
Sodium - mmol/L	140,3 ± 2,3	139,9 ± 1,3	0,471
Potassium - mmol/L	4,15 ± 0,30	4,17 ± 0,21	0,7982
Calcium - mmol/L	2,20 ± 0,08	2,33 ± 0,08	< 0,001
Glucose - mmol/L	5,10 ± 0,59	5,36 ± 0,48	0,1817
Créatinine - µmol/L	92,2 ± 9,8	88,2 ± 8,1	0,2227
Alanine aminotransférase - mmol/L	30,1 ± 11,2	24,4 ± 8,4	0,1239
Cholestérol total - mmol/L	4,95 ± 0,81	5,39 ± 0,75	0,1271
Cholestérol-HDL - mmol/L	1,28 ± 0,32	1,35 ± 0,39	0,5744
Triglycérides - mmol/L	1,58 ± 1,28	1,61 ± 1,15	0,8555

**Tableau III. Données de laboratoire de base. Moyenne ± écart-type.**

### **Données hémodynamiques**

Les données hémodynamiques – la fréquence cardiaque et la tension artérielle - sont présentées au tableau IV. À aucun moment du test de stimulation, que ce soit au repos, lors de l'exercice isométrique ou avec le changement de position, il n'y a eu de différence significative entre les valeurs de fréquence cardiaque des deux groupes. Par contre, la différence de TA entre les deux groupes s'est maintenue tout au long du test de stimulation. Par ailleurs, par rapport au moment du premier repos (R1), l'exercice isométrique et le changement de position amènent une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation de la TA de façon statistiquement significative au moment H1 et S1-S2 (figures 3 et 4).

Données hémodynamiques	Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
<b>Fréquence cardiaque - battements/minute</b>			
R1	63,2 ± 8,5	60,6 ± 8,4	0,3954 } > 0,05
H1	72,5 ± 10,6	69,9 ± 9,9	
H2	61,9 ± 10,4	59 ± 7,6	
H3	61,8 ± 9,0	59,3 ± 7,4	
R2	63,5 ± 10,6	59,5 ± 6,5	
S1	72,1 ± 13,6	66,6 ± 8,7	
S2	70,4 ± 11,2	67,2 ± 8,7	
S3	72 ± 10,9	66,1 ± 7,5	
<b>Tension artérielle - mmHg</b>			
R1	146 ± 16 / 94 ± 7	125 ± 10 / 80 ± 6	< 0,0001 / < 0,0001 } < 0,0001 / < 0,0001
H1	179 ± 20 / 113 ± 10	155 ± 13 / 94 ± 8	
H2	154 ± 14 / 100 ± 6	131 ± 13 / 82 ± 6	
H3	148 ± 14 / 96 ± 6	126 ± 12 / 80 ± 4	
R2	144 ± 15 / 93 ± 6	122 ± 7 / 79 ± 5	
S1	150 ± 17 / 103 ± 10	125 ± 14 / 80 ± 9	
S2	160 ± 20 / 100 ± 10	119 ± 15 / 78 ± 11	
S3	151 ± 14 / 97 ± 8	121 ± 17 / 76 ± 12	

Tableau IV. Données hémodynamiques. Moyenne ± écart-type.

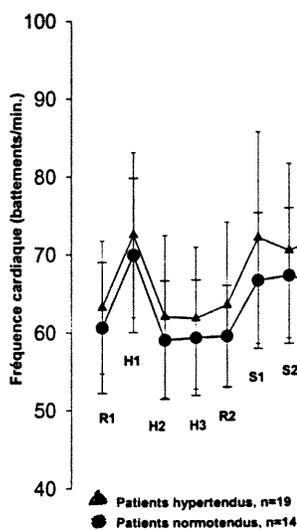
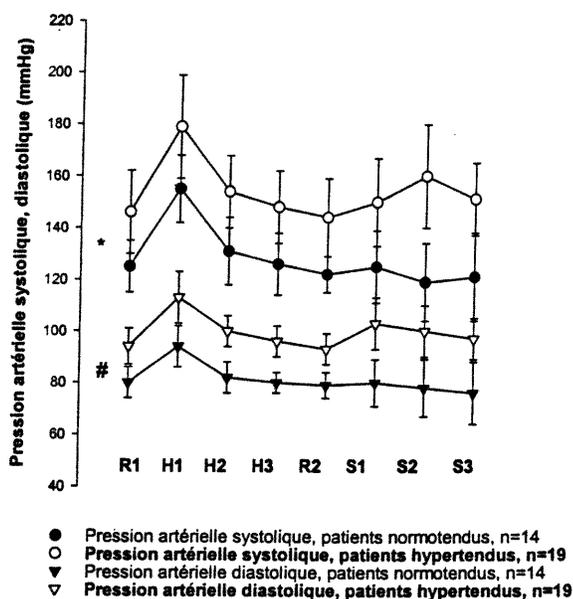


Figure 3. Fréquence cardiaque et test de stimulation



Moyenne  $\pm$  écart-type

\*  $p < 0.05$  pression artérielle systolique; patients normotendus vs patients hypertendus

#  $p < 0.05$  pression artérielle diastolique; patients normotendus vs patients hypertendus

Figure 4. Tension artérielle et test de stimulation

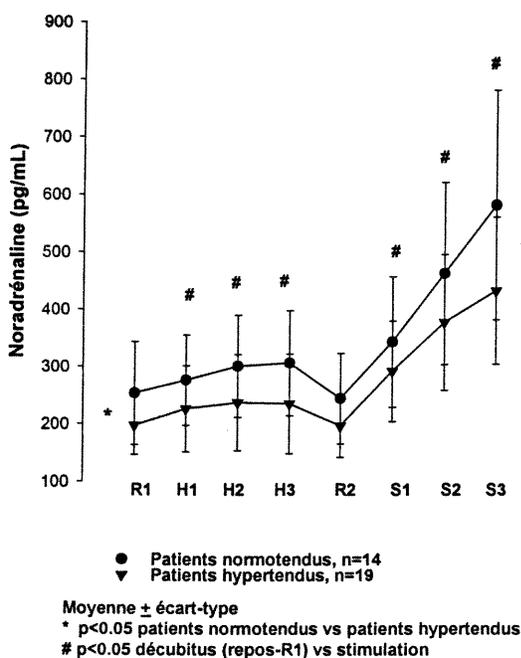
## Catécholamines

Les valeurs de noradrénaline sont présentées au tableau V. Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative entre les groupes hypertendus et normotendus au premier repos avec des niveaux de noradrénaline plus élevés dans le groupe normotendu ( $197,2 \pm 50,8$  versus  $253,5 \pm 89,6$  pg/ml pour un  $p = 0,0477$ ), différence qui a persisté tout au long du test de stimulation (figure 5). Par ailleurs, l'exercice isométrique et le changement de position ont amené une augmentation significative des niveaux de noradrénaline par rapport au premier repos (R1), aussi bien dans le groupe normotendu qu'hypertendu (figure 5). Les valeurs d'adrénaline ont aussi été mesurées. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, aussi bien au repos que durant le test de stimulation (données non publiées). Après le premier repos, dans

les groupes hypertendu et normotendu par exemple, les valeurs d'adrénaline étaient respectivement de  $18,4 \pm 20,5$  versus  $17,1 \pm 9,5$  pg/ml, pour un  $p = 0,6322$  (pour convertir l'adrénaline en pmol/L, multiplier par 5,46).

Noradrénaline (pg/ml)	Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
R1	$197,2 \pm 50,8$	$253,5 \pm 89,6$	0,0477
H1	$226,1 \pm 74,9$	$276,1 \pm 79,1$	
H2	$237,2 \pm 83,8$	$300,7 \pm 89,3$	
H3	$235,3 \pm 86,9$	$306,2 \pm 91,9$	
R2	$196,5 \pm 54,4$	$244,3 \pm 78,8$	
S1	$292,0 \pm 87,7$	$343,1 \pm 113,9$	
S2	$377,1 \pm 118,4$	$462,5 \pm 158,8$	
S3	$432,5 \pm 128,3$	$581,6 \pm 199,9$	

**Tableau V. Noradrénaline et test de stimulation. Moyenne  $\pm$  écart-type.**  
(Pour convertir en nmol/L, multiplier par 0,005911)



**Figure 5. Noradrénaline et test de stimulation**

### **Analyse spectrale de l'intervalle QT**

Les valeurs d'analyse spectrale du QT sont présentées au tableau VI. Après le premier repos de 20 minutes (R1), nous n'avons pu mettre en évidence de différence statistiquement ou cliniquement significative dans les valeurs de basse fréquence (LF - l'issue primaire de notre étude), de haute fréquence (HF) ou du ratio LF/HF entre les groupes normotendu et hypertendu. Les valeurs pour la bande LF après le premier repos de 20 minutes étaient respectivement de  $28,9 \pm 11,1$  versus  $29,4 \pm 6,6$  nu pour les groupes normotendu et hypertendu, pour un  $p = 0,9274$ . De même, le ratio LF/HF était de  $0,78 \pm 0,40$  versus  $1,10 \pm 0,83$  pour les groupes normotendu et hypertendu, pour un  $p = 0,4552$ . Par ailleurs, à aucun moment durant le test de stimulation, nous avons pu mettre en évidence de différence pour les diverses bandes de fréquence de l'analyse spectrale du QT entre les groupes normotendu et hypertendu (figure 6, page 33). Qui plus est, nous n'avons pu mettre en évidence de différence entre les valeurs des diverses fréquences après le premier repos (R1) et les valeurs subséquentes lors du test de stimulation (figure 6, page 33).

Analyse spectrale du QT		Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
<b>Bande LF</b>				
R1		29,39 ± 6,63	28,86 ± 11,09	0,9274 } > 0,05
H1		31 ± 7,03	26,76 ± 5,97	
H2		28,35 ± 8,19	28,36 ± 5,86	
H3		29,55 ± 7,32	27,93 ± 7,30	
R2		29,25 ± 8,76	28,7 ± 7,24	
S1		26,2 ± 7,73	28,83 ± 9,68	
S2		30,36 ± 12,56	26,39 ± 7,82	
S3		30,06 ± 11,62	26,48 ± 11,52	
<b>Bande HF</b>				
R1		34,53 ± 13,55	40,6 ± 10	0,3722 } > 0,05
H1		34,03 ± 12,12	37,57 ± 14,59	
H2		32,41 ± 13,28	38,89 ± 13,15	
H3		31,58 ± 14,56	41,72 ± 10,96	
R2		32,28 ± 14,07	35,69 ± 11,72	
S1		33,31 ± 17,16	41,1 ± 9,03	
S2		32,98 ± 14,90	40,61 ± 10,58	
S3		31,51 ± 14,38	40,18 ± 12,18	
<b>Bande LF/HF</b>				
R1		1,10 ± 0,83	0,78 ± 0,40	0,4552 } > 0,05
H1		1,09 ± 0,60	0,97 ± 0,85	
H2		1,10 ± 0,69	0,92 ± 0,65	
H3		1,28 ± 0,98	0,84 ± 0,77	
R2		1,13 ± 0,73	0,97 ± 0,67	
S1		1,18 ± 0,98	0,76 ± 0,37	
S2		1,32 ± 1,37	0,72 ± 0,37	
S3		1,23 ± 0,86	0,75 ± 0,54	

Tableau VI. Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation.

Moyenne ± écart-type.

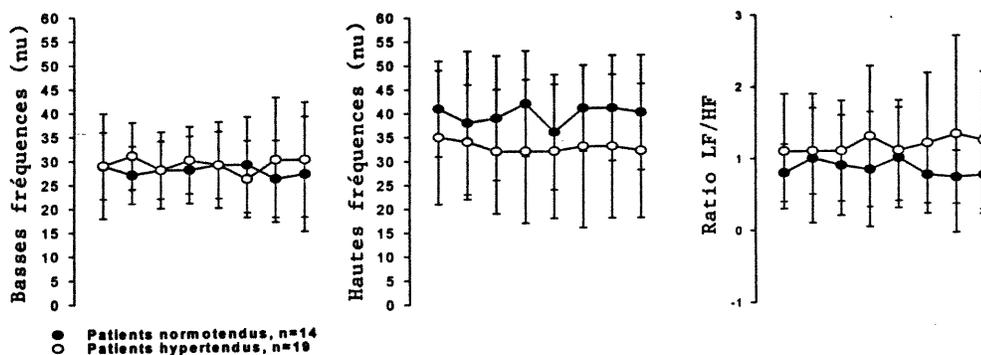


Figure 6 : Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation.

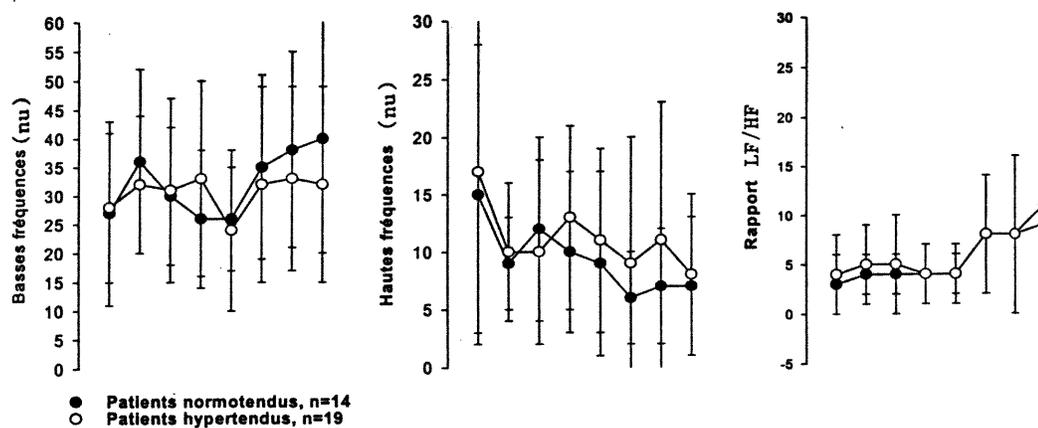
### **Analyse spectrale de l'intervalle RR**

Les valeurs d'analyse spectrale du RR sont présentées au tableau VII. Tout comme l'analyse spectrale de l'intervalle QT, nous n'avons pu mettre en évidence de différence, autant après le premier repos qu'à divers moments du test de stimulation entre les groupes normotendu et hypertendu (figure 7, page 35). Par contre, par rapport au moment du premier repos, l'exercice isométrique et le changement de position amènent une augmentation des valeurs de la bande LF (non significative), une diminution de la bande HF (non significative) et surtout une augmentation du ratio LF/HF, plus prononcée avec le changement de position (significative) et qui est parallèle avec l'augmentation de noradrénaline concomitante (figure 7, page 35). À noter par contre les importants écart-types rencontrés avec les différentes mesures des bandes de l'analyse spectrale, surtout avec le ratio LF/HF, témoin d'un outil somme toute peu précis.

Analyse spectrale du RR		Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
<b>Bande LF</b>				
R1		27,67 ± 13,02	27,09 ± 15,52	0,7430 } > 0,05
H1		32,38 ± 11,82	35,99 ± 15,57	
H2		31,34 ± 16,29	29,6 ± 11,52	
H3		32,52 ± 16,69	25,5 ± 11,68	
R2		24,23 ± 14,10	25,7 ± 9,29	
S1		31,98 ± 17,21	34,74 ± 16,10	
S2		32,65 ± 15,50	37,86 ± 16,86	
S3		32,4 ± 17,18	40,0 ± 19,60	
<b>Bande HF</b>				
R1		16,55 ± 14,50	14,92 ± 13,35	0,9130 } > 0,05
H1		9,95 ± 5,71	9,14 ± 3,85	
H2		9,81 ± 8,39	11,58 ± 7,89	
H3		13,02 ± 8,23	10,19 ± 6,76	
R2		11,35 ± 7,61	9,39 ± 8,22	
S1		9,35 ± 11,11	6,44 ± 4,33	
S2		10,11 ± 12,48	7,44 ± 5,14	
S3		8,08 ± 7,28	7,29 ± 5,90	
<b>Bande LF/HF</b>				
R1		3,78 ± 3,75	3,40 ± 3,13	0,9564 } > 0,05
H1		4,69 ± 4,02	4,37 ± 2,24	
H2		5,31 ± 4,55	3,46 ± 1,94	
H3		3,59 ± 2,64	3,87 ± 2,70	
R2		3,53 ± 3,16	3,78 ± 1,76	
S1		7,98 ± 5,71	7,60 ± 6,33	
S2		8,13 ± 7,68	8,05 ± 7,62	
S3		9,10 ± 9,12	10,61 ± 14,31	

**Tableau VII. Analyse spectrale de l'intervalle QT et test de stimulation.**

**Moyenne ± écart-type.**



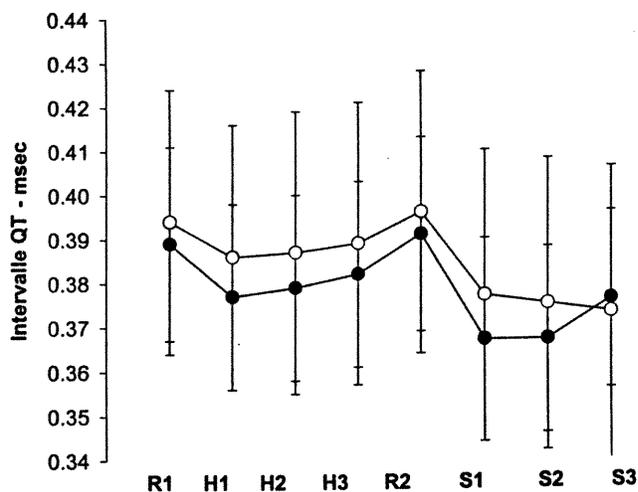
**Figure 7. Analyse spectrale de l'intervalle RR et test de stimulation.**

### Intervalles QT et QTc

Les mesures des intervalles QT et QTc sont présentées au tableau VIII. Encore une fois il n'y a pas de différence dans ces mesures, aussi bien au repos que durant le test de stimulation entre les groupes normotendu et hypertendu. Par ailleurs, par rapport au moment du premier repos, il y a une diminution progressive de l'intervalle QT avec l'exercice isométrique et le changement de position (significative) qui est inversement proportionnelle à l'accélération de la fréquence cardiaque et des concentrations en noradrénaline (figure 8, page 37). Par contre, lorsque le QT est corrigé pour la fréquence cardiaque, il n'y a pas de différence entre les mesures du QTc à différents moments du test de stimulation (figure 9, page 37), ce qui laisse à penser que la diminution du QT avec la stimulation adrénergique dépend en grande partie de l'accélération du rythme cardiaque.

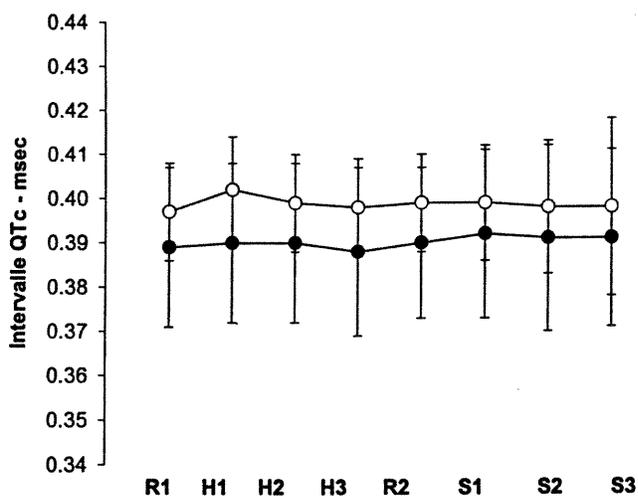
Intervalles	Groupe hypertendu (n=19)	Groupe normotendu (n=14)	p
Intervalle QT – s			
R1	0,394 ± 0,029	0,389 ± 0,022	} 0,5339 } > 0,05
H1	0,386 ± 0,030	0,377 ± 0,021	
H2	0,387 ± 0,032	0,379 ± 0,021	
H3	0,389 ± 0,032	0,382 ± 0,021	
R2	0,396 ± 0,032	0,391 ± 0,022	
S1	0,377 ± 0,032	0,367 ± 0,023	
S2	0,375 ± 0,033	0,367 ± 0,021	
S3	0,373 ± 0,033	0,367 ± 0,020	
Intervalle QTc – s			
R1	0,397 ± 0,011	0,389 ± 0,018	} 0,1580 } > 0,05
H1	0,402 ± 0,012	0,390 ± 0,018	
H2	0,399 ± 0,011	0,390 ± 0,018	
H3	0,398 ± 0,011	0,388 ± 0,019	
R2	0,399 ± 0,011	0,390 ± 0,017	
S1	0,399 ± 0,013	0,392 ± 0,019	
S2	0,398 ± 0,015	0,391 ± 0,020	
S3	0,398 ± 0,020	0,391 ± 0,020	

**Tableau VIII. Intervalles QT, QTc et test de stimulation. Moyenne ± écart-type.**



- Patients normotendus, n=14
- Patients hypertendus, n=19

**Figure 8. Intervalle QT et test de stimulation.**



- Patients normotendus, n=14
- Patients hypertendus, n=19

**Figure 9 : Intervalle QTc et test de stimulation.**

## Corrélations

Nous avons tenté d'établir diverses relations entre les données d'analyse spectrale ainsi que des intervalles QT et les valeurs de noradrénaline plasmatique par l'utilisation de

corrélations. Pour ce qui est des relations entre noradrénaline et analyse spectrale du QT, nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation significative entre la noradrénaline et les valeurs de la bande LF ou du ratio LF/HF au moment du premier repos de 20 minutes (R1), aussi bien dans les groupes hypertendu et normotendu qu'avec ces deux groupes combinés (figures 10 et 11, pages 39 et 40). De la même manière, il n'y a aucune corrélation significative entre la noradrénaline et les données d'analyse spectrale du RR pour les bandes LF et le ratio LF/HF au moment du premier repos de 20 minutes (R1) (figures 12 et 13, pages 41 et 42) ni entre les valeurs de noradrénaline et les mesures des intervalles QT et QTc à ce même moment (figures 14 et 15, pages 43 et 44).

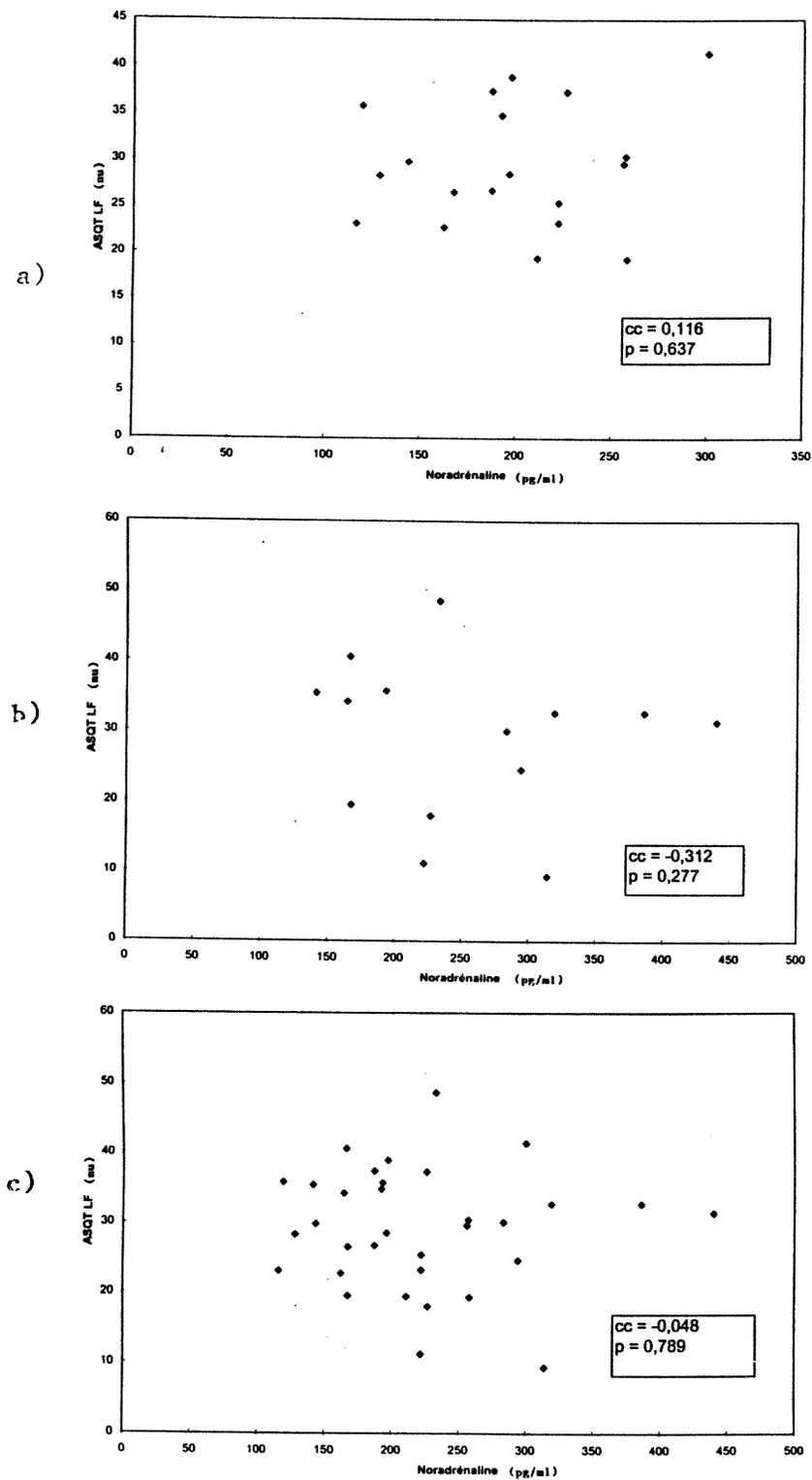


Figure 10. Corrélation analyse spectrale du QT bande LF et noradrénaline (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

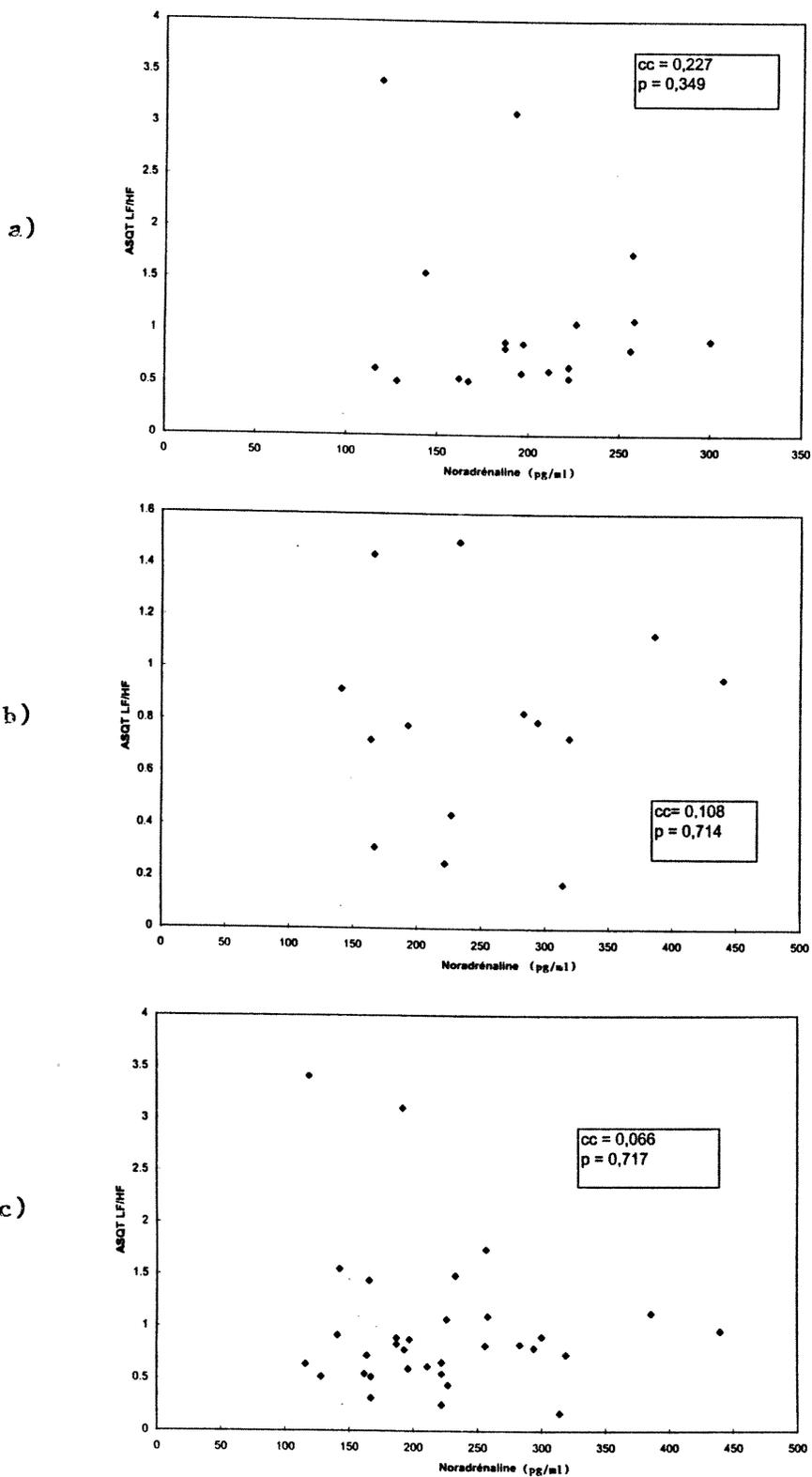


Figure 11. Corrélation analyse spectrale du QT ratio LF/HF et noradrénaline (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

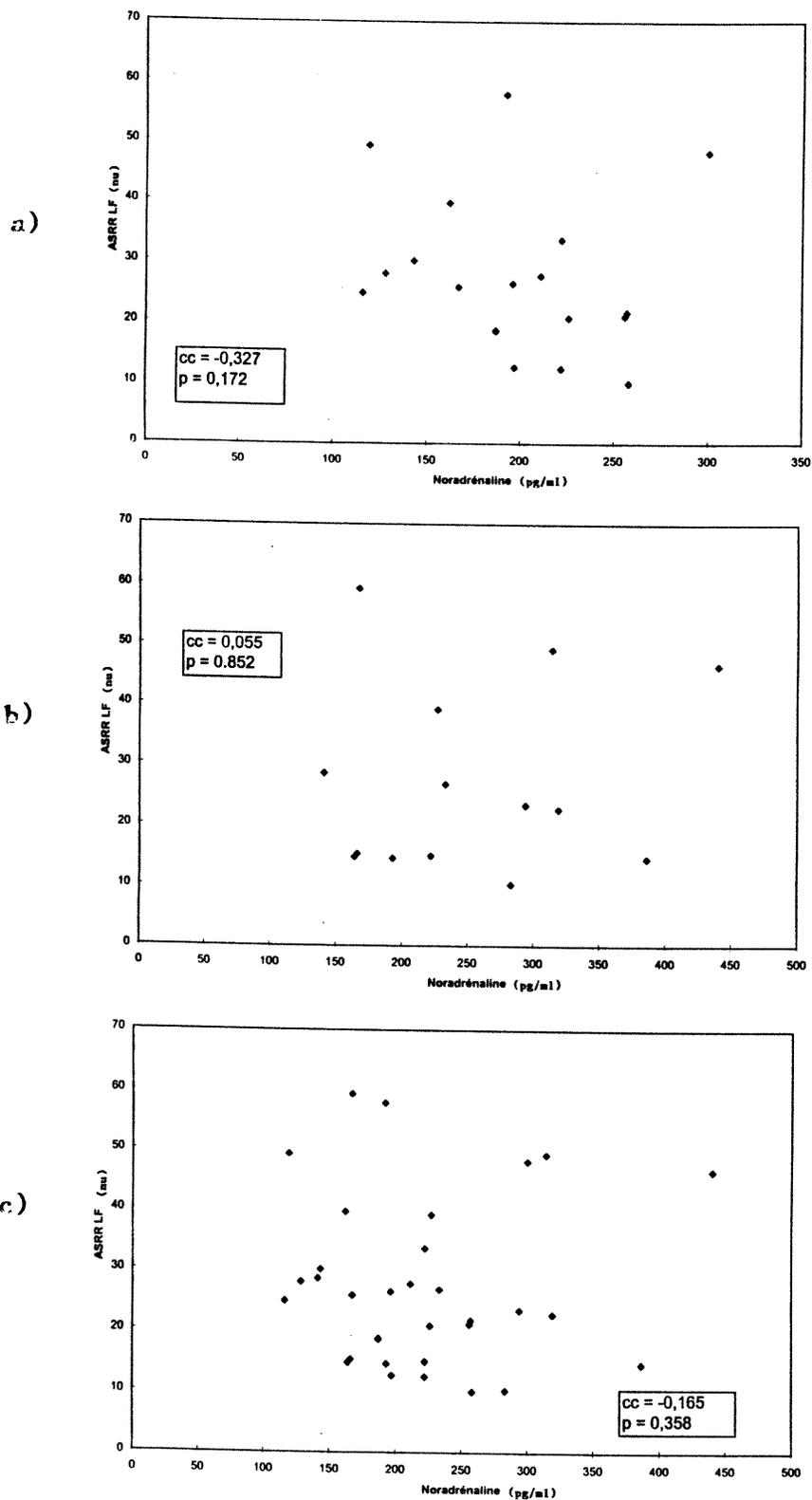


Figure 12. Corrélation analyse spectrale du RR bande LF et noradrénaline (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

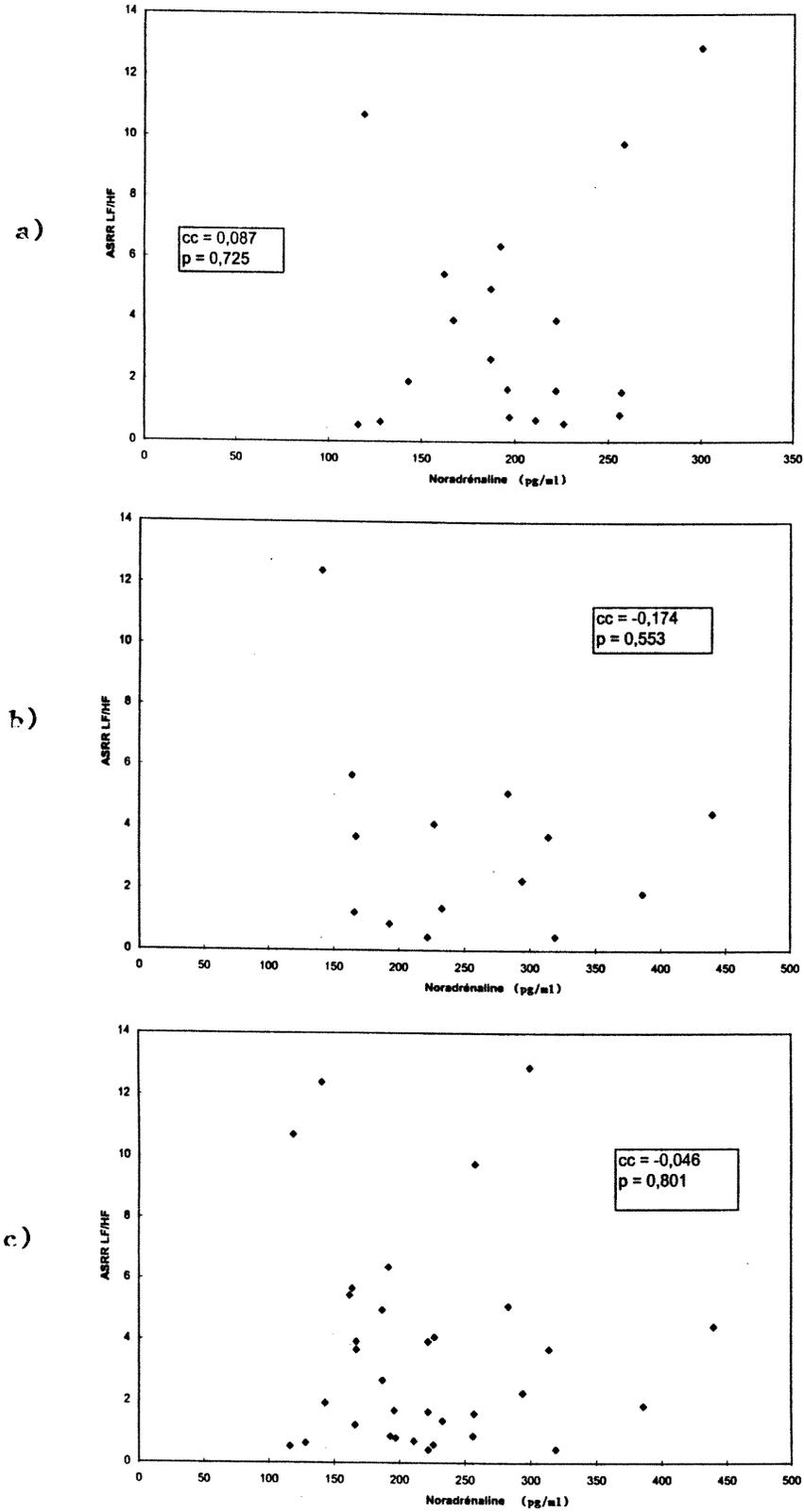


Figure 13. Corrélation analyse spectrale du RR ratio LF/HF et noradrénaline (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

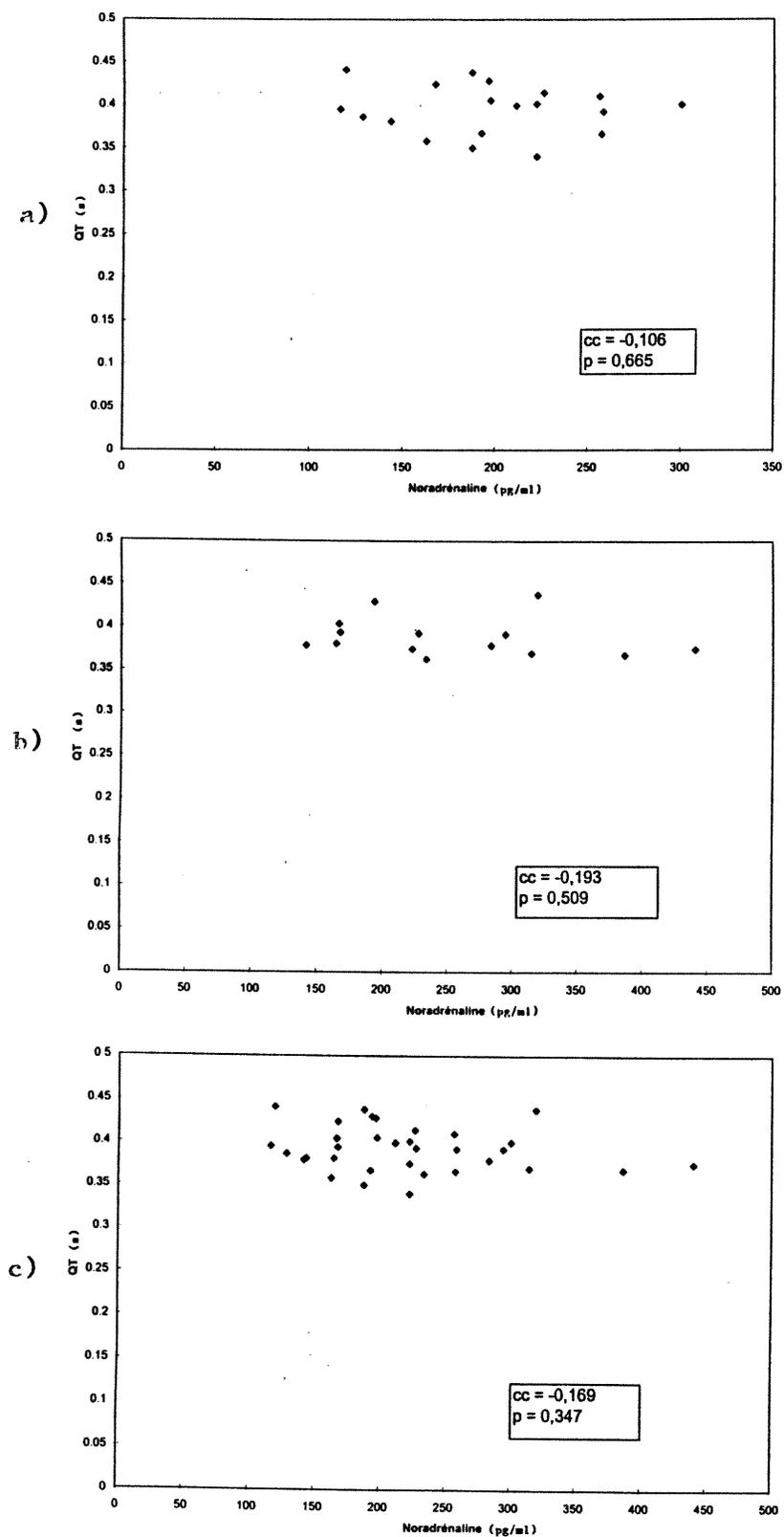


Figure 14. Corrélation noradrénaline – intervalle QT (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

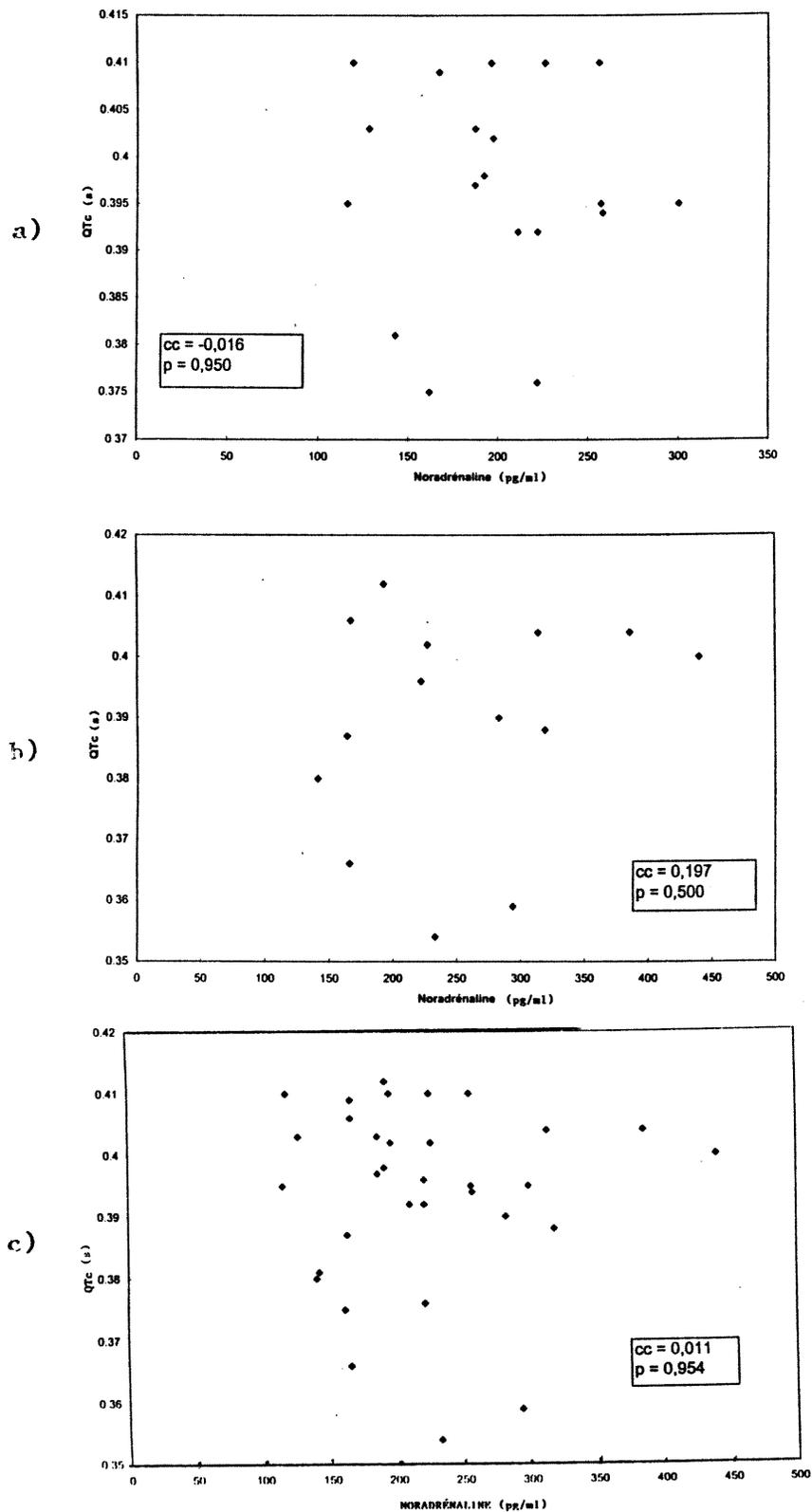


Figure 15. Corrélation noradrénaline – intervalle QTc (à la période R1) : a) sujet HTA; b) sujet NTA; c) groupes combinés

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous n'avons pu mettre en évidence de différence statistiquement ou cliniquement significative dans les résultats d'analyse spectrale de l'intervalle QT entre un groupe d'hommes hypertendus et normotendus, aussi bien au repos qu'à divers moments d'un test de stimulation du système nerveux autonome. Entre autres, les résultats de la bande de basse fréquence (LF) après la première période de repos de 20 minutes dans les groupes hypertendu et normotendu (l'issue primaire de notre étude) sont respectivement de 29,4 et de 28,9 nu ( $p = 0,9274$ ).

Par ailleurs, il n'y a pas non plus de différence entre les deux groupes pour les autres bandes de fréquence de l'analyse spectrale du QT (bande HF et ratio LF/HF) ou pour les bandes d'analyse spectrale de l'intervalle RR, aussi bien au repos que lors du test de stimulation. Les mesures de l'intervalle QT ou de l'intervalle QT corrigé n'ont pas non plus démontré de différence entre les deux groupes à aucun moment.

Comment expliquer ces résultats? Premièrement, il semble que les sujets normotendus inclus dans notre étude n'aient pas été représentatifs de la population normotendue en général. Les niveaux de base en noradrénaline étaient beaucoup plus élevés dans notre groupe de normotendus ( $253,5 \pm 90$  pg/ml) que les niveaux de référence usuels retrouvés dans la littérature médicale (normale dans notre laboratoire chez les normotendus de  $159 \pm 61$  pg/ml en position couchée et de  $396 \pm 101$  pg/ml en position debout). D'ailleurs les valeurs de noradrénaline étaient significativement plus élevées chez les sujets normotendus que les sujets hypertendus, ce qui est en contradiction avec la méta-analyse de Goldstein, même dans les études avec des sujets de plus de 50 ans.<sup>16</sup> Dans cette méta-analyse, sur 63 études mesurant la noradrénaline chez des sujets normotendus et hypertendus, seulement 9 études démontraient des niveaux supérieurs chez les normotendus, et aucune de façon statistiquement significative. Il faut par contre être prudent avec cette affirmation puisqu'il s'agit d'une analyse secondaire dans notre étude et que de nombreuses analyses du genre ont été effectuées. Plusieurs des sujets

normotendus avaient un travail reconnu comme étant stressant (policier, médecin, personnel hospitalier...), tandis que plusieurs sujets hypertendus étaient retraités. Les patients normotendus n'avaient jamais participé à un protocole de recherche semblable en hypertension et n'avait jamais subi le test de stimulation, tandis qu'un certain nombre d'hypertendus avaient déjà été sujets de recherche dans le passé et connaissaient donc bien le test de stimulation. Et même si l'on sait que la noradrénaline plasmatique est un marqueur imparfait du système nerveux sympathique (tel que discuté en introduction), il reste néanmoins que le fait que la noradrénaline soit si élevée chez les sujets normotendus soulève une interrogation importante.

Deuxièmement, nous avons utilisé une définition dichotomique de l'hypertension artérielle, telle que définie par les différents consensus internationaux. Par contre, dans la réalité, il semble qu'il n'y ait pas ce « point de rupture » entre une tension artérielle normale et une hypertension artérielle.<sup>10</sup> De même, l'activation du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle ne respecte peut-être pas ces règles. Quelques auteurs ont déjà démontré des altérations hémodynamiques compatibles avec une activation du système nerveux autonome chez les sujets avec une TA à la limite supérieure<sup>128</sup> même si ce concept reste sujet à controverse<sup>129</sup>. Dans notre groupe de normotendus, cinq avaient une TA normale-haute selon les définitions actuelles (i.e. : une TAS entre 130-139 ou une TAD entre 85-89 mmHg), et leurs concentrations moyennes ( $\pm$  écart-type) en noradrénaline étaient respectivement de  $282 \pm 123$  pg/ml par rapport à  $238 \pm 99$  pour les 9 autres normotendus (une différence non statistiquement significative par contre).

Troisièmement, certains auteurs ont démontré une atténuation de l'hyperactivation du système nerveux autonome avec une HTA de longue date ou une hypertrophie ventriculaire gauche<sup>76,130</sup>, même si cela reste aussi controversé. La durée moyenne de l'HTA dans notre étude était de 7 ans et 11 mois. Nous n'avons pas non plus de données sur la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche dans notre groupe d'hypertendus. Se pourrait-il que la durée de l'HTA ou la présence d'une hypertrophie

ventriculaire gauche (non diagnostiquée) explique l'absence de différence entre les deux groupes? C'est une possibilité à ne pas ignorer, compte tenu de l'importance de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur, entre autres, la durée de l'intervalle QT. Autre donnée manquante sur une influence de l'intervalle QT, la magnésémie. Comme il n'y a aucune différence entre les deux groupes dans la concentration des autres électrolytes sauf pour la calcémie, nous n'avons pas de raison de croire à une différence entre les deux groupes, mais cette donnée aurait été rassurante pour nous confirmer l'équilibre entre les deux groupes.

Quatrièmement, on peut se demander si l'emploi du placebo durant 3-4 semaines par le groupe hypertendu (non pris dans le groupe normotendu) pourrait expliquer ces résultats. Il ne semble pas que le système nerveux autonome soit influencé par un effet placebo.<sup>131</sup> D'ailleurs, dans une étude sur l'analyse spectrale de l'intervalle RR comparant l'effet du placebo à un traitement de nifédipine GITS ou d'amlodipine, il n'y avait pas de différence significative des résultats de la bande LF après 4 semaines de placebo.<sup>132</sup> On peut aussi se demander si l'arrêt de toute médication antihypertensive 3-4 semaines avant l'analyse spectrale était suffisamment longue pour éliminer tout effet résiduel de ces médicaments sur l'analyse spectrale ou le système nerveux autonome.

Cinquièmement, les tests du groupe normotendu ont été effectués entre juillet et octobre, tandis que la majorité des tests du groupe hypertendu ont été effectués entre février et septembre. L'importance de cette différence reste indéterminée, mais on sait que le système nerveux autonome est non seulement dépendant d'un rythme circadien, mais que des variations saisonnières de l'activité du système nerveux sympathique ont été rapportées.<sup>133,134,135</sup>

Sixièmement, comme toute étude n'arrivant pas à rejeter l'hypothèse nulle, nous devons nous interroger sur la puissance statistique de notre étude. Il est toujours possible qu'une différence existe bel et bien dans les résultats d'analyse spectrale de l'intervalle QT entre les groupes hypertendus et normotendus, mais que cette différence soit inférieure à 35 %

(introduisant une erreur de type II ou  $\beta$ ). Nous avons originellement fixé la barre à ce niveau en espérant mettre au point une méthode d'investigation du système nerveux autonome plus sensible que ce qui est actuellement disponible. Les résultats de notre étude - avec ses limitations - ne permettent pas d'arriver à cette conclusion.

L'analyse spectrale de l'intervalle QT est une nouvelle méthode d'investigation du système nerveux autonome. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer la place de cette méthode dans l'analyse du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle. Nous n'avons pu mettre en évidence de différence dans les résultats des bandes LF ou du ratio LF/HF entre les deux groupes de sujets. Qui plus est, les résultats de l'analyse spectrale du QT lors d'un test de stimulation (test isométrique et changement de position), manoeuvres qui sont reconnues pour entraîner une activation du système nerveux autonome, ne permettent pas de conclure que la bande LF ou le ratio LF/HF reflète bien l'activité du système nerveux autonome. En effet, aussi bien chez les sujets normotendus qu'hypertendus, il n'y a pas de différence entre les valeurs d'analyse spectrale de base et lors de l'activation sympathique, et ce, malgré une augmentation concomitante de la noradrénaline durant ces mêmes manoeuvres (même s'il s'agit là d'un indicateur imparfait). De la même manière, les corrélations entre les données d'analyse spectrale du QT et les niveaux de noradrénaline ne semblent pas vouloir indiquer que les données de l'analyse spectrale du QT reflètent bien l'activité du système nerveux autonome. D'autres études pourraient permettre de clarifier le rôle et le pouvoir de discrimination de l'analyse spectrale du QT.

L'analyse spectrale de l'intervalle RR est étudiée depuis plus longtemps. Nous n'avons pu mettre en évidence de différence entre les groupes normotendu et hypertendu, aussi bien pour les bandes LF, HF que pour le ratio LF/HF. Tel que mentionné en introduction, cette méthode d'investigation du système nerveux autonome, aussi bien dans l'hypertension artérielle que dans d'autres pathologies, reste sujet à controverse. Nos résultats sont compatibles avec l'absence de différence importante entre ces deux groupes, tel que suggéré dans le passé par Aono <sup>89</sup>, Radaelli <sup>90</sup>, Dassi <sup>91</sup>, Furlan <sup>92</sup> et

Chakko <sup>93</sup>. De même, l'absence de différence significative de la bande LF entre ces deux groupes durant un exercice isométrique est en accord avec Kurita <sup>136</sup>. Il faut malgré tout tenir compte encore une fois de la puissance statistique relativement faible de notre étude et que les sujets normotendus n'étaient peut-être pas tout à fait représentatifs de la population normotendue en général.

Par ailleurs, le test de stimulation a bien entraîné une augmentation de la bande LF et du ratio LF/HF (surtout avec le changement de position) parallèle à la stimulation du SNA (et de la noradrénaline), aussi bien chez les normotendus que les hypertendus. Par contre cette différence était significative seulement pour le ratio LF/HF lors du changement de position. Il faut malgré tout être prudent dans l'interprétation de ces résultats, d'autant plus qu'il s'agissait d'une analyse secondaire dans notre étude. Toutefois, cela permet de penser que cette méthode d'analyse spectrale de l'intervalle RR reflète bien (et peut-être mieux que l'analyse spectrale de l'intervalle QT) l'activité du système nerveux autonome.

Les intervalles QT et QTc ont aussi été mesurés sans mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, aussi bien au repos que durant le test de stimulation. Dans notre étude, les intervalles QT et QTc ont été calculés à l'aide d'un logiciel. Dans la littérature médicale, la mesure manuelle du QT sur un ECG préférablement fait à 50 msec reste l'étalon-or <sup>110</sup>. Par contre, de plus en plus de données confirment la précision de la mesure de l'intervalle QT par différentes méthodes informatiques. L'absence de différence de l'intervalle QT est en contradiction avec certaines études récentes dans l'HTA. Kaftan a démontré une augmentation de l'intervalle QT dans un groupe de sujets hypertendus par rapport aux normotendus.<sup>84</sup> Facchini a aussi démontré une augmentation du QTc dans l'HTA.<sup>137</sup> Par contre, la faible puissance de notre étude et le fait que ces analyses étaient secondaires dans notre étude limitent la portée de nos conclusions.

L'effet du système nerveux autonome sur la durée de l'intervalle QT reste controversé. Dans notre étude, lors du test de stimulation, l'intervalle QT diminue de façon importante avec l'activation sympathique tandis que le QT corrigé pour la fréquence cardiaque reste stable. Il semble donc que le système nerveux autonome ait peu d'influence sur l'intervalle QT une fois tenu en compte l'effet de celui-ci sur l'augmentation de la fréquence cardiaque.

En conclusion, les résultats de notre étude ne permettent pas d'affirmer que l'analyse spectrale de l'intervalle QT est un meilleur outil d'évaluation du système nerveux autonome dans l'hypertension artérielle essentielle et dans un groupe de sujets normotendus. Ces résultats pourraient ne pas être valides considérant que le groupe normotendu étudié semble différent des groupes évalués dans d'autres études. Par contre, nous avons pu démontrer, pour la première fois à notre connaissance, la faisabilité d'une telle technique. D'autres études seront nécessaires afin de déterminer la place de l'analyse spectrale de l'intervalle QT comme méthode d'investigation du système nerveux autonome.

## SOURCES DOCUMENTAIRES

- 1- Kaplan NM. Guidelines for the management of hypertension. *Can J Cardiol* 2000;16: 1147-1152.
- 2- Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG et coll. Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997;10:1097-1102.
- 3- Langille DB, Joffres MR, MacPherson KM et coll. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Canadians 55 to 74 years of age : results from the Canadian Heart Health Surveys, 1986-1992. *CMAJ* 1999;161(Suppl 8):S3-9.
- 4- Society of Actuaries. Blood Pressure : Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America. New York, Society of Actuaries, 1925.
- 5- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. I : Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:116-122.
- 6- Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17: 151-183.
- 7- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2445.
- 8- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et coll. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk. U.S. population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
- 9- Collins R, Peto R, MacMahon S et coll. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : over-view of randomized drug trial in their epidemiologic context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- 10- Pickering G. Normotension and hypertension : The mysterious viability of the false. *Am J Med* 1978;65:561-3.
- 11- Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part I : Definition and Etiology. *Circulation* 2000;101:329-35.

- 12- Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms regulating vascular function and structure - Implications in the pathogenesis of hypertension. *Can J Cardiol* 2000;16:1137-46.
- 13- Harrap SB. Chapter 4 : Genetics in Hypertension : a companion to Brenner and Rector's the kidney. Oparil S, Weber MA. WB Saunders Company, 2000.
- 14- de Champlain J, Karas M, Toal CB et coll. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999;15 (Suppl A):8A-14A.
- 15- Julius S, Pasqual AV, London R. Role of the parasympathetic inhibition in the hypokinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971;44:413-8.
- 16- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension : an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
- 17- Esler M, Jennings G, Korner P et coll. Assesment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;11:3-20.
- 18- Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et coll. Elevated sympathetic nerve activity in berderline hypertensive humans : evidence from direct intraneural recording. *Hypertension* 1988 ; 14 : 1277-83.
- 19- Böhm RO, van Baak MA, van Hooff ME et coll. A long term study of plasma catecholamine levels and plasma renin activity in borderline hypertension. *J Hypertens* 1987;5:57-62.
- 20- Masuo K, Mikami H, Ogihara T et coll. Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation. *Hypertension* 1998;32:96-100.
- 21- Noll G, Wenzel RR, Schneider M et coll. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation* 1996;93:866-9.
- 22- Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH et coll. Borderline hypertension : Relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981;64: 760-4.

- 23- Izzo JL Jr, Smith RJ, Larrabee PS et coll. Plasma norepinephrine and age as determinants of systemic hemodynamics in man with established essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:415-9.
- 24- Julius S. The blood pressure seeking properties of the central nervous system. *J Hypertens* 1988;6:177-85.
- 25- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et coll. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998;31:68-72.
- 26- Mancina G, Grassi G, Giannattasio C et coll. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34 (part 2):724-8.
- 27- Mancina G, Grassi G, Parati G, Zanchetti A. The sympathetic nervous system in human hypertension. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum.* 1997;640:117-2.
- 28- Mancina G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of Hypertension.* 1997;15(12, Pt 2):1553-65.
- 29- Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ et coll. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984;77:18-22.
- 30- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et coll. Heart rate and cardiovascular mortality : the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.
- 31- Muller JE, Abela GS, Nesto RW et coll. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques : the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
- 32- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et coll. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
- 33- Izzo JL Jr. Chapter 5 : Sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation in *Hypertension : a companion to Brenner and Rector's the kidney.* Oparil S, Weber MA. WB Saunders Company, 2000.

- 34- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et coll. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
- 35- Kelm M, Shafer S, Mingers S et coll. Left ventricular mass is linked to cardiac norepinephrine in normotensive and hypertensive patients. *J Hypertens* 1996;14:1357-64.
- 36- Esler M. The relation of human sympathetic nervous activity to left ventricular mass : commentary. *J Hypertens* 1996;14:1365-7.
- 37- Marcus R, Krause L, Weder AB et coll. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh blood pressure study. *Circulation* 1994;90:928-36.
- 38- Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
- 39- Grassi G, Giannattasio C, Failla M et coll. Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension* 1995;26:348-54.
- 40- Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart rate. *Am J Hypertens* 1996;9:1013-7.
- 41- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- 42- Masuo K, Mikami H, Ogihara T et coll. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997;10:77-83.
- 43- Julius S. Effects of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl F):F14-F18.
- 44- Mancina G, Saino A, Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and the renin angiotensin system in Hypertension : pathophysiology, diagnosis and management, Second Edition, edited by JH Laragh and BM Brenner, Raven Press, Ltd, New York, 1995.

- 45- Laflamme AK, Oster L, Cardinal R et coll. Effects of renin-angiotensin blockade on sympathetic reactivity and  $\beta$ -adrenergic pathway in the spontaneous hypertensive rat. *Hypertension* 1997;30(Part 1):278-87.
- 46- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17:719-34.
- 47- Grassi G, Bolla G, Seravalle G, et coll. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci* 1997;92:285-9.
- 48- Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL et coll. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure : evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615-21.
- 49- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM et coll. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206-11.
- 50- Grassi G. Seravalle G. Cattaneo BM. et coll. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995;25:560-3.
- 51- Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE et coll. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;60:1210-5.
- 52- Halter JB, Pflug AE, Tolas AG. Arterial-venous difference of plasma catecholamines in man. *Metabolism* 1980;29:9-12.
- 53- Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW et coll. Plasma norepinephrine responses to head-up tilt are misleading in autonomic failure. *Hypertension* 1992;19:628-33.
- 54- Mancia G, Daffonchio A, Di Rienzo M et coll. Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl F):F7-F13.
- 55- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *American Heart Journal* 1994;127:1376-81.
- 56- van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-47.
- 57- Hales S : *Statical Essays*, vol II. *Haemostatics*. London, Innings & Manby & Woodward, 1733.

- 58- Öri Z, Monir G, Weiss J et coll. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiology Clinics* 1992;10:499-533.
- 59- Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death : further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-826.
- 60- Jose AD : Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 1986;18:476-8.
- 61- Folkow B : Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;65:2048-52.
- 62- Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *American Journal of Cardiology* 1994;73:3C-9C.
- 63- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA et coll. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:210-222.
- 64- Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis - A modern perspective. *Proc IEEE* 1981;69:1380-1419.
- 65- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretations, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
- 66- Parati G, Saul P, Di Renzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995;25:1276-86.
- 67- Siché JP, Tremel f, Comparat V et coll. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:147-53.
- 68- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R et coll. Sympathetic predominance in essential hypertension : a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6:711-7.
- 69- Pomerantz B, Macaulay RJB, Caudill MA et coll. Assessment of autonomic fuction in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-3.

- 70- Ekberg DL. Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
- 71- Sleight P, Bernardi L. Sympathovagal balance. *Circulation*. 1998;98:2640.
- 72- Malliani A, Pagani M, Montano N, Mela GS. Sympathovagal balance. A critical reappraisal. *Circulation* 1998;98:2640-3.
- 73- Malik, M. Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation* 1998;98:2643.
- 74- van de Borne P, Montano N, Zimmerman B et coll. Relationship between repeated measureds of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation* 1997;96:4326-32.
- 75- Macor F, Fagard R, Vanhoof R et coll. Power spectral analysis of short-term R R interval and blood pressure variability: comparison of different methods and assessment of reproductibility. *High Blood Press* 1994;3:15-21.
- 76- Kohara K, Hara-Nakamura N, Hiwada K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:183-8.
- 77- Daffonchio A, Franzelli C, Radaelli A et coll. Sympathectomy and cardiovascular spectral components in conscious normotensives rats. *Hypertension* 1995;25:1287-93.
- 78- Daffonchio A, Franzelli C, Di Rienzo M et coll. Sympathetic, parasympathetic and non-autonomic contributions to cardiovascular spectral powers in unanesthetized spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1995;13:1636-42.
- 79- Manheim P, Lacerof H, Hokfert B. Plasma catecholamines levels in the coronary sinus, the left renal vein and peripheral vessels in healthy males at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand* 1978;104:364-9.
- 80- Kotchen TA, Hartley LH, Rice TW et coll. Renin, norepinephrine and epinephrine responses to graded exercise. *J Appl Physiol* 1971;31:178-84.
- 81- Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA et coll. Effects of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1995;24:1082-90.

- 82- Skyschally A, Breuer HM, Heusch G. The analysis of heart rate variability does not provide a reliable measurement of cardiac sympathetic activity. *Clin Sci* 1996;91(Supp):102-4.
- 83- Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol* 1991;71:1136-42.
- 84- Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000;41:173-82.
- 85- Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M et coll. Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:315-9.
- 86- Muiesan ML, Rizzoni D, Zulli R et coll. Power spectral analysis of the heart rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy : the effect of a left ventricular mass reduction. *J Hypertens* 1998;16:1641-50.
- 87- Piccirillo G, Munizzini MR, Fimognari FL et coll. Heart rate variability in hypertensive subjects. *Int J Cardiol* 1996;53:291-298.
- 88- Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM et coll. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77:1073-77.
- 89- Aono T, Sato T, Nishinaga M et coll. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate in the elderly hypertensives. *Hypertens Res* 1996;19:9-16.
- 90- Radaelli A, Bernardi L, Valle F et coll. Cardiovascular autonomic modulation in essential hypertension. Effect of tilting. *Hypertension* 1994;24:556-63.
- 91- Dassi S, Balsama M, Guzzetti S et coll. Twnty-four0hour power spectral analysis of heartrate variability and of blood pressure values in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 6):S72-3.
- 92- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W et coll. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-47.

- 93- Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV et coll. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364-72.
- 94- Piccirillo G, Viola E, Nocco M et coll. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999;34:242-6.
- 95- Catuli D, Maison-Blance P, Fayn J et coll. Analyse de la fréquence-dépendance de la repolarisation ventriculaire par méthode Holter chez l'adulte jeune. *Arch Mal Cœur* 1997;90:927-34.
- 96- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625-33.
- 97- Surawicz B, Knochel SB. Long QT : good, bad or indifferent ? *J Am Coll Cardiol* 1984;4:398-413.
- 98- Singh JP, Johnston J, Sleight P et coll. Circadian variation and waking hour dynamics of the QT interval : implications for mechanisms underlying sudden cardiac death. *Ann Non-invasive Electrocardiol Heart* 1997;2:242-53.
- 99- Singh J, Sleight P, Kardos A et coll. QT interval dynamics and heart rate variability preceding a case of cardiac arrest. *Heart* 1997;77:375-7.
- 100- Abildskov JA. Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976;92:210-16.
- 101- Browne KF, Zipes DP, Heger JJ et coll. Influence of autonomic nervous system on the QT interval in man. *Am J Cardiol* 1982;50:1099-1103.
- 102- Sarma JSM, Venkataraman K, Samant DR et coll. Effect of propranolol on the QT intervals of normal individuals during exercise : a new method for studying interventions. *Br Heart J* 1988;60:434-9.
- 103- Lecocq B, Lecocq V, Jaillon P. Physiologic relation between cardiac cycle and QT duration in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1989;63:481-6.
- 104- Davidowski TA, Wolf S. The QT interval during reflex cardiovascular adaptation. *Circulation* 1984;69:22-5.
- 105- Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and

- isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 1990;67:615-27.
- 106- Browne KF, Prystowsky E, Heger JJ et coll. Prolongation of the Q-T interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983;52:55-9.
- 107- Wellens HJ, Vermulen A, Durrer D. Ventricular fibrillation occurring on arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation* 1972;46:661-5.
- 108- Viskin S, Fish R, Roth A et coll. Clinical problem-solving : QT or not QT ? *N Engl J Med* 2000;343:352-7.
- 109- Cappato R, Alboni P, Pedroni P et coll. Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:1188-93.
- 110- Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation : a review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
- 111- Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-67.
- 112- Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval : techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993;72:17B-22B.
- 113- Yamada A, Hayano J, Horie K et coll. Regulation of QT interval during postural transitory changes in heart rate in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993;71:996-8.
- 114- Sarma JSM, Sarma RJ, Bilisch M et coll. An exponential formula for heart rate dependence of QT interval during exercise and cardiac pacing in humans : reevaluation of Bazett's formula. *Am J Cardiol* 1984;54:103-8.
- 115- Morganroth J. Relations of QTc prolongation on the electrocardiogram to torsades de pointes : definitions and mechanisms. *Am J Cardiol* 1993;72:10B-13B.
- 116- Xue Q, Reddy S. Computerized QT analysis algorithms. *J Electrocardiol* 1997;30 (Suppl):181-6.
- 117- Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79(4):508-511.
- 118- Mayet J, Shahi M, McGrath K et coll. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996;28:791-6.

- 119- Okin PM, Devereux RB, Howard BV et coll. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61-6.
- 120- Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P et coll. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991;84:1516-23.
- 121- Goldberg RJ, Bengtson J, Chen Z et coll. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study Experience). *Am J Cardiol* 1991;67:55-8.
- 122- Perkiomaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM et coll. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:16-21.
- 123- Baillard C, Mansier P, Ennezat PV et coll. Converting enzyme inhibition normalizes QT interval in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000;36:350-4.
- 124- Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997;20:2625-40.
- 125- Zabel M, Klingenheben T, Franz MR et coll. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-50.
- 126- Hjendahl P. Plasma catecholamines as markers for sympatho-adrenal activity in human primary hypertension. *Pharmacol Toxicol* 1988;63:(Suppl 1):27-31.
- 127- Remie R, Zaagsma J. A new technique for the study of vascular presynaptic receptors in freely moving rats. *Am J Physiol* 1986;251:H463-7.
- 128- de Champlain J, Petrovich M, Gonzalez M et coll. Abnormal cardiovascular reactivity in borderline and mild essential hypertension. *Hypertension* 1991;17:III-22-III-28.
- 129- Schobel HP, Heusser K, Schieder RE et coll. Evidence against elevated sympathetic vasoconstrictor activity in berderline hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1581-7.

- 130- Julius S, Petrin J : Autonomic nervous and behavioral factors in hypertension : a rationale for treatment, in Laragh JH, Brenner BM : Hypertension : Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven Press, 1990, pp 2083-90.
- 131- Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS et coll. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626-30.
- 132- Karas M, Laroche P, Nadeau R et coll. Spectral analysis of heart rate variability before and after acute and chronic treatment with nifedipine and amlodipine. *Can J Cardiol* 2000;16:F107.
- 133- Feller RP, Hale HB. Human sympatho-adrenal responsiveness in autumn, winter and spring. Technical document, Rep. SAM-TDR 63-46. Brooks Air Force Base, TX, USAF School of Aerospace Medicine, 1963.
- 134- Izzo JL, Jr, Larrabee PS, Sauder E et coll. Hemodynamics of seasonal adaptation. *Am J Hypertens* 1990;3:405-7.
- 135- Hata T, Ogihara T, Maruyama, A et coll. The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1982;3:341-54.
- 136- Kurita A, Takase B, Hikita H et coll. Frequency domain heart rate variability and plasma norepinephrine level in coronary sinus during handgrip exercise. *Clin Cardiol* 1999;22:207-12.
- 137- Facchini M, Malfatto G, Ciambellotti F et coll. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? *J Hypertens* 2000;18:763-8.
- 138- Hjemdahl P. Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays. *Acta Physiol Scand* 1984 (Suppl 527):43-54.
- 139- Musso NR, Vergassola C, Pende A, Lotti G. Simultaneous measurement of plasma catecholamine (norepinephrine, epinephrine and dopamine) and free N-methyl dopamine (epinine) levels, by HPLC electrochemical detection. *J Liquid Chromatogr* 1990;13:2217-28.
- 140- Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20 :2625-40.

## **APPENDICES**

## APPENDICE 1

### Médicaments influençant la pression artérielle

- Tout antihypertenseur
- Tout vasodilatateur
- Tout vasopresseur
- Bêta-agonistes
- Nitroglycérine sublinguale ou vaporisateur régulier ou PRN
- Théophylline
- Dipyridamole
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines.
- Utilisation chronique de décongestionnants topiques ou oraux
- Sildénafil (dans la dernière semaine).

## APPENDICE 2

### Médicaments influençant l'intervalle QT

- Antiarythmiques de classe IA ou III.
- Antibiotiques : macrolides, TMP/SMX, pentamidine, imidazoles (kétoconazole...), grapefloxacin, sparfloxacin : dans le dernier mois.
- Antihistaminiques
- Diurétiques
- Antipsychotiques
- Antidépresseurs tricycliques
- Cisapride
- Inotropes
- Suppléments de calcium, potassium, magnésium

## APPENDICE 3

### Biochimie de base

- Sodium
- Potassium
- Chlore
- BUN (*blood urea nitrogen*)
- Créatinine
- Calcium
- Phosphates
- Glucose
- AST ( aspartate-aminotransférase)
- ALT (alanine-aminotransférase)
- Phosphatase alcaline
- Bilirubine totale
- Protéines totales
- LDH (lactico-déshydrogénase)
- CK (créatinine-kinase)
- Cholestérol total, HDL (lipoprotéine à haute densité ou *high density lipoprotein*), et LDL (lipoprotéine de basse densité ou *low density lipoprotein*)
- Triglycérides
- Acide urique
- Formule sanguine complète avec différentielle
- Analyse d'urine (couleur, sang, protéines, corps cétoniques, glucose, bilirubine, pH, sédiment)

## REMERCIEMENTS

Au docteur Pierre Larochelle, pour m'avoir épaulé tout au long de la maîtrise et m'avoir appris une foule de connaissances sur cette condition si fascinante qu'est l'hypertension artérielle.

À la docteure Maria Karas, pour l'incroyable support, aussi bien intellectuel que technique, pour la lecture des analyses spectrales et les réponses à tous les problèmes pratiques concernant le protocole de recherche.

Au docteur Jacques de Champlain, pour la participation à l'idée de base du projet et au support technique nécessaire à la mise en place du projet de recherche.

À la docteure Marie-Claude Guertin, pour les analyses statistiques.

À mesdames Nathalie Denault et Martine Bouchard, pour un support infirmier sans relâche et combien nécessaire et apprécié.

À mesdames Marthe Parent et Jo-Anne LeGuerrier pour les dosages des catécholamines.

À monsieur Bruno Dubé pour la mise au point des programmes d'analyses spectrale du QT et du R-R.

À mesdames Sylvie Bruneau et Lise Lussier, pour un secrétariat impeccable facilitant énormément mon travail de rédaction et de mise en page du mémoire.

Aux patients qui ont bien voulu se prêter à cet exercice pour la science.