



Université de Montréal

Évaluation du système nerveux autonome  
dans l'hypertension artérielle essentielle

Par

Amine Yacine

Département de Physiologie  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de doctorat en Physiologie

Juin 2009

© Amine Yacine, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Évaluation du système nerveux autonome  
dans l'hypertension artérielle essentielle

présentée par :

Amine Yacine

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Réjean Couture  
président-rapporteur

Dr Jacques de Champlain et Dr Réginald Nadeau  
Directeur et co-directeur de recherche

Dr Alain Vinet  
Membre du jury

Dr Jean-François Yale  
Examineur externe

Dre Paola Lafranchi  
Représentante du doyen de la FES

## SOMMAIRE

L'analyse spectrale de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle diastolique ainsi que de la respiration par la transformée de Fourier rapide, est considérée comme une technique non invasive pour la détermination de l'activité du système nerveux autonome (SNA). Dans une population de sujets normaux volontaires, nous avons obtenu à l'état basal, des oscillations de basses fréquences (0,05-0,15Hz) reliées au système nerveux sympathique autonome et des oscillations de hautes fréquences (0,2Hz) représentant sur les intervalles entre chaque ondes R de l'électrocardiogramme (RR), l'arythmie sinusale respiratoire correspondant à une activité vagale. Nous avons comparé les tests de stimulation du système nerveux sympathique autonome déclenché par le passage de la position de repos (en décubitus dorsal), à la position orthostatique volontaire et le passage de la position de repos à la position orthostatique avec la table basculante à 60°. Nous avons également comparé un groupe normotendu à un groupe hypertendu qui a été soumis au passage du repos à l'orthostation volontaire et pour lesquels nous avons évalué la sensibilité du baroréflexe et la réponse sympathique par la mesure des catécholamines circulantes. Dans un groupe de sujets ayant une hypertension artérielle essentielle, nous avons évalué l'effet de la thérapie hypotensive, par le Trandolapril qui est un Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine. Dans ce groupe hypertendu, nous avons procédé, en plus de la stimulation sympathique par l'orthostation volontaire, à un exercice isométrique de trois minutes à 30 % de la force maximale.

Nous avons également complété notre évaluation par la mesure de la densité de récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur lymphocytes et par la mesure des indices de contractilité à l'aide de l'échocardiographie en M mode.

Les résultats ont montré, dans les groupes normaux volontaires, dans les deux types de stimulation du système nerveux sympathique par la position orthostatique, une augmentation significative des catécholamines plasmatiques avec une augmentation de la fréquence cardiaque et des basses fréquences de RR, confirmant ainsi que l'on est en état de stimulation sympathique. On observe en

même temps une diminution significative des hautes fréquences de RR, suggérant un retrait vagal lors de cette stimulation. On a observé au test de la table basculante six cas d'hypotension orthostatique. On a comparé la position orthostatique volontaire entre le groupe de sujets normaux et le groupe de sujets hypertendus.

L'analyse spectrale croisée de RR et de la pression artérielle systolique a permis d'évaluer dans l'hypertension artérielle (HTA), essentielle une sensibilité du baroréflexe atténuée, accompagnée d'une réactivité vagale réduite en présence d'une activité et d'une réactivité sympathique augmentées suggérant une altération sympathovagale dans l'HTA. Dans le groupe de sujets hypertendus traités (Trandolapril 2mg/jour), nous avons identifié un groupe de répondeurs au traitement par le Trandolapril et un groupe de non répondeurs à ce type de thérapie anti-hypertensive. Le groupe répondeur avait un profil hyper-adrénergique avec une hyper-réactivité sympathique, une fréquence cardiaque et des pressions artérielles diastolique et systolique plus élevées au repos. Dans le groupe total traité au Trandolapril, la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques a doublé, après thérapie, alors que la réactivité des basses fréquences obtenues à l'analyse spectrale a augmenté. Nous avons montré dans notre étude qu'un IECA a pu inhiber le mécanisme facilitateur de l'angII sur les terminaisons nerveuses sympathiques et a permis ainsi de réduire l'hyperactivité sympathique et le mécanisme de « *down regulation* » des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques rendant ainsi l'expression de l'influence du SNA post synaptique plus efficace.

Dans l'ensemble de nos protocoles cliniques, par l'utilisation de l'analyse spectrale des signaux RR, de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle diastolique et de la respiration, nous avons montré que cette technique non invasive permet de décrire et de mieux comprendre les mécanismes physiologiques, physiopathologiques et pharmacologiques reliés au système nerveux autonome et à l'hypertension artérielle essentielle.

**Mots clés :** Variabilité RR • Variabilité de la pression artérielle • Système nerveux autonome • Sensibilité du barorécepteur • Hypertension artérielle essentielle • Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine - I.

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

The spectral analysis of the heart rate, the systolic blood pressure, the diastolic blood pressure and the respiration with the Fast Fourier Transform, is considered as a non-invasive technique for the determination of the autonomic nervous system activity.

In a population of normal volunteer subjects, we obtained in the basal state, low-frequency oscillations related to the sympathetic autonomous nervous system (0.05-0.15Hz) and the high-frequency oscillations (0.2Hz), which represent, on RR intervals, the respiratory sinus arrhythmia corresponding to vagal activity. We compared the sympathetic nervous system stimulation tests triggered by the transition from resting to voluntary orthostatic positions and the transition from resting to orthostatic position using tilt table at 60°. We also compared a normal blood pressure group to a hypertensive group which were both subject to the transition from resting to voluntary orthostation and for whom we evaluated the baroreflex sensitivity and the sympathetic response by measuring circulating catecholamines. In a group of subjects having an essential arterial hypertension, we have evaluated the effect of hypotensive therapy, by the Trandolapril which is an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor. In the hypertensive group, we evaluated the sympathetic stimulation using the voluntary orthostation, and we have also proceeded to a 3 minutes isometric exercise at 30% of maximum force. We have also completed our evaluation by measuring both the  $\beta_2$  adrenergic receptor density on isolated lymphocytes and the contractility index using the echocardiography in M mode.

In both sympathetic nervous system stimulation types by orthostatic position, the results have shown, for normal blood pressure volunteer subject groups, a significant increase in concentration of plasma catecholamines with an increase of heart rate (HR) and the low frequency RR, confirming therefore that we are in the presence of a sympathetic stimulation state. At the same time, we observed a significant decrease of high frequency of RR, suggesting a vagal withdrawal during the stimulation. We observed six cases of orthostatic hypotension from the tilt table test. We compared the voluntary orthostatic position between

normal and hypertension subject groups. The results with combined spectral analysis of RR and the systolic blood pressure allowed to evaluate in the essential high blood pressure a reduced baroreflex sensitivity along with a reduced vagal reactivity in presence of increased sympathetic activity and reactivity suggesting a sympatho-vagal alteration in essential arterial hypertension. In hypertensive subjects treated with Trandolapril 2mg/day, we have identified a group responding to Trandolapril treatment and a group of non-responders to this type of anti-hypertensive therapy. The responding group has an hyper-adrenergic profile with higher sympathetic reactivity, heart rate and arterial diastolic and systolic pressures at rest.

In the total group treated with Trandolapril, the  $\beta_2$  adrenergic receptor density has doubled after therapy, while the reactivity of low frequencies obtained from spectral analysis has increased. We have shown in this study that Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor could inhibit the facilitatory mechanism of angII on sympathetic nerve terminals and therefore allowed the reduction of the sympathetic hyperactivity and the cause of a beta2 adrenergic "*down regulation*". Thus it allowed us to obtain an increased density of the receptors and the expression of more effective influence of post synaptic Sympathetic nervous system.

In all of our clinical protocols, using spectral analysis of RR, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and breathing signals, we have shown that this non-invasive technique has helped to describe and to better understand the physiological and pharmacological mechanisms related to the autonomic nervous system in normotensive and hypertensive subjects.

**Key Words:** RR variability • Blood pressure variability • Autonomic nervous system • Baroreceptor sensitivity • Essential hypertension • Angiotensin-converting Enzyme inhibitors.

## REMERCIEMENTS

*Je souhaiterais exprimer toute ma profonde reconnaissance et ma gratitude au Dr Réginald Nadeau, directeur du centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal et au Dr Jacques de Champlain, directeur du groupe de recherche sur le système nerveux autonome, pour avoir bien voulu codiriger mes travaux de recherche et pour l'opportunité qu'ils m'ont donnée de les côtoyer et de pouvoir bénéficier de leurs conseils et de leur riche expérience respective en recherche clinique.*

*Tous mes remerciements au Dr Robert Leblanc, directeur de l'Institut du génie biomédical et à son équipe, pour leur soutien dans le programme de développement de l'outil d'acquisitions de signaux cardiovasculaires et de l'application de l'analyse spectrale dans l'analyse du signal.*

*Mille remerciements au Dr Kader Mokrane, pour sa disponibilité pour me faciliter mes interminables calculs.*

*Merci au Dr Zhixing Li pour sa collaboration dans l'étude du signal dans les protocoles cliniques.*

*Un grand merci au Dr R. Lebeau, chef du département d'échocardiographie ainsi qu'à Claire Vachon pour leur participation dans le protocole clinique.*

*Un grand merci à Marthe Parent pour avoir effectué le dosage des catécholamines et de NPY.*

*Un grand merci au Dr Michel Bouvier et à Lyse Farley pour leur aide à la mise en place technique au laboratoire de la mesure de la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur les membranes de lymphocytes.*

*Tous mes remerciements également au Dr Conrado Giorgi et au Dr Milenko Petrovitch, pour leur soutien technique dans le démarrage du protocole clinique.*

*Je dois remercier Mesdames Diane Abastado, Solange Lecerf, Suzanne Sénéchal et Ginette Ouellet pour leur aide dans l'utilisation de traitement de textes et pour leur sens de la résolution de problèmes logistiques dans mon quotidien de vie d'étudiant.*

*À mon père*

*À ma mère*

*À mon fils Wassil*

*À ma fille Rym*

*À Leila Mahiout*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>III</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>VII</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>XI</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>XII</b>
<b>LISTE DES SIGLES.....</b>	<b>XIII</b>
<b>CHAPITRE 1 – INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME.....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Anatomie du SNA .....	3
1.2.2 Physiologie du SNA .....	5
<b>1.3 DYSFONCTIONNEMENT DU SNA.....</b>	<b>20</b>
1.3.1 L'hypertension artérielle .....	21
1.3.2 L'insuffisance cardiaque chronique .....	36
1.3.3 La neuropathie diabétique dysautonomique .....	37
1.3.4 L'hypotension orthostatique .....	37
1.3.5 La dysautonomie .....	38
<b>CHAPITRE 2 – ÉVALUATION DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : REVUE DE LITTÉRATURE .....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 TECHNIQUES D'ÉVALUATION DU SNA .....</b>	<b>40</b>
2.1.1 Hand-grip (exercice isométrique).....	40
2.1.2 Test au froid.....	41
2.1.3 Test de la respiration profonde .....	41
2.1.4 Les tests de la fonction barorécepteurs.....	42
2.1.5 Les tests d'orthostatisme .....	44
2.1.6 Le test de la pression négative.....	46
<b>2.2 AUTRES TECHNIQUES D'ÉVALUATION DU SNA .....</b>	<b>47</b>
2.2.1 La microneurographie.....	47
2.2.2 L'analyse spectrale .....	47
2.2.3 Changements de la variabilité de la fréquence cardiaque suite à des pathologies spécifiques.....	60
2.2.4 Changements de la variabilité de la fréquence cardiaque suite à des interventions spécifiques .....	64

<b>CHAPITRE 3 – MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS.....</b>	<b>68</b>
<b>3.1 MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>68</b>
3.1.1 Le protocole clinique .....	68
3.1.2 Acquisition et analyse des signaux enregistrés durant les protocoles .....	69
3.1.3 Méthode de mesure des différentes fréquences oscillatoires obtenues dans chaque protocole clinique .....	71
3.1.4 Population des sujets normaux volontaires .....	72
3.1.5 Population de patients souffrant d’hypertension artérielle .....	74
3.1.6 Étude d’une population souffrant d’HTA essentielle traitée avec un IECA .....	76
<b>3.2 RÉSULTATS .....</b>	<b>88</b>
3.2.1 Résultats obtenus dans le groupe de sujets normaux volontaires .....	88
3.2.2 Résultats obtenus dans le groupe de patients souffrant d’hypertension artérielle essentielle comparé à un groupe de sujets normotendus .....	94
3.2.3 Résultats obtenus dans le groupe hypertendu traité par un IECA le RU 44570 (INN : Trandolapril) .....	102
3.2.4 Résultats des catécholamines et NPY .....	105
3.2.5 Résultats de la mesure de la densité des récepteurs $\beta$ 2 adrénergiques sur lymphocytes isolés .....	112
3.2.6 Résultats de l’analyse spectrale de RR et de la pression artérielle systolique et diastolique .....	112
3.2.7 Résultats de l’échocardiographie .....	115
<b>CHAPITRE 4 – DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>122</b>
<b>4.1 DISCUSSION.....</b>	<b>122</b>
<b>4.2 CONCLUSION .....</b>	<b>130</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>132</b>
<b>ANNEXE I : COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS .....</b>	<b>152</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Les systèmes nerveux sympathique et para-sympatique .....	4
Figure 2	: Schématisation de la libération des catécholoamines en réponse à des stimulations nerveuses par l'intermédiaire du nerf splanchnique .....	11
Figure 3	: La biosynthèse des catécholamines .....	12
Figure 4	: Le SNS initiateur de l'hypertension artérielle .....	24
Figure 5	: Le SNS facilitateur de l'hypertension (modèle alterné) .....	25
Figure 6	: Relation entre la pression artérielle et la fréquence cardiaque .....	30
Figure 7	: Combinaisons (A) et présentation des différentes classes de médicaments traitant l'hypertension artérielle (B) (Guidelines subcommittee WHO 1999).....	31
Figure 8	: Action de l'IECA.....	33
Figure 9	: Test de la table basculante.....	46
Figure 10-A	: Tachogramme de la fréquence cardiaque RR.....	49
Figure 10-B	: Analyse spectrale de la variabilité de RR.....	49
Figure 11	: Répartition des fréquences oscillatoires de la variabilité de la fréquence cardiaque .....	52
Figure 12	: Définition de l'intervalle RR de l'ECG.....	55
Figure 13	: Méthode standardisée d'acquisition des signaux dans les protocoles cliniques .....	71
Figure 14	: Diagramme des opérations .....	75
Figure 15	: Diagramme des opérations au Protocole Trandolapril (n=18) .....	78
Figure 16	: Échocardiogramme sur oscilloscope en MODE TM du ventricule gauche.....	82
Figure 17	: Mesure des index de contractilité en M MODE du ventricule gauche... 83	83
Figure 18	: Résultats des spectres et tachogrammes obtenus.....	90
Figure 19-A	: Mesure des basses fréquences de RR et de la PAS chez les sujets normotendus au repos et debout .....	98
Figure 19-B	: Mesure des basses fréquences de RR et de la PAS chez les sujets hypertendus au repos et debout .....	99
Figure 20	: Mesure de la cohérence entre LF et RR et la PAS au repos et à l'orthostatisme .....	100
Figure 21	: Mesure du gain au repos et de l'orthostatisme .....	101
Figure 22	: Mesure de la phase entre LF de RR et LF de la PAS au repos et à l'orthostatisme .....	102
Figure 23	: Résultats de la PAM et de la FC dans le groupe total .....	103
Figure 24	: Résultats de la pression artérielle moyenne ambulatoire et de la fréquence cardiaque par sous-groupes.....	104
Figure 25	: Résultats de la PA et de la FC au repos dans les deux sous-groupes ... 105	105
Figure 26	: Résultats des catécholamines basales au repos .....	107
Figure 27	: Résultats de la variation de la NE à l'exercice isométrique .....	108
Figure 28	: Résultats de l'augmentation de la NE au passage et à l'orthostatisme 109	109
Figure 29	: Résultats de la mesure de la densité des récepteurs $\beta_2$ adrénergiques . 113	113
Figure 30	: Influence mécanique de la respiration sur la pression artérielle.....	124

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Déroulement du protocole des patients hypertendus traités .....	79
Tableau II	: Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines à l'orthostation volontaire et par la table basculante ("Tilt") .....	92
Tableau III	: Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines à la table basculante avec et sans hypotension orthostatique.....	93
Tableau IV	: Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines au repos et à l'orthostation volontaire dans les groupes normotendus et hypertendus .....	96
Tableau V	: Résultats des catécholamines et du NPY au repos et à l'exercice isométrique dans la population HT traitée (n=18) .....	110
Tableau VI	: Résultats des catécholamines et du NPY au repos et à l'orthostatisme dans le groupe HT traité (n=18).....	111
Tableau VII	: Résultats de la variabilité de RR (n=18) .....	114
Tableau VIII	: Résultats de la variabilité de la PAS (n=18) .....	114
Tableau IX	: Résultats de la variabilité de la PAD.....	115
Tableau X	: Résultats de l'échocardiographie au repos et à l'EI dans le groupe HT traité (n=18) .....	116
Tableau XI	: Résultats des indices calculés de l'échocardiographie au repos et à l'EI dans le groupe HT traité (n=18).....	117
Tableau XII	: Résultats de l'échocardiographie au repos et à l'orthostation dans le groupe HT traité (n=18) .....	118
Tableau XIII	: Résultats des index calculés de l'échocardiographie dans le Groupe HT traité (n=18) .....	119

## LISTE DES SIGLES

<b>AI</b>	Angiotensine I
<b>AII</b>	Angiotensine II
<b>ACE</b>	Enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>ACEI</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>Ach</b>	Acétylcholine
<b>ADP</b>	Adénosine di-phosphate
<b>AMPc</b>	Adénosine mono-phosphate cyclique
<b>Ang</b>	Angiotensine
<b>ARB</b>	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine
<b>AT1</b>	Récepteur 1 de l'angiotensine
<b>AT2</b>	Récepteur 2 de l'angiotensine
<b>ATP</b>	Adénosine tri-phosphate
<b>BP</b>	Blood pressure (Pression artérielle)
<b>BPM</b>	Battements par minutes
<b>CCB</b>	Bloqueur de canaux calciques
<b>COMT</b>	Catéchol-O- méthyltransférase
<b>DA</b>	Dopamine
<b>DAG</b>	Diacylglycérol
<b>DC</b>	Débit cardiaque
<b>DG</b>	Diacyl-1,2 glycérol
<b>DOPA</b>	Dihydroxyphénylalanine
<b>E</b>	Epinéphrine ou Adrénaline
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>EDD</b>	Diamètre du ventricule gauche en télédiastole
<b>ESD</b>	Diamètre du ventricule gauche en télésystole
<b>EDV</b>	Volume télédiastolique du ventricule gauche
<b>ESV</b>	Volume télésystolique du ventricule gauche
<b>EI</b>	Exercice isométrique

<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FE</b>	Fraction d'éjection
<b>FNA</b>	Facteur natriurétique auriculaire
<b>FFT</b>	Fast Fourier Transform / Transformée rapide de Fourier
<b>GDP</b>	Guanosine di-phosphate
<b>GTP</b>	Guanosine tri-phosphate
<b>HF</b>	Haute fréquence
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HT</b>	Hypertendus
<b>IECA</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>IP3</b>	Triphosphate d'inositol
<b>IP4</b>	Tétraphosphate d'inositol
<b>IVS</b>	Épaisseur du Septum
<b>LDL</b>	Lipoprotéine à faible densité
<b>LF</b>	Basse fréquence
<b>LV</b>	Left Ventricle (Ventricule gauche)
<b>MAO</b>	Monoamine-oxydase
<b>MSNA</b>	Muscle sympathetic nerve activity
<b>NAS</b>	Nœud auriculo-sinusal
<b>NA</b>	Norépinéphrine ou Noradrénaline
<b>NN</b>	Moyenne des intervalles RR
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NOS</b>	NO syntaxe
<b>NR</b>	Non-répondeurs
<b>NS</b>	Non significatif
<b>NPY</b>	Neuropeptide Y
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PIP2</b>	Phosphatidylinositol-4,5 biphosphate

<b>PNMT</b>	Phényléthanolamine-N-méthyltransférase
<b>PWT</b>	Épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche
<b>R</b>	Répondeur
<b>RR</b>	Fréquence cardiaque
<b>RESP</b>	Respiration
<b>RP</b>	Rénine plasmatique
<b>SBR</b>	Sensibilité du baroréflexe
<b>SNA</b>	Système nerveux autonome
<b>SNP</b>	Système nerveux parasympathique
<b>SNS</b>	Système nerveux sympathique
<b>SRA</b>	Système rénine angiotensine
<b>VES</b>	Volume d'éjection systolique

## CHAPITRE 1 – INTRODUCTION

La présente thèse comprend quatre chapitres. Le premier chapitre qui est l'introduction reprend les objectifs de l'étude ainsi que les aspects anatomiques et physiologiques du système nerveux autonome et son rôle dans la régulation de la pression artérielle avec les différents mécanismes incriminés dans l'hypertension artérielle essentielle. Dans le chapitre 2, suivant cette introduction, nous rappellerons les différents modes de stimulation et d'évaluation du système nerveux autonome avec une révision de la littérature relative à l'évaluation du système nerveux autonome et la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Le chapitre 3 reprendra la méthode et les techniques utilisées dans notre étude et nous passerons en revue les principaux résultats obtenus. Le chapitre 4 est composé d'une discussion qui est une revue critique des résultats ainsi que des perspectives qui leur sont reliées suivie d'une conclusion qui finalisera ce dernier chapitre.

Notre étude s'est déroulée à l'unité de recherche clinique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal dans la salle d'évaluation du système nerveux autonome. Les programmes d'acquisition et d'analyse de signaux cardiaques et de la respiration ont été développés par le groupe de chercheurs de l'Institut de génie biomédical de l'École polytechnique de l'Université de Montréal. L'échocardiographie était validée par le chef du département de l'échocardiographie de l'Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal. La mesure des catécholamines plasmatiques, du Neuropeptide Y (NPY) du nombre de récepteurs beta2 adrénergiques sur la membrane des lymphocytes isolés, a été réalisée au laboratoire des catécholamines au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés particulièrement à la régulation à court terme de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque qui se fait par le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Notre étude s'est déroulée sur une population de sujets normaux et de sujets hypertendus volontaires. Nous avons évalué dans les deux groupes, l'activité et la réactivité du SNA ainsi que l'impact d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans la population hypertendue.

## 1.1 Objectifs de l'étude

Parmi les causes justifiant le mécanisme de l'hypertension artérielle essentielle, on décrit une activité et une réactivité du système nerveux autonome sympathique augmentées tant dans des modèles expérimentaux animaux d'hypertension que dans une grande proportion de patients souffrant de cette pathologie. L'analyse spectrale avec la transformée rapide de Fourier est une méthode non invasive classiquement utilisée en recherche clinique pour l'évaluation du système nerveux autonome.

Le but de notre étude a été d'évaluer le rôle de l'activité et de la réactivité du système nerveux autonome dans le mécanisme de l'hypertension artérielle essentielle. Nous avons évalué le SNA à l'état basal et dans différentes sortes de stimulations sympathiques. Nous avons évalué, dans un groupe de sujets volontaires, la réactivité sympathique par la position debout volontaire et la position debout passive (tilt test). Puis nous avons comparé les effets de l'orthostation volontaire dans un groupe de sujets normaux volontaires non hypertendus et dans un groupe de sujets volontaires hypertendus avant traitement. Notre objectif étant d'étudier l'efficacité de la stimulation sympathique grâce à une technique non invasive, l'analyse spectrale, et d'évaluer l'impact d'une réactivité sympathique augmentée sur la sensibilité du baroréflexe dans le groupe normotendu et dans l'hypertension artérielle essentielle.

Dans une deuxième étape, on a procédé à l'évaluation du SNA par l'analyse spectrale, avec un groupe de sujets volontaires hypertendus avant et après traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Notre objectif a été d'évaluer l'effet du traitement et de compléter les résultats de l'analyse spectrale avec ceux de l'échocardiographie, des catécholamines plasmatiques et de la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques.

## 1.2 Rôle du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA) est sous le contrôle du cortex cérébral, de l'hypothalamus et du bulbe rachidien. Il est chargé principalement de maintenir l'homéostasie du corps humain. Son champ d'innervation concerne les viscères, les

glandes exocrines et endocrines et la vasomotricité. Le SNA innerve toutes les fibres musculaires lisses.

### 1.2.1 Anatomie du SNA

Ces deux systèmes, SNS et SNP, se distinguent par leurs lieux d'origine : les fibres nerveuses parasympathiques émergent de l'encéphale et de la région sacrée, alors que les fibres nerveuses sympathiques prennent naissance dans la région thoracolumbaire de la moelle (Figure 1). Ces deux systèmes ont des fibres nerveuses de longueurs différentes : dans le SNP, les fibres nerveuses préganglionnaires sont longues et les fibres nerveuses postganglionnaires sont courtes. C'est l'inverse dans le SNS.

Une autre distinction entre les deux systèmes se fait par la situation de leurs ganglions : la plupart des ganglions du SNP sont situés près ou dans les organes viscéraux, tandis que les ganglions sympathiques se trouvent à proximité de la colonne vertébrale.

Les fibres nerveuses parasympathiques d'origine crânienne passent dans quelques nerfs crâniens (Figure 1). Les fibres nerveuses préganglionnaires sont situées dans les nerfs oculo-moteurs, faciaux, glosso-pharyngiens et vagues (pneumogastriques). Leurs corps cellulaires se trouvent dans les noyaux moteurs de ces nerfs, localisés dans le tronc cérébral.

Le SNS comparé au SNP est ubiquitaire parce qu'il innerve plus d'organes et il dessert également des éléments de la peau et des muscles squelettiques.

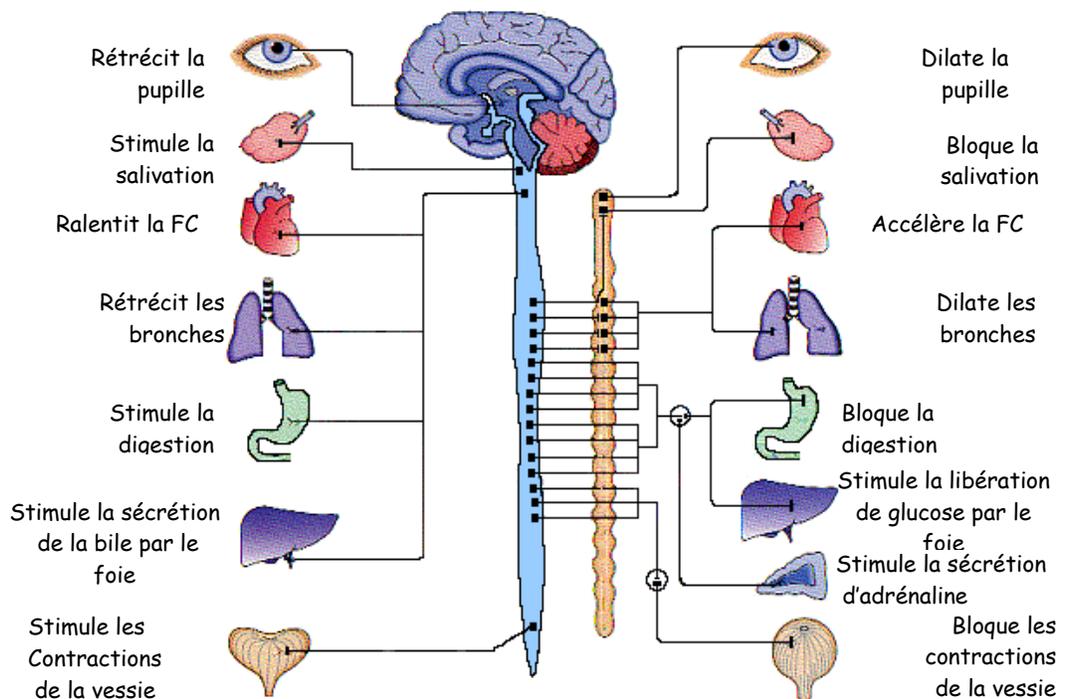
Tous les axones préganglionnaires du SNS émergent des corps cellulaires de neurones préganglionnaires situés dans les segments médullaires T<sub>1</sub> à L<sub>2</sub> (Figure 1).

## Figure 1 : Les systèmes nerveux sympathique et parasympathique

La plupart des organes sont innervés par une double innervation. Les neurones du SNA libèrent principalement de l'acétylcholine (ACh) et de la noradrénaline (NE). Adapté d'après le manuel de Psychobiologie de Rosenzweig M.R. et ses collaborateurs (197).

### Le système parasympathique

### Le système sympathique



## **1.2.2 Physiologie du SNA**

### **1.2.2.1 Interaction des systèmes nerveux sympathique et parasympathique**

La plupart des organes sont innervés par des fibres nerveuses sympathique et parasympathique. Ils reçoivent une double innervation. C'est cet antagonisme qui permet le maintien de l'homéostasie. Les effets antagonistes touchent plus particulièrement l'activité du cœur, du système respiratoire et du système digestif. Le SNS est le principal agent régulateur de la pression artérielle, même au repos. À quelques exceptions près, le système vasculaire est entièrement innervé par des fibres nerveuses sympathiques qui préservent un état de constriction partielle appelé tonus sympathique ou vasomoteur.

Les effets parasympathiques prédominent dans le fonctionnement normal du cœur et des muscles lisses des systèmes digestifs et urinaires. Ces organes présentent un tonus parasympathique. Le SNP empêche une accélération inutile de la fréquence cardiaque et établit les niveaux d'activités normales des systèmes digestif et urinaire.

Le SNS régit de nombreuses fonctions qui ne sont pas sujettes à l'influence parasympathique. La médullosurrénale, les glandes sudoripares, les muscles érecteurs des poils et les vaisseaux des reins ne reçoivent que des fibres nerveuses sympathiques.

Les neurones du SNA libèrent principalement de l'acétylcholine (ACh) et de la noradrénaline (NA). Les neurones moteurs somatiques sécrètent aussi de l'ACh ; ce neurotransmetteur est libéré par tous les axones préganglionnaires des SNS et SNP, ainsi que par tous les axones postganglionnaires parasympathiques au niveau de leurs synapses avec les effecteurs.

Par ailleurs, la plupart des axones postganglionnaires sympathiques libèrent de la noradrénaline (fibres nerveuses adrénérquiques). Les seules exceptions des fibres nerveuses postganglionnaires sympathiques libérant de l'acétylcholine sont celles innervant les glandes sudoripares, certains vaisseaux sanguins de la peau, les vaisseaux dans les muscles squelettiques et les vaisseaux dans les organes génitaux externes.

L'acétylcholine et la noradrénaline n'ont pas toujours le même effet excitateur ou inhibiteur sur les effecteurs musculaires ou glandulaires. La réaction va dépendre non seulement des neurotransmetteurs eux-mêmes, mais également des récepteurs de la membrane plasmique auxquels ils se lient. Comme il existe au moins deux types de récepteurs pour chaque neurotransmetteur autonome, ces substances exercent des effets différents (inhibition ou activation) sur les cellules cibles des effecteurs.

### **1.2.2.2 Contrôle de la pression systémique par les barorécepteurs**

Les barorécepteurs sont des mécanorécepteurs sensibles à la pression. Localisés au niveau de la paroi des vaisseaux, ils sont sensibles à l'étirement et détectent les variations de pression artérielle. Leur fonction principale est d'empêcher les variations transitoires de la PA (en cas de changements de position par exemple). Une stimulation des barorécepteurs par une augmentation de la PA entraîne une bradycardie réflexe et une vasodilatation conduisant à la baisse de la PA (174).

Ils transmettent des messages nerveux, sous la forme de trains d'impulsions électriques, codés en fréquence, par des fibres afférentes (de la périphérie vers le centre) qui ont leur terminaison dans le tronc cérébral.

Les barorécepteurs du circuit veineux sont situés dans l'oreillette droite ; ils envoient aux centres du tronc cérébral des messages qui ont pour effet d'adapter le contrôleur (le SNA) à la pression veineuse de retour et aux variations de la pression intrathoracique dues à la respiration.

Du tronc cérébral partent les deux branches efférentes du SNA, sympathique et parasympathique, qui ont des effets antagonistes sur la pression artérielle systémique : une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, augmente aussi la résistance périphérique, et au total la pression, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal, ralentit le cœur et fait chuter la pression.

Une stimulation des barorécepteurs cause l'excitation des neurones vagues cardiomoteurs et la bradycardie (136, 96). La latence centrale de cette excitation des baroréflexes est de 20 à 110 ms seulement.

Des expériences dans lesquelles les neurones vagues et les neurones sympathiques cardiaques sont stimulés électriquement ont clairement démontré que la réponse du nœud sinusal (jonction vagale neuroeffectrice) est plus rapide (3-4 secondes) que la réponse à la stimulation sympathique (25-35 secondes). La «*réponse-off*» de la jonction vagale neuroeffectrice est aussi plus rapide que le sympathique. Ceci procure l'avantage physiologique d'ajuster la fréquence et le débit cardiaque en quelques secondes seulement (88, 100).

### **1.2.2.3 Influence de la respiration sur l'activité vagale cardiaque**

Plusieurs travaux révèlent que des mécanismes réflexes central et pulmonaire sont impliqués dans les arythmies et que le modèle efférent est largement vagal (33). Katona et ses collaborateurs (96) ont démontré que l'arythmie sinusale respiratoire (chez le chien respirant spontanément) est due à une cessation complète de l'activité vagale durant la phase inspiratoire de chacun des cycles respiratoires. Iriuchijima (211) et ses collaborateurs ont pour leur part observé que les fibres efférentes vagues cardiomotrices ne pouvaient être activées par «*input*» des barorécepteurs que lors de l'expiration. Plus tard, Eckberg et ses collaborateurs (46) ont démontré qu'un stimulus des barorécepteurs par une brève succion au niveau du cou augmentait l'intervalle des battements cardiaques de 30ms (minimum) durant l'inspiration et de 220ms (maximum) durant le début de l'expiration.

Le nœud sinusal cardiaque est sous contrôle sympathique et parasympathique. Un blocage muscarinique par atropine bloque le contrôle parasympathique (tonus vagal).

L'arythmie sinusale respiratoire (29) est un phénomène physiologique témoin d'un bon fonctionnement du SNA. Elle est définie par une augmentation de la fréquence cardiaque à l'inspiration et une diminution à l'expiration. Il existe à ce mécanisme essentiellement deux origines : centrale et mécanique.

L'explication centrale est une interaction directe entre les centres autonomes qui contrôlent le cœur et le centre respiratoire bulbaire : le noyau dorsal du vague.

L'explication mécanique est fortement liée à la modification de la pression veineuse de retour due à l'inspiration : l'abaissement de la coupole diaphragmatique induit un pompage de sang abdominal dans la cage thoracique, avec distension de mécanorécepteurs (barorécepteurs du circuit veineux) situés dans l'oreillette droite, qui transmettent par la voie du nerf vague un message aux centres autonomes, provoquant une inhibition parasympathique, ce qui revient à une stimulation sympathique immédiate (réflexe de Bainbridge). Il faut y ajouter une stimulation parallèle de mécanorécepteurs pulmonaires à l'inspiration qui produit les mêmes effets. (29).

Enfin, une explication mécanique locale directe, par étirement des fibres du nœud sinusal à l'inspiration (donc indépendamment du SNA) existe aussi, mais son importance est sans doute négligeable.

La notion de l'arythmie sinusale respiratoire comme étant un phénomène purement vagal est largement répandue et est supportée par nombre de publications (71, 95, 96, 103, 104). Chez l'homme des doses élevées d'atropine éliminent complètement l'arythmie sinusale respiratoire (62, 163). D'autres études remettent en question le fait que cette arythmie sinusale respiratoire soit modulée exclusivement par un mécanisme vagal (181). Ces auteurs suggèrent plutôt que l'activité sympathique s'oppose aux oscillations des intervalles R-R modulées par le parasympathique. Ainsi, l'activité sympathique rehausserait l'activité vagale (113), ou, au contraire, la stimulation cardiaque sympathique réduirait les périodes des oscillations cardiaques modulées par le parasympathique (78, 181).

#### **1.2.2.4 L'axe sympathosurrénalien**

Les médullosurrénales font partie du système sympathosurrénalien. Les médullosurrénales sont constituées de cellules chromaffines. Ces cellules sont caractérisées par la présence de vésicules à corps dense qui stockent les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine). Ces hormones sont libérées en réponse à des stimulations nerveuses par l'intermédiaire du nerf splanchnique (Figure 2).

Le degré d'activité du système sympathosurrénalien est évalué par la mesure des concentrations plasmatiques des catécholamines dans le sang de l'aorte. L'activation des médullosurrénales s'évalue facilement par la mesure des concentrations plasmatiques de l'adrénaline circulante. L'évaluation de l'activité du SNS au niveau des terminaisons nerveuses par la noradrénaline plasmatique est beaucoup plus difficile. En effet, cette noradrénaline circulante provient à la fois des fibres sympathiques et des médullosurrénales (108).

Ces catécholamines ont une demi-vie plasmatique de l'ordre d'une minute et elles influencent presque tous les tissus et toutes les fonctions de l'organisme. Elles ne constituent pas les seuls mécanismes régulateurs. Avec d'autres systèmes hormonaux et neurohormonaux, elles participent à la régulation d'une multitude de processus physiologiques.

#### **1.2.2.4.1 Métabolisme des catécholamines**

Les catécholamines sont des amines biogènes dérivées du noyau catéchol (phényle substitué par deux hydroxyles en ortho) : elles comprennent la dopamine (DA), la noradrénaline (NE, également appelée norépinéphrine) et l'adrénaline (E ou épinéphrine) :

- L'adrénaline est l'hormone sécrétée par la médullosurrénale.
- La noradrénaline est à la fois le neuromédiateur des neurones sympathiques et une hormone qui accompagne l'adrénaline dans la sécrétion médullosurrénalienne.
- La dopamine est le précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline.

C'est lors de la découverte de la dopa-décarboxylase que Blaschko (19) propose une séquence hypothétique résumant les différentes étapes de la biosynthèse des catécholamines. Cette séquence fut confirmée *in vitro* par Kopin (105).

Le précurseur des catécholamines est la L-tyrosine. La L-tyrosine est captée de façon active par les terminaisons nerveuses sympathiques et les cellules chromaffines de la médullosurrénale (52, 32, 108). (Fig.3)

La synthèse de la noradrénaline constitue l'étape finale de la biosynthèse au niveau des terminaisons nerveuses des fibres sympathiques. Par contre, dans les médullosurrénales, une partie de la noradrénaline synthétisée est transformée en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyl-transférase cytoplasmique (31). Cette réaction a lieu à l'extérieur des vésicules.

Trois sites principaux pour l'élimination de ces catécholamines sanguines : le foie, les reins et les poumons.

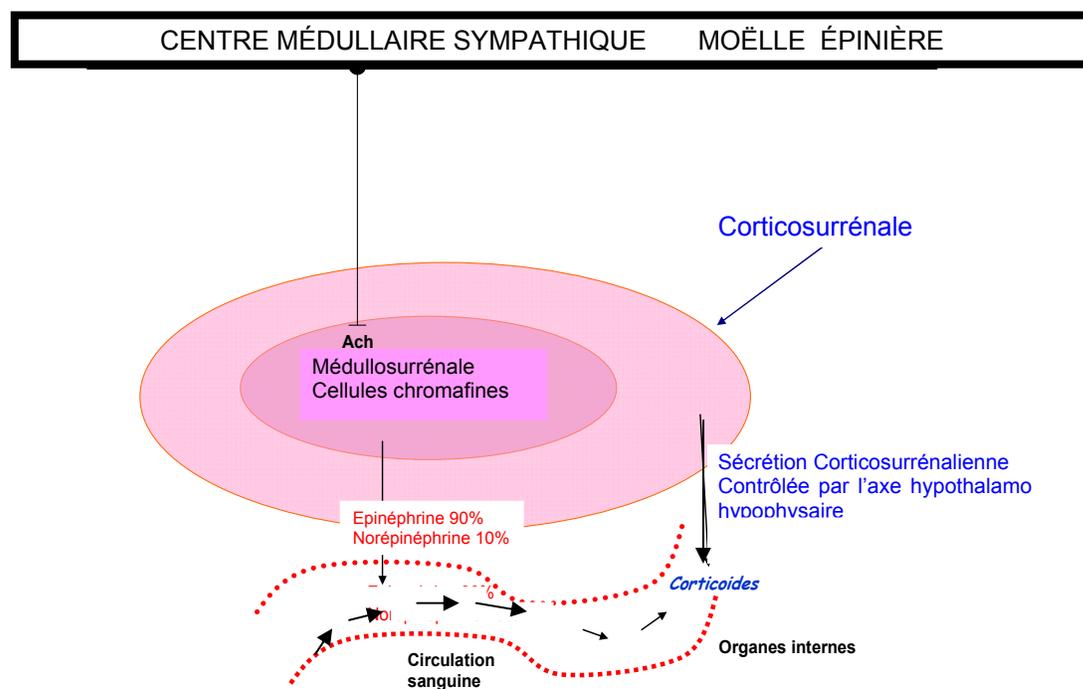
La noradrénaline exerce son action en se fixant sur deux types de récepteurs : alpha et bêta adrénergiques. Son action s'effectue en :

- augmentant la force de contraction sur le cœur
- facilitant la transmission post synaptique
- entraînant la vasoconstriction artérielle (fermeture du calibre des artères)
- augmentant la pression artérielle (action supérieure à celle de l'adrénaline).

Sa concentration dans le sang est de 5 µg par litre et son élimination urinaire est normalement inférieure à 100 µg par 24 heures.

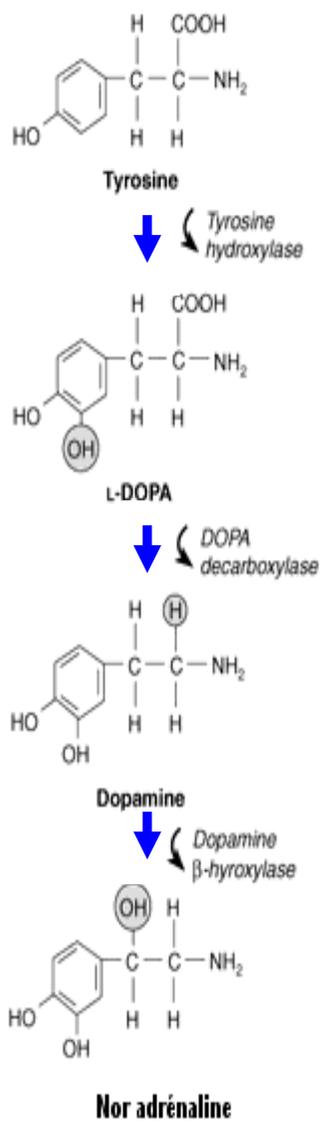
**Figure 2 : Schématisation de la libération des catécholamines en réponse à des stimulations nerveuses par l'intermédiaire du nerf splanchnique**

*Les médullosurrénales sont constituées de cellules chromaffines. Ces cellules sont caractérisées par la présence de vésicules à corps dense qui stockent les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine). Adapté de Physiologie médicale de William Ganong, Michel Jobin – 2005.*



### Figure 3 : La biosynthèse des catécholamines

Les catécholamines sont des amines biogènes dérivées du noyau catéchol. Elles comprennent la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline.



#### 1.2.2.4.2 L'adrénaline

L'adrénaline est une hormone (appelée également épinéphrine) produite par les glandes surrénales (partie centrale). Elle a un rôle de premier plan dans le fonctionnement du système nerveux sympathique. Cette hormone joue également le rôle de neurotransmetteur en permettant le passage de l'influx nerveux entre deux neurones. La quantité d'adrénaline dans le sang est de 0,5 à un  $\mu\text{g}$ . Son élimination urinaire est normalement inférieure à 20  $\mu\text{g}$  par 24 heures.

Cette hormone est libérée dans le sang en réponse à une agression, un danger, un stress ou une émotion. C'est la partie sympathique du système nerveux autonome qui ordonne la libération d'adrénaline. Elle va alors stimuler :

- la force et l'amplitude des battements cardiaques
- la pression artérielle
- la contraction des vaisseaux, et une dilatation des artères coronaires
- l'augmentation de la glycémie
- la mydriase (dilatation de la pupille)
- la vasoconstriction
- la respiration en dilatant les bronches
- les réserves des cellules contenant du sucre.

L'action de l'adrénaline sur l'organisme, en particulier sur les cellules, se fait par l'intermédiaire de récepteurs disposés à la surface de ces cellules. Il existe deux types de récepteurs à l'adrénaline : ce sont les récepteurs alpha-adrénergique et bêta-adrénergique.

La stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques déclenche une vasoconstriction, un relâchement intestinal et l'ouverture des pupilles. La stimulation des récepteurs alpha 2 empêche la destruction des cellules graisseuses, entraîne la sécrétion d'insuline et augmente l'agrégation plaquettaire. La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques déclenche une augmentation de la fréquence et des contractions cardiaques, une ouverture des vaisseaux, une augmentation du calibre des bronches et la destruction de la graisse.

#### 1.2.2.4.3 La dopamine

C'est un neurotransmetteur jouant dans le cerveau un rôle sur le contrôle des mouvements. Sa fabrication est assurée par une variété de neurones appelés dopaminergiques, que l'on retrouve dans :

- l'hypothalamus qui est la zone centrale du cerveau et qui joue un rôle de régulateur des fonctions de l'organisme (faim, chaud-froid, activité sexuelle etc.). Le locus niger (zone du pédoncule cérébral située dans le mésencéphale ou cerveau moyen), situé entre le cerveau et la moelle épinière. Cette zone intervient dans la régulation des mouvements automatiques ;
- les corps striés (amas de substance grise noyés dans la substance blanche) situés à la partie inférieure des deux hémisphères cérébraux.

Entre ces différentes zones existent des liens appelés les voies nigrostriées. Les maladies liées à l'absence ou au déficit en dopamine dans ces voies nigrostriées sont :

- la maladie de Parkinson et les affections neurologiques s'accompagnant de tremblements, de diminution des mouvements, d'hypertonie (rigidité dans les mouvements qui apparaissent saccadés) et de tremblements lents et réguliers, affectant surtout les mains et les pieds.

#### 1.2.2.4.4 Modulation présynaptique de la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques

Après libération dans l'espace synaptique, la noradrénaline stimule les récepteurs postsynaptiques alpha et bêta, diffuse dans les espaces extrasynaptiques et y subit une dégradation, mais elle est également en grande partie recaptée activement par les terminaisons présynaptiques pour y être soit dégradée par la mono-amine oxydase soit restockée dans une large proportion. La noradrénaline module elle-même sa libération par les terminaisons noradrénergiques en stimulant des récepteurs localisés sur la membrane neuronale présynaptique (auto-récepteurs) (204) : les récepteurs  $\beta_2$  vont stimuler la libération, d'autres récepteurs au contraire vont l'inhiber.

**Liste et fonction des Récepteurs présynaptiques des terminaisons  
sympathiques :**

<b>Récepteurs présynaptiques qui augmentent la libération de Noradrénaline</b>	<b>Récepteurs présynaptiques qui inhibent la libération de Noradrénaline</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Récepteurs AT1 de l'angiotensine II</li> <li>▪ Récepteurs <math>\beta</math>2 adrénergiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Récepteurs M2 (muscarinique)</li> <li>▪ Récepteurs A2 (adénosine)</li> <li>▪ Récepteurs alpha-2 adrénergiques</li> <li>▪ Récepteurs Y1 du neuropeptide Y</li> <li>▪ Récepteurs des prostaglandines E 2</li> <li>▪ Récepteurs du GABA-A</li> </ul>

### **Le NPY**

Au niveau des neurones sympathiques, le NPY régule négativement la libération de noradrénaline et d'ATP, mais aussi sa propre libération par l'intermédiaire du récepteur Y1 (121). Pour entraîner une modification significative de la concentration circulante du NPY la stimulation du système nerveux sympathique, doit être importante. Les conditions physiologiques de base ou de moyenne intensité sympathique ne provoqueraient pas la libération de NPY (160). Cette particularité justifie l'utilisation du NPY pour mettre en évidence de fortes activations du système nerveux sympathique.

Au départ, le NPY a surtout été connu comme étant un vasoconstricteur et un neuromodulateur. Libéré lors de stress (195, 196), d'exercice (122), d'ischémie myocardique (63), le NPY est impliqué dans les maladies cardiovasculaires et l'hypertension (195). Plus récemment, le NPY a été impliqué dans l'obésité et le diabète, car il stimule la prise alimentaire (66). L'effet le plus notable du NPY est aujourd'hui la stimulation de l'appétit par effet hypothalamique. Il diminue également la thermogenèse des adipocytes et favorise donc l'obésité.

### **1.2.2.5 Les récepteurs adrénérgiques**

On en a identifié à ce jour six types :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  et  $\beta_4$  qui possèdent une structure et une séquence d'acides aminés semblables. Cependant, leurs affinités pour des ligands, leurs localisations anatomiques et leurs voies de signalisation varient (21).

Ainsi, les récepteurs  $\alpha$  sont beaucoup plus sensibles à l'action de la noradrénaline qu'à celle d'un agoniste adrénérgique tel que l'isoprotérénol (noradrénaline > adrénaline > isoprotérénol). Les récepteurs  $\beta$  sont beaucoup plus sensibles à l'action de l'isoprotérénol qu'à celle de la noradrénaline (isoprotérénol > noradrénaline > adrénaline) (21).

Ce sont des récepteurs situés à la surface de la cellule qui possèdent sept domaines transmembranaires. Ils font également partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

#### **Les récepteurs adrénérgiques de type $\alpha_1$**

Ils jouent un rôle dans la neurotransmission, dans le contrôle du tonus vasculaire et cardiaque et de l'activité des muscles lisses. Ils sont principalement situés dans certaines synapses et au niveau des muscles lisses des vaisseaux sanguins desservant la peau, les muqueuses, les organes abdominaux, les reins et les glandes salivaires. Ils sont présents dans presque tous les organes cibles du SNS.

#### **Les récepteurs adrénérgiques de type $\alpha_2$**

Ils jouent également un rôle dans la contraction des muscles lisses et la modulation des signaux présynaptiques dans les synapses adrénérgiques. Ils sont principalement situés dans les membranes des terminaisons axonales adrénérgiques et les membranes plasmiques des plaquettes sanguines. La stimulation des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénérgiques situés sur les membranes présynaptiques et postsynaptiques produit une inhibition de l'adénylate-cyclase responsable de la formation de l'AMPc intracellulaire (162). L'activation des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques diminue le phénomène d'exocytose en inhibant la formation

d'AMPC diminuant ainsi la quantité d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  disponibles pour le couplage excitation-sécrétion nécessaire à l'exocytose (123, 162).

### **Les récepteurs adrénergiques $\beta 1$ et $\beta 2$**

Les  $\beta 1$  sont principalement situés au niveau du cœur et du tissu adipeux, les  $\beta 2$  se retrouvent principalement au niveau des reins, des poumons et de la plupart des autres organes cibles du SNS. Les  $\beta 2$  sont particulièrement abondants sur les vaisseaux sanguins desservant les muscles squelettiques et le cœur (42).

La stimulation des récepteurs adrénergiques  $\beta$  déclenche une cascade (42) de réactions débutant avec l'activation de l'adénylate cyclase liée à la membrane cellulaire. L'activation de l'adénylate-cyclase catalyse la transformation de l'ATP en AMPC, avec comme conséquence une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPC. Celle-ci active une protéine kinase A en se liant à la sous-unité régulatrice de l'enzyme, libérant ainsi la sous-unité catalytique, laquelle peut alors phosphoryler des protéines spécifiques. Des études récentes confèrent aux récepteurs  $\beta 2$  adrénergiques un mode d'activation qui leur donne un rôle particulier dans la contractilité du muscle cardiaque (189).

Une activation prolongée de ces récepteurs amène un phénomène de désensibilisation, c'est-à-dire une perte dans la capacité d'activation des récepteurs (76). Cette perte d'activité mène à une diminution de la force de contraction du cœur et de la pression artérielle. En réaction à cette baisse de pression, la production de catécholamines accentue la désensibilisation des récepteurs adrénergiques. Ce cercle vicieux entre deux mécanismes de régulation est susceptible d'entraîner des dommages cardiaques importants dont l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaque. Les bêtabloquants servent à empêcher cette désensibilisation en bloquant partiellement l'activité des récepteurs  $\beta$  tout en conservant un certain degré de stimulation afin de maintenir en partie la force de contraction (112).

La stimulation des  $\beta 1$  entraîne l'accroissement de la fréquence et de la force cardiaques (effets isotropes) et le déclenchement de la lipolyse.

La stimulation des récepteurs  $\beta_1$  adrénergique déclenche la sécrétion de la rénine et des effets inhibiteurs sur la dilatation des vaisseaux sanguins et des bronchioles et sur le relâchement des muscles lisses de la paroi du tube digestif et de certains éléments du système urinaire.

Au niveau du cœur, et plus particulièrement dans les oreillettes et les ventricules, les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sont moins abondants que les récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques et ils existent dans un ratio approximatif de 2 : 1 (42). Cette grande proportion des récepteurs  $\beta^1$  adrénergiques est dans le « pacemaker » du myocarde au niveau du nœud sinusal et dans les régions conductrices où leur nombre important agit dans le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque (42). D'autre part, les récepteurs  $\beta_2$  diffèrent des  $\beta_1$  au niveau du cœur. On a, en effet, observé qu'une stimulation des  $\beta_2$  est beaucoup moins nocive pour le cœur que les  $\beta_1$ . Une activation prolongée du récepteur  $\beta_2$  peut activer une autre protéine G ( $G_i$ ) qui inhibe la production de l'adénylate cyclase (189). L'activation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques conduit à une phosphorylation des membranes protéiques modulée par l'AMPc qui aboutit à une accélération de la dépolarisation diastolique (40).

L'activité des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  dans les cellules du muscle cardiaque est un peu différente. L'accumulation d'AMPc dans le cytoplasme des cellules active une kinase qui phosphoryle la "*myosine light Chain kinase*" (MLC) et diminue son activité. La MLC phosphoryle à son tour la myosine et lui permet de lier des filaments d'actine, donnant ainsi la force au muscle. Une diminution de l'activité de la MLC dans le muscle cardiaque peut entraîner aussi bien une contraction qu'une relaxation de la tension musculaire (138).

### **Utilisation du modèle des récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques lymphocytaires circulants pour étudier le comportement des récepteurs $\beta_2$ adrénergiques de la paroi vasculaire**

En 1982, Doyle et ses collaborateurs (41) rapportaient que la densité des récepteurs  $\beta_2$ -lymphocytaires ne diminuait pas en cas d'hypertension artérielle. Il a plus récemment été rapporté que chez les sujets hypertendus, une augmentation de l'activité de la GRK (G-Protéine-Couple Réceptor Kinase) lymphocytaire et de l'expression du GRK-2 se faisaient parallèlement à la réduction de l'activité  $\beta$ -adrénergique lymphocytaire modulée par l'adénine cyclase (68, 69).

En 2000, Gros et ses collaborateurs (70) démontraient que l'activation de l'adényl cyclase stimulée par les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques lymphocytaires diminuait chez les SHR et ceci en parallèle avec une augmentation de l'expression des GRK-2 lymphocytaires. Ceci est comparable aux observations faites sur des lymphocytes d'humains hypertendus.

Fedman et Gros (58) spéculent même sur le fait que l'augmentation de l'expression des GRK-2 lymphocytaires chez des sujets humains hypertendus n'est pas limitée aux lymphocytes mais serait plutôt généralisée aux muscles lisses vasculaires. Dans ce cas, il faudrait en tenir compte dans la réponse obtenue avec les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques vasculaires dans les modèles d'hypertension chez l'homme (68) et chez le rat (29).

Gros et ses collaborateurs (70) démontrent que l'activation de l'adényl cyclase modulée par les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques lymphocytaires des SHR est altérée de façon comparable à ce qui avait été préalablement rapporté au sujet des cellules des muscles lisses vasculaires (58) et similaire aussi à l'étendue des altérations observées chez les lymphocytes des humains hypertendus (68, 76). Toutes ces observations réitèrent l'utilité des lymphocytes en tant que modèle pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans l'hypertension.

### **Les récepteurs adrénergiques $\beta_3$ et $\beta_4$**

Ce sont des protéines de 402 acides aminés codées par le chromosome 8 (50). Ils se retrouvent au niveau des adipocytes et sont impliqués dans le métabolisme des graisses. Ils sont également présents au niveau du cœur, mais leur rôle est peu connu. Ils sont retrouvés principalement dans le lit vasculaire coronarien (176). Cependant, si l'activation des récepteurs  $\beta_3$  du cœur permet d'exercer un effet inotropique positif sur une oreillette isolée (51), sa contribution actuelle sur la fonction contractile du cœur n'a pas encore été précisée.

Ce type  $\beta_4$  de récepteur modulerait les effets cardiostimulants des agonistes partiels non conventionnels. Il a été rapporté que ces récepteurs  $\beta_4$  moduleraient les augmentations de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les myocytes ventriculaires et induiraient des arythmies probablement via un mécanisme différent de celui des  $\beta_1$  (98, 120). Ces récepteurs adrénergiques  $\beta_4$  sont couplés positivement à une cascade AMPc dépendante et peuvent être désensibilisés (98).

#### **1.2.2.6 Les récepteurs cholinergiques**

Ils sont soit nicotiques, soit muscariniques. Les récepteurs nicotiques se retrouvent sur les plaques motrices terminales des cellules des muscles squelettiques, sur tous les ganglions sympathiques et parasympathiques et sur les cellules chromaffines productrices d'hormones de la médullosurrénale. Les récepteurs muscariniques se retrouvent sur toutes les cellules effectrices stimulées par les fibres nerveuses cholinergiques postganglionnaires, c'est-à-dire sur tous les organes cibles du SNP et sur quelques cibles du SNS. L'effet de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques est inhibiteur ou excitateur selon l'organe cible.

### **1.3 Dysfonctionnement du SNA**

Comme le SNA participe à presque toutes les fonctions importantes, ses anomalies ont des effets étendus. Ses perturbations peuvent entraver la circulation sanguine et l'élimination des déchets. La plupart des troubles du SNA sont liés à un

excès ou une insuffisance de la régulation des muscles lisses ; les plus graves touchent les vaisseaux sanguins.

### **1.3.1 L'hypertension artérielle**

Quatre séries d'évidence appuient l'existence d'une hyperactivité du système nerveux autonome sympathique (SNS) dans l'hypertension artérielle essentielle : des paramètres hémodynamiques, des taux de catécholamines circulantes, la réactivité aux catécholamines circulantes et la réponse hypotensive aux médicaments anti-adrénergiques.

#### **1.3.1.1 Le modèle hémodynamique**

Un modèle hémodynamique particulier, compatible avec une hyperactivité du SNS, existe chez des sujets jeunes avec une hypertension labile ou modérée. Plusieurs observations montrent que ces patients sont caractérisés par un débit et une fréquence cardiaques élevés au repos (137). Simultanément, la résistance périphérique demeure normale de façon inappropriée et la mesure des intervalles systoliques révèle la présence d'une augmentation de l'inotropisme cardiaque (84).

Ces observations suggèrent donc une hyperactivité du SNS associée à une diminution du tonus parasympathique inhibiteur (90, 91). Tout se déroule comme si au début de l'hypertension artérielle, un état hyper adrénergique prédominant existe (186).

D'autres observations hémodynamiques compatibles avec une hyperactivité sympathique dans l'hypertension artérielle labile ont été faites en relation avec le volume plasmatique et la capacitance veineuse. Le volume plasmatique est généralement diminué chez des hypertendus labiles, ce qui pourrait être dû à une augmentation du tonus des vaisseaux capillaires, secondaire à la stimulation sympathique (90, 91).

### 1.3.1.2 Augmentation du taux des catécholamines circulantes

Les travaux réalisés par de Champlain et ses collaborateurs (37) ont démontré l'existence d'un sous-groupe important de patients caractérisé par la présence de concentrations élevées de catécholamines circulantes au repos chez des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle. Ceci suggère une augmentation du tonus sympathique basal dans une proportion importante de patients hypertendus.

Sur cette base, de Champlain et ses collaborateurs (37) ont classé les patients hypertendus en deux sous-groupes : le sous-groupe hyperadrénergique caractérisé par des catécholamines plasmatiques élevées au repos dans des conditions standardisées en position couchée et le sous-groupe normo-adrénergique caractérisé par des catécholamines plasmatiques normales au repos. Le premier sous-groupe présente une élévation accrue de la Noradrénaline plasmatique lors d'un changement postural. Il y aurait donc hyperréactivité sympathique en plus du tonus sympathique augmenté (35). Ces patients auraient aussi des fonctions cardiovasculaires hypercinétiques.

Par ailleurs, il a été observé que ces patients hyperadrénergiques avaient une forte réponse hypotensive lors du traitement avec  $\beta$ -bloquants (140).

Les études publiées par Izzo et ses collaborateurs (87) ont permis de démontrer l'existence de corrélations directes entre la Noradrénaline plasmatique et la résistance périphérique, ainsi qu'avec la pression artérielle moyenne d'une part et d'une corrélation inverse entre la Noradrénaline circulante et le débit cardiaque d'autre part. Ces corrélations indépendantes de l'âge suggèrent fortement l'importance du rôle dynamique du SNS dans la régulation cardiovasculaire chez les patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle.

De nombreuses études démontrent donc l'existence d'une hyperactivité du SNS, basée sur la mesure des catécholamines plasmatiques, chez certains sujets hypertendus. Ceci appuie l'hypothèse d'un mécanisme neurogène dans l'hypertension essentielle.

### **1.3.1.3 Réactivité vasculaire accrue aux catécholamines circulantes**

De nombreux travaux, dont ceux de Tuck (184) et Aoki et ses collaborateurs (7) démontrent clairement la présence d'une hyperréactivité vasculaire chez les sujets hypertendus. Une altération vasculaire accrue pourrait être secondaire à une altération dans la sensibilité des récepteurs adrénergiques du SNS ou bien pourrait être due à des altérations de la paroi vasculaire.

La réactivité vasculaire est influencée par plusieurs facteurs dont l'activité du SNS qui joue un rôle capital. Une hyperréactivité du SNS pourrait exister même si les concentrations en catécholamines plasmatiques sont normales, puisqu'une hypersensibilité des récepteurs adrénergiques peut assurer une réactivité vasculaire accrue en présence d'une concentration normale de catécholamines au niveau des sites récepteurs (186).

### **1.3.1.4 Mécanismes du rôle du SNA dans l'HTA**

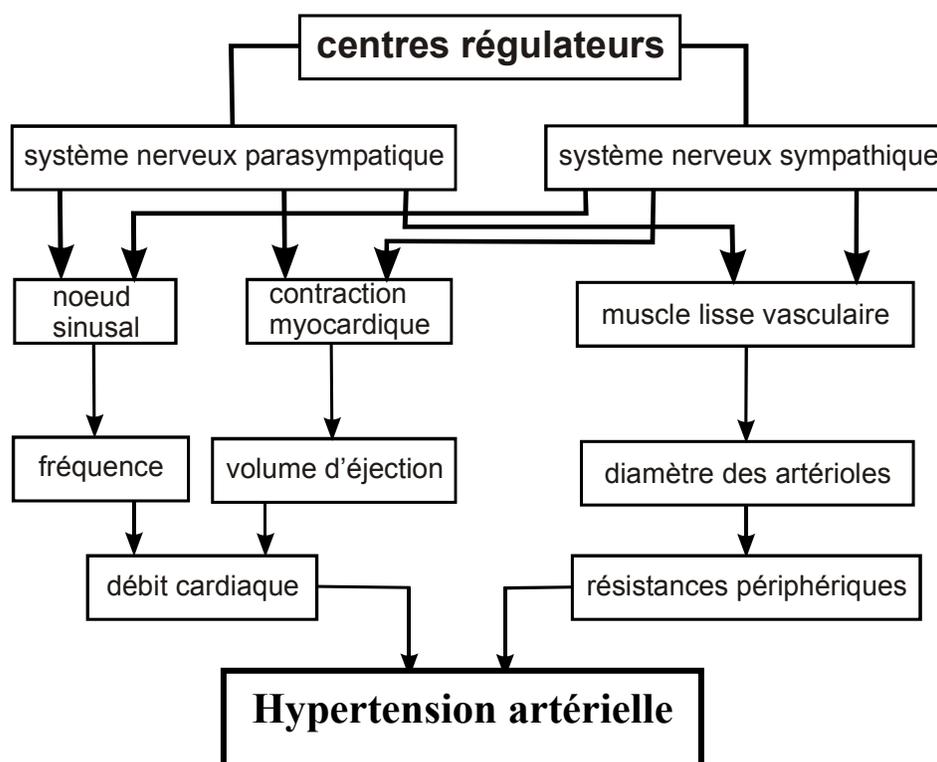
#### **1.3.1.4.1 Le SNS initiateur de l'hypertension**

Le point de vue prévalant actuellement est que le SNS initie l'hypertension, mais joue un rôle relativement secondaire dans le maintien de l'hypertension chronique (86). De ce point de vue, l'hypertension débute à cause de fréquences cardiaques élevées initiées par l'hyperactivité des nerfs cardiaques sympathiques. Cette phase hyper-dynamique donne lieu à une phase d'adaptation vasculaire à long terme et conduit donc à une augmentation de la résistance systémique vasculaire (86). Durant cette phase chronique, les changements structuraux comme l'hypertrophie vasculaire vont permettre le maintien de cette haute résistance vasculaire. Avec l'âge, les fonctions cardiaques déclinent et les changements vasculaires continuent à progresser, conduisant à davantage de vasoconstriction (86). Il est à noter que ce modèle (dit *sympathetic-hemodynamic model*) (188) a été développé surtout à partir d'études faites sur des animaux et que peu d'études faites sur l'humain le confirment. Julius et ses collaborateurs (91) ont défini un groupe de jeunes hypertendus ayant des fréquences cardiaques élevées, mais dont la pression artérielle est normalisée par les  $\beta$ -bloquants. Malgré cela, la majorité de ces hypertendus développent une haute pression artérielle plus tard, généralement après

60 ans. Il n'y a cependant pas d'évidence quant à une relation entre la phase de fréquence cardiaque élevée et l'hypertension artérielle développée tardivement et qui ne répond plus aussi bien aux traitements aux  $\beta$ -bloquants.

#### Figure 4 : Le SNS initiateur de l'hypertension artérielle

*Dans ce modèle, l'hypertension débute à cause de fréquences cardiaques élevées initiées par l'hyperactivité des nerfs cardiaques sympathiques (86,87).*

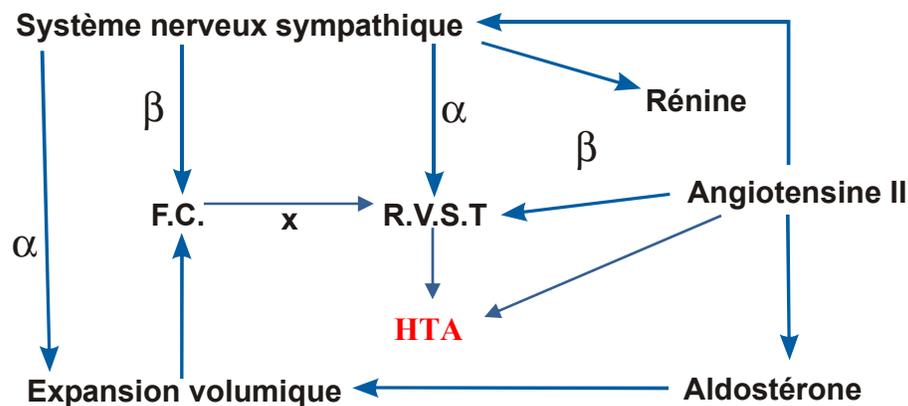


#### 1.3.1.4.2 Le SNS facilitateur de l'hypertension (modèle alterné)

Le SNS contribuerait directement au maintien de l'hypertension. En effet, le SNS serait capable de maintenir un équilibre dynamique de fréquences cardiaques élevées et de résistances vasculaires systémiques tout aussi élevées. Le SNS est le seul système physiologique capable de contrôler à la fois à court terme et à long terme les changements de la fréquence cardiaque et de pression artérielle. Il est donc le passage obligé à l'installation de l'hypertension artérielle (86, 10). Cette position centrale du SNS est résumée aux figures 4 et 5.

**Figure 5 : Le SNS facilitateur de l'hypertension (modèle alterné)**

*Le SNS serait capable de maintenir un équilibre dynamique de fréquences cardiaques élevées et de résistances vasculaires systémiques tout aussi élevées (86).*



*F.C. : Fréquence cardiaque, RVST : Résistance vasculaire systémique totale  
HTA : Hypertension artérielle.*

#### 1.3.1.4.3 L'hyperactivité du SNS

Historiquement, la première évidence d'une hyperactivité du SNS en relation avec l'hypertension a été faite chez des recrues militaires. En effet, toutes celles qui ont développé de l'hypertension avaient initialement une haute fréquence cardiaque (114). Plus tard, d'autres chercheurs (175, 142) en sont arrivés à la conclusion suivante : puisque des valeurs élevées de débit cardiaque chez des sujets hypertendus n'ont pas pu être normalisées par un  $\beta$ -blocage sans atropine, ce débit cardiaque élevé serait dû à la combinaison d'une hyperactivité sympathique avec un dysfonctionnement parasympathique. Sur des modèles SHR, la sympathectomie a empêché le développement de l'hypertension (111).

Dans le cas de l'hypertension essentielle, l'existence de l'hyperactivité du SNS est mise en évidence par l'élévation de la concentration de noradrénaline (NE) plasmatique, l'augmentation du « spillover » total de NE (détecté par des radiotraceurs) et l'augmentation du trafic nerveux sympathique (démonstré par enregistrements des influx nerveux sur les fibres sympathiques de la jambe) (86).

Dans des études utilisant des vasodilatateurs comme les  $\alpha$ -bloquants ou les activateurs de canaux K pour normaliser une hypertension chronique, il a été démontré que les concentrations de NE étaient doublées.

De Champlain (36) précise que l'activation sympathique chronique est associée à des altérations majeures de la balance entre les récepteurs adrénergiques postsynaptiques dans les tissus cardiovasculaires. Une atténuation des fonctions  $\beta$ -adrénergiques et une potentialisation des fonctions  $\alpha$ 1-adrénergiques ont été démontrées dans les tissus cardiovasculaires humains, suggérant le développement d'une dominance  $\alpha$ 1-postsynaptique durant le développement et l'évolution de l'hypertension (36).

L'hyperactivité du SNS est évaluée par dosages des catécholamines circulantes (59) et par études cinétiques des catécholamines circulantes (47, 53). En effet, plusieurs évidences démontrent que la mesure des concentrations plasmatiques de noradrénaline dans le sang de l'aorte est un outil utile et valable pour évaluer le niveau d'activité des fibres sympathiques périphériques dans des conditions physiologiques normales chez l'homme (61, 59).

Goldstein (67) a passé en revue 78 études publiées avant 1982. Il en a conclu que la majorité de ces études démontraient que les hypertendus avaient des valeurs élevées de noradrénaline plasmatique. Plus récemment, Masuo et ses collaborateurs (134, 135), dans une étude menée au Japon pendant une dizaine d'années, ont conclu que les quantités de noradrénaline plasmatique mesurées au départ chez des sujets normotendus étaient toujours plus élevées chez ceux qui ont par la suite développé de l'hypertension. Dans l'étude de Tecumseh (214), 37 % des hypertendus se sont avérés avoir des quantités de noradrénaline plasmatique élevées avec une fréquence cardiaque accrue. Ce patron ou « pattern » a persisté de l'âge de 5 à 23 ans et a été associé à une histoire parentale d'hypertension. Il a été soutenu par ailleurs par d'autres chercheurs l'hypothèse que l'augmentation des catécholamines plasmatiques relative à une hyperactivité sympathique est liée au début de l'hypertension artérielle essentielle (79).

Cependant, Il a été également observé que les changements dans l'activité des fibres sympathiques pouvant produire une réponse physiologique détectable ne corresponde pas aux concentrations plasmatiques de l'adrénaline circulante (61, 131) qui elle, est sécrétée par la médullosurrénale mais qui, a un rôle sur les récepteurs alpha adrénergiques. De plus, la majeure partie de la noradrénaline est recaptée par la terminaison nerveuse et une proportion plus faible est métabolisée localement. C'est seulement 10 à 15 % de la noradrénaline libérée par la terminaison nerveuse qui diffuse à l'extérieur de l'espace synaptique et passe dans la circulation sanguine (186). La mesure des catécholamines plasmatiques circulantes reste néanmoins un témoin du degré d'activité du système nerveux autonome sympathique au niveau des terminaisons nerveuses (21).

Afin d'améliorer la faible sensibilité de la noradrénaline plasmatique, et donc, pouvoir détecter de petits changements d'activité de SNS, Esler et collègues ont introduit des techniques en radioactivité permettant de mesurer le « spillover » de noradrénaline (47, 53, 54). Cette augmentation du spillover de noradrénaline lors d'hypertension essentielle a été signalée dans plusieurs études. Les modifications ultérieures de la technique ont montré une augmentation du « spillover » organe-spécifique de la noradrénaline du cœur, du rein et du cerveau des sujets hypertendus (54, 55). Cependant, malgré la logique de cette approche cinétique, il y a quelques discordances avec des données dérivées des enregistrements directs des nerfs sympathiques de muscle. Par exemple, ces techniques cinétiques n'indiquent pas l'augmentation de l'activité musculaire sympathique que l'on retrouve en cas d'hypertension. Or, cette réalité a été démontrée par les enregistrements des teneurs en noradrénaline plasmatique et aussi par l'enregistrement des nerfs sympathiques des muscles squelettiques (60).

Chez les individus obèses, des auteurs ont présenté un « spillover » augmenté de la noradrénaline rénale qui pourrait être à l'origine de l'apparition d'une hypertension artérielle dans ce groupe et une activité sympathique cardiaque modérée cardioprotectrice (185, 73).

### **1.3.1.5 Synergie entre SNA et SRA**

La synergie entre le SNA et le SRA influe sur la régulation de la pression artérielle et pourrait engendrer son augmentation. En effet, l'angiotensine II a la propriété de moduler la sensibilité des mécanismes baroréflexes, d'augmenter la décharge sympathique du SNC (107) et de faciliter la neurotransmission au niveau de la terminaison nerveuse, des ganglions sympathiques et de la médullosurrénale. En périphérie, la facilitation sympathique peut résulter soit d'une diminution de la recapture présynaptique, soit d'une augmentation de la biosynthèse des catécholamines, soit de la facilitation de la libération de catécholamines (83) par l'activation des récepteurs présynaptiques AT1 (165) ou soit d'une augmentation de la sensibilité des effecteurs postsynaptiques. Certains arguments physiologiques et certaines données expérimentales (171) suggèrent que dans l'insuffisance cardiaque, les bêta bloqueurs puissent diminuer l'activité du système rénine angiotensine et réciproquement, les inhibiteurs d'enzyme et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine puissent diminuer l'activité du SNS. La thérapie combinée peut mener à un cycle interactif dans lequel diminuer les effets nuisibles de chaque système individuel est combiné avec l'activité réduite de l'autre, illustrant ainsi la grande synergie entre le SNA et le SRA.

### **1.3.1.6 HTA et hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)**

L'hypertrophie ventriculaire gauche est depuis longtemps considérée comme une complication de l'hypertension. Tout d'abord évaluée anatomiquement, puis radiologiquement, elle est maintenant établie par le tracé de l'ECG. Celui-ci permet de définir un facteur de risque indépendant, ou un marqueur de risque additionnel chez l'hypertendu (93). Le risque est considérablement plus élevé lorsqu'il y a dépression du segment ST et inversion de l'onde T, que lorsqu'il y a une simple augmentation d'amplitude des ondes R et S. Globalement, l'hypertrophie ventriculaire gauche est un prédicteur plus puissant d'épisodes cardio-vasculaires indésirables que les autres facteurs de risque traditionnels (93).

L'échocardiogramme permet une évaluation spécifique et sensible de l'hypertrophie ventriculaire gauche. La masse ventriculaire gauche (souvent

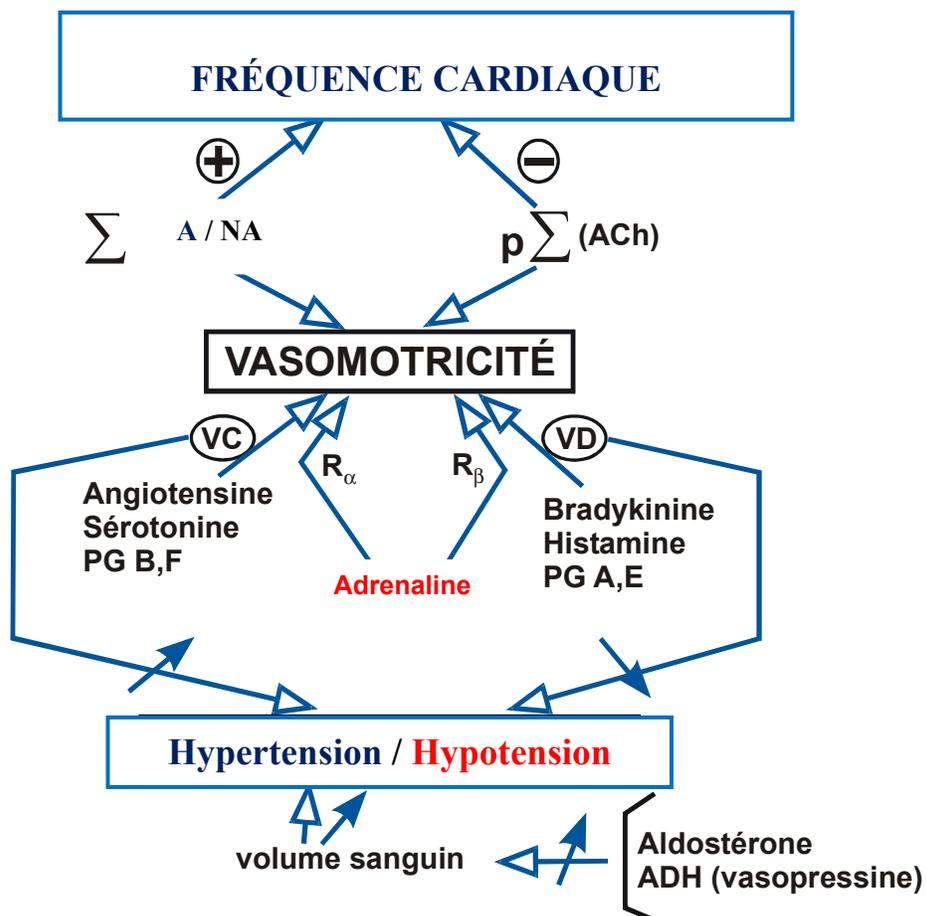
rapportée à la surface corporelle) peut être calculée d'après l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure. Il est alors possible de mesurer le diamètre du ventricule gauche en fin de diastole ainsi que diverses autres modifications géométriques. Les données indiquent que le risque d'accident cardio-vasculaire augmente progressivement avec l'hypertrophie. On ignore encore si le risque est associé à l'augmentation de la masse myocardique, à une augmentation de la teneur en collagène du myocarde (fibrose) liée à l'hypertrophie, ou à des altérations de la circulation coronaire qui lui sont également liées (93).

### **1.3.1.7 Traitements de l'HTA**

La pression artérielle est en relation avec la fréquence cardiaque par l'intermédiaire de la vasomotricité régie par les différentes catécholamines et leurs récepteurs. Les traitements pharmacologiques et leurs combinaisons vont agir aux différents sites (Figure 6). On distingue : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEI), les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARB), les bloqueurs de canaux calciques (CCB), les diurétiques, les  $\beta$ -bloquants et les  $\alpha$ -bloquants (198). Les différentes interactions (198) sont résumées à la figure 7.

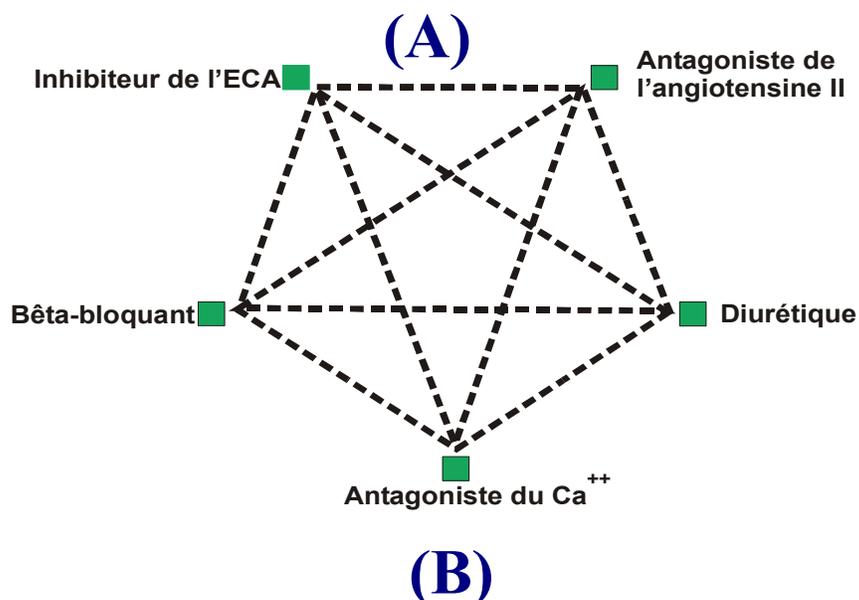
### Figure 6 : Relation entre la pression artérielle et la fréquence cardiaque

Par l'intermédiaire de la vasomotricité régie par les différentes catécholamines et leurs récepteurs, il existe une cible qui représente différentes thérapies anti-hypertensives (224).



(A : Adrénaline ; NA: Noradrénaline ; Ach : Acétylcholine ; ADH : Hormone anti diurétique ; PG : Prostaglandine ; R : Récepteur ; VC : Vasoconstriction ; VD : Vasodilatation)

**Figure 7 : Combinaisons (A) et présentation des différentes classes de médicaments traitant l'hypertension artérielle (B) (198, 217).**



**Classe d'antihypertenseurs**

**Noms commerciaux**

Les diurétiques	Les diurétiques augmentant la perte de potassium (thiazides et apparentés, les diurétiques de l'anse) les diurétiques d'épargne potassique, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les associations d'un diurétique d'épargne potassique à un diurétique augmentant la perte de potassium...
Les $\beta$ -bloquants	L'acébutolol, l'aténolol, le bétaxolol, le nébivolol
Les bloqueurs de canaux calciques	L'Amlodipine (dihydropyridines), le Vérapamil, le Diltiazem.
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Cilazapril, Trandolapil, Ramipril, Lisinopril
Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan, Valsartan
Les inhibiteurs de la rénine	Rasilez
Les vasodilatateurs	Ebrantil
Les $\alpha$ -bloquants	Prazosine, phentolamine
Les antihypertenseurs centraux	Clonidine, Moxonidine, Methyldopa

### 1.3.1.7.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion (EC) de l'angiotensine transforme, dans les poumons, l'angiotensine I en angiotensine II qui est un vasoconstricteur puissant. De plus, elle possède la capacité de rendre inactive la bradykinine qui est un vasodilatateur (190). L'enzyme de conversion fait partie du groupe de substances constituant le système rénine-angiotensine. Ce système permet de maintenir la pression artérielle quand elle a tendance à s'abaisser. Les inhibiteurs de cette enzyme empêchent donc la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine. De ce fait, l'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine entraîne un abaissement de la pression artérielle (147). En effet, ils inhibent l'enzyme qui, par son action vasoconstrictrice, entraîne l'augmentation de la tension artérielle (Figure 8). L'Angiotensine II peut être responsable sur certains organes (le jéjunum) de l'inhibition de l'absorption hydro-sodique par l'intermédiaire des récepteurs AT1 et AT2 (89).

L'EC de l'angiotensine est impliquée dans le SRA où elle convertit l'angiotensine I en angiotensine II. Elle hydrolyse aussi d'autres peptides comme la bradykinine, la substance P, les enképhalines et l'hormone lutéinisante (150).

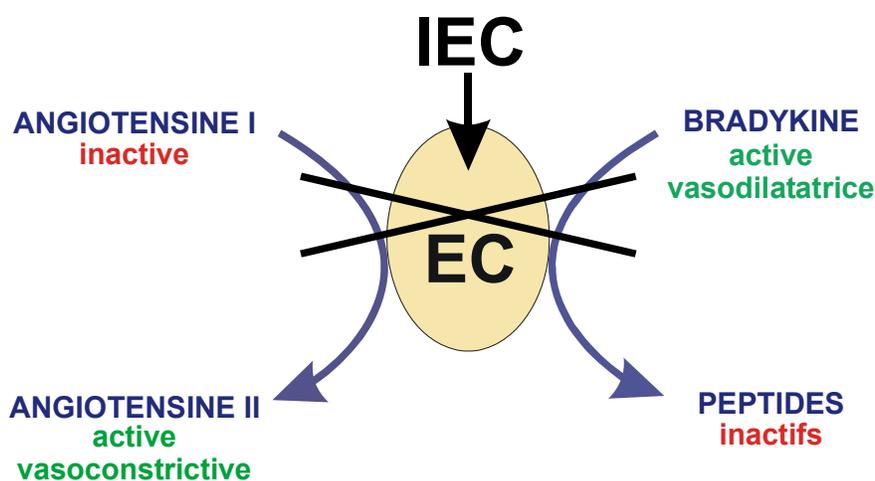
Le site majeur d'inhibition des IEC de l'angiotensine est probablement l'endothélium, accessible à tous les IEC de l'angiotensine, qu'ils soient liposolubles ou non. Les IECA sont caractérisés comme étant des inhibiteurs compétitifs. Ils sont dirigés vers les sites actifs de l'enzyme. Les caractéristiques de liaison de ces IEC de l'angiotensine diffèrent, ce qui peut expliquer leurs différences en termes de puissance et de durée d'action. Les IECA sont capables de baisser la pression artérielle par six mécanismes différents (150) :

- Par définition, ils inhibent la conversion normale de l'angiotensine I circulante en l'angiotensine II qui, elle, est un puissant vasoconstricteur.
- Ils réduisent la sécrétion de l'aldostérone qui induit la natriurèse.
- La vasodilatation rénale spécifique peut favoriser la natriurèse.
- L'inactivation des bradykinines (vasodilatateurs) est réduite.

- Ils inhibent localement la formation d'angiotensine II dans le tissu vasculaire et le myocarde.
- Ils peuvent améliorer la résistance à l'insuline.

**Figure 8 : Action de l'IECA**

*L'EC de l'angiotensine-I transforme l'angiotensine I en angiotensine II. De plus, elle possède la capacité de rendre inactive la bradykinine qui est un vasodilatateur. (IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, EC : enzyme de conversion)*



### 1.3.1.7.2 Les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine (ARB)

L'angiotensine a un effet vasoconstricteur, un effet tachycardisant et augmente la libération d'aldostérone. L'angiotensine contribue à une HTA par la stimulation du système sympathique et par une facilitation de la libération de la noradrénaline (107, 141).

Les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine (ARB) vont bloquer tous les effets de l'angiotensine faisant intervenir les récepteurs AT1 indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de cette AII. Ils vont abaisser la pression artérielle en n'entraînant que des modifications minimales de la fréquence cardiaque (147).

Thurmann et ses collaborateurs (183) ont, pour leur part, démontré que les ARBs sont plus efficaces que les  $\beta$ -bloquants dans la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'étude « LIFE » (212) est une « étude d'intervention randomisée, en double-aveugle, sur le traitement de l'hypertension essentielle avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II (le losatan) versus le  $\beta$  bloquant : « l'aténolol ». On a constaté dans cette étude qu'en réduisant de façon comparable la pression artérielle, après 4 ans de traitement par le losartan, on constate une diminution significative du nombre d'AVC par rapport au traitement avec un  $\beta$  bloquant et également une réduction de risque relatif de 25% d'apparition d'un diabète. Il n'y a pas de différence significative entre les deux médicaments en ce qui concerne les décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde, la mortalité totale, la fréquence d'hospitalisation et les revascularisations. L'ATII est également connu comme étant un facteur de croissance (219) qui augmente la prolifération cellulaire et qui a également un rôle dans l'augmentation du stress oxydatif (220).

### **1.3.1.7.3 Les bloqueurs de canaux calciques (CCB)**

Les CCBs ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage dépendant de type L prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses (146) par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices. On distingue trois groupes de CCB : les dihydropyridines (comme la nifédipine, l'amlodipine) ; les phenyl-alkylamines : (comme le Vérapamil) ; et les benzothiazépines : (comme le diltiazem). L'effet d'inhibition de la libération de l'adrénaline par la médullosurrénale semble être relié aux CCB de la classe des dihydropyridines (38).

Au niveau des fibres cardiaques, la réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action réduit la contractilité et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire (146). Au niveau du nœud sinusal, le blocage des canaux calciques aboutit à une réduction de l'automatisme sinusal avec baisse de la fréquence cardiaque. Donc, les CCB au niveau cardiaque ont des effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatifs.

Une relaxation des fibres lisses vasculaires entraîne une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle. Cette baisse de pression artérielle entraîne une stimulation sympathique réflexe et une stimulation du système rénine angiotensine qui sont des mécanismes compensateurs dans ce type de thérapie anti hypertensive.

#### **1.3.1.7.4 Les diurétiques**

On distingue trois catégories principales de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal (150, 36, 30) :

- Ceux qui inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (diurétiques de l'anse) : ils inhibent le co-transport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{Cl}^-$ . La natriurèse induite est très importante, puisque la réabsorption à ce niveau l'est aussi (le furosemide).
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal : les thiazides et apparentés.
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et surtout du tube collecteur (diurétiques distaux). Certains de ceux-ci sont des inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone. L'amplitude de leur effet dépendra donc du niveau de concentration plasmatique de l'aldostérone.

Dans l'hypertension artérielle, un médicament diurétique par voie orale, utilisé seul, normalise la pression artérielle de nombreux hypertendus. En association avec d'autres antihypertenseurs, il en potentialise les effets (148). Les diurétiques ont démontré une capacité à réduire la mortalité totale dans toutes les variétés d'hypertension artérielle du sujet d'âge moyen comme du sujet âgé jusqu'à 80 ans (150). Il a été initialement postulé que les diurétiques fonctionnaient comme des vasodilatateurs : pour qu'ils puissent abaisser la pression artérielle, il faut que le volume sanguin soit sans arrêt diminué. De Champlain (36) a démontré que l'action hypotensive du diurétique est associée à l'activation du système rénine angiotensine et du système sympathique. Il semble que les diurétiques pourraient aussi exercer

une influence antagoniste sur les mécanismes vasoconstricteurs incluant les récepteurs adrénergiques post synaptiques  $\alpha_1$ , ce qui atténuerait les effets de l'activation sympathique de ces récepteurs lors de l'hypertension (36). Cependant, puisque les récepteurs adrénergiques post synaptiques  $\beta$  restent non protégés durant le réflexe d'activation du système sympathique, ceci peut expliquer l'augmentation de la fréquence cardiaque généralement associée à la thérapie aux diurétiques (36).

#### **1.3.1.7.5 Les $\beta$ -bloquants**

Au tout début, l'effet hypotenseur des  $\beta$ -bloquants était largement attribué au fait qu'ils ralentissaient la fréquence cardiaque. La diminution du débit cardiaque est le résultat de la diminution de la fréquence cardiaque résultant d'une inhibition compétitive de l'activité sympathique sur le nœud sinusal (149). De plus, la sécrétion de rénine est sous l'influence d'une modulation sympathique et passe par les récepteurs  $\beta$ . Il a donc été proposé que les  $\beta$ -bloquants puissent diminuer la pression artérielle en diminuant la rénine et donc la quantité d'angiotensine II circulante. Il reste néanmoins que le mécanisme d'action le plus important par lequel les  $\beta$ -bloquants produisent leurs effets hypotenseurs demeure modulé à travers le blocage des mécanismes facilitateurs des récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  qui modulent la libération de noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques et la libération des catécholamines des glandes surrénales (36).

#### **1.3.2 L'insuffisance cardiaque chronique**

Plusieurs anomalies du système nerveux autonome sont observées dans l'insuffisance cardiaque : l'hyperstimulation sympathique (objectivée par des concentrations plasmatiques élevées de noradrénaline), la diminution de la densité et de la sensibilité des récepteurs bêta-adrénergiques ou la dépression du baroréflexe (112). L'hyperactivité sympathique est constante au cours de l'insuffisance ventriculaire gauche chronique. La stimulation  $\beta$  adrénergique myocardique accélère la fréquence cardiaque mais l'efficacité de ce mécanisme est limitée par le phénomène de désensibilisation des récepteurs  $\beta$  adrénergiques et de leur raréfaction lors d'une stimulation prolongée.

### **1.3.3 La neuropathie diabétique dysautonomique**

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet toxique de l'hyperglycémie sur la cellule de Schwann et les axones. Il est encore aujourd'hui impossible de dire quelle est l'importance de chaque mécanisme dans le déclenchement de la neuropathie (218). Les anomalies métaboliques du nerf diabétique sont essentiellement étudiées sur des modèles expérimentaux et plusieurs mécanismes intriqués les uns aux autres ont été proposés pour expliquer l'effet toxique de l'hyperglycémie sur la cellule de Schwann et les axones : l'activation de la voie des polyols, la toxicité des produits terminaux de la glycation des protéines, le stress oxydatif, les facteurs vasculaires en particulier l'ischémie chronique, l'oxyde nitrique, les anomalies hémorhéologiques, les facteurs de croissance, les facteurs immunologiques et enfin l'insuline. La dysfonction du système nerveux autonome chez un adulte sain peut être reliée au développement du diabète et a fait l'objet de nombreuses études (22). La neuropathie diabétique dysautonomique correspond à une dégénérescence des fibres sympathiques et parasympathiques qui entraîne une perte du rôle de contrôle du système nerveux autonome (153). C'est une complication grave dont la survenue est précoce dans la maladie diabétique. Elle permet de distinguer les troubles sensitifs, moteurs, des anomalies des réflexes, des troubles trophiques et l'atteinte des nerfs crâniens.

### **1.3.4 L'hypotension orthostatique**

L'hypotension orthostatique est une réduction excessive de la PA lors du passage de la position de repos couché ou assis à l'orthostatisme. Les neuropathies du système nerveux autonome interrompent l'arc réflexe sympathique et altèrent la réaction adrénérgique normale à l'orthostatisme.

Le passage rapide à la position debout provoque normalement une accumulation de sang dans le système veineux capacitif des jambes et du tronc (100). La diminution transitoire du retour veineux et du DC qui en résulte provoque une diminution de la PA. Les barorécepteurs de la crosse de l'aorte et des corps carotidiens déclenchent alors l'activation réflexe du système nerveux végétatif qui normalise rapidement la PA en provoquant une tachycardie transitoire. Ces

variations reflètent principalement l'augmentation par l'intermédiaire du système sympathique du taux de catécholamines avec vasoconstriction des vaisseaux capacitifs, augmentation de la fréquence cardiaque et de la force contractile du myocarde, et donc du DC ; la vasoconstriction des artères et des veines périphériques s'effectue selon un mécanisme similaire. L'inhibition vagale augmente aussi la fréquence cardiaque (75, 100, 112). L'hypovolémie est la cause la plus fréquente d'hypotension orthostatique

### **1.3.5 La dysautonomie**

La dysautonomie correspond à un ensemble d'affections entraînant un dysfonctionnement du système nerveux autonome. La dysautonomie peut être la manifestation clinique principale ou s'intégrer au sein de symptômes d'une affection caractérisée. L'atteinte peut être diffuse ou portée sur une fonction précise du système nerveux autonome. Comme par exemple, l'atteinte du nerf qui permet la transmission des sensations et des ordres aboutissant aux muscles à l'origine des mouvements du pharynx, de l'estomac, du larynx, du cœur, du foie et des intestins. Ceci aboutit à l'amphotonie, qui est un excès de tonicité portant sur les deux systèmes : le nerf sympathique et nerf vague.

#### **1.3.5.1 Le syndrome de Riley-Day**

C'est une dysautonomie familiale (222) qui fait partie des dysautonomies et qui est une maladie autosomique récessive du nourrisson. La dysautonomie familiale conduit à un faible développement et à une dégénérescence des systèmes nerveux sensoriel et végétatif – contrôlant des fonctions non volontaires comme la déglutition, la digestion, la thermorégulation et la tension artérielle.

#### **1.3.5.2 La maladie de Parkinson**

Après quelques années, la maladie de Parkinson aboutit à des troubles dysautonomiques : hypotension artérielle orthostatique, incontinence urinaire. Dans le cas de la maladie de Parkinson (223), ce sont les neurones d'une région du tronc cérébral, la substance noire, qui dégèrent. Ces neurones projettent à une région sous-corticale, le striatum, impliqué, entre autres, dans le contrôle de la motricité.

Les neurones de la substance noire libèrent dans le striatum un messenger chimique, la dopamine. Lorsque ces neurones meurent, de moins en moins de dopamine parvient au striatum. Il en résulte les symptômes bien connus de la maladie : tremblements des membres au repos, rigidité musculaire, akinésie ou bradykinésie, c'est-à-dire impossibilité ou ralentissement des mouvements.

### **1.3.5.3 La maladie de Raynaud**

Dans les dysfonctionnements du SNA, la maladie de Raynaud (221) est un problème affectant la circulation sanguine dans les extrémités (doigts et parfois les orteils) lorsque exposés au froid. Ces crises font généralement suite à une exposition au froid et seraient une réponse exagérée de la vasoconstriction vasculaire dans les extrémités du corps. Les effets vont du simple malaise à une ischémie.

## **CHAPITRE 2 – ÉVALUATION DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : REVUE DE LITTÉRATURE**

### **2.1 Techniques d'évaluation du SNA**

Parmi les tests utilisés pour stimuler le SNA, certains provoquent des variations de pression artérielle (épreuve d'orthostatisme, effet isométrique) et/ou des variations de fréquence cardiaque induites par les tests (respiration ample à fréquence imposée et manœuvre de Valsalva). Ils informent de façon globale sur le fonctionnement du système nerveux autonome. Les principaux tests permettant de stimuler le SNA sont décrits comme suit.

#### **2.1.1 Hand-grip (exercice isométrique)**

Il s'agit d'un effort de contraction manuelle pratiquée pour déterminer les modifications de la tension artérielle à l'effort statique. Ce test permet d'apprendre au patient à contrôler une contraction statique de 20 à 50 % de la contraction maximale pendant une à trois minutes. On pratique ce test avec un musclet.

La réponse hémodynamique réflexe déclenchée par le hand-grip se caractérise surtout par une élévation importante des pressions artérielles systolique et diastolique, associée à une augmentation de la fréquence cardiaque (23). Chez les sujets normotendus, l'élévation de la pression artérielle est associée à une augmentation du débit cardiaque. Chez les sujets hypertendus, l'élévation de la pression artérielle est associée à un accroissement de la résistance périphérique et à une augmentation moins importante de l'index cardiaque (186). En réponse au hand-grip, la performance cardiaque augmente chez les sujets normotendus, alors qu'elle diminue chez les hypertendus.

Le hand-grip semble simuler un déclenchement similaire à une activation du système sympathosurrénalien. Certaines études suggèrent que l'inhibition du tonus vagal pendant le hand-grip serait responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque (48, 159). Il a été montré aussi, chez des sujets normotendus, que les 30 premières secondes de tachycardie déclenchées par le hand-grip seraient

principalement dues à une diminution du tonus vagal normalement inhibiteur, mais que par la suite, cet effet serait médié par une activation du SNS puisque la réponse chronotrope peut être bloquée par un traitement combiné avec l'atropine et le propranolol (133).

### **2.1.2 Test au froid**

Dans l'exploration non invasive du système nerveux autonome, le test au froid consiste à placer les deux mains d'un sujet dans de l'eau glacée pendant une minute. Une altération de la vasomotricité des artères coronaires épiscopardiques est alors observée en réponse à ce test physiologique de stimulation sympathique qui met en jeu la vasodilatation dépendante de l'endothélium.

Ainsi, chez le sujet normal, le test au froid induit une vasodilatation des artères coronaires épiscopardiques consécutive à l'augmentation de la demande métabolique du myocarde (6). À l'inverse, chez le sujet hypertendu, le test au froid provoque une vasoconstriction des artères coronaires épiscopardiques (6). Cette constriction pourrait être due à la perte de la vasodilatation coronaire flux-dépendante. Elle pourrait aussi être en rapport avec une exagération de la réponse à la stimulation  $\alpha$ -adrénergique. Ce mécanisme serait comparable à l'augmentation de la réactivité des artères de l'avant-bras à la noradrénaline montrée également chez les patients hypertendus (94). L'augmentation de la réponse sympathique pourrait elle-même être liée à une élévation du tonus  $\alpha$ -adrénergique (94) ou à des modifications structurales de la paroi vasculaire.

### **2.1.3 Test de la respiration profonde**

L'arythmie sinusale normale qui se produit avec une respiration profonde est une fonction de l'entrée efférente (vagale) parasympathique au cœur. Les résultats du test peuvent être influencés par la position du sujet (en supination ou au repos), la cadence et la profondeur des respirations, l'âge du sujet et certains médicaments (119).

L'arythmie sinusale normale avec respiration profonde produit la tachycardie pendant l'inspiration et la bradycardie pendant l'expiration. Chez les individus normaux, cette différence dans la fréquence cardiaque excède neuf battements par minute.

#### **2.1.4 Les tests de la fonction barorécepteurs**

Le baroréflexe est un réflexe autonome qui permet le ralentissement de la fréquence cardiaque à mesure que la pression artérielle augmente. C'est un marqueur du tonus vagal. La sensibilité des baroréflexes peut être évaluée de plusieurs façons par :

- la manœuvre de Valsava : qui est une expiration forcée à glotte fermée et qui a pour but de ralentir la fréquence cardiaque ;
- la phényléphrine donnée pour augmenter la tension artérielle ;
- la nitroglycérine donnée pour baisser la pression veineuse centrale ;
- les tests d'inclinaison par l'utilisation de la table basculante.

##### **2.1.4.1 La manœuvre de Valsalva**

La manœuvre de Valsalva est une épreuve respiratoire qui consiste à effectuer une expiration forcée à glotte fermée. Cela signifie qu'après avoir pris une grande inspiration, le sujet doit souffler fortement en fermant la bouche et en bouchant le nez pour empêcher l'air de sortir. Il se produit alors une augmentation de la pression dans le thorax, mais également dans l'oreille moyenne. Quand la manœuvre est faite correctement, la tension artérielle monte. Cela force le cœur à répondre en corrigeant sa fréquence en battant plus lentement entraînant ainsi une bradycardie.

Le but recherché de l'épreuve respiratoire de Valsalva est de créer une sollicitation du nerf pneumogastrique passant à proximité des poumons. Après la bradycardie, la fréquence cardiaque augmente, la pression artérielle diminue, puis revient à un fonctionnement normal une fois la respiration reprise normalement.

La réponse à la manœuvre de Valsalva évalue donc l'intégrité fonctionnelle du barorécepteur réflexe (182). Le sujet exerce une pression expiratoire constante (manœuvre de Valsalva) pendant 15 secondes tandis que les changements de tension artérielle et de fréquence cardiaque sont enregistrés (145). La réponse commence par un déclin dans la tension artérielle due à la réduction du volume systolique et au retour veineux. Ceci est suivi d'une élévation progressive de la tension artérielle (due à la vasoconstriction périphérique). La libération de cette expiration forcée a comme conséquence une bradycardie compensatoire (11).

#### **2.1.4.2 Le test à la phényléphrine**

Ce test permet de provoquer des réponses du baroréflexe par l'injection intraveineuse de chlorhydrate de phényléphrine, puis de mesurer les minimum et maximum des pressions diastoliques associés à la réaction sympathique.

La phényléphrine est un stimulateur spécifique des récepteurs  $\alpha_1$ . Elle provoque l'hypertension artérielle par vasoconstriction périphérique (ainsi qu'une spléno-contraction, une inhibition du tractus gastro-intestinal et une mydriase active). L'action de la phényléphrine est seulement directe, par stimulation exclusive des récepteurs alpha, ce qui entraîne un effet vasopresseur intense. Il existe un faible effet inotrope positif par stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  cardiaques. Il n'y a pas d'action tachycardisante. Une brutale élévation de la tension artérielle peut entraîner une bradycardie réflexe. L'absence d'action bêta 1 stimulante explique l'absence d'effet arythmogène (166).

La phényléphrine diminue la perfusion rénale et splanchnique. Une injection d'essai de phényléphrine (2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ) est donnée au départ pour évaluer l'importance de l'augmentation de la pression artérielle systolique. Si la pression artérielle se situe entre 15 et 40 mm Hg, alors la dose est répétée au moins deux fois à intervalles supérieurs à 10 minutes. Si l'augmentation de la pression artérielle est inférieure à 15 mm Hg, la dose est augmentée par l'ajout de 25  $\mu\text{g}$  par fois jusqu'à un maximum de 3,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . Les changements de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont notés. Chaque intervalle de RR est calculé par rapport à la

pression artérielle systolique précédente et une analyse de régression linéaire est exécutée.

### **2.1.4.3 Le test à la nitroglycérine**

Ce test permet de provoquer des réponses du baroréflexe par administration sublinguale ou intraveineuse de nitroglycérine.

La nitroglycérine est un vasodilatateur veineux, utilisé principalement dans le traitement ou la prévention de la douleur thoracique (angine). La nitroglycérine diminue la pré-charge : pression veineuse centrale, tonus veineux, pression dans l'artère pulmonaire, pression capillaire pulmonaire, pression télédiastolique du ventricule gauche sont diminués.

La nitroglycérine n'a pas d'effet propre sur la fréquence cardiaque, mais induit une tachycardie par la stimulation sympathique secondaire à la baisse du débit cardiaque. Ce sont les lauréats du Prix Nobel 98 (199) qui ont identifié les mécanismes d'action de la nitroglycérine. En fait, la nitroglycérine déclenche un signal qui est un gaz, le monoxyde d'azote (NO) produit normalement par l'endothélium des vaisseaux sanguins pour augmenter le débit sanguin et contrôler la pression artérielle.

### **2.1.5 Les tests d'orthostatisme**

Ce test est connu comme étant une stimulation du système nerveux autonome sympathique. Le passage de la position de repos à la position debout entraîne toute une série de processus physiologiques d'adaptation chez les sujets normaux et il semble que les résultats de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en réponse à cette stimulation sympathique est différente entre les hommes et les femmes. (164). De grands volumes de sang sont ainsi déplacés (207). Le retour veineux vers le cœur s'en trouve abaissé, ce qui fait chuter d'environ 40 % le volume systolique et la tension artérielle. Des systèmes de récepteurs captent ces changements et transmettent leurs signaux au centre cardiovasculaire de la medulla oblongata, qui répond par une stimulation du tonus sympathique. Dans

des conditions physiologiques, la chute modérée de la pression aortique est corrigée dans les 30 secondes par la mise en jeu d'arcs réflexes, dont le point de départ se situe au niveau des barorécepteurs carotidiens et aortiques, qui entraîne une vasoconstriction artérielle (208).

#### **2.1.5.1 L'orthostatisme actif (stand up)**

Le sujet sollicite sa musculature pour se lever. La surveillance de la tension artérielle s'effectue à l'aide de systèmes permettant sa détermination battement par battement qui sont les seuls systèmes adaptés à la détection de variations brutales de la tension artérielle (139, 215).

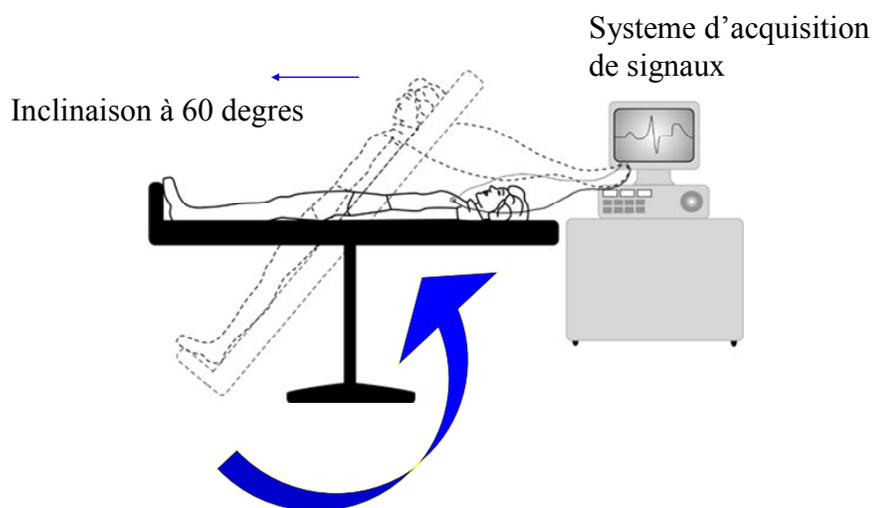
Le protocole d'examen varie selon les protocoles cliniques et selon les opérateurs : si la phase de décubitus préalable est de 10 à 20 minutes pour la plupart des auteurs, la durée de la phase d'orthostatisme n'est pas définie de façon unanime.

#### **2.1.5.2 L'orthostatisme passif (table basculante ou tilt-test)**

Dans le cas du tilt-test (206), le sujet se trouve allongé sur une table à bascule qui permet aux expérimentateurs de modifier la position du sujet (allongé-debout) sans que ce dernier n'ait à solliciter sa musculature pour se relever. Le sujet peut être relié à un monitoring cardiaque et tensionnel pendant la période de station debout à 60° sur une table redressée, après une position en décubitus dorsal (Figure 9).

### Figure 9 : Test de la table basculante

*Dans ce test, le sujet se trouve allongé sur une table à bascule qui permet aux expérimentateurs de modifier la position du sujet de la position allongée à la position debout sans que le sujet n'ait à solliciter sa musculature pour se relever.*



#### 2.1.6 Le test de la pression négative

Ce test est surtout utilisé dans les laboratoires de recherche. Le principe du Lower Body Negative Pressure (LBNP) consiste à créer une dépression autour des membres inférieurs grâce à un caisson hermétique. La dépression croissante à l'intérieur du caisson est assimilable à une aspiration et provoque ainsi un transfert liquidien du territoire central vers les membres inférieurs. Le test du LBNP est pratiqué en plusieurs temps correspondant à différents paliers de dépression : après 10 minutes d'enregistrement de base, on passe successivement trois paliers de sept minutes chacun à -15 mm Hg, -30 mm Hg et -45 mm Hg.

## **2.2 Autres techniques d'évaluation du SNA**

### **2.2.1 La microneurographie**

La microneurographie est un procédé par lequel une petite aiguille (la taille d'une aiguille d'acupuncture) est placée dans le nerf péronier accessible juste au-dessous du genou. Avec l'aiguille, les signaux nerveux voyageant du cerveau aux vaisseaux sanguins peuvent être mesurés directement (132).

L'activité des nerfs sympathiques des muscles (MSNA) est une variable importante dans l'étude de l'activité autonome chez les sujets normotendus et hypertendus. Elle est mesurée directement à partir du nerf péroné en utilisant le microneurographe. La technique est complexe et difficile à apprendre, mais donne des rendements précis et des informations directes sur des impulsions des nerfs sympathiques. La MSNA fournit une plus grande reproductibilité que d'autres mesures d'activité sympathique (191). Elle permet aussi une réflexion plus claire et plus cohérente des changements de l'activité sympathique provoquée par des changements du statut ou de la maladie du sujet. Cette technique a été utilisée principalement dans des études de recherche fondamentale étudiant l'effort et l'hypertension. Elle offre beaucoup de possibilités intéressantes permettant la compréhension des activités du système nerveux sympathique (191).

### **2.2.2 L'analyse spectrale**

La pression artérielle a été mesurée la première fois chez les animaux par Hales (205) en 1733 et cet auteur proposait déjà la possibilité par une approche statistique d'étudier les fluctuations périodiques de la fréquence cardiaque (205). C'est en 1863 que Marey E.Y. (203) émit l'hypothèse que la paroi artérielle possédait des oscillations et que pour osciller la paroi vasculaire, après une compression, doit être déchargée de sa pression (49). Sur ce concept physiologique de base, Penaz, cent ans après, en 1966, brevète le signal de photoplethysmographie (157) qui permet aujourd'hui de prendre la pression artérielle digitale en continu. Aujourd'hui, cet

appareil est commercialisé sous le nom de « Finapress » que nous avons utilisé dans notre étude en même temps que l'ECG et d'autres techniques décrites au chapitre 3.

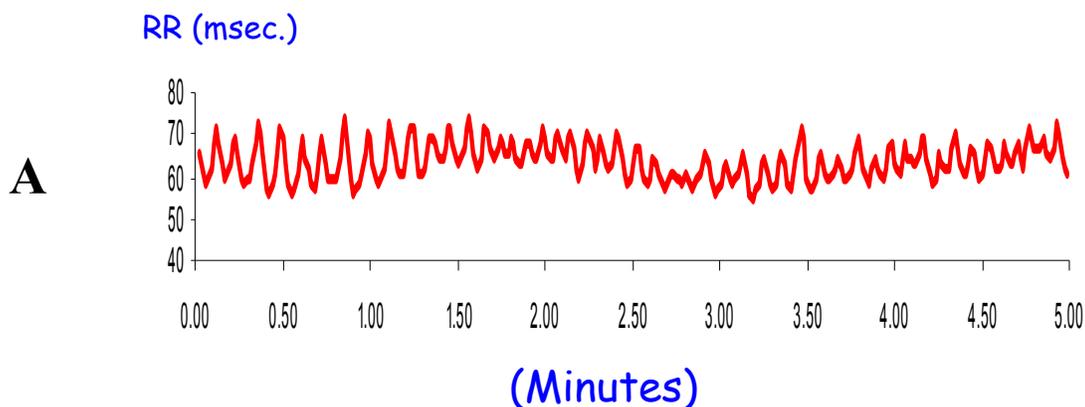
Le principe fondamental de l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la respiration consiste à considérer le phénomène spontané de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle comme étant une résultante de la régulation cardiovasculaire et de l'activité respiratoire, par le système nerveux autonome. Ainsi, les différentes fréquences oscillatoires représentant la variabilité de chaque paramètre étudié ont pu être interprétées comme représentant une influence du tonus sympathique et/ou parasympathique. La transformée rapide de Fourier est une méthode qui permet de décrire un signal digitalisé comme une somme de fonctions sinusoïdales dont les fréquences sont des sous multiples de la fréquence d'échantillonnage (4).

$$f(t) = y1/\sqrt{2} + y2\sin(t) + y3\cos(t) + y4\sin(2t) + y5\cos(2t) \dots + yn$$

où « y » est la variable analysée « n » fois et où « t » varie entre -3,14 et +3,14 ( $\pi$  radians). Le résultat de cette transformation sera un ensemble d'oscillations harmoniques établies par la variabilité du sinus et du cosinus des variables du paramètre analysé. La puissance associée à chaque composante donne la portion de la variabilité qui s'associe à cette fréquence. La mesure de la variabilité se fera directement sur les spectres obtenus (Figure 10). Certains chercheurs ont proposé que l'analyse spectrale des variables telles que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la respiration soient utilisées comme méthode fiable pour évaluer le fonctionnement du SNA (57, 152). Cette méthode montre la présence de rythmes spécifiques dans les variables cardiovasculaires en transformant une série d'événements temporels (comme la fréquence cardiaque) en ses composantes fréquentielles.

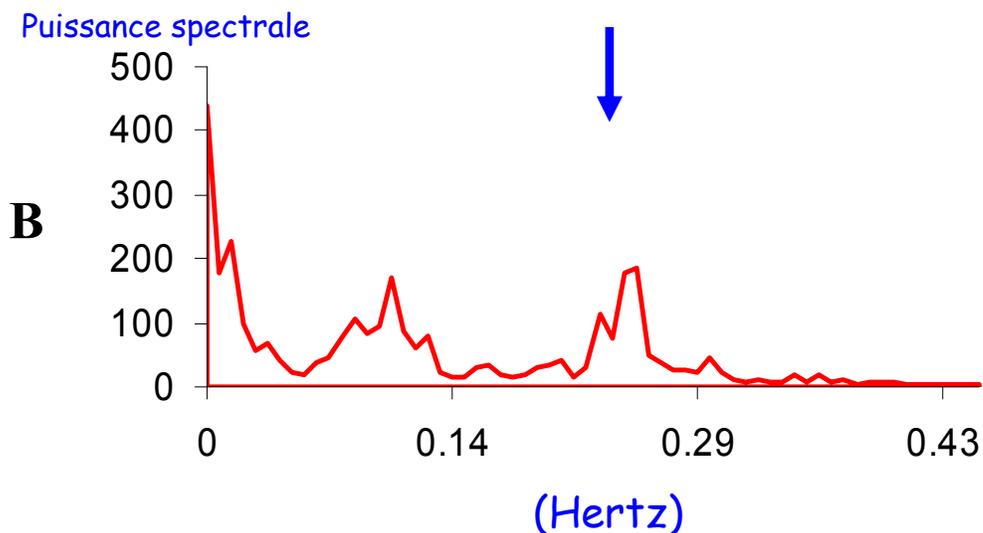
### Figure 10 - A : Tachogramme de la fréquence cardiaque RR

*Le tachogramme est la représentation graphique de l'enregistrement de l'espace en milliseconde entre chaque onde R de l'ECG en fonction du temps.*



### Figure 10-B : Analyse spectrale de la variabilité de RR

*L'analyse spectrale de RR par la FFT donne des oscillations de différentes fréquences et de différentes amplitudes. Chaque oscillation correspond à un niveau de variabilité avec une amplitude et une phase autour de la moyenne.*



Il est maintenant bien établi, que ce soit par les méthodes d'analyses spectrales ou pharmacologiques, que la variabilité de la fréquence cardiaque

représente l'activité des systèmes nerveux sympathique et parasympathique (4, 5). Ces méthodes d'analyses spectrales sont utilisées en neurophysiologie depuis environ 50 ans. C'est dans le milieu des années 60 que plusieurs chercheurs publient (indépendamment) les premiers résultats obtenus au moyen de la méthode d'analyse spectrale. Zatsiorsky et Saesaniya (193) montrent le premier autocorrélogramme de la fréquence cardiaque. Des auteurs utilisent alors l'analyse spectrale en combinaison avec une stimulation aléatoire des nerfs cardiaques pour estimer l'impédance du système vasculaire dans un intervalle d'ultra-basses fréquences (180). Durant cette même période, Penaz et Fisher (157) publient les résultats d'une analyse fréquentielle des fluctuations de la fréquence cardiaque ainsi que celles de la pression artérielle obtenues à l'aide d'un pléthysmogramme digital obtenu par filtration analogue. Penaz et ses collaborateurs (158) montrent alors pour la première fois la relation entre la fréquence cardiaque et la vasomotricité périphérique. Déjà en 1966 des auteurs (179) déplorait le manque d'informations physiologiques et de conditions standardisées d'analyse du signal cardiovasculaire pour des interprétations rationnelles et reproductibles de l'analyse de la variabilité de RR et de la pression artérielle.

Ces dernières années, la technique d'analyse spectrale a été largement utilisée pour quantifier les composantes des intervalles RR (12, 18, 115,178), de la pression artérielle (49) et des variabilités respiratoires (9, 34, 106) dans l'évaluation du contrôle exercé par le SNA sur le système cardiovasculaire. Ces analyses fournissent quantités d'indices importants pouvant aider à l'évaluation d'états physiologiques ou pathologiques.

Sayers (170), Hydman (82) et bien d'autres auteurs (49, 83) ont trouvé que les variations à court terme (de l'ordre de la seconde à la minute) des variables cardiovasculaires sont concentrées sur trois pics (Figure11) :

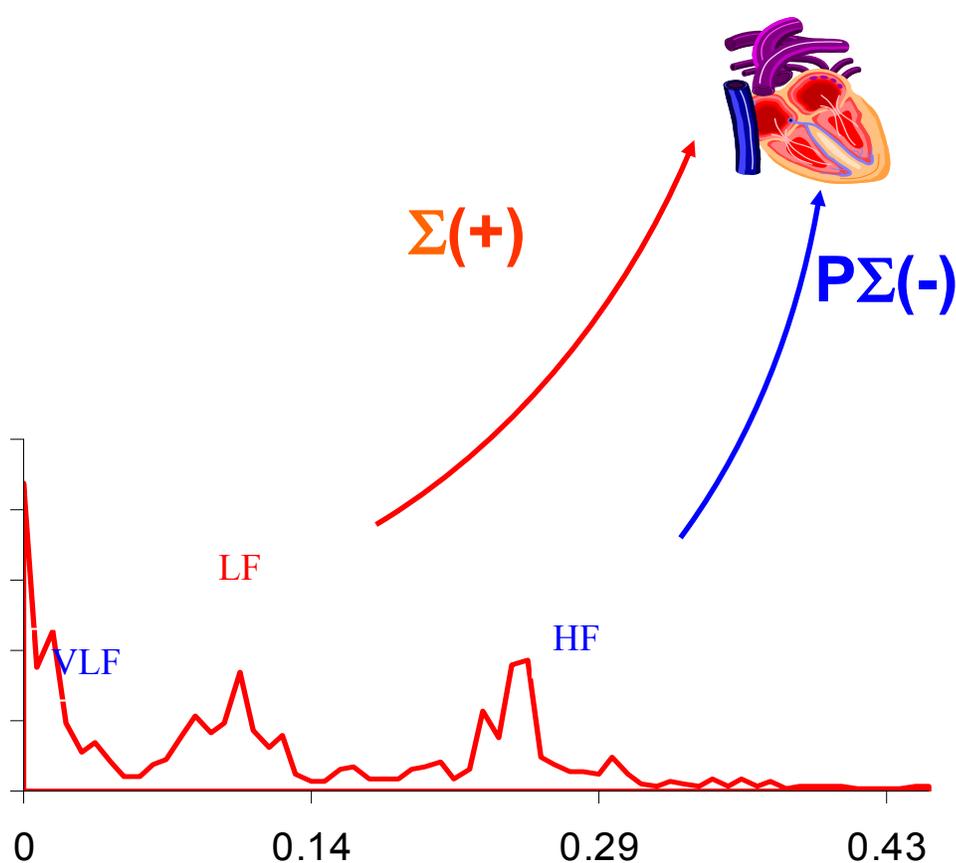
- un pic pour la fréquence respiratoire (haute fréquence) qui concorde avec la fréquence respiratoire ;
- un pic situé entre 0,05 et 0,15 Hz, relié à l'activité sympathique vasomotrice ;
- un pic situé à une fréquence inférieure à 0,1 Hz (très basse fréquence) et relié à la thermorégulation des fluctuations du tonus vasomoteur.

Les premières analyses ont été faites en expérimentation animale et humaine par des auteurs comme Pagani et ses collaborateurs (152) qui ont montré que le rythme respiratoire est modulé principalement par le SNP et que le pic à basse fréquence (0,1 Hz) est modulé par le SNS. Cependant, les deux amplitudes demeurent affectées par l'activité vagale.

De Boer (34) et Baselli (9) ont utilisé des méthodes cospectrales et crossspectrales pour étudier la relation entre la variabilité de la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la respiration. Ils ont démontré que le rythme de 10 secondes (0,1Hz) et le pic de respiration étaient présents simultanément et de façon cohérente dans les variabilités de la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Ces deux pics existent clairement dans les deux variables et leur cohérence est élevée dans les deux bandes. Ils indiquent que la pression artérielle suit la fréquence cardiaque par une phase de  $60^{\circ}$  (c'est-à-dire environ le délai pour deux battements cardiaques) dans la bande des basses fréquences (LF). Une phase nulle sépare pression artérielle et fréquence cardiaque dans la bande respiratoire (HF). Le ratio LF/ HF est dès lors utilisé pour avoir des indications sur la balance sympathovagale dans différentes conditions physiologiques.

### Figure 11 : Répartition des fréquences oscillatoires de la variabilité de la fréquence cardiaque

Les variations à court terme des variables cardiovasculaires sont concentrées sur trois pics : un pic pour la fréquence respiratoire (haute fréquence) qui est déplacé avec la fréquence respiratoire ; un pic situé entre 0,05 et 0,15 Hz, probablement relié à l'activité vasomotrice ; un pic situé à une fréquence inférieure à 0,1 Hz et relié à la thermorégulation des fluctuations du tonus vasomoteur.



- HF** : Hautes fréquences, influence parasympathique
- LF** : Basses fréquences, influence Sympathique et parasympathique (BF)
- VLF** : Très basses fréquences TBF
- $\Sigma$**  : Sympathique
- $P\Sigma$**  : Parasympathique

### **2.2.2.1 Intérêt de l'analyse spectrale**

La mesure de la variabilité cardiaque est suggérée comme méthode non invasive de mesure de l'influence du SNA sur le cœur (49). C'est une méthode qui permet d'évaluer l'activité du SNA dans des conditions de base (*baseline conditions*). Elle permet de séparer les différentes composantes de la variabilité qui reflètent spécifiquement des mécanismes régulateurs. Cette technique non invasive permet aussi de décrire la succession des valeurs non pas en fonction du temps (série temporelle), mais en fonction des oscillations qui la composent (décomposition spectrale). Le résultat est appelé un spectre qui peut refléter différentes situations physiologiques ou pathologiques. La variabilité de l'intervalle RR battement à battement est le reflet de l'influence du SNA sur le nœud sinusal. L'analyse des variations du RR constitue donc un moyen simple et non invasif d'investigation du SNA.

### **2.2.2.2 Variabilité de la pression artérielle**

Dans des conditions stables et sans stimulation particulière, la pression systolique ou diastolique n'atteint pas le même niveau d'un battement à l'autre. À l'oscillation fondamentale déterminée par le rythme cardiaque (dite oscillation de premier ordre), viennent se superposer d'autres variations.

L'amplitude des variations spontanées de pression artérielle dépend de l'âge et des conditions de mesure (couché, debout...). Elles sont pour la pression artérielle systolique en moyenne de 5-10mm Hg en position couchée et peuvent atteindre 20-30mm Hg en position debout.

Les variations induites par un stimulus dépendent de la nature et de l'intensité de la stimulation : un passage de la position couchée à la position debout engendre une baisse rapide puis une remontée de pression artérielle, accompagnée d'une accélération cardiaque visant à compenser les modifications de débit cardiaque. Des événements plus soutenus, comme un test au froid ou une épreuve de stress mental, qui durent plusieurs minutes, induisent des variations de pression artérielle pendant toute la durée du test (174).

La variabilité analysée par l'écart-type des mesures, au cours d'enregistrements intra-artériels, est plus élevée chez l'hypertendu. La variabilité semble augmenter avec le niveau de la pression artérielle (128, 174). Le système nerveux autonome gère les variations rapides de pression artérielle et de fréquence cardiaque. L'analyse spectrale de la variabilité de la FC et de la PA, permet d'observer les principales oscillations de ces signaux. La quantification de ces oscillations permet une évaluation indirecte de la contribution sympathique (151) et vagale dans le contrôle de la FC et du tonus sympathique vasomoteur.

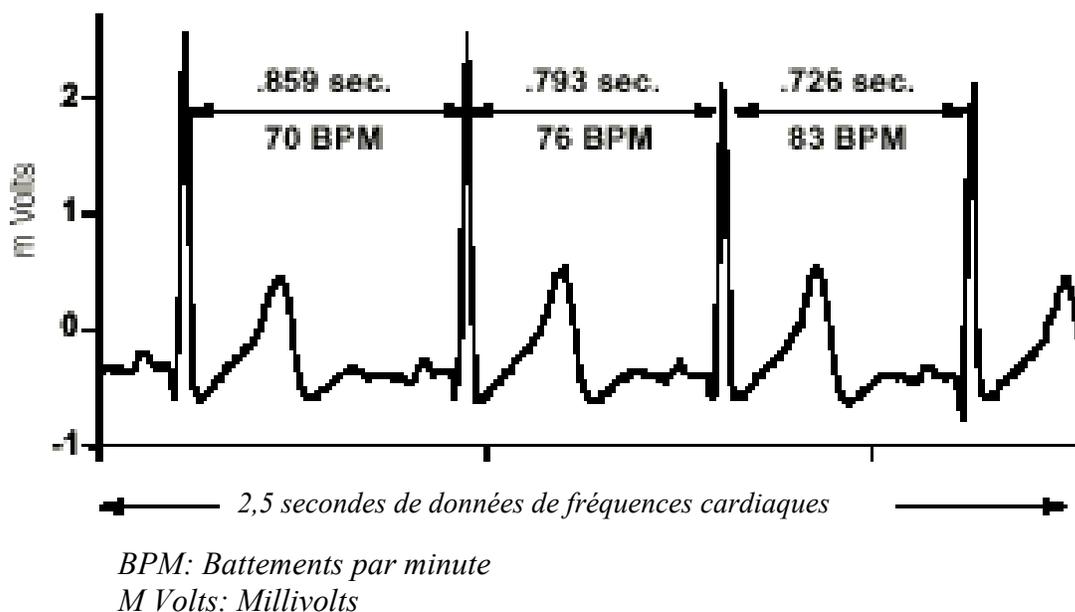
Chez l'hypertendu, au cours d'enregistrements continus en état stationnaire, par analyse spectrale, il est habituel d'observer une augmentation des oscillations de basses fréquences de pression artérielle systolique et de fréquence cardiaque et une baisse des oscillations de haute fréquence. Ceci évoque une augmentation du tonus sympathique et une diminution de la composante vagale, compatibles avec le rôle pathogénique du système sympathique dans l'hypertension artérielle essentielle. Cependant, au cours de l'évolution de l'hypertension, on a observé aussi une diminution des oscillations de basse et de hautes fréquences (173). D'autres méthodes (étude de la production endogène de noradrénaline, enregistrement des potentiels musculaires, etc.) ont démontré dans ce cas une augmentation du tonus sympathique. La dissociation entre ces méthodes rend l'étude de la variabilité cyclique dans l'hypertension particulièrement intéressante car elle peut apporter des informations sur la modulation du système nerveux et sa transformation en variabilité artérielle (102, 174).

### **Variabilité de la fréquence cardiaque**

La technique la plus couramment employée consiste en une analyse spectrale par transformée de Fourier du signal représentant l'évolution de la fréquence cardiaque instantanée (tachogramme) obtenue par l'enregistrement des intervalles RR de l'ECG (Figure 12) (174). En effet, même si l'automatisme cardiaque est intrinsèque aux tissus du pacemaker, la fréquence et le rythme cardiaques sont largement sous le contrôle du SNA (174).

### Figure 12 : Définition de l'intervalle RR de l'ECG

*L'espace RR est utilisé pour l'analyse spectrale par transformée de Fourier du signal représentant l'évolution de la fréquence cardiaque instantanée obtenue par l'enregistrement de l'ECG.*



De nombreux protocoles expérimentaux ont montré une relation entre la puissance spectrale mesurée dans des plages de fréquences particulières du spectre et les activités des systèmes sympathiques et parasympathiques.

En conditions de repos, le tonus vagal prédomine (113) et les variations de la période cardiaque sont largement dépendantes de la modulation vagale (28). Les activités vagales et sympathiques interagissent continuellement. Le nœud sinusal étant riche en acétylcholinestérase, l'effet de n'importe quelle impulsion vagale est bref, car l'acétylcholine est rapidement hydrolysée.

L'influence du parasympathique dépasse les effets du sympathique probablement à travers deux mécanismes indépendants : une réduction cholinergique dépendante de la libération de noradrénaline en réponse à l'activité

sympathique et une atténuation cholinergique de la réponse au stimulus adrénergique (178).

Les variations de l'intervalle RR, présentes en conditions de repos, représentent un contrôle du mécanisme battement à battement (5, 169). Les stimulations vagales afférentes conduisent à une excitation réflexe de l'activité efférente et à une inhibition de l'activité efférente sympathique (173). Les effets du réflexe opposé sont modulés par la stimulation de l'activité afférente sympathique (124). L'activité vagale efférente apparaît donc comme étant sous l'influence de « restrictions toniques » gérées par l'activité cardiaque afférente sympathique (27). Les activités efférentes sympathiques et vagales dirigées vers le nœud sinusal sont caractérisées par des « décharges » synchronisées avec chaque cycle cardiaque pouvant être modulé par des oscillateurs centraux (centres respiratoires et vasomoteurs) et périphériques (oscillations de la pression artérielle et des mouvements respiratoires) (128).

Ces oscillateurs génèrent des fluctuations dans les décharges neurales efférentes qui se manifestent alors comme des oscillations à court et à long terme dans la période cardiaque. L'analyse de ces rythmes peut permettre des inférences sur l'état et la fonction des oscillateurs centraux, des activités efférentes sympathiques et vagales, des facteurs humoraux et du nœud sinusal (178).

L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque permet de comprendre les effets modulateurs du système nerveux sur le nœud sinusal. Les domaines de fréquences transforment la fluctuation *beat-to-beat* en différentes composantes de la fréquence par une transformation rapide de Fourier. Ces composantes sont classifiées selon leur magnitude.

#### **2.2.2.4 La composante à haute fréquence HF (>0,15 Hz)**

L'activité efférente vagale est le contributeur majeur de la composante HF (prédominance des activités parasympathiques). Cela a été démontré par des observations cliniques et expérimentales comme la stimulation vagale électrique, le blocage des récepteurs muscariniques et la vagotomie (4, 161, 128). Comme déjà

mentionné précédemment, les oscillations de hautes fréquences sont principalement d'origine respiratoire et l'arythmie sinusale respiratoire est étudiée indirectement par l'analyse spectrale du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Chez l'homme comme chez l'animal, l'analyse spectrale met en évidence deux pics principaux que l'on peut modifier par stimulation physiologique ou pharmacologique :

- le pic, autour de 0,25 Hz, correspond à la fréquence respiratoire et est particulièrement net chez le sujet couché, en particulier en sommeil profond ;
- un autre pic, autour de 0,1 Hz, représentatif des « ondes de Mayer », est un rythme endogène (on ne lui a pas trouvé d'origine physiologique extérieure au système cardio-vasculaire (29)) de basse fréquence bien visible en particulier sur un enregistrement effectué après passage à l'orthostatisme.

Ces pics disparaissent en cas de blocages pharmacologiques sélectifs des récepteurs du SNA : injection de  $\beta$ -bloquants pour la voie sympathique et d'atropine pour la voie parasympathique. Ces modulations visibles sur un enregistrement de rythme cardiaque sont actuellement en clinique le principal moyen non invasif d'accès au SNA.

Les fluctuations HF de la pression artérielle sont plutôt d'origine mécanique : expansion cyclique de la cage thoracique (110). Cette bande haute fréquence (HF) est donc centrée sur le rythme respiratoire et est contrôlée par le système nerveux parasympathique. L'amplitude de ce pic est diminuée par l'atropine à hautes doses chez l'homme, pour une fréquence respiratoire imposée à 15 cycles/min. L'atropine à petites doses, qui stimule paradoxalement l'activité vagale, entraîne chez l'homme une bradycardie, avec augmentation d'amplitude de ce pic, en respiration spontanée supérieure à 9 cycles/min (5).

### 2.2.2.5 La composante à basse fréquence LF (0,04 à 0,15 Hz)

L'interprétation des composantes LF est plus controversée. Certains auteurs la considèrent comme un marqueur de la modulation sympathique (128, 169, 139), alors que d'autres la voient comme un paramètre incluant les deux types d'influences vagales et sympathiques (8, 4). Ceci est dû au fait que sous certaines conditions associées à une excitation sympathique, une diminution de la variance absolue (*absolute power*) de la composante LF est observée. Il faut se rappeler que durant une activation sympathique, la tachycardie résultante est généralement accompagnée d'une réduction marquée de la variance totale (*total power*), alors que c'est l'inverse qui se produit en cas d'excitation vagale.

En fait, certaines études suggèrent que la composante LF est un marqueur quantitatif de la modulation sympathique lorsque cette composante LF est exprimée en unités normalisées, alors que d'autres pensent qu'elle reflète à la fois les activités sympathiques et vagales. Par conséquent, le ratio LF/HF peut être vu par certains chercheurs comme un miroir de la balance sympathovagale, ou comme un reflet des modulations sympathiques (129).

Chez l'homme en position couchée, la puissance spectrale du pic est diminuée par l'atropine à fortes doses, et non influencée par le propranolol. Elle est par contre diminuée par le propranolol en position debout et durant les expériences de tilt vertical (152). Cette bande basse fréquence (LF), contrôlée par les systèmes nerveux sympathique et parasympathique, serait donc probablement un témoin de la sensibilité du baroréflexe.

Plusieurs auteurs ont avancé que les oscillations de basses fréquences sont pour la pression artérielle un index de tonus sympathique à destinée artérielle (ondes de Mayer), tandis que celles de fréquences cardiaques sont d'origine mixte sympathique et parasympathique. Les enregistrements effectués pendant une période de stress montrent une majoration des ondes de Mayer par rapport à la période de contrôle (position debout, exercices physiques, consultation).

### **2.2.2.6 La composante à très basse fréquence (< 0,04 Hz)**

Deux mécanismes sont évoqués pour expliquer les rythmes de la pression artérielle et de l'intervalle RR se produisant entre 0,003 et 0,04Hz. Le premier mécanisme concerne la thermorégulation. Vu que ces rythmes peuvent être entraînés par des stimulations thermiques de très basses fréquences (comme l'immersion du bras dans de l'eau froide-tiède), Hyndman (82) a suggéré que ces composantes à très basses fréquences pouvaient refléter la thermorégulation.

Le second mécanisme proposé est que ces composantes à très basses fréquences sont modulées par le système rénine-angiotensine-aldostérone (3). Bonaduce et ses collaborateurs (20) ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine augmentaient ces composantes à très basses fréquences. Taylor et ses collaborateurs (180) ont pour leur part démontré que cet effet est très mineur et que de larges doses d'atropine exerçaient un effet plus élevé qui abolissait presque les composantes à très basses fréquences (et les HF et LF aussi). Ces résultats suggèrent que la plupart des fluctuations du RR chez l'homme sont conduites par des fluctuations de l'activité nerveuse vagale-cardiaque (45).

### **2.2.2.7 Le ratio LF/HF**

Ce ratio LF/HF est largement utilisé dans les études de la variabilité cardiaque. Ce ratio est souvent considéré comme un marqueur de la balance sympathovagale. Cependant, les bases physiologiques de l'utilisation de ce paramètre ont été fortement critiquées par certains auteurs. En effet, Eckberg (44) stipule que certaines interventions physiologiques provoquent des changements parallèles et non pas réciproques des activités sympathiques et parasympathiques et que d'autres interventions provoquent des changements réciproques, mais sur un très petit intervalle de pression artérielle. Eckberg mentionne que (44) le concept de balance sympathovagale ne peut pas être appliqué sur certains groupes de patients.

Par exemple, les patients hypertendus sont susceptibles d'avoir des épisodes de respirations lentes ou d'apnée (143) et les sujets tétraplégiques respirent plus rapidement que les sujets en santé (118). Chez ces patients, des différences

marquées dans la balance sympathovagale peuvent apparaître simplement sur la base de différences au niveau de la respiration.

D'autre part, les fluctuations des activités vagales et sympathiques ne sont pas toujours en interactions (178). D'après Eckberg (43), ce ratio LF/HF doit être interprété avec précaution.

### **2.2.3 Changements de la variabilité de la fréquence cardiaque suite à des pathologies spécifiques**

La variabilité de la fréquence cardiaque a aidé à la compréhension de nombreux mécanismes physiopathologiques. Il a été rapporté dans le cas de plusieurs pathologies cardiaques et non cardiaques faisant intervenir le SNA (209) que la variabilité RR est réduite.

#### **2.2.3.1 Le stress oxydatif**

Des auteurs ont évalué des paramètres de stress oxydatif et la variabilité RR dans une population hypertendue de découverte récente non encore traitée (155). Les valeurs du statut antioxydatif total avaient une corrélation négative significative avec la pression artérielle. La variabilité de RR se trouve diminuée devant un état élevé de stress oxydatif dans l'hypertension artérielle.

#### **2.2.3.2 Le stress mental**

Des auteurs ont montré que le calcul mental entraîne une sur-réactivité cardiovasculaire et une modification des valeurs de base de la variabilité de la fréquence cardiaque. Les situations de stress mental peuvent participer à la physiopathologie de l'hypertension artérielle (72).

#### **2.2.3.3 Le dysfonctionnement myocardique**

Une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque a été observée de façon répétée chez les patients présentant des dysfonctionnements du myocarde (92, 8, 128, 25). Cette réduction de la variabilité est observée dans des conditions caractérisées par des signes d'activation sympathique, exprimées par une fréquence

cardiaque élevée et des taux élevés de catécholamines circulantes. Une relation entre les changements de la variabilité de la fréquence cardiaque et un dysfonctionnement ventriculaire gauche a été rapportée (25, 99). En fait, il apparaît même que la réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque est parallèle à la sévérité du dysfonctionnement myocardique. Chez les patients qui sont en phase avancée de la maladie et qui ont une réduction importante de la variabilité de la fréquence cardiaque, la composante LF ne peut pas être détectée en dépit de signes cliniques d'une activation sympathique. Donc, dans des conditions caractérisées par une excitation sympathique persistante et sans opposition, le nœud sinusal semble diminuer dramatiquement sa réponse à l'influx nerveux (99).

Une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque après un infarctus du myocarde reflète une diminution de l'activité vagale dirigée vers le cœur, conduisant à une prévalence des mécanismes sympathiques et une instabilité électrique cardiaque (178). Dans la phase aigüe de l'infarctus du myocarde, la réduction dans la déviation standard NN est significativement reliée au dysfonctionnement du ventricule gauche (26). La diminution de l'influence respiratoire dans la variabilité de la FC détectée par l'arythmie sinusale respiratoire peut être un marqueur d'une augmentation du risque de mort subite par arrêt cardiaque après un infarctus du myocarde (210).

Le mécanisme par lequel la variabilité de la fréquence cardiaque est diminuée après un infarctus du myocarde fait l'objet de plusieurs hypothèses. L'une d'entre elles implique les réflexes cardiocardiaques sympathosympathiques (126) et les réflexes sympathovagaux (173) : les changements dans la géométrie du battement cardiaque (dus à la nécrose et aux segments non-contractants) peut faire augmenter de façon anormale la conduction des fibres sympathiques afférentes (124, 127). Cette excitation sympathique atténue l'activité des fibres nerveuses vagues en direction du nœud sinusal. L'étude de la variabilité de RR sur 24h d'enregistrement, a montré après chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde (116), une activation sympathique et une atténuation vagale durant la nuit.

L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque de sujets ayant survécu à un infarctus du myocarde révèle une diminution des variances totales et individuelles des composantes du spectre (15). Toutefois, lorsque la puissance spectrale des LF et des HF est calculée en unités normalisées, il est noté une augmentation des composantes LF et une diminution des composantes HF (178). Ces changements peuvent indiquer un décalage de l'équilibre sympathovagal vers une prédominance sympathique et un tonus vagal réduit (178). Des conclusions similaires sont obtenues lors de la considération du ratio LF/HF.

Ces caractéristiques du profil spectral sont similaires à celles observées dans le cas d'une transplantation cardiaque et reflètent soit (1, 112) une diminution de la réponse de l'organe cible à la modulation nerveuse, soit (2) une saturation du nœud sinusal à un tonus sympathique persistant (130).

De multiples observations indiquent que la mortalité est plus élevée chez les sujets ayant fait un infarctus du myocarde et qui présentent une faible variabilité de la fréquence cardiaque (15). On peut penser que dès lors, les interventions qui augmentent la variabilité de la fréquence cardiaque peuvent protéger contre la mortalité cardiaque. Ce raisonnement comporte un danger, car il pourrait laisser croire que la modification du HRV se traduit directement en protection cardiaque et certains auteurs ont abordé ce sujet (172). La cible est l'amélioration de la stabilité électrique cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque est juste un repère de l'activité autonome. Ainsi, malgré le consensus qui vise à dire que l'augmentation de l'activité vagale est bénéfique (39), on ne sait pas encore de combien cette activité vagale doit augmenter pour assurer une protection adéquate.

#### **2.2.3.4 Les maladies métaboliques**

Des auteurs japonais (144) voulant expliquer les mécanismes reliant l'importante consommation d'alcool et le risque de maladies cardiovasculaires, ont étudié les habitudes de consommation d'alcool dans la population japonaise et ont observé que la consommation d'alcool régulière est associée à une augmentation de la PA le matin, tandis que l'augmentation de la fréquence cardiaque est observée

pendant les activités d'éveil et de sommeil. La variabilité RR correspondant à l'activité du système nerveux autonome sympathique était alors augmentée durant le sommeil.

Dans le cas d'une neuropathie associée au diabète et caractérisée par une altération des petites fibres nerveuses, une réduction dans les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque peut non seulement amener à porter une prédiction négative, mais aussi permettre de précéder l'expression clinique de la neuropathie (64). Chez les sujets diabétiques avec neuropathie, le test ``tilt table`` ou orthostation passive ne montre pas l'activation sympathique et le retrait vagal attendu suggérant une perturbation de la commande nerveuse (153).

#### **2.2.3.5 La transplantation cardiaque**

Une très faible variabilité de la fréquence cardiaque sans aucune composante spectrale définie a été observée chez les sujets ayant subi une récente transplantation cardiaque (13). L'apparition de très discrètes composantes spectrales chez quelques transplantés est considérée comme le reflet d'une réinnervation cardiaque (56, 57). Cette réinnervation se fait un à deux ans après la transplantation et est généralement d'origine sympathique. En effet, la corrélation entre la fréquence respiratoire et les composantes HF de la variabilité de la fréquence cardiaque observée chez quelques patients transplantés indique qu'un mécanisme non-neuronal peut contribuer à générer une oscillation rythmique reliée à la respiration (168).

#### **2.2.3.6 La tétraplégie**

Les sujets tétraplégiques (lésion cervicale complète du cordon médullaire) ont des voies efférentes vagales et sympathiques dirigées vers le nœud sinusal. Cependant, les neurones spinaux sympathiques sont privés de contrôle modulateur et surtout sont privés de l'inhibition des baroréflexes supraspinaux (177, 178). Pour cette raison, ces sujets représentent un modèle clinique unique pour évaluer la contribution des mécanismes supraspinaux dans la responsabilité de l'activité

sympathique dans les oscillations LF de la variabilité de la fréquence cardiaque (177).

Il a été rapporté (85) qu'aucune LF ne pouvait être détectée chez les patients tétraplégiques, ce qui suggère le rôle critique des mécanismes supraspinaux dans la détermination des 0,1Hz. D'autres études ont rapporté que la composante LF était détectée dans les variabilités de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez certains tétraplégiques (101, 74). Cependant, si certains auteurs (101) attribuent la composante LF de la variabilité de la fréquence cardiaque à des modulations vagales, Guzzetti et ses collaborateurs (74) attribuent le même événement à de l'activité sympathique à cause du délai avec lequel la composante LF apparaît après la section spinale, suggérant l'émergence d'une rythmicité spinale capable de moduler la décharge sympathique.

### **2.2.3.7 La schizophrénie**

Une étude (213) sur le stress mental a montré que des sujets normaux volontaires ayant de la schizophrénie dans la parenté directe présentent bien que de façon moins intense, une anomalie de la structure de réponse prolongée au stress mental avec une expression oscillatoire de la variabilité de RR analogue à celle observée chez des patients souffrant de schizophrénie. Cette anomalie s'exprime par l'absence de récupération de la structure de repos de la variabilité RR, immédiatement après la cessation du stress. Cela a permis aux auteurs de conclure qu'il existe probablement un « *Pattern* » du SNA, dans la schizophrénie, en réponse au stress mental qui peut être à la fois familial et héréditaire.

## **2.2.4 Changements de la variabilité de la fréquence cardiaque suite à des interventions spécifiques**

### **2.2.4.1 Le blocage $\beta$ -adrénergique**

Il a été noté que le blocage  $\beta$ -adrénergique empêche l'élévation de la composante LF observée dans les premières heures du matin (167). Chez des chiens conscients et ayant fait un infarctus du myocarde, les  $\beta$ -bloquants ne modifient pas

la variabilité de la fréquence cardiaque (2). Il a été observé qu'avant un infarctus du myocarde, les  $\beta$ -bloquants augmentent la variabilité de la fréquence cardiaque seulement chez les animaux à faible risque pour des arythmies mortelles (2).

#### **2.2.4.2 L'effet de l'âge dans l'hypertension artérielle essentielle**

Au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, une étude (215) a comparé la variabilité de RR de la PAS et de la PAD entre un groupe de sujets hypertendus ayant plus que soixante ans à un groupe de sujets hypertendus ayant moins de soixante ans. La puissance totale de la PAS calculée comme la somme des LF et des HF au repos a été significativement plus élevée chez les patients plus âgés. Les auteurs ont conclu qu'à la vue de l'ensemble des réponses hémodynamiques, des catécholamines et de la variabilité des fréquences oscillatoires que les observations pourraient refléter une baisse de la sensibilité des récepteurs bêta adrénergiques cardiaques reliée au vieillissement.

#### **2.2.4.3 Médicaments anti-arythmiques**

Des résultats existent pour diverses drogues anti-arythmiques. Le Flécainide et le Propafénone diminuent les mesures du domaine temps (*time domain measure*) de la variabilité de la fréquence cardiaque chez les patients présentant une arythmie ventriculaire chronique, alors que ce n'est pas le cas de l'Amiodarone (194).

Dans une autre étude, le Propafénone réduit la variabilité de la fréquence cardiaque et diminue la composante LF de façon plus prononcée que la composante HF, ce qui résulte en un ratio LF/HF plus faible (117).

Bigger et ses collaborateurs (17), pour leur part, confirment que le Flécainide, de même que l'Encainide et le Moricizine, diminuent la variabilité de la fréquence cardiaque chez la plupart des sujets en post-infarctus du myocarde, mais n'ont trouvé aucune corrélation entre les changements dans la variabilité de la fréquence cardiaque et la mortalité observée. Donc, certains médicaments anti-arythmiques associés à une augmentation de la mortalité peuvent réduire la variabilité de la fréquence cardiaque.

#### **2.2.4.4 Scopolamine**

La scopolamine percutanée à faible dose augmente sans risque l'activité parasympathique cardiaque et la variabilité à court terme de la fréquence cardiaque après infarctus du myocarde aigu (187). Différentes études examinent les effets de la scopolamine transdermique comme indice de l'activité vagale chez des sujets ayant subi récemment un infarctus du myocarde (24, 81). La scopolamine augmente de façon marquée la variabilité de la fréquence cardiaque, ce qui indique que la modulation pharmacologique de l'activité nerveuse avec la scopolamine peut effectivement être augmentée par l'activité vagale. Toutefois, l'efficacité à long terme n'a pas été démontrée. Plus encore, de faibles doses de scopolamine ne protègent pas contre la fibrillation ventriculaire causée par une ischémie aiguë du myocarde chez des chiens en post-infarctus du myocarde (81).

#### **2.2.4.5 Thrombolyse**

Zabel et ses collaborateurs (192) ont rapporté les effets d'une thrombolyse sur la variabilité de la fréquence cardiaque chez des sujets ayant fait un infarctus du myocarde. La variabilité de la fréquence cardiaque est élevée dans les 90 minutes suivant la thrombolyse, mais cet effet semble avoir disparu 24 heures plus tard.

#### **2.2.4.6 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion**

Des auteurs ont examiné l'effet du Ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine connu en général pour augmenter la variabilité de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Sur des sujets hypertendus hémodialysés, les auteurs ont considéré comme effets délétères le traitement par le Ramipril parce qu'ils ont constaté la prédominance marquée du tonus sympathique par rapport au tonus vagal concluant que le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale terminale avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut provoquer un changement vers une plus grande activité cardiaque due au système nerveux sympathique (215).

#### **2.2.4.7 Entraînement physique**

Les exercices physiques peuvent réduire la mortalité cardiovasculaire et les décès par crise cardiaque. Des exercices réguliers peuvent aussi modifier la balance autonome (65). Une expérimentation faite par Hull et ses collaborateurs (80) a permis de vérifier les effets de l'entraînement physique sur l'activité vagale et sur la stabilité électrique cardiaque. Des chiens ayant déjà fait une fibrillation ventriculaire lors d'une ischémie myocardique sont assignés à six semaines d'activité physique régulière. Après ce traitement, 74 % des animaux survivent à un nouveau test ischémique. L'entraînement physique peut aussi accélérer le retour à l'interaction physiologique vagale chez des sujets post-infarctus du myocarde (109).

## CHAPITRE 3 – MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

### 3.1 Méthodologie

#### 3.1.1 Le protocole clinique

Le but de notre étude a été d'évaluer le SNA à travers des protocoles cliniques où l'utilisation de l'analyse spectrale de la FC, de la respiration, de la PAS et de la PAD a été comparée à d'autres paramètres comme la mesure des catécholamines plasmatiques, la mesure de la densité des récepteurs adrénergiques et le calcul des index de contractilité. Les protocoles cliniques appliqués à des sujets sains volontaires et des patients souffrant d'hypertension artérielle ont été approuvés par le comité d'éthique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et ont été soumis à un consentement éclairé préalable du patient. Les études se sont déroulées à l'unité de recherche clinique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal sous la surveillance constante d'un médecin clinicien et d'une infirmière spécialisée. Les évaluations ont été faites sur des populations qui se sont présentées à jeun depuis 12 heures.

À l'arrivée de tous les sujets volontaires, on a à chaque fois procédé à l'explication du déroulement des différentes phases du protocole et de l'ensemble des procédures qui devront être effectuées et qui ont été préalablement décrites dans une formule de consentement. Dans chaque protocole, un soluté de dextrose 5 % est installé dans une veine humérale en utilisant une canule veineuse qui permet de maintenir perméable la veine et qui minimise l'inconfort de multiples ponctions veineuses nécessaires pour les prélèvements sanguins. Des électrodes pour l'enregistrement de l'ECG étaient positionnées en dérivation DII. Un thermistor nasal (V 4201 RESP) était également installé qui transmet par le biais de deux petites électrodes thermosensibles, les fluctuations de la respiration. Les valeurs des pressions artérielles étaient fournies à partir du photoplethysmographe « Finapress Ohméda » qui était installé sur chaque sujet volontaire.

### 3.1.2 Acquisition et analyse des signaux enregistrés durant les protocoles

Dans la salle d'évaluation du SNA, pour chaque protocole clinique, un ordinateur de type PC a été doté d'une carte d'acquisition de type : « Data Translation Model DT2801 » qui nous a permis d'enregistrer à partir d'un « VR12 Simultrace Recorders » de marque Honeywell, les signaux analogiques de la fréquence cardiaque (RR), de la respiration et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'acquisition des données est continue et emmagasinée sur le disque dur à une fréquence de 250 échantillons par canaux pour une durée que nous avons déterminée approximativement à 10 minutes, de manière à obtenir un minimum de 512 échantillons à analyser. Un programme informatique, utilisant la transformée de Fourier, nous a permis d'analyser suivant un processus chronologique (Figure 13), l'ensemble des variables enregistrées. On peut ainsi obtenir les spectres et les tachogrammes des différentes variables dans chacune des différentes situations physiologiques ainsi que leur valeur moyenne.

Pour la mesure de la sensibilité du baroréflexe, on a utilisé une méthode connue qui requiert comme préalable une analyse spectrale de la PAS et de l'intervalle RR, puis l'utilisation d'une fonction de transfert entre les deux spectres au niveau des fréquences oscillatoires entre 0,05 Hz et 0,15 Hz, et qui calcule le degrés de couplage entre les deux signaux (cohérence). Ces interactions entre les variables cardiovasculaires dans un domaine fréquentiel ont donc été analysées en utilisant la fonction de transfert de temps entre deux séries x et y estimées par la

méthode de Tukey - Blackman, qui est donnée par la formule :  $\hat{H}_{xy}(f) = \frac{\hat{S}_{yx}(f)}{\hat{S}_x(f)}$

où  $\hat{S}_x(f)$  est une estimation du spectre de x et  $\hat{S}_{yx}(f)$  est une estimation croisée du spectre entre y et x. Dans nos calculs, la variabilité de RR est la variable dépendante et la variabilité de la PAS est la variable indépendante. Une bonne relation entre la fréquence de résolution et la variance d'estimation a été obtenue par un lissage Blackman utilisant une fenêtre de 256 points. La fonction de transfert qui est une fonction complexe peut être décomposée en deux composantes réelles :

gain et phase. Le gain et la phase à une fréquence fixe représentent le ratio de grandeur et d'un déphasage à cette fréquence entre x et y, respectivement. Une valeur de la cohérence proche de 1 indique que les variables sont étroitement couplées et linéairement dépendantes. Généralement, pour une valeur de la cohérence supérieure à 0,5, les valeurs du gain ( $\text{ms.Hg}^{-1} \cdot 10^{-2}$ ) et de la phase (degrés) peuvent être considérées comme des estimations fiables.

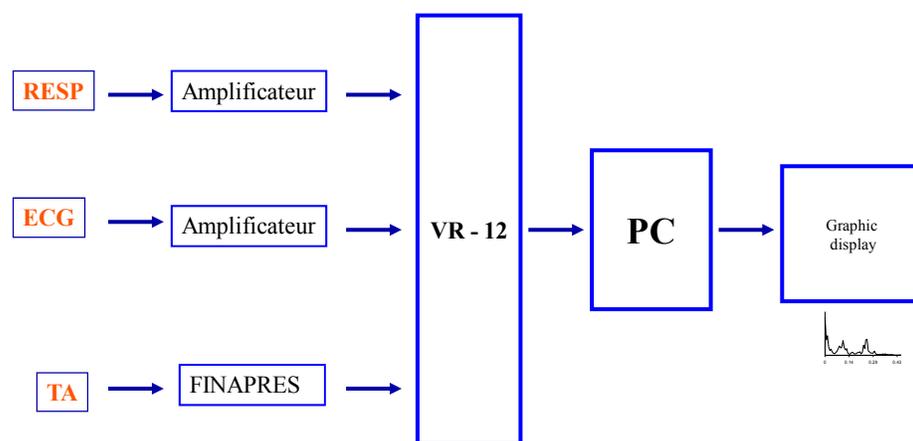
Une mesure de la qualité de la relation linéaire entre X et Y était estimée par la « fonction de cohérence »

$$\gamma_{xy}^2(f) = \frac{|\hat{S}_{yx}(f)|^2}{\hat{S}_x(f)\hat{S}_y(f)}$$

où  $\hat{S}_y(f)$  est une estimation du spectre de la sortie y. Une valeur de la cohérence proche de 1 indique que les variables sont étroitement couplées et linéairement dépendantes.

### Figure 13 : Méthode standardisée d'acquisition des signaux dans les protocoles cliniques

Un ordinateur de type PC a été doté d'une carte d'acquisition de type : « Data Translation Model DT2801 » qui nous a permis d'enregistrer à partir d'un « VR12 Simultrace recorders » de marque Honeywell, les signaux analogiques de l'ECG, de la respiration (RESP) et de la pression artérielle (TA) systolique et diastolique. L'acquisition des données est continue et emmagasinée sur le disque dur à une fréquence de 250 échantillons/canaux pour une durée que nous avons déterminée approximativement à 10 minutes, de manière à obtenir un minimum de 512 échantillons à analyser.



#### 3.1.3 Méthode de mesure des différentes fréquences oscillatoires obtenues dans chaque protocole clinique

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés particulièrement aux basses (LF) et aux hautes fréquences (HF). Les basses fréquences de RR, la PAS et la PAD, sont évaluées par la densité spectrale exprimée par l'aire occupée par le pic oscillatoire entre 0,05Hz et 0,15Hz.

L'intervalle des hautes fréquences obtenues correspond à la densité spectrale exprimée par l'aire occupée par le pic oscillatoire de l'intervalle respiratoire pour RR, la PAS et la PAD.

Il est bien important dans l'utilisation de cette technique que les signaux enregistrés respectent des conditions de stationnarité minimale, au risque d'obtenir des résultats impossibles à interpréter. Dans nos protocoles, les situations comme l'apparition d'arythmies sur l'enregistrement de RR ont été dans la mesure du possible évitées.

Nous avons également évalué l'effet d'une respiration contrôlée sur l'ensemble des signaux enregistrés afin d'évaluer l'influence de la respiration sur les tracés oscillatoires obtenus (Figure 18).

Dans le but d'évaluer le SNA à l'aide de l'analyse spectrale et de s'assurer de conditions standardisées reproductibles, différents protocoles cliniques, avec différentes populations de sujets volontaires sains et hypertendus ont été étudiés.

Dans un groupe de sujets sains volontaires, on a validé, standardisé et comparé l'outil de l'analyse spectrale dans différentes situations de stimulation du système nerveux autonome sympathique au cours de l'orthostatisme passif (Tilt table à 60°) et l'orthostatisme actif volontaire.

On comparera les résultats au repos et en position orthostatique active volontaire entre un groupe de sujets volontaires sains et un groupe de sujets volontaires souffrant d'hypertension artérielle essentielle non traités.

Dans un autre groupe, on comparera un groupe de sujets volontaires d'hypertendus au repos en orthostation traités avec un antihypertenseur, avant et après traitement.

#### **3.1.4 Population des sujets normaux volontaires**

Ce premier protocole clinique avec vingt sujets (20) volontaires sains a eu pour but de faire une évaluation comparative du passage d'une phase de repos à une phase

d'orthostation active (stand up) et d'une phase de repos à une phase d'orthostation passive par la table basculante à 60° (Figure 14-A) (tilt table). Le recrutement des sujets normaux volontaires (bouche-à-oreille) s'est fait sur une base strictement volontaire de différents secteurs géographiques de Montréal et de différents milieux professionnels.

Dans ce protocole, la réactivité sympathosurrénalienne a été évaluée par le taux de catécholamines circulantes (adrénaline et de noradrénaline plasmatique). L'évaluation du système nerveux autonome est évaluée par l'analyse spectrale de RR, la PAS et de la PAD utilisant la transformée rapide de Fourier.

#### **Premier repos couché pendant 20 minutes**

- Prises de sang pour la mesure des catécholamines à la 20<sup>e</sup> minute.
- Enregistrement des valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque durant les 10 dernières minutes.

#### **Orthostation passive avec la table basculante (« tilt ») 15 minutes**

- Le patient bascule passivement de la position déclinée à une position verticale à 60°. À partir de la troisième minute, on enregistre durant 10 minutes les valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque.
- Une prise de sang est pratiquée à la fin de la période de 10 minutes pour la mesure des catécholamines.

#### **Deuxième repos couché pendant 20 minutes**

- Prises sanguines pour la mesure des catécholamines à la 20<sup>e</sup> minute.
- Enregistrement des valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque durant les 10 dernières minutes.

**Position debout orthostatique volontaire 15 minutes**

- Le patient est placé en position orthostatique et à partir de la troisième minute, on enregistre durant 10 minutes les valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque.
- Une prise sanguine est pratiquée à la fin des 10 minutes pour la mesure des catécholamines.

**3.1.5 Population de patients souffrant d'hypertension artérielle**

Les patients HT ont tous subi un enregistrement en ambulatoire des valeurs tensionnelles toutes les 20 minutes durant 16 heures, à l'aide d'un appareil de marque Spacelab. Les patients HT ont été diagnostiqués à la suite de trois visites médicales. Toute forme d'hypertension secondaire a été exclue du groupe des patients hypertendus.

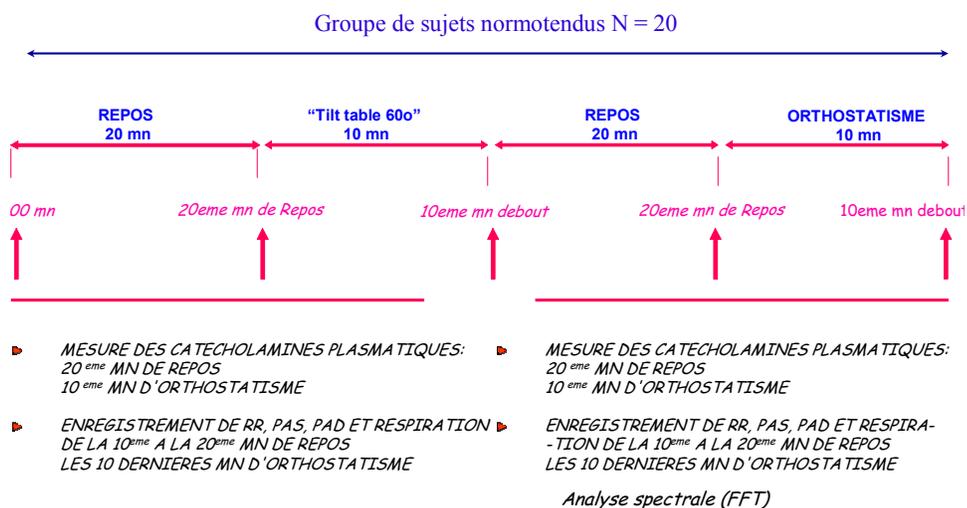
Les patients hypertendus recrutés pour cette étude étaient principalement des patients non traités dont l'hypertension avait été diagnostiquée récemment.

Les différentes phases de repos et d'orthostation active dans la population NT et la population HT seront comparées entre elles (Figure 14-B).

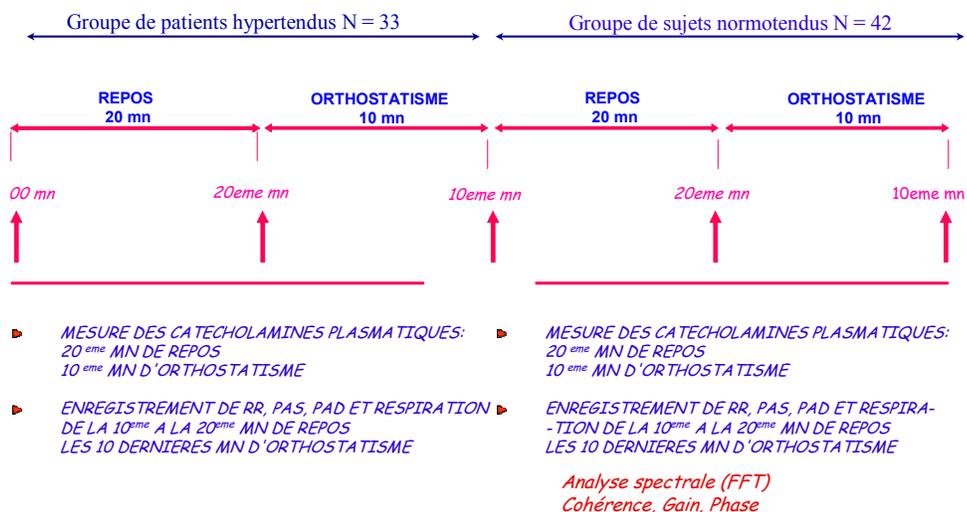
### Figure 14 : Diagramme des opérations

**A** : La population NT=20 a été soumise au repos allongé et au test de la table basculante puis à la position debout active. **B** : La population NT=42 et la population HT=33 ont été soumises à la position de repos et à la position debout active.

**A**



**B**



**Repos couché pendant 20 minutes**

- Prises sanguines pour l'évaluation des catécholamines à la 20<sup>e</sup> minute.
- Enregistrement des valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque (RR) durant les 10 dernières minutes.

**Orthostation active 15 minutes**

- Le patient se lève naturellement et est placé en position debout orthostatique. À partir de la troisième minute, on enregistre durant 10 minutes les valeurs des pressions artérielles, de la respiration et de la fréquence cardiaque (RR).
- Une prise sanguine est pratiquée à la fin des 10 dernières minutes pour la mesure des catécholamines.

**3.1.6 Étude d'une population souffrant d'HTA essentielle traitée avec un IECA**

L'objectif de ce protocole clinique a été d'évaluer le système nerveux autonome chez 18 patients, présentant une hypertension artérielle légère à modérée, traités par l'administration de 2 mg de RU 44570 (INN: Trandolapril) par jour pendant 28 jours.

**Critères d'inclusion**

- Les patients qui ont une hypertension essentielle légère à modérée sans complication : la pression artérielle diastolique doit être supérieure à 90 mm Hg et inférieure à 115 mm Hg après un traitement de deux semaines avec un placebo.
- Les patients qui ont été récemment diagnostiqués hypertendus, ou les patients hypertendus depuis un certain temps et qui ont reçu un traitement antihypertenseur qu'ils ont mal toléré.
- Les patients des deux sexes. Les femmes doivent être ménopausées ou avoir subi une ligature des trompes.
- Les patients ont entre 20 et 65 ans inclus.

- La radiographie pulmonaire a été faite au cours du mois précédent le début de l'étude.
- Le formulaire de consentement doit être signé.

### **Critères d'exclusion**

- Les critères d'exclusion étaient reliés à la présence de toutes maladies concomitantes graves ou de toutes maladies chroniques sévères.
- L'hypertension secondaire à cause déterminée a été également un critère d'exclusion ainsi que toutes formes de prise de médicaments dans le mois précédent l'étude.

#### **3.1.6.1 Diagramme des opérations relié à l'étude clinique**

Durant une première phase, les patients sont suivis en consultation clinique au sein même de l'unité de recherche clinique à l'Hôpital-du-Sacré-Cœur de Montréal. La présélection dure entre 14 et 21 jours pendant lesquels les patients reçoivent un placebo en condition simple-aveugle.

Une semaine plus tard (visite 2), le patient revient pour la détermination de la pression artérielle et l'évaluation de divers paramètres. Un rendez-vous est alors pris pour le monitoring ambulatoire de la pression artérielle.

Après une autre semaine, le patient revient pour la sélection finale (visite 3). Lors de cette troisième visite, la pression artérielle est mesurée de nouveau et l'éligibilité du patient est à nouveau évaluée par un clinicien.

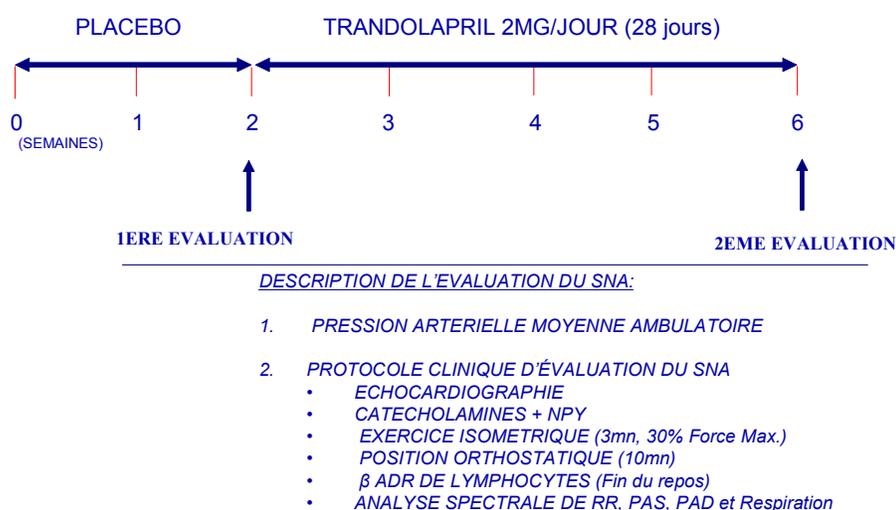
Tous les patients retenus reviennent le jour suivant pour subir un protocole clinique qui correspond à la fin de la période placebo et subissent alors la première évaluation du système nerveux autonome (Figure 15).

Débutent alors la phase active du traitement qui dure 28 jours pendant lesquels les patients reçoivent 2 mg de Trandolapril par jour. Pendant cette période, la pression artérielle est mesurée et les aspects sécuritaires sont évalués. Une seconde évaluation du système nerveux autonome est faite à la fin de cette deuxième phase. En somme, un

protocole clinique permettant une évaluation complète du système nerveux autonome est fait lors des deux phases. Le premier a lieu à la fin de la présélection ou de la phase placebo. Le second protocole clinique a lieu à la fin de la phase de traitement actif.

### Figure 15 : Diagramme des opérations du protocole Trandolapril (n=18)

*Le protocole clinique permettant une évaluation complète du système nerveux autonome est pratiqué lors des deux phases : la première a lieu à la fin de la présélection ou de la phase placebo, la seconde a lieu à la fin de la phase de traitement actif.*



Chacune des sessions de protocole clinique dure environ 60 minutes (Tableau I).

- Après 20 minutes d'une première phase de repos, à la 20<sup>e</sup> minute, on procède à la prise de la pression artérielle, à un prélèvement de sang pour la mesure des catécholamines et à l'échocardiographie. Pendant les 10 dernières minutes, on enregistre les signaux de la PAS, PAD, la FC et de la respiration.
- Après cette phase de repos, commence une période d'exercices isométriques : un dynamomètre tenu à la main est utilisé pendant trois minutes à 30 % de la force maximale. Les évaluations sont faites à trois, quatre et cinq minutes et consistent en la mesure de la pression artérielle,

l'acquisition de signaux de RR, PAS PAD, l'échocardiographie et la mesure de catécholamines et du NPY.

- Le patient se repose de nouveau pendant 20 minutes. À la 20<sup>e</sup> minute, on procède de nouveau à la mesure de la pression artérielle, à l'acquisition des signaux de RR, PAS, PAD, l'échocardiographie et les mesures de catécholamines et neuropeptide Y. Durant cette deuxième phase de repos, une prise de sang supplémentaire est faite pour mesurer le nombre de récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur les membranes de lymphocytes.
- L'acquisition de signaux de RR, PAS, PAD, l'échocardiographie et les mesures de catécholamines et neuropeptide Y sont répétés au bout d'une, trois et dix minutes, alors que le patient est en orthostation.

**Tableau I : Déroulement du protocole des patients hypertendus traités**

	RI. 20min.	E.I. 3min.	E.I 4min.	E.I 5min.	RII 20min.	PO 1min.	PO 3min.	PO 10min.
Pression artérielle								
Sphygmomanomètre	x	x	x	x	x	x	x	X
Acquisition de signaux	x				x	x	x	X
Échocardiographie	x	x	x	x	x	x	x	X
Catécholamines	x	x	x	x	x	x	x	x
NPY	x	x	x	x	x	x	x	x
Récepteurs $\beta_2$ Adrénrgiques					x			

(R : Repos ; EI : Exercice isométrique ; PO : Position orthostatique)

### **3.1.6.2 Matériel et techniques utilisées**

#### **3.1.6.2.1 Acquisition et analyse des signaux**

On a procédé à l'acquisition de signaux et à l'analyse spectrale pour l'ensemble des populations étudiées. Les spectres et les tachogrammes des différents variables dans chacune des différentes situations physiologiques, ainsi que leur valeur moyenne ont été obtenues de manière standardisée utilisant les techniques et matériel précédemment décrits dans le chapitre décrivant le protocole clinique et la méthodologie utilisée pour l'acquisition des signaux, leur analyse et la mesure des fréquences oscillatoires.

#### **3.1.6.2.2 Mesure des index de contractilité et de la résistance périphérique**

L'échocardiographie a été utilisée dans l'étude de la population hypertendue traitée par un IECA. Au cours de notre étude, la sonde à ultrason de 3,5 MHz avec un diamètre de 13mm a été systématiquement positionnée en position parasternale gauche au niveau du troisième et du quatrième espace intercostal gauche, à trois ou quatre cm du sternum. Tous les échocardiogrammes (Figure 16) ont été lus deux fois par deux différentes personnes et une moyenne a été établie. Les trois mesures : IVS, PWT et EDD ont été faites selon les recommandations de la Société américaine d'échocardiographie, soit au début du complexe QRS, en fin d'expiration. L'ESD a été mesuré, comme la moindre distance qui sépare le septum de la paroi postérieure (Figure 17).

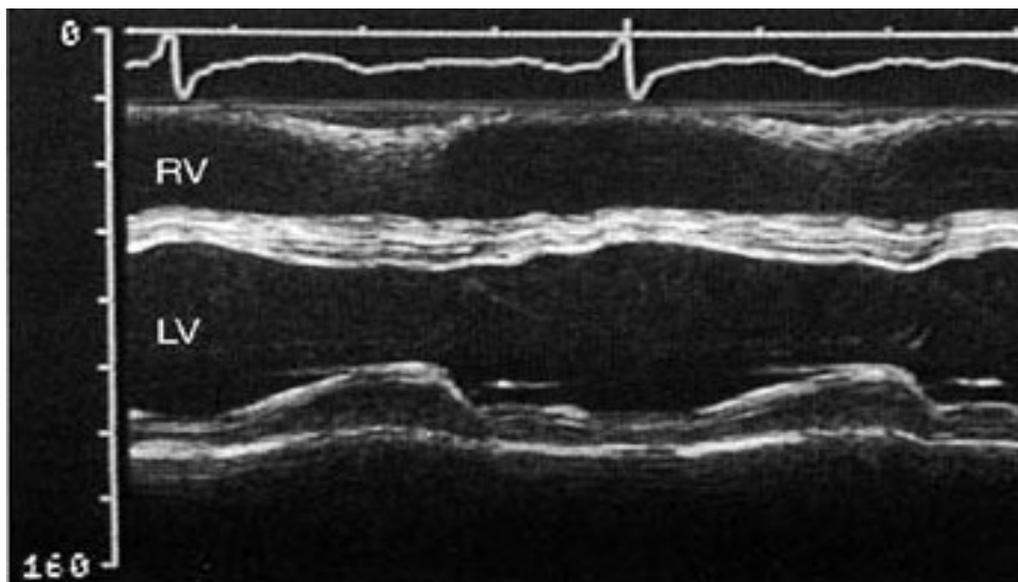
L'échocardiogramme, l'ECG, la pression artérielle et la respiration étaient visualisés sur l'oscilloscope (VR12). Ceci nous a permis en même temps d'imprimer sur du papier thermosensible Honeywell Simultrace à 100mm/sec, l'ensemble des enregistrements qui nous ont permis de procéder aux différentes mesures et différents calculs des index de contractilité :

- Selon la formule de Young la résistance périphérique (RP) :  
**RP = PAM x 80 / DC.**
- La pression artérielle moyenne a été calculée à partir de la formule suivante :  
**PAM = PAD + 1/3 (PAS-PAD)**
- Le débit cardiaque (DC) a été calculé à partir de la formule suivante :  
**DC = VES x FC**
- Le volume d'éjection systolique (VES) a été calculé selon la méthode de Teichholz  
**VES = EDV – ESV**
- Le volume télédiastolique (EDV) a été calculé selon la formule :  
**EDV = [7 / (2,4 + EDD)] x EDD<sup>3</sup>**
- Le volume télésystolique (ESV) a été calculé selon la formule :  
**ESV = [7 / (2,4 + ESD)] x ESD<sup>3</sup>**
- La fraction d'éjection systolique a été calculée selon la formule :  
**FE= (VES/EDV) x 100**

Les diamètres du ventricule gauche en télédiastole et en télésystole ainsi que l'épaisseur de la paroi postérieure et celle du septum ont été mesurés sur les échocardiogrammes imprimés sur papier thermosensible (Figure 17).

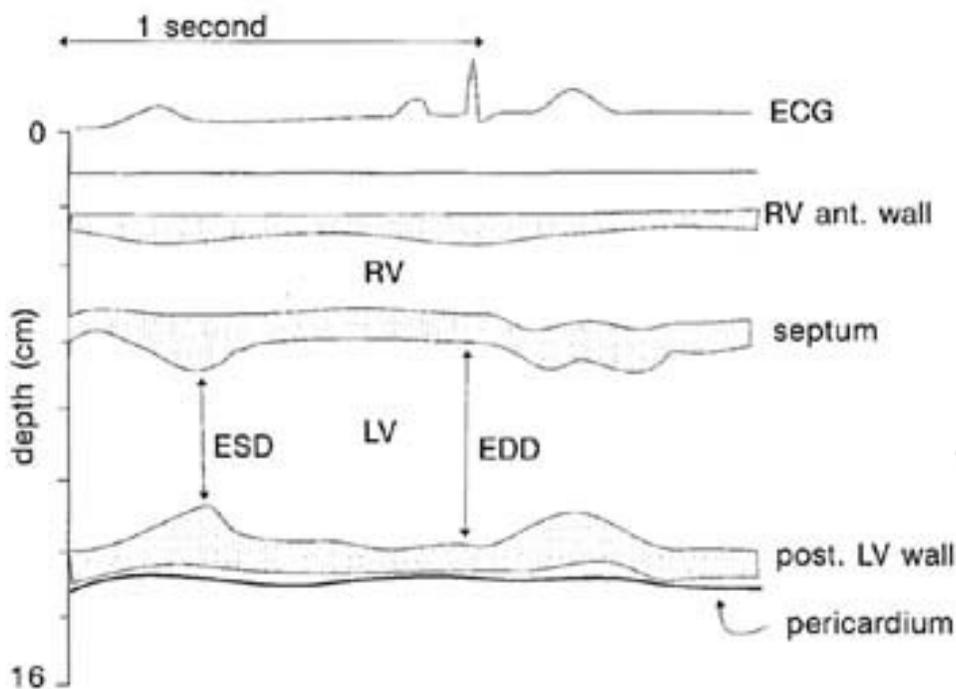
**Figure 16 : Échocardiogramme sur oscilloscope en MODE TM**

*Au cours de l'échocardiographie a été utilisée la sonde à ultrason de 3,5 MHz avec un diamètre de 13mm, qui a été systématiquement positionnée en position parasternale gauche au niveau du troisième et quatrième espace intercostal gauche, à trois ou quatre cm du sternum.*



### Figure 17 : Mesure des index de contractilité en M MODE

Les trois mesures : IVS, PWT et EDD ont été faites selon les recommandations de la Société américaine d'échocardiographie, soit au début du complexe QRS, en fin d'expiration. L'ESD a été mesuré comme la moindre distance qui sépare le septum de la paroi extérieure.



ESD : Diamètre du ventricule gauche en télésystole ; EDD : Diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; ESD : Diamètre du ventricule gauche en télédiastole ; RV : Ventricule droit ; LV : Ventricule gauche ; RESP : Respiration ; ECG : Électrocardiogramme.

#### 3.1.6.2.3 Mesure de la pression artérielle

Durant le protocole clinique, où des hypertendus ont été traités par un IECA, un médecin clinicien a mesuré la pression artérielle (Tableau I) à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure (Standby modèle Baumanometer – WA Baum CO. Inc.). Les bruits de Korotkoff I et V déterminaient respectivement les pressions systolique et diastolique.

La mesure de la pression artérielle ambulatoire a été effectuée pour déterminer la population hypertendue essentielle. On a utilisé un enregistrement des valeurs

tensionnelles toutes les 20 minutes durant 16 heures, à l'aide d'un appareil de marque Spacelab.

#### **3.1.6.2.4 Mesure du NPY**

La méthode radio-immunologique utilisée est la technique mise au point par les Laboratoires Peninsula, California, E.U (200). Le neuropeptide-Y est extrait du plasma à l'aide d'une solution d'alcool absolu et de HCl concentré (500 : 1). L'évaporation de l'extrait se fait sous azote. L'anticorps employé (n : RAS 7172, Laboratoires Peninsula, Californie, E.U.) se lie au neuropeptide-Y porcine. Il possède une réactivité croisée (à 64 %) avec le neuropeptide-Y humain, mais il n'a aucune affinité pour le peptide YY ou le polypeptide pancréatique.

Les courbes standard sont établies avec le neuropeptide-Y humain dont la structure chimique ne diffère du neuropeptide porcine que par un acide aminé, la méthionine en position 17 (200). Les concentrations sont mesurées en duplicata dans 500µl de plasma. La limite de sensibilité de la méthode est de 30pg/ml. La radioactivité est mesurée avec un compteur gamma.

#### **3.1.6.2.5 Mesure des catécholamines plasmatiques**

La mesure des catécholamines plasmatiques a été obtenue par la technique radioenzymatique et par la technique de chromatographie liquide à haute pression (HPLC).

#### **Technique radioenzymatique**

Les concentrations plasmatiques de la noradrénaline (NE), de l'adrénaline (E) et de la dopamine (DA) endogènes sont déterminées à l'aide de la technique radioenzymatique mise au point par Peuler et Johnson (201). Le principe de cette méthode s'appuie sur la conversion des catécholamines en un métabolite O-méthylé marqué au tritium. Cette transformation s'opère sous l'action de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) en présence d'un donneur de radicaux méthyles tritiés, la (<sup>3</sup>H)-S-adénosylméthionine.

Le sang est collecté dans des tubes contenant une solution préservatrice (EGTA à 0.0025mM + glutathion à 0.02mM, ajustée un pH déterminé) mis sur glace puis centrifugé à froid à 3 000 rpm. Les plasmas sont décantés puis congelés jusqu'au moment de l'analyse.

La première étape du dosage consiste à ajouter (v : v) au plasma une solution enzymatique contenant :

- **Mélange I : 25µl**
  - Tampon Tris (hydroxyméthyl)-ammoniméthane, 100mM (pH 8,1)
  - Chlorure de magnésium, 30mM
  - Acide éthylènebis (oxyéthylènenitrilol) tétraacétique, 10mM
- **Mélange II : 5µl**
  - Glutathion, 1mM
  - Benzyloxylamine, 0,1mM
  - Catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), 10µl
  - (3H)-S-adénosylméthionine, (activité spécifique : 15Ci/mmol) : 5µl.
  - Eau distillée : 5µl.

Le mélange plasma solution enzymatique est agité et incubé dans un bain thermostatique à 37°C pendant 60 minutes. À la fin de la période d'incubation, la réaction enzymatique est arrêtée par l'addition dans chaque tube d'une solution contenant 800mM d'acide borique à pH 12, 80mM d'EDTA de Na et 4mM de méthanéphrine, norméthanéphrine et métoxy-3 tyramine. Les trois métabolites O-méthylés sont ensuite extraits par un mélange de toluène et d'alcool isoamylique (3 : 2). Ils sont ensuite extraits de la phase organique par 100ml d'une solution d'acide acétique à 0,1N. Après un lavage de la phase acide avec du mélange toluène-alcool isoamylique (3 : 2), les trois métabolites sont séparés par chromatographie sur couche mince sur gel de silice. Le mélange pour le développement du chromatogramme est composé de 30ml d'alcool t-amyl, 10ml de benzène et 15 ml de méthylamine (40 %). Les plages du gel de silice où les métabolites ont migré sont repérées sous éclairage ultra-violet (265nm) et grattées dans des fioles à scintillation liquide.

Les métabolites contenus dans les fioles à scintillation sont dissouts dans une solution d'hydroxyde d'ammonium 0,05N. La méthanéphrine et la norméthanéphrine subissent un clivage oxydatif de la chaîne aliphatique au niveau du groupement  $\beta$ -hydroxyle par addition dans chaque fiole d'une solution de périodate de sodium à 4 %. La réaction est arrêtée cinq minutes plus tard par l'ajout de 50 $\mu$ l d'une solution de glycérol (10 % v : v). La vanilline ainsi formée est extraite avec 10 ml de toluène alors que la méthoxy-3 tyramine l'est avec 10 ml du mélange toluène-alcool isoamylique (3 : 2) et 4 ml de toluène. Dans chaque fiole, on verse du liquiflor<sup>R</sup> contenant un soluté primaire (le diphényl-2,5 oxazole (PPO)) et un soluté secondaire (le p-bis-(2-(5-phényloxazolyl))-benzène (POPOP)). La radioactivité contenue dans les fioles se mesure à l'aide d'un compteur à scintillation liquide. La concentration plasmatique des catécholamines est calculée par rapport à l'activité (cpm) obtenue pour 0,2ng de (-)-noradrénaline, de (-)-adrénaline et de dopamine ajoutées aux échantillons comme standards internes.

### **Technique chromatographie liquide à haute pression (HPLC)**

Pour la mesure des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline, 0,5 ml de plasma est déprotéinisé avec une solution de HClO<sub>4</sub> 6M et le mélange est centrifugé pendant cinq minutes à 4°C (202). Le surnageant est transvidé dans des tubes de verre contenant 100  $\mu$ l de métabisulfide de sodium. Le pH est ajusté à 8,6 à l'aide d'un tampon Tris-HCl 3mM contenant 5 % d'EDTA disodique (pH 9,2). L'extraction s'effectue en agitant le mélange avec 50mg d'oxyde d'alumine (pH 4,2). Le tout est centrifugé à 4°C pendant trois minutes à 1 000g. Le surnageant est aspiré et l'alumine lavée trois fois avec 2 ml d'eau distillée à pH neutre. Les échantillons sont centrifugés à 1 000g pendant trois minutes entre chacun des lavages. Les catécholamines sont ensuite éluées avec 200 $\mu$ l d'acide acétique 200mM. Après une nouvelle centrifugation à 1 000g pendant trois minutes, un volume de 150 $\mu$ l du surnageant est mélangé à un aliquot de 150 $\mu$ l de la phase mobile (acétate de sodium 100mM, acide citrique 100mM, acide acétique 40 mM, sulfate d'octyle 0,75mM et méthanol 9 %). Vingt  $\mu$ l de ce mélange sont injectés à l'aide d'un injecteur automatique et élués sur une colonne Hypersil ODS à un débit de 1ml/min (25°C).

Les concentrations de catécholamines sont mesurées par un détecteur électrochimique. La détection électrochimique s'effectue à une sensibilité de 1 nA avec une électrode de référence à 600mV. La surface sous la courbe de chaque pic est mesurée à l'aide d'un intégrateur. Le standard interne ajouté aux échantillons est la dihydroxy-3,4 benzylamine.

#### **3.1.6.2.6 Mesure de la densité des récepteurs $\beta$ 2-adrénergiques**

À la fin du deuxième repos, avant et après traitement, dans le groupe de patients hypertendus traités par un IECA, un prélèvement a été fait dans un tube de prélèvement sanguin hépariné (tube bleu de 2,7ml) contenant de l'EDTA à partir duquel on procédera à l'isolation des lymphocytes et à la mesure de la densité des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques.

Durant chaque protocole, le tube est immédiatement placé sur la glace et à la fin du protocole clinique, il est soumis à une centrifugation pendant 20 minutes à 1 000 x g sans freinage.

Les lymphocytes apparaissent sous forme d'un anneau blanc à l'interface entre le plasma et le culot composé de plaquettes et d'érythrocytes.

- On pipete l'anneau qui est mis en suspension dans une solution de Hanks et d'EDTA dans un nouveau tube de centrifugation.
- On centrifuge de nouveau pendant 10 minutes à 230 x g et on fait décanter le surnageant. Le sédiment lymphocytaire sera remis en suspension dans une solution de Hanks et sera mélangé.
- On centrifuge une nouvelle fois pendant 10 minutes à 110 x g et on fait décanter le surnageant.
- Le sédiment lymphocytaire est remis de nouveau dans un tampon contenant du Hanks et de l'EDTA et on mélangera de nouveau.
- Après broyage, les culots de particules lymphocytaires obtenus sont resuspendus à 4°C dans le tampon de Hanks et d'EDTA et centrifugé de nouveau à 110 x g.

- Des aliquotes de cette suspension de particules de protéines lymphocytaires sont utilisés pour procéder à la technique de saturation et calcul du Bmax.
- La densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques de la membrane de lymphocytes a été évaluée par des mesures indiquant le niveau de saturation en utilisant de l'iodocyanopindolol, [ $^{125}$ I], comme radioligand marqué. La liaison non spécifique a été évaluée en utilisant de l'alprénolol.
- La lecture est faite après quatre heures d'incubation dans un compteur radioactif au Centre de recherche de l'Hôpital-du-Sacré-Cœur de Montréal.

### **3.1.6.3 Analyse statistique**

Pour l'analyse statistique des résultats, le calcul de la variance et le test de « student » pairé et non pairé, ont été utilisés. Tous les résultats ont été considérés comme étant significatifs à  $p < 0,05$ .

Cependant, nos échantillons de population étant réduits et la variabilité interindividus étant très grande, nous mentionnerons certains changements constatés à titre d'observation de la tendance quand le résultat obtenu est intéressant bien que statistiquement non significatif.

## **3.2 RÉSULTATS**

### **3.2.1 Résultats obtenus dans le groupe de sujets normaux volontaires**

#### **Résultats obtenus au repos**

Les sujets normotendus au premier repos et au deuxième repos avec une respiration spontanée ont présenté sur chaque variable enregistrée de très basses fréquences, des basses fréquences et des hautes fréquences respectivement situées en dessous de 0,05Hz, entre 0,05Hz et 0,15Hz et entre 0,18Hz et 0,22Hz . La fréquence oscillatoire de la respiration se retrouve au niveau des hautes fréquences de RR, de la

PAS et de la PAD, conformément à ce qui a été précédemment décrit dans la revue des travaux antérieurs.

La figure 18 nous montre les résultats des fréquences oscillatoires obtenues avec une respiration contrôlée cadancée par un métronome à 20 ampliations thoraciques par minute. On observe que la fréquence respiratoire HF se retrouve avec une très grande précision sur la même fréquence sur RR, la PAS, la PAD et la pression artérielle moyenne (pulse).

La comparaison des moyennes obtenues de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la PAS, de la PAD, de RR et de l'ensemble des fréquences oscillatoires obtenues à l'analyse spectrale, ne montre aucune différence statistiquement significative entre le premier et le deuxième repos, ce qui suggère que les conditions basales au repos sont identiques entre le premier et le deuxième repos qui précèdent respectivement le test de la table basculante et la position debout volontaire (Tableau II).

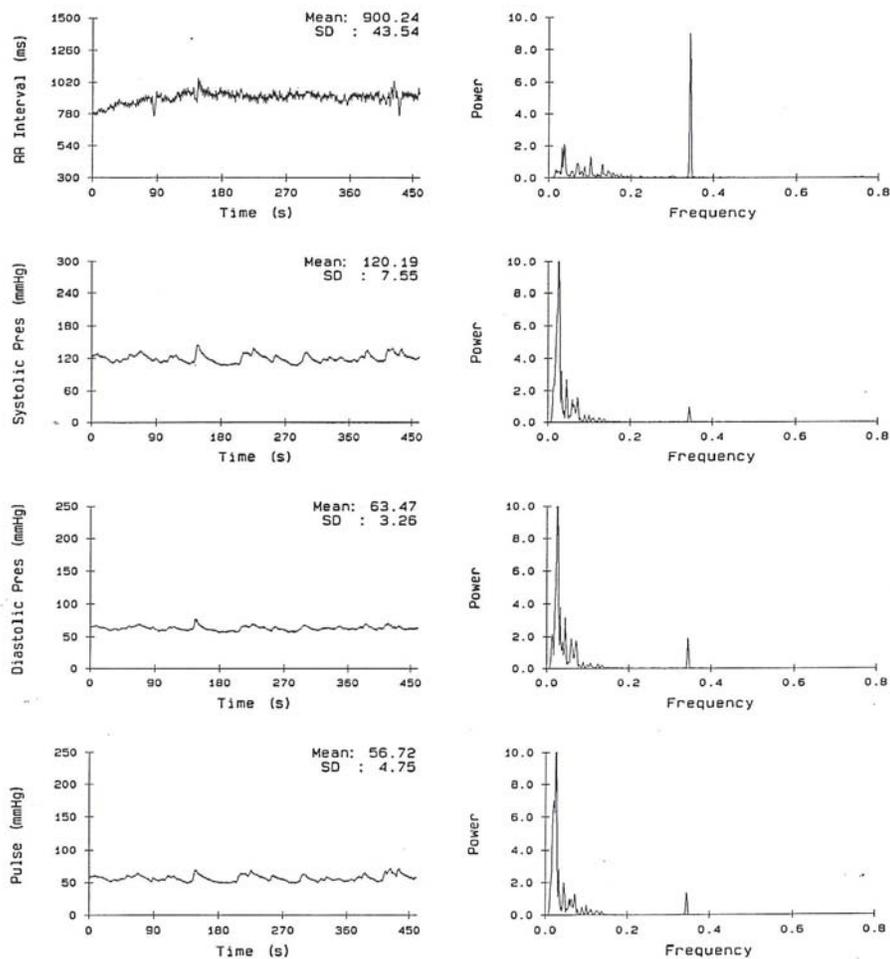
### **Résultats obtenus à l'orthostatisme**

L'ensemble des sujets normaux volontaires (n=20) ont été soumis à la table basculante à 60° (tilt) et à la position orthostatique debout volontaire. Six des sujets normaux volontaires, lors du test de la table basculante, dans les cinq premières minutes, ont présenté une hypotension orthostatique suivie ou pas d'une syncope, alors que lors de la position debout volontaire, on n'observe pas ce type de phénomène.

Les résultats montrent dans les deux types d'orthostatisme que le passage de la position de repos à la position debout, entraîne une augmentation significative des catécholamines (NE et E) ( $P < 0,05$ ) plasmatiques et de la FC ( $P < 0,05$ ). On observe également dans les deux types de position debout que les LF de RR, de la PAS et de la PAD augmentent ( $P < 0,05$  : non significatif pour PAS au tilt) confirmant ainsi que le passage de la position de repos à la position debout entraîne un état de réactivité en réponse à une stimulation sympathique (Tableau II).

**Figure 18 : Résultats des spectres et tachogrammes obtenus**

*Une respiration contrôlée imposée montre un pic de fréquence respiratoire sur tous les spectres de RR, PAS et PAD.*



On observe également dans les deux types de position debout, une diminution significative des HF de RR ( $P<0,05$ ), suggérant ainsi que le passage de la phase de repos à la position debout entraîne une stimulation du système nerveux autonome sympathique avec un retrait vagal et une augmentation de la FC.

Dans les deux types de position debout, les valeurs de la PAS sont inchangées, alors que les valeurs de la PAD augmentent dans les deux types de position debout et de manière significative pour la position debout volontaire ( $P<0,05$ ). On a aussi observé que les HF de la PAS augmentent significativement au « tilt test » suggérant une importante influence vagale et respiratoire sur la PAS qui pourrait être en relation avec les événements d'hypotension orthostatique observés chez certains patients ( $n=6$ ).

Bien que l'échantillon soit réduit ( $n=6$ ), les résultats regroupés dans le tableau III nous indiquent qu'en situation basale, les sujets ayant présenté une chute brutale de la pression artérielle lors du passage à la position orthostatique (hypotension) par rapport aux sujets normaux, exhibaient des taux de noradrénaline significativement plus élevés, avec des valeurs de la fréquence cardiaque plus basses au repos (NS).

Au cours du « tilt », l'élévation des valeurs de noradrénaline dans le groupe de sujets volontaires ayant fait une hypotension orthostatique ( $n=6$ ) est considérablement plus atténuée comparé au groupe de sujets n'ayant pas fait d'hypotension orthostatique ( $n=14$ ). De plus, les valeurs de la PAS significativement plus basses ( $P<0,05$ ) au tilt sont accompagnées par des HF de RR qui diminuent de 60 % par rapport au repos ( $P<0,05$ ) et des HF de PAS et de la PAD, significativement plus basses que les sujets normaux ( $n=14$ ), suggérant ainsi un important déséquilibre sympathovagal du système nerveux autonome dans le groupe de sujets volontaires ayant fait une hypotension orthostatique avec un retrait Vagal plus intense.

**Tableau II : Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines de l'orthostation volontaire et par la table basculante ("Tilt")**

<b>N=14©</b>	<b>REPOS 1</b>	<b>P.O. 60°</b>	<b>REPOS 2</b>	<b>PO</b>
<b>RR (ms)</b>	902 ± 50	741±43 *	927±36	735±46 *
<b>LF</b>	38±4	62±7 *	37±9	68±13 *
<b>HF</b>	28±14	15±5 *	27±10	10±5 *
<b>LF/HF</b>	2±8	7±3	3±3	7 ±7 *
<b>PAS (mm Hg)</b>	126±25	127±25	125±27	123±28
<b>LF</b>	38±9	50±8	37±11	59±11 *
<b>HF</b>	18±6	30±7 *	17±5	16±5 #
<b>LF/HF</b>	3±4	4±4	4±5	5±5
<b>PAD (mm Hg)</b>	66±22	75±25	64±31	74±37 *
<b>LF</b>	60±10	74±14 *	58±9	84±16 *
<b>HF</b>	12±12	16±4	13±8	7 ±7
<b>LF/HF</b>	6±6	15±2 *	9±5	16±5
<b>NA</b>	182±16	352±25 *	193±14	378±28 *
<b>A</b>	22±11	48±6 *	23±13	45±9 *

© : N=20, mais six sujets ont fait une hypotension orthostatique sur la table basculante. LF: Basses fréquences (0,05-0,1Hz) ; HF: Hautes fréquences (Intervalle autour de 0,2Hz ou suivant fréquence respiratoire) ; NA: Noradrénaline ; A: Adrénaline. ; \*: P<0,05 (orthostatisme versus Repos). #: P<0,05 (Orthostatisme passif versus Orthostatisme actif). PO 60° : Table basculante ; PO : Position debout.

**Tableau III : Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines à la table basculante avec et sans hypotension orthostatique**

	<b>NX : N=14</b>	<b>REPOS</b>	<b>DEBOUT</b>	<b>REPOS</b>	<b>DEBOUT</b>
	<b>HO : N=6</b>	<b>NX</b>	<b>NX</b>	<b>H.O.</b>	<b>H.O.</b>
<b>RR (ms)</b>		902 ± 50	741±43 *	931±30	730±36 *
<b>LF</b>		38±4	62±7 *	34±6	69±16 *
<b>HF</b>		28±14	15±5 *	31±8	11±4 *
<b>LF/HF</b>		2±8	7±3	2±1	4±1
<b>PAS (mm Hg)</b>		126±25	127±25	127±22	106±23 #
<b>LF</b>		38±9	50±8	39±6	53±11 *
<b>HF</b>		18±6	30±7 *	16±5	17±4 #
<b>LF/HF</b>		3±4	4±4	3±1	4±1
<b>PAD (mm Hg)</b>		66±22	75±25	57±22	67±23 *
<b>LF</b>		60±10	74±14 *	57±7	74±12
<b>HF</b>		12±12	16±4	9±4	5±1 #
<b>LF/HF</b>		6±6	15±2 *	17±7 #	19±8
<b>NA</b>		182±16	352±25 *	226±41 #	243±20 #
<b>A</b>		22±11	48±6 *	20±4	42±20 *

*Hypotension orthostatique (H.O.) (n=6) ; Normaux (NX) n=14 #: P<0,05 (Hypotension orthostatique versus normaux) ; \*: P<0,05 (Orthostatisme versus repos). LF : Basse fréquence; HF : Haute fréquence; NA: Noradrénaline ; A: Adrénaline*

Dans ce premier groupe de sujets sains volontaires, les techniques utilisées d'analyse spectrale de la respiration, de RR, de la PAS et de la PAD nous ont permis de constater l'efficacité de la stimulation du SNA sympathique lors du passage de la position de repos à la position debout orthostatique volontaire et par le « tilt test ». Cette augmentation s'est manifestée par une augmentation significative des basses fréquences (LF) pour RR et la PAD dans les deux types de position debout. Cette augmentation des LF n'a été significative pour la PAS que pour la position debout par le « tilt ». Ces changements ont été accompagnés d'une augmentation significative d'Adrénaline et de Noradrénaline plasmatiques dans les deux types de position orthostatiques.

Dans ce même groupe, les six sujets normaux volontaires, qui, lors du test de la table basculante, dans les cinq premières minutes, ont présenté une hypotension orthostatique, ont montré en même temps un état basal hyperadrénergique et un débalancement sympathovagal en réponse au tilt test. Ce résultat nous a fait choisir l'utilisation de la position orthostatique volontaire comme test de la stimulation sympathique dans l'étude du SNA dans la population hypertendue.

### **3.2.2 Résultats obtenus dans le groupe de patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle comparé à un groupe de sujets normotendus**

#### **3.2.2.1 Résultats obtenus au repos**

Une analyse comparative entre le groupe de sujets volontaires normotendus (n=42) et le groupe de sujets volontaires ayant une hypertension artérielle essentielle (n=33), montre que dans les deux groupes, on observe des pics oscillatoires de RR, de la PAS et de la PAD, de basses et de hautes fréquences, situés respectivement entre 0,05Hz-0,15Hz et autour de 0,2Hz, selon la fréquence respiratoire.(Fig. 11)

Les taux de noradrénaline au repos dans le groupe de sujets HT (n=33) sont significativement plus élevés ( $P < 0,05$ ) en comparaison au groupe normotendu (Tableau IV). Dans le même sens, les valeurs de la PAS et de la PAD sont plus élevées ( $P < 0,05$ ) dans le groupe HT ainsi que les densités spectrales de basses fréquences pour

la PAS ( $P<0,001$ ), suggérant une activité hyperadrénergique à l'état basal (Tableau IV).

### **3.2.2.2 Résultats obtenus à l'orthostatisme**

Le passage à la position debout volontaire entraîne une augmentation significative, dans les deux groupes de l'adrénaline ( $P<0,05$ ), de la noradrénaline ( $P<0,001$ ), de la PAS ( $P<0,001$ ) pour le groupe HT seulement, de la PAD ( $P<0,05$ ) et de la fréquence cardiaque ( $P<0,05$ ) (Tableau IV). Dans le même sens, les densités spectrales des basses fréquences LF de RR, de la PAS et de la PAD qui ont augmenté significativement au cours de l'orthostatisme ( $P<0,05$ ) sont également significativement plus importantes par rapport aux sujets normotendus, suggérant ainsi une plus forte réactivité sympathique dans le groupe HT. Une diminution importante des hautes fréquences a pu être observée sur RR, qui n'est significative que pour les NT, qui suggère une plus forte inhibition vagale chez les sujets normotendus comparés aux sujets hypertendus. Par contre, les hautes fréquences de la PAS et de la PAD, comparativement aux normotendus, sont augmentées significativement dans le groupe HT (Tableau IV).

Ces résultats nous montrent que l'analyse spectrale a révélé une réactivité sympathique augmentée et une inhibition vagale réduite dans le groupe de sujets hypertendus qui est confirmée par un état hyperadrénergique au repos et à la position debout.

**Tableau IV : Résultats de l'analyse spectrale et des catécholamines  
au repos et à l'orthostation volontaire dans les groupes  
normotendus et hypertendus**

	NT : N= 42	REPOS	DEBOUT	REPOS	DEBOUT
	HT : N= 33	NT	NT	HT	HT
<b>RR (ms)</b>		949±26	735±14 *	973±23	735±16 *
<b>LF</b>		39±4	68±5 *	51±9	89±9 * #
<b>HF</b>		21±2	10±2 *	27±6	19±7
<b>LF/HF</b>		3±1	7±1 *	3±1	8±2
<b>PAS (mm Hg)</b>		122±25	127±25	167±26 #	183±24 *
<b>LF</b>		33±3	59±5 *	59±9 #	97±8 * #
<b>HF</b>		16±3	16±3	17±3	33±6 * #
<b>LF/HF</b>		5±1	5±1	6±2	5±1
<b>PAD (mm Hg)</b>		63±22	74±22 *	91±23 #	102±26*
<b>LF</b>		56±6	84±5 *	60±8	91±9 *
<b>HF</b>		8±1	7±1	7±1	18±3 * #
<b>LF/HF</b>		11±2	16±3	11±2	6±1 #
<b>NA</b>		173±12	378±25*	231±25 #	484±33 * #
<b>A</b>		26±2	48±7*	38±8	69±18 *

*NORMAUX (NT n=42) ; HYPERTENDUS (HT n=33) \*: p<0,05 debout versus repos ; #: p<0,05, Patients hypertendus versus normotendus; LF : Basse fréquences; HF : Hautes fréquences. NA: Noradrénaline ; A: Adrénaline.*

### 3.2.2.3 Résultats de l'évaluation du baroréflexe

Dans notre étude comparative entre les sujets normotendus et les sujets hypertendus non traités, nous avons pu évaluer la sensibilité du baroréflexe en situation de stimulation du système nerveux autonome sympathique provoquée par le passage de la position couchée en décubitus dorsal (20 minutes) à la position orthostatique volontaire (10 minutes). Cette méthode, comme décrite dans le chapitre de la méthodologie, utilise une fonction de transfert entre les deux spectres de basses fréquences de RR et de la PAS (Figures 19 A et B). La fonction de transfert nous a permis de calculer le degré de couplage des basses fréquences (LF) entre les deux signaux. Nous avons procédé ainsi au calcul du moyen du gain (Figure 21) et de la phase (Figure 23) pour des valeurs de cohérence  $> 0,5$  pour le groupe normal et hypertendu (Figure 21).

On voit que la valeur de la cohérence dans le groupe NT augmente significativement au passage à la position debout. Ceci suggère que la stimulation sympathique a entraîné une réaction du baroréflexe efficace et la PAS et RR sont plus étroitement couplés et plus linéairement dépendants lors de la position debout. On ne retrouve pas ces observations dans le groupe HT.

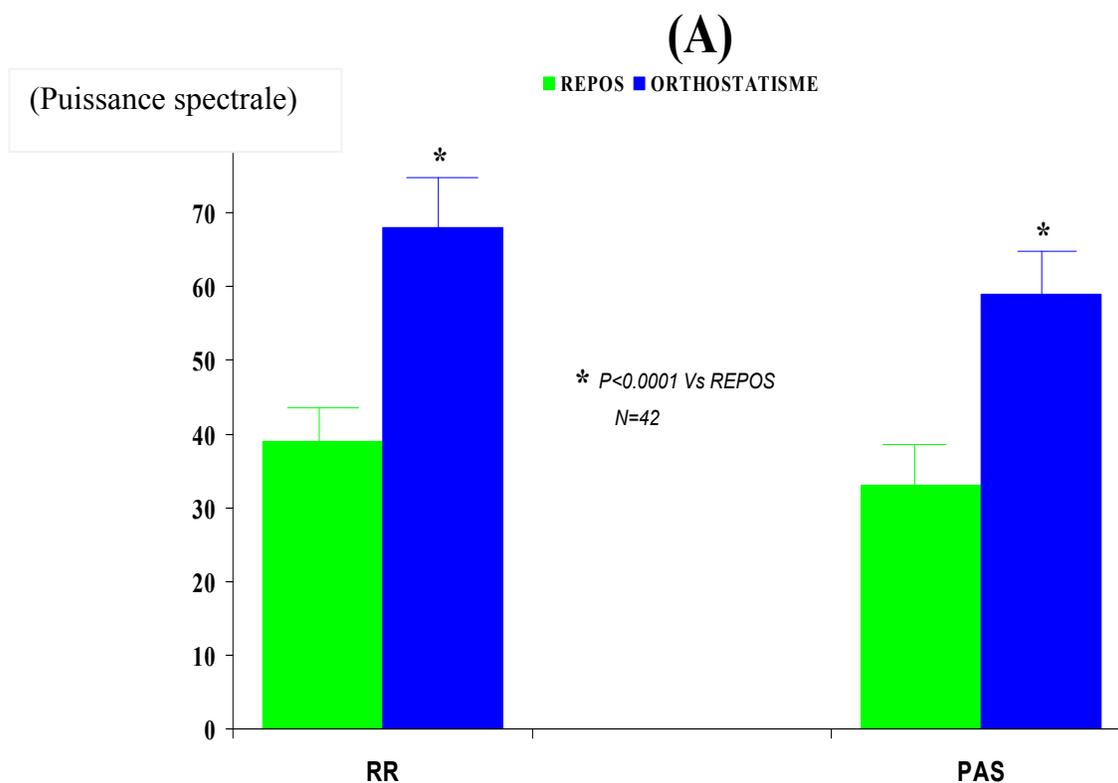
Dans le groupe NT la sensibilité du baroréflexe (SBR) diminue significativement ( $p < 0,001$ ) au passage à la position debout volontaire. La sensibilité du baroréflexe ou le gain est plus atténuée dans le groupe HT comparé au NT repos (Figure 21) et la position debout semble entraîner une réduction non significative de la sensibilité du baroréflexe dans le groupe HT.

La phase qui exprime le niveau de décalage existant entre les signaux de la PAS et de RR dans les basses fréquences (LF) semble montrer un décalage significatif ( $p < 0,05$ ) en position debout dans le groupe hypertendu comparé au groupe NT (Figure 22). On ne retrouve pas de différence pour la cohérence entre les groupes NT et HT (Figure 20). Ces résultats nous suggèrent que par cette approche nous avons montré dans l'HT que la SBR atténuée est accompagnée d'une réactivité vagale réduite en présence d'une activité sympathique augmentée. Notre technique nous montre que le

baroréflexe qui permet le ralentissement de la fréquence cardiaque à mesure que la pression artérielle augmente est atténué dans le groupe HT.

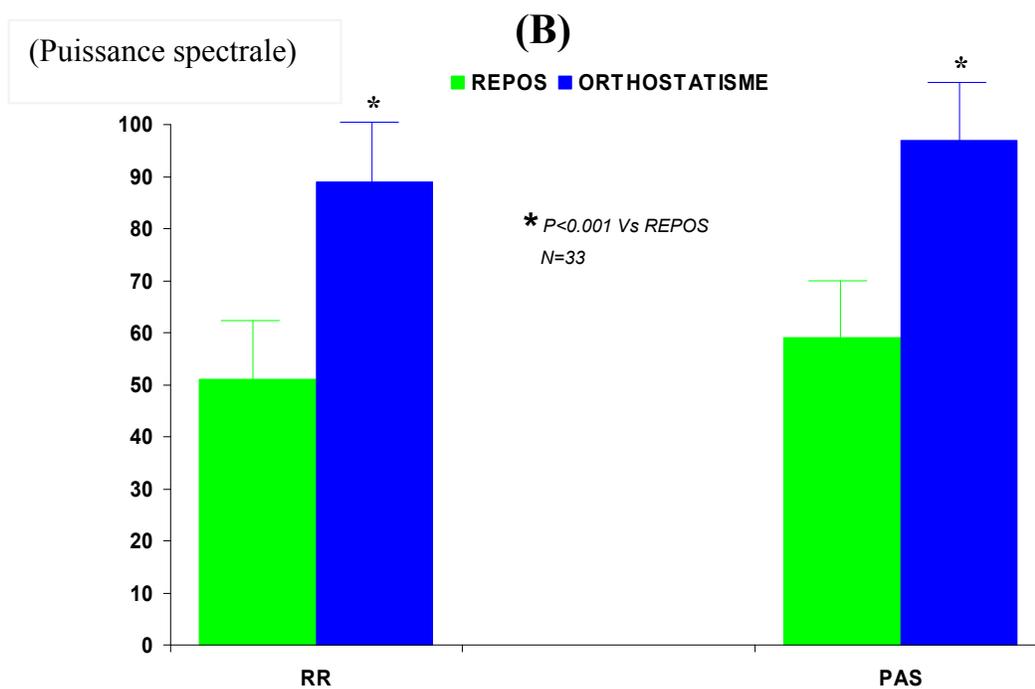
**Figure 19-A : Mesure des basses fréquences de RR et de la PAS  
chez les sujets normotendus au repos et debout**

*L'évaluation de la sensibilité du baroréflexe a été faite en situation de stimulation du système nerveux autonome sympathique provoquée par le passage de la position de repos couché à la position debout volontaire.*



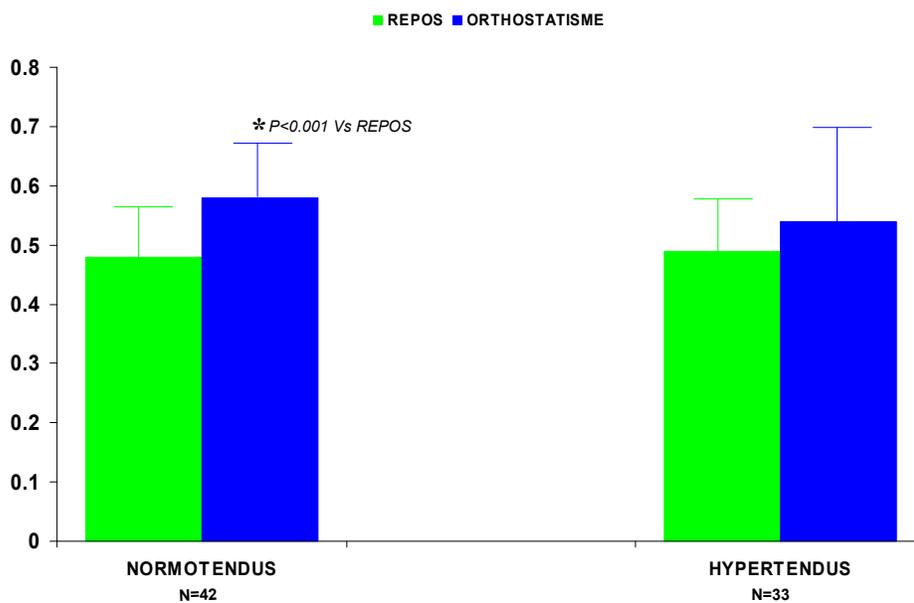
**Figure 19-B : Mesure des basses fréquences de RR et de la PAS chez les sujets hypertendus au repos et debout**

*L'évaluation de la sensibilité du baroréflexe a été faite en situation de stimulation du système nerveux autonome sympathique provoquée par le passage de la position de repos couchée à la position debout volontaire.*



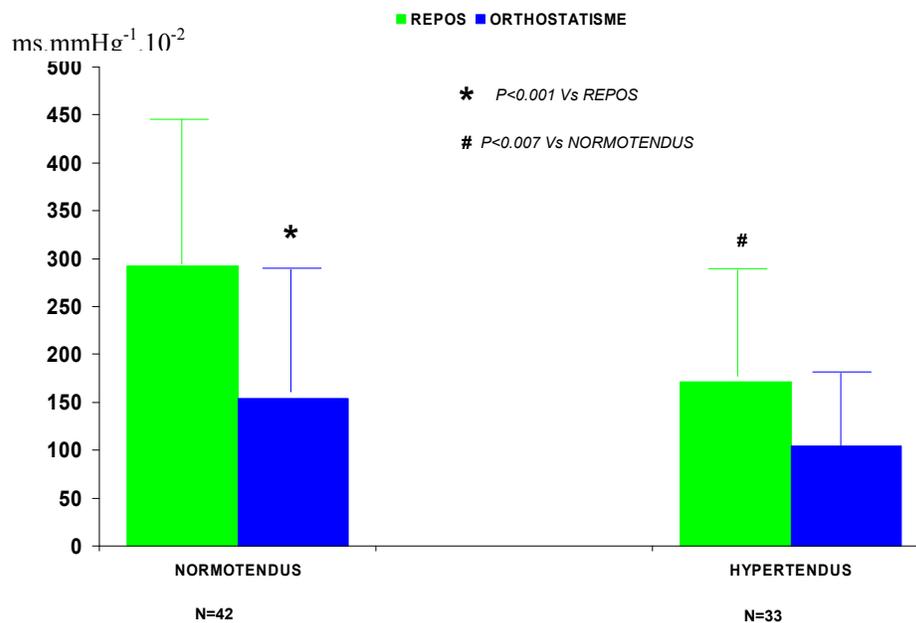
**Figure 20 : Mesure de la cohérence entre LF de RR et LF de la PAS au repos et à l'orthostatisme**

*On a utilisé une fonction de transfert entre les deux spectres de basses fréquences de RR et de la PAS qui nous a permis de calculer la phase et le gain pour des valeurs de cohérence > 0,5. On voit que la valeur de la cohérence dans le groupe NT augmente significativement au passage à la position debout suggérant que la stimulation sympathique a entraîné que la réactivité sympathique de la PAS et RR est plus étroitement couplée et plus linéairement dépendante. On ne retrouve pas ces observations dans le groupe HT.*



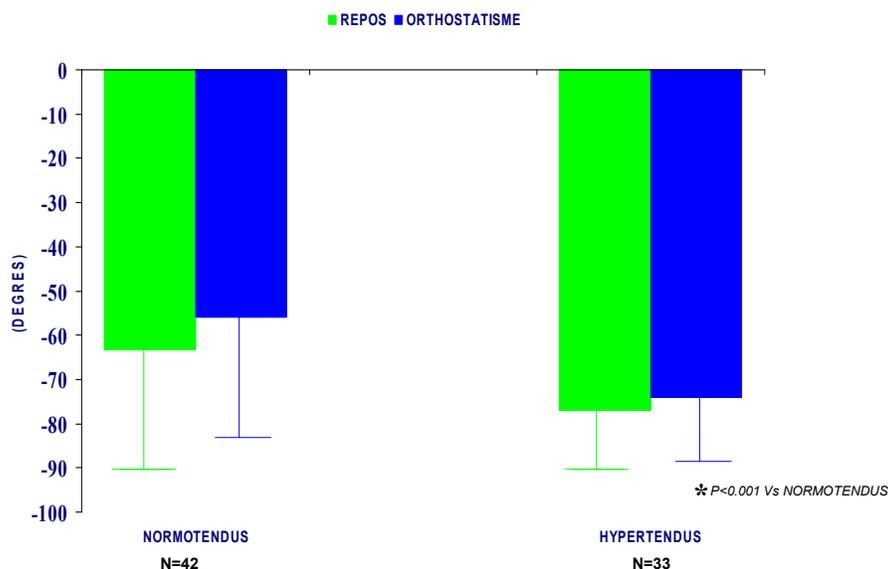
### Figure 21 : Mesure du gain au repos et à l'orthostatisme

Dans le groupe NT la sensibilité du baroréflexe diminue significativement ( $p < 0,001$ ) au passage à la position debout volontaire. La sensibilité du baroreflexe (ou le gain) est plus atténuée dans le groupe HT comparé au NT au repos. La position debout semble entraîner une réduction non significative du baroréflexe dans le groupe HT. Le baroréflexe qui permet le ralentissement de la fréquence cardiaque à mesure que la pression artérielle augmente est atténué dans le groupe HT.



### Figure 22 : Mesure de la phase entre LF de RR et LF de la PAS au repos et à l'orthostatisme

*La phase qui exprime le décalage existant entre les oscillations sympathiques LF des signaux de la PAS et de RR semble plus importante dans le groupe hypertendu et particulièrement significative comparée aux NT à la position debout.*



### 3.2.3 Résultats obtenus dans le groupe hypertendu traité par un IECA le RU 44570 (INN : Trandolapril)

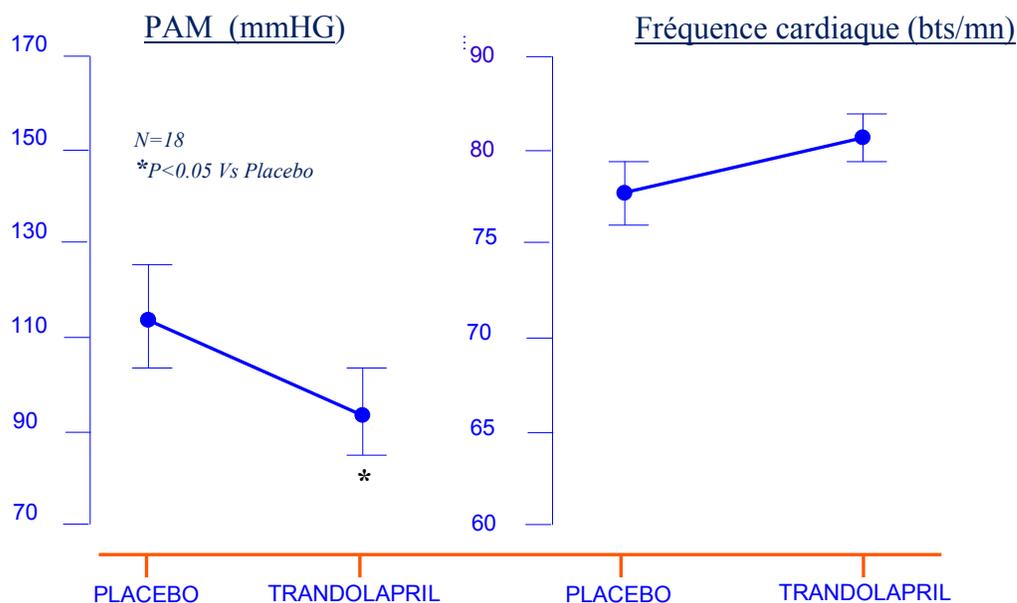
#### 3.2.3.1 Résultats de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque

Dans notre étude, le traitement par le Trandolapril a entraîné une diminution de la pression artérielle moyenne ( $p < 0,05$ ) avec une augmentation non significative de la fréquence cardiaque (Figure 23). Nous avons établi également sur la base des résultats de la pression artérielle ambulatoire moyenne de jour à la suite du traitement par un IECA, un premier sous groupe appelé groupe des répondeurs (R) constitué par les neuf patients qui répondent le mieux au traitement et qui ont obtenu une pression artérielle ambulatoire moyenne de jour diminuée d'environ 12 mm Hg. Puis, un deuxième sous-groupe appelé groupe des non-répondeurs (NR) constitué par les patients dont la diminution moyenne de la pression artérielle ambulatoire moyenne de jour après traitement est diminuée d'environ 2 mm Hg (Figure 24). Il est à noter que chez le

groupe des répondeurs comparé au groupe des non-répondeurs, les valeurs de la pression artérielle diastolique (Sphygmomanometre) et de la fréquence cardiaque au repos avant traitement sont plus élevées (significativement seulement pour la FC ( $p < 0,05$ )) (Figure 25).

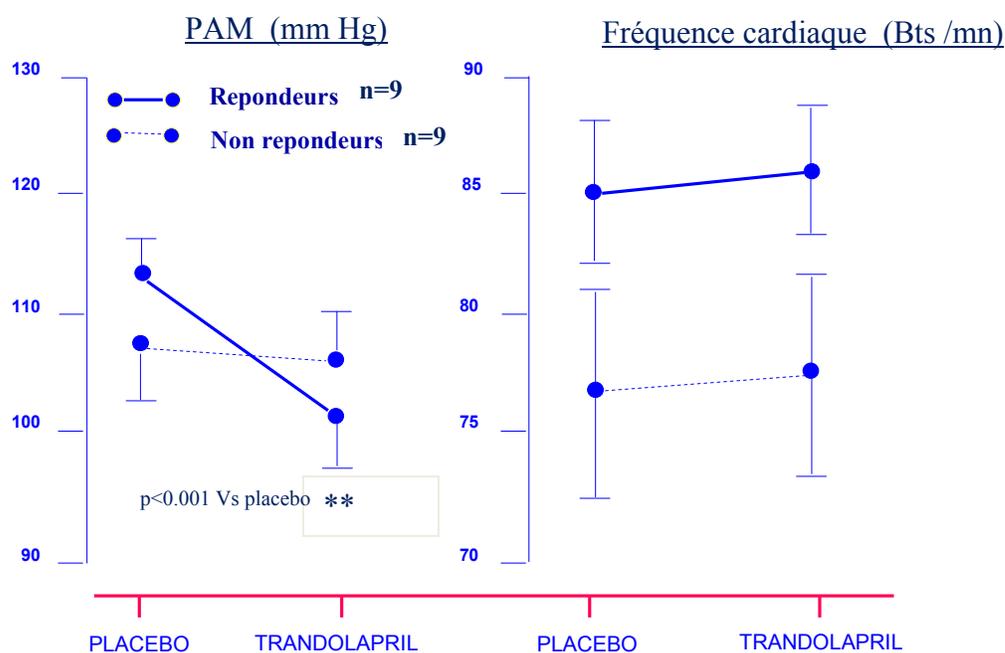
### Figure 23 : Résultats de la PAM et de la FC dans le groupe total

*Dans notre étude, le traitement par le Trandolapril a entraîné une diminution de la pression artérielle moyenne ( $p < 0,05$ ) avec une augmentation non significative de la fréquence cardiaque. PAM : Pression artérielle moyenne); Bts/mn : Battements par minutes.*



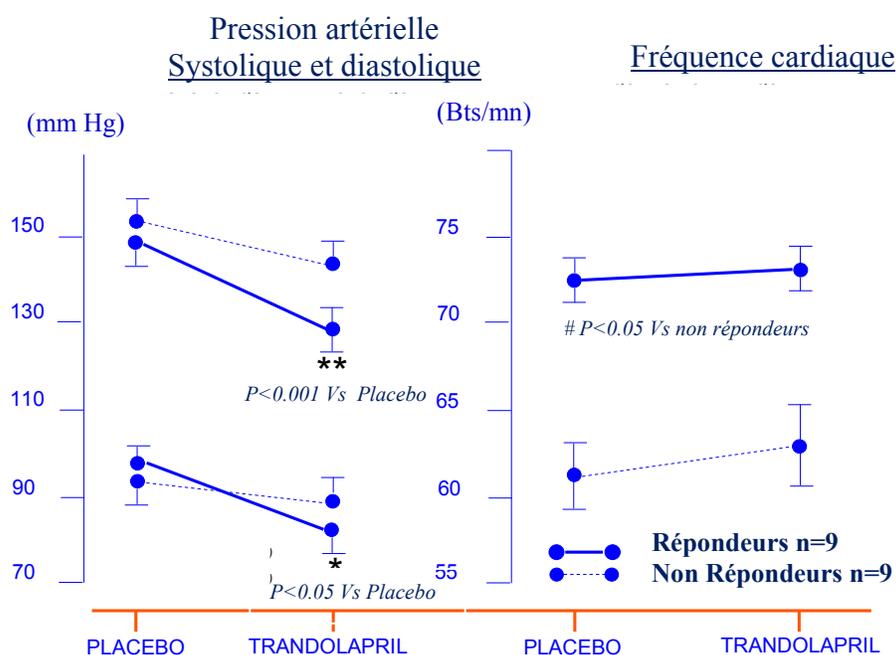
**Figure 24 : Résultats de la pression artérielle moyenne ambulatoire et de la fréquence cardiaque par sous-groupes**

Nous avons établi également sur la base des résultats de la pression artérielle ambulatoire moyenne de jour à la suite du traitement par un IECA, un premier sous-groupe appelé groupe des répondeurs (R) constitué par les neuf patients qui répondent le mieux au traitement et qui ont obtenu une pression artérielle ambulatoire moyenne de jour diminuée d'environ 12 mm Hg (<0,001 vs placebo). Puis, un deuxième sous-groupe appelé groupe des non-répondeurs (NR) constitué par les patients dont la diminution moyenne de la pression artérielle ambulatoire moyenne de jour après traitement est diminuée d'environ 2 mm Hg. (PAM : Pression artérielle moyenne; Bts/mn : Battements par minutes).



**Figure 25 : Résultats de la PA et de la FC au repos dans les deux sous-groupes**

*Il est à noter que chez le groupe des répondeurs, comparé au groupe des non-répondeurs, les valeurs de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque au repos avant traitement sont significativement plus élevées, pour la FC seulement ( $p < 0.05$ ).*



### 3.2.4 Résultats des catécholamines et NPY

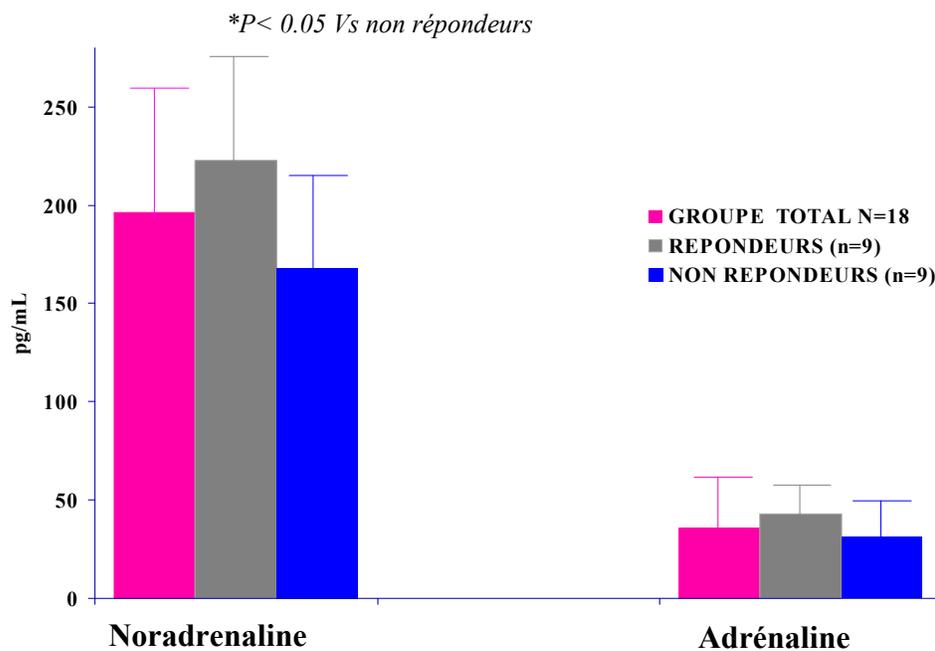
Au repos, les valeurs de la NE plasmatiques sont plus élevées ( $p < 0,05$ ) dans le groupe des répondeurs comparé au groupe des non-répondeurs suggérant ainsi que le groupe répondeur à la thérapie anti-hypertensive est hyperadrénergique (Figure 26). Dans les deux sous-groupes, à l'exercice isométrique (Figure 27), on note sous placebo une augmentation de la NE plasmatique à la troisième minute d'exercice isométrique ainsi qu'à une minute après la fin de l'effort isométrique. À la deuxième minute après l'exercice isométrique, les valeurs de NE diminuent de nouveau tentant à revenir à des valeurs basales. Cette réactivité bien que non significative semble atténuée dans le groupe de sujets répondeurs comparé aux sujets NR après le traitement au Trandolapril.

À l'orthostatisme, on note une augmentation des valeurs de la NE plasmatique dans les deux sous-groupes, et cela dès la première minute, à la troisième minute ainsi qu'à la dixième minute de la position orthostatique. Cette augmentation est plus importante dans le groupe répondeur suggérant une hyperactivité sympathique. Cette augmentation semble diminuée, bien que non significative, dans les deux groupes, mais de manière nettement plus importante dans le groupe R après traitement au Trandolapril (Figure 28).

Dans le groupe total d'HT (n=18), on n'observe pas de changements significatifs dans les valeurs de NPY, au repos, à l'exercice isométrique ou à l'orthostatisme, avant ou après traitement. Pour les valeurs de la noradrénaline, on observe dans le groupe total, sous placebo, une augmentation, mais non significative de la NE plasmatique à la troisième minute d'exercice isométrique ainsi qu'à une minute après la fin de l'effort isométrique mais le changement après traitement à l'IECA n'est pas significatif. À la position orthostatique, on observe une augmentation significative de la NE à la première minute, à la troisième minute ainsi qu'à la dixième minute (P 0,05), mais l'effet du traitement qui semble avoir accentué la réponse de la Noradrénaline n'est pas significatif. Dans le même sens, le traitement par le Trandolapril ne semble pas avoir modifié les résultats de l'adrénaline et de la dopamine (Tableaux V, VI).

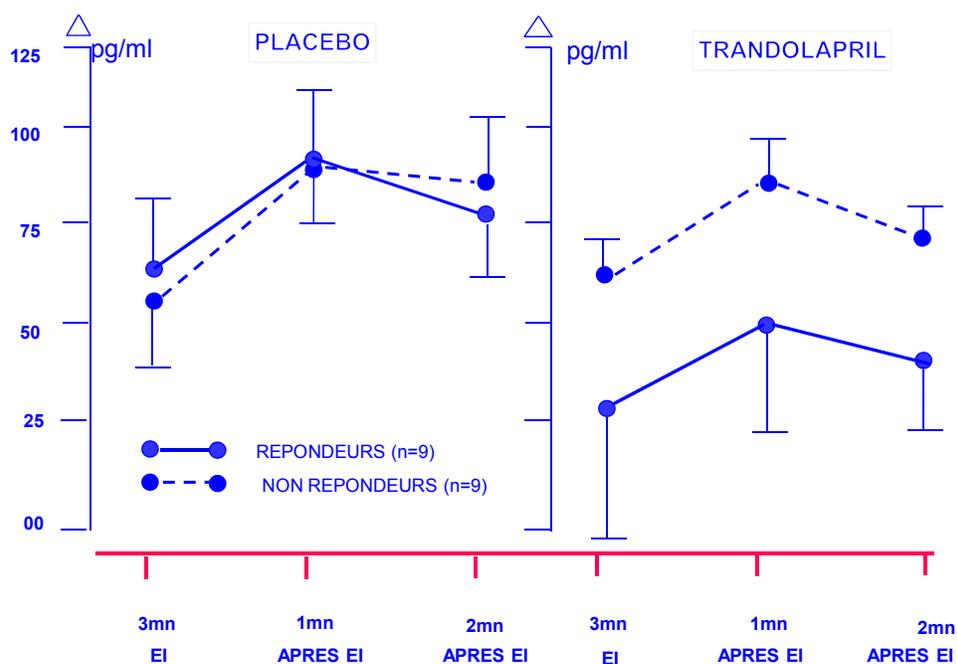
**Figure 26 : Résultats des catécholamines basales au repos**

*Au repos, les valeurs de la NA plasmatique sont plus élevées ( $p < 0,05$ ) dans le groupe R comparé au groupe NR suggérant ainsi que le groupe répondeur à la thérapie anti-hypertensive est hyperadrénergique.*



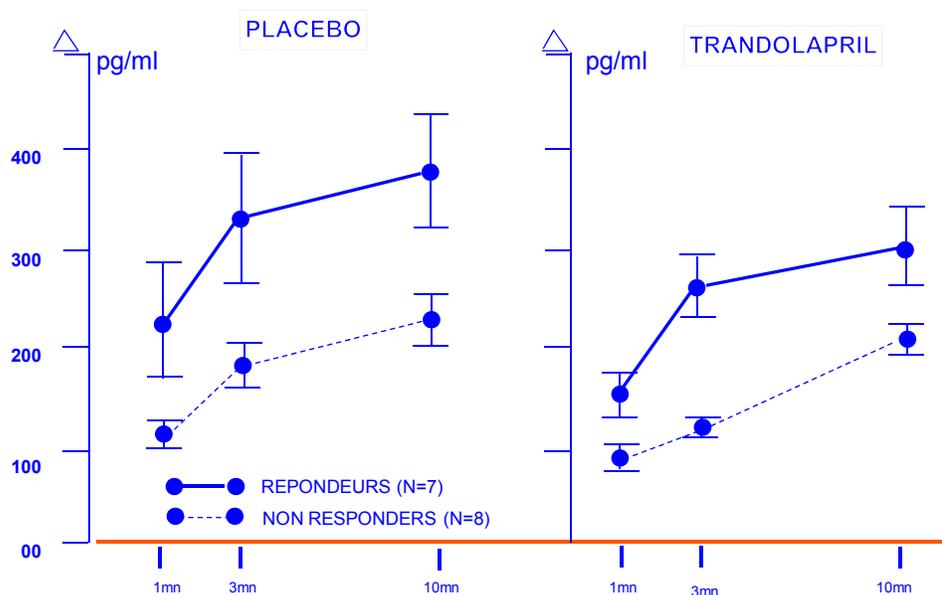
**Figure 27 : Résultats de la variation de la NA à l'exercice isométrique**

Dans les deux sous-groupes, à l'exercice isométrique, on note sous placebo une augmentation NA plasmatique (Delta de la différence) à la troisième minute d'exercice isométrique par rapport à l'état basal ainsi qu'à une minute après la fin de l'effort isométrique. À la deuxième minute après l'exercice isométrique, les valeurs de NA diminuent de nouveau tentant à revenir à des valeurs basales. Cette réactivité bien que non significative semble très atténuée dans le groupe de sujets répondeurs comparés aux sujets non répondeurs après le traitement au Trandolapril.



**Figure 28 : Résultats de l'augmentation de la NE au passage à l'orthostatisme**

*À l'orthostatisme, on note une augmentation des valeurs de la NE plasmatique dans les deux sous-groupes, et cela à la première minute, à la troisième minute ainsi qu'à la dixième minute de la position orthostatique. Cette augmentation semble diminuée, bien que non significative, dans les deux groupes, mais de manière nettement plus importante dans le groupe R après traitement au Trandolapril.*



**Tableau V : Résultats des catécholamines et du NPY au repos et à l'exercice isométrique dans la population HT traitée (n=18)**

Variable	Visite				
		Repos	3' EI	4' après EI	5' après EI
<b>Noradrénaline</b> ± (STD)	PL	189 (70)	247 (94)	282 (86)	272 (76)
	TRT	210 (79)	258 (82)	275 (85)	263 (83)
<b>Adrénaline</b> ± (STD)	PL	34 (24)	59 (45)	54 (33)	44 (26)
	TRT	37 (29)	54 (29)	53 (27)	41 (22)
<b>Neuropeptide Y</b> ± (STD)	PL	227 (68)	236 (92)	239 (78)	212 (74)
	TRT	255 (79)	248 (56)	246 (74)	241 (87)
<b>Dopamine</b> ± (STD)	PL	19 (13)	46 (49)	34 (23)	34 (26)
	TRT	23 (16)	34 (25)	26 (8)	19 (14)

*EI: Exercice isométrique ; PL: Placebo ; TRT: Traitement au Trandolapril ; SDT : Déviation standard.*

---

**Tableau VI : Résultats des catécholamines et du NPY au repos et à l'orthostatisme dans le groupe HT traité (n=18)**

Variable	Visite				
		Repos II	1'STG	3' STG	10'STG
<b>Noradrénaline</b> ± (STD)	PL	212 (80)	259* (84)	259** (84)	263 $\emptyset$ (87)
	TRT	226 (84)	373 (148)	437 (174)	468 * (139)
<b>Adrénaline</b> ± (STD)	PL	36 (29)	54 (30)	54 (30)	48 (27)
	TRT	35 (18)	41 (24)	47 (31)	51 (40)
<b>Neuropeptide Y</b> ± (STD)	PL	249 (77)	242 (51)	242 (51)	242 (51)
	TRT	242 (61)	215 (72)	217 (73)	225 (73)
<b>Dopamine</b> ± (STD)	PL	17 (13)	25 (21)	13 (21)	27 (22)
	TRT	22 (13)	27 (21)	19 (13)	30 (22)

*STG : Orthostation ; \*p<0,005 Vs repos ; \*\* p<0,001 Vs repos ;  $\emptyset$  : p<0,001 Vs repos.*

---

### **3.2.5 Résultats de la mesure de la densité des récepteurs $\beta$ 2 adrénergiques sur lymphocytes isolés**

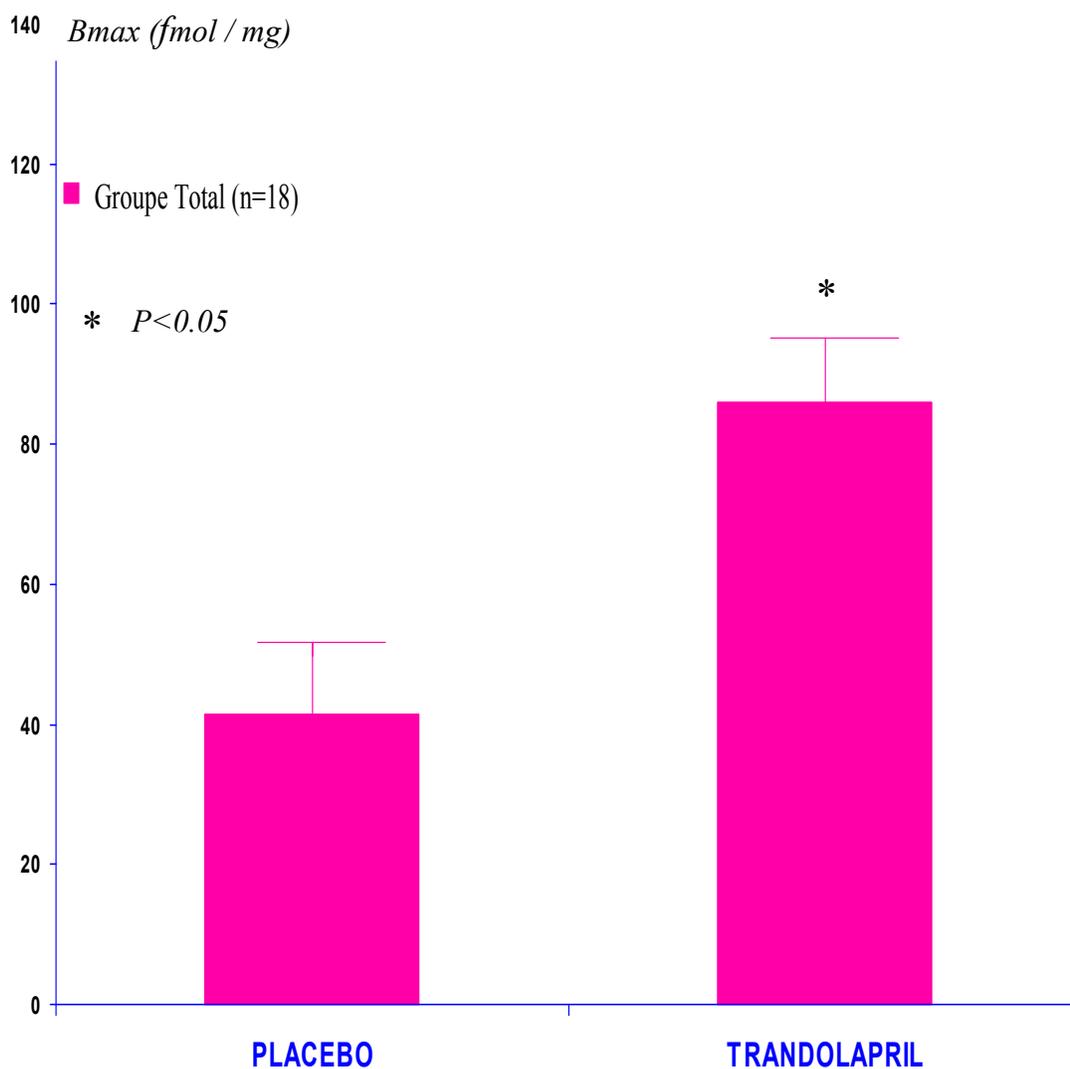
Dans le groupe total, la densité des récepteurs  $\beta$ 2 adrénergiques sur la membrane des lymphocytes d'HT a augmenté significativement ( $p < 0,05$ ) après le traitement par le Trandolapril. Ce résultat nous suggère qu'avant traitement une suractivation du système nerveux autonome a pu entraîner un phénomène de « *down regulation* » (1) des récepteurs  $\beta$ 2 adrénergiques et que le traitement en diminuant l'hyperactivité sympathique a permis un processus de normalisation de la régulation des récepteurs  $\beta$ 2 adrénergiques (Figure 29).

### **3.2.6 Résultats de l'analyse spectrale de RR et de la pression artérielle systolique et diastolique**

Au repos, la composante des oscillations de basses fréquences (0,05-0,15Hz) de la variabilité de la fréquence cardiaque (Tableau VII), de la PAS (Tableau VIII) et de la PAD (Tableau IX) ne diffère pas entre la période placebo et la période de traitement au Trandolapril. Au contraire, de manière assez inattendue, on assiste à une réaction plus importante (non significative) des LF de RR, de la PAS et de la PAD à l'orthostatisme comme si le traitement par le Trandolapril avait augmenté la réponse de l'influence du système nerveux autonome sympathique. Dans le même sens, le rapport LF/HF indice du système nerveux autonome sympathique est augmenté mais non significativement (échantillon trop réduit) pour les trois paramètres étudiés (RR, PAS, PAD) après traitement au Trandolapril.

**Figure 29 : Résultats de la mesure de la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques**

*Dans le groupe total, la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur la membrane des lymphocytes a augmenté significativement ( $p < 0,05$ ) après le traitement par le Trandolapril, nous suggérant qu'avant traitement une suractivation du système nerveux autonome a pu entraîner un phénomène de « down regulation » des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques et que le traitement en diminuant l'hyperactivité sympathique a permis un processus de normalisation de la régulation des récepteurs adrénergiques.*



**Tableau VII : Résultats de la variabilité de RR (n=18)**

Oscillations	Phase		
		Repos	Orthostation
<b>LF RR</b>	Placebo	30±13	43±17
	Trandolapril	29±10	51±18
<b>HF RR</b>	Placebo	16±10	11±9
	Trandolapril	18±14	9±5
<b>LF/HF RR</b>	Placebo	2±1	7±10
	Trandolapril	2± 1	8±6

**Tableau VIII : Résultats de la variabilité de la PAS (n=18)**

Oscillations	Phase		
		Repos	Orthostation
<b>LF PAS</b>	Placebo	26±16	41±16
	Trandolapril	30±16	60± 14
<b>HF PAS</b>	Placebo	7±5	13±7
	Trandolapril	8±6	13± 8
<b>LF/HF PAS</b>	Placebo	6±6	3±2
	Trandolapril	5±4	7±5

**Tableau IX : Résultats de la variabilité de la PAD**

Oscillations	Phase	Repos	Orthostation
<b>LF PAD</b>	Placebo	27±19	43±17
	Trandolapril	31±18	62±18
<b>HF PAD</b>	Placebo	5±5	8±5
	Trandolapril	6 ±5	7±5
<b>LF / HF PAD</b>	Placebo	8±7	9±11
	Trandolapril	6±4	16±16

### 3.2.7 Résultats de l'échocardiographie

Dans le groupe total (n=18), l'épaisseur du septum, l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche et du diamètre du ventricule gauche lors de la systole et de la diastole ne semblent pas se modifier durant le repos, l'exercice isométrique et la position orthostatique. La phase de traitement au Trandolapril, comparée à la phase de placebo, ne montre pas de changements significatifs, également dans l'épaisseur du septum, l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche et du diamètre du ventricule gauche lors de la systole et de la diastole (Tableau X, Tableau XII).

Dans les indices calculés à partir de l'échocardiographie, il y a cependant une tendance à une diminution de la résistance périphérique au repos, à l'exercice isométrique et à la position orthostatique après le traitement au Trandolapril, mais statistiquement non significative (Tableau XI, Tableau XIII), du fait probablement d'un échantillon réduit.

**Tableau X : Résultats de l'échocardiographie au repos et à l'EI dans le groupe HT traité (n=18)**

Index de contractilité	Phase	R 20'	EI 3'	EI 5'
<b>Épaisseur du septum</b>	PL	11	11	11
		(1)	(1)	(1)
IVS (mm) ± (STD)	TRT	11	11	11
		(1)	(1)	(1)
<b>Épaisseur de la paroi postérieure</b>	PL	11	11	11
		(1)	(1)	(1)
PWT (mm) ± (STD)	TRT	11	11	11
		(1)	(1)	(1)
<b>Diamètre ventriculaire gauche en télédiastole</b>	PL	48	47	46
		(5)	(6)	(5)
EDD (mm) ± (STD)	TRT	48	49	48
		(6)	(7)	(6)
<b>Diamètre ventriculaire gauche en systole</b>	PL	31	31	30
		(4)	(5)	(6)
ESD (mm) ± (STD)	TRT	32	33	32
		(5)	(6)	(5)
<b>Volume ventriculaire en télédiastole EDV (ml) ± (STD)</b>	PL	111	106	102
		(27)	(29)	(25)
	TRT	111	117	110
		(35)	(41)	(36)
<b>Volume ventriculaire en télésystole ESD (ml) ± (STD)</b>	PL	41	40	39
		(13)	(16)	(18)
	TRT	44	43	42
		(19)	(18)	(20)

*PL: Placebo ; TRT: Traitement ; EI: Exercice isométrique.*

**Tableau XI : Résultats des indices calculés de l'échocardiographie au repos et à l'EI dans le groupe HT (n=18)**

Variable calculée	Phase	R 20'	EI 3'	EI5'
<b>Volume d'éjection systolique (ml)</b>	PL	69 (21)	66 (17)	63 (13)
	TRT	66 (21)	68 (21)	67 (21)
± (STD)				
<b>Débit cardiaque (ml)</b>	PL	4 (1)	5 (1)	5 (1)
	TRT	4 (1)	6 (2)	6 (2)
± (STD)				
<b>Resistance périphérique (d.sec.cm<sup>-5</sup>)</b>	PL	2 147 (561)	2 042 (644)	2 247 (679)
	TRT	1 985 (660)	1 887 (703)	2 144 (803)
± (STD)				
<b>Fraction d'éjection (%)</b>	PL	62 (8)	63 (9)	63 (11)
	TRT	60 (9)	59 (8)	61 (8)
± (STD)				

*PL: Placebo ; TRT: Traitement ; EI: Exercice isométrique*

**Tableau XII : Résultats de l'échocardiographie au repos  
et à l'orthostation dans le groupe HT traité (n=18)**

Index de contractilité	Phase	R 20'	1°STG	3°STG	10°STG
<b>Épaisseur du septum</b>	PL	11	11	11	11,
		(1)	(1)	(1)	(1)
<b>IVS (mm) ± (STD)</b>	TRT	11	11	11	11
		(1)	(1)	(1)	(1)
<b>Épaisseur de la paroi postérieure</b>	PL	11	11	11	11
		(1)	(1)	(1)	(1)
<b>PWT (mm) ± (STD)</b>	TRT	11	11	11	11
		(1)	(1)	(1)	(1)
<b>Diamètre ventriculaire gauche en télédiastole</b>	PL	48	45	45	44
		(5)	(7)	(6)	(6)
<b>EDD (mm) ± (STD)</b>	TRT	48	45	45	45
		(6)	(5)	(6)	(7)
<b>Diamètre ventriculaire gauche en télésystole</b>	PL	32	29	29	28
		(5)	(6)	(6)	(5)
<b>ESD (mm) ± (STD)</b>	TRT	33	30	31	31
		(5)	(6)	(7)	(6)
<b>Volume ventriculaire télédiastolique</b>	PL	111	98	95	91
		(28)	(36)	(27)	(30)
<b>EDV (ml) ± (STD)</b>	TRT	113	96	97	100
		(37)	(29)	(31)	(36)
<b>Volume ventriculaire télésystolique</b>	PL	42	36	36	32
		(14)	(18)	(17)	(15)
<b>ESV (ml) ± (STD)</b>	TRT	46	39	43	42
		(19)	(18)	(23)	(20)

*PL: Placebo ; TRT: Traitement ; STG : Position orthostatique*

**Tableau XIII : Résultats des index calculés de l'échocardiographie au repos et à l'orthostation dans le groupe HT traité (n=18)**

Variable calculée	Phase	R 20'	1' STG	3' STG	10' STG
<b>VES. Volume d'éjection systolique (ml)</b>	PL	69 (21)	61 (21)	59 (17)	58 (22)
	TRT ± (STD)	67 (22)	57 (16)	53 (17)	58 (25)
<b>Débit cardiaque (ml)</b>	PL	4 (1)	5 (1)	5 (1)	5 (1)
	TRT ± (STD)	4 (1)	5 (1)	4 (1)	5 (2)
<b>Résistance périphérique (d.sec.cm<sup>-5</sup>)</b>	PL	2 117 (552)	1 997 (771)	1 923 (519)	1 920 (620)
	TRT ± (STD)	1 963 (703)	1 762 (432)	1 964 (755)	1 977 (1 161)
<b>Fraction d'éjection (%)</b>	PL	62 (8)	63 (8)	63 (11)	64 (9)
	TRT ± (STD)	59 (9)	60 (10)	57 (14)	58 (12)

**PL: Placebo; STG: Orthostation; R: Repos.**

Le traitement par un IECA (Trandolapril), dans notre étude, a entraîné dans le groupe hypertendu (n=18), une diminution de la pression artérielle moyenne ( $p < 0,05$ ) avec une augmentation non significative de la fréquence cardiaque. Dans ce même groupe traité, on n'observe pas de changements significatifs pour les valeurs de NPY, au repos, à l'exercice isométrique ou à la position orthostatique, ni avant ou après traitement. Par contre, pour les valeurs de la noradrénaline, on observe dans le groupe total, sous placebo, une réponse élevée de la NE plasmatique à la troisième minute d'exercice isométrique ainsi qu'à une minute après la fin de l'effort isométrique, mais le changement après traitement n'est pas significatif. De la même manière, lors de la position orthostatique, on observe une augmentation significative, sous placebo, de la NE à la première minute, à la troisième minute ainsi qu'à la dixième minute, mais l'effet du traitement ne semble pas non plus significatif.

La densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur la membrane de lymphocytes a augmenté significativement après le traitement par le Trandolapril, nous suggérant qu'avant traitement une suractivation du système nerveux autonome a pu entraîner un phénomène, qui a été déjà décrit et observé par différents auteurs (58, 1), de « *down regulation* » des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques et que le traitement au Trandolapril en diminuant l'hyperactivité sympathique a permis un processus de normalisation de la régulation des récepteurs adrénergiques. Dans le groupe total (n=18), parmi les indices calculés de l'échocardiographie, seules les valeurs de la résistance périphérique au repos, à l'exercice isométrique et à la position orthostatique, tendent à diminuer, mais non significativement après le traitement au Trandolapril. Dans le même groupe total (n=18), au repos, la composante des oscillations de basses fréquences (0,05-0,15Hz) de la variabilité de la fréquence cardiaque, de la PAS et de la PAD ne diffère pas entre la période placebo et la période de traitement au Trandolapril. Par contre, de manière assez inattendue, on assiste à une réaction plus importante (non significative) des LF de RR, de la PAS et de la PAD à l'orthostatisme comme si le traitement par le Trandolapril avait augmenté l'influence du système nerveux autonome sympathique. Dans le même sens, le rapport LF/HF indice du système nerveux autonome sympathique est augmenté, mais non significativement (échantillon trop réduit) pour les trois paramètres étudiés (RR, PAS, PAD) après traitement au Trandolapril. Ces

résultats suggèrent que l'augmentation de la densité spectrale LF correspondant à une activité de prédominance sympathique, illustre dans le contexte de notre étude, une réponse postsynaptique plus efficace nous permettant ainsi d'interpréter des oscillations fréquentielles d'avantage en rapport avec des mécanismes physiologiques connus de l'hypertension artérielle essentielle.

Pour mieux comprendre nos résultats et mieux cerner les mécanismes de réponse au traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, nous avons également examiné le sous-groupe appelé groupe qui répond le mieux au traitement et un deuxième sous-groupe appelé groupe des non-répondeurs au traitement. Il est à noter que chez le groupe répondeur, comparé au groupe de non-répondeurs, les valeurs de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque au repos avant traitement sont significativement plus élevées que pour la FC. Dans ce même groupe répondeur au repos, les valeurs de la NE plasmatiques sont plus élevées ( $p < 0,05$ ) comparées au groupe des non-répondants, suggérant ainsi que le groupe répondeur à la thérapie anti-hypertensive est hyperadrénergique. Dans les deux sous-groupes, à l'exercice isométrique, on note sous placebo une réponse élevée de la NE plasmatique à la troisième minute d'exercice isométrique ainsi qu'à une minute après la fin de l'effort isométrique. À la deuxième minute, après l'exercice isométrique, les valeurs de NE diminuent de nouveau tendant vers des valeurs basales. Cette réactivité bien que non significative semble très atténuée dans le groupe de sujets répondeurs comparé aux sujets non-répondeurs après le traitement au Trandolapril.

À l'orthostatisme, on note une augmentation des valeurs de la NE plasmatique dans les deux sous-groupes, et cela à la première minute, à la troisième minute ainsi qu'à la dixième minute de la position orthostatique. Cette augmentation, bien que non significative, semble diminuée dans les deux groupes, mais de manière nettement plus importante dans le groupe R après traitement au Trandolapril. Ces résultats montrent également que les sujets qui répondent le mieux au traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, ont un état d'activité et de réactivité adrénérergique augmenté.

## CHAPITRE 4 – DISCUSSION ET CONCLUSION

### 4.1 DISCUSSION

Afin de poser les bases d'utilisation de l'analyse spectrale, et la validation des logiciels utilisés pour cette technique non invasive, d'évaluation du système nerveux autonome, nous avons montré, dans notre étude, dans un premier temps, que les fréquences oscillatoires obtenues sont celles retrouvées par l'ensemble des auteurs qui ont utilisé cette technique (2, 3, 4, 8, 15, 16, 34). C'est-à-dire une influence sympathique sur une fréquence oscillatoire entre 0,05Hz-0,15Hz et une influence parasympathique respectant l'intervalle de la respiration autour de 0,2 Hz. Nous obtenons ces fréquences oscillatoires sur RR, la PAS et la PAD. Alors, que les fréquences oscillatoires vagales (0,2Hz) diminuent à toute stimulation sympathique efficace sur RR, ces fréquences (HF) semblent plutôt augmenter sur les spectres oscillatoires de la PAS et de la PAD.

Dans les résultats que nous avons obtenus comme dans l'interprétation de l'analyse spectrale des fréquences oscillatoires, de la variabilité de RR et de la pression artérielle, nous avons clairement observé l'importance qui doit être portée à l'interprétation des valeurs calculées des fréquences oscillatoires, LF et HF et à l'interprétation que l'on puisse en faire sur l'interaction entre les activités sympathiques, parasympathiques ou la balance entre ces deux systèmes. En effet, même si l'arythmie sinusale respiratoire dépend exclusivement du tonus vagal (161), il n'en demeure pas moins que la fréquence cardiaque résulte d'une balance entre les deux effets opposés du SNA (14, 44, 97, 125) qu'il est difficile de départager et d'interpréter.

Dans notre étude, la FFT exigeant des signaux stationnaires, nous avons utilisé un logiciel de détection des arythmies et des extrasystoles qui les éliminaient complètement dans certaines situations. Cette technique nous a permis d'obtenir un échantillon de signaux stationnaires. En somme, les exigences des signaux stationnaires nous limitent à des états stables, excluant ainsi toutes formes d'états instables de réactivité du SNA.

D'autre part, les changements de pression artérielle (PA) constituent des marqueurs de l'activité sympathique et de très nombreuses données ont été accumulées à la fois au cours d'études animales et d'études chez l'homme. Un enregistrement battement par battement est nécessaire afin d'apprécier correctement la fluctuation des paramètres hémodynamiques. Ceci a été fait dans notre étude de manière non invasive en utilisant un système pléthysmographique (Finapress) qui produit un tracé similaire à celui d'un enregistrement de pression artérielle sanglante. La mesure s'effectue à partir de l'artère digitale et donne des valeurs qui ne sont pas exactement les mêmes que celles de la véritable pression artérielle systémique, mais il s'agit d'un outil d'excellente qualité pour apprécier les changements relatifs de pression artérielle. Par contre, nous avons observé que le Finapress peut saturer à certaines valeurs très élevées de la PAS biaisant ainsi l'enregistrement des signaux de la PAS rendant impossible une étude sur des PAS très élevées. Dans notre étude, les valeurs de PAS de l'hypertension artérielle essentielle ont été en général modérées même en état de stimulation sympathique.

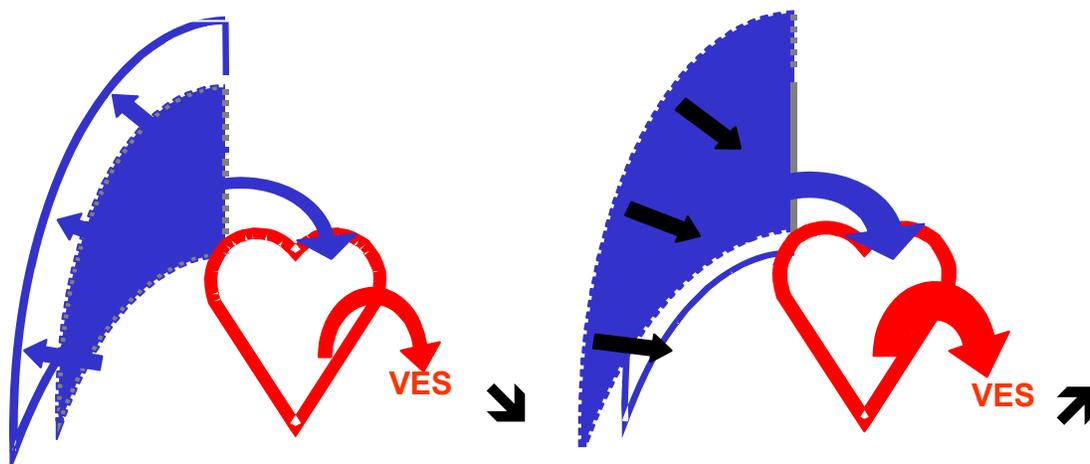
Les hautes fréquences respiratoires qui correspondent à l'arythmie sinusale respiratoire sur RR, ont été à ce jour encore peu investiguées. La fonction oscillatoire de la respiration sur la pression artérielle systolique et diastolique doit être influencée en partie par l'activité mécanique liée à la contractilité cardiaque (Figure 30) et il serait intéressant d'étudier le lien possible entre les diamètres télésystoliques et télédiastoliques mesurés à l'échocardiographie en M mode, en fin d'expiration au niveau du complexe QRS de l'ECG, ainsi que les volumes correspondants du ventricule gauche. Les échantillons de sujets hypertendus étant trop petits dans notre étude, nous n'avons pas obtenu de changements qui puissent être considérés explicatifs ou reliés aux hautes fréquences oscillatoires respiratoires sur la PAS ou la PAD. Il est bien connu que le système respiratoire participe au maintien du pH sanguin et on sait que le maintien de la concentration des ions H<sup>+</sup> dans le sang correspond à une variable importante qu'il faut maintenir pour assurer le travail des enzymes cellulaires. Ce qui nous suggère, pour le moment, que le système cardiovasculaire et le système respiratoire, en vertu de corrélations et de degrés de contrôle plus ou moins élevés, fonctionnent comme des unités ininterrompues variant dans le même sens.

### Figure 30 : Influence mécanique de la respiration sur la pression artérielle

*Les hautes fréquences respiratoires qui correspondent à l'arythmie sinusale respiratoire sur RR pourraient être influencées par le contrôle réflexe cardiovasculaire et respiratoire. La respiration correspond à la fonction physiologique qui implique les poumons, les capillaires sanguins ainsi que le cœur et qui permet de maintenir la composition adéquate du sang en oxygène et en gaz carbonique. La fonction oscillatoire de la respiration sur la pression artérielle systolique et diastolique doit être influencée en partie par l'activité mécanique reliée à la contractilité cardiaque. (VES : Volume d'éjection systolique)*

#### Inspiration

#### Expiration



Des études complémentaires doivent être accomplies pour mieux comprendre l'influence des fréquences respiratoires sur les oscillations de la PAS et la PAD. On pourrait également évaluer d'autres réflexes dont les récepteurs qui sont soit des barorécepteurs cardio-pulmonaires soit des chémorécepteurs carotidiens et aortiques qui eux aussi peuvent moduler l'activité sympathique et donc intervenir dans le contrôle de la PA.

Nous avons également, dans notre étude, mesuré la sensibilité du baroréflexe par une fonction de transfert qui nous a permis de mesurer le gain entre les oscillations sympathiques (LF : 0,05-0,15Hz) de la PAS et de RR. Les résultats nous suggèrent que dans l'HT la sensibilité du baroréflexe atténuée est accompagnée d'une réactivité

vagale réduite. Le principe est qu'au niveau du tissu cardiaque, l'effet exercé par les deux types de fibres du SNA (sympathiques et parasympathiques) serait essentiellement une modulation de la fréquence cardiaque et de la contractilité. C'est-à-dire, une augmentation de la fréquence cardiaque en cas de baisse de PA et un ralentissement de la fréquence cardiaque en cas d'élévation de PA. Nous avons donc étudié par une fonction de transfert, la relation dans un domaine fréquentiel entre la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque qui est supposée être centrée sur la PA d'équilibre. En somme, aux alentours de ce point, le système opère avec une sensibilité maximale (cohérence supérieure à 0,5). Dans notre modèle, lorsqu'on s'éloigne de ce point, on considère le système moins efficace. C'est-à-dire que l'on a décidé, par cette fonction de transfert, que pour mesurer le baroréflexe, nous restons dans son champ de compétence (le gain et la phase ont été calculés pour des valeurs de cohérence supérieure à 0,5). Son rôle est de toujours de maintenir le point d'équilibre du système dans la zone de forte sensibilité du baroréflexe. Ce qui veut dire que l'on a mesuré par le gain une sensibilité du baroréflexe à l'intérieur, de son champ de compétence physiologique. Il serait donc très intéressant d'aborder le plateau de fréquence cardiaque minimum au-delà de duquel toute élévation de PA n'entraînera pas de bradycardie supplémentaire et inversement d'aborder le plateau de fréquence cardiaque maximale où toute baisse tensionnelle ne sera pas accompagnée d'une tachycardie plus marquée. Cela nous permettrait de voir si une insuffisance du baroréflexe a une valeur pronostique dans l'hypertension artérielle essentielle. Le modèle de transplantation cardiaque (56,57) peut être intéressant dans ce contexte, puisque les baroréflexes sont atténués et leur activation n'entraîne plus l'effet sympatho-inhibiteur habituel, ce qui contribue à augmenter l'activité nerveuse sympathique. Il peut être aussi utilisé, sur des modèles expérimentaux animaux, une intervention pharmacologique des digitaliques qui sont capables de resensibiliser temporairement les barorécepteurs et de restaurer leur effet sympatho-inhibiteur des baroréflexes.

Dans le groupe de sujets ayant une hypertension artérielle essentielle, un IECA a été utilisé comme traitement : le Trandolapril. Les IECA sont capables de baisser la pression artérielle par six mécanismes différents (150). Par définition, ils inhibent la

conversion normale de l'angiotensine I circulante en angiotensine II qui, elle, est un puissant vasoconstricteur. Dans notre étude, nous voulions observer l'influence de cette thérapie antihypertensive sur le SNA.

Les IECA sont aujourd'hui incontestablement indiqués pour traiter l'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement ventriculaire gauche, le post infarctus et la néphropathie diabétique de type I (150). Ils sont aussi une indication possible aux maladies rénales chroniques et aux néphropathies diabétiques de type II (216). L'angiotensine II est également connue pour faciliter la libération de catécholamines au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. Le blocage de l'enzyme de conversion (Kininase II) par les IECA est un phénomène spécifique n'affectant pas les autres protéases. Il empêche l'enzyme de conversion d'agir sur ses cibles naturelles notamment l'angiotensine I et la bradykinine. De la diminution de production de ce vasoconstricteur très puissant qu'est l'angiotensine II, il en résulte une formation et une accumulation plasmatique de rénine et d'angiotensine I. Une partie de l'action hypotensive des IECA pourrait s'expliquer par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine (190), substance douée de propriétés vasodilatatrices. L'augmentation du taux de bradykinine pourrait agir sur la production de prostaglandines vasodilatatrices (PGI<sub>2</sub> et PGE<sub>2</sub>), complétant ainsi l'action des IECA au niveau de la fibre musculaire lisse vasculaire, et au niveau rénal. L'augmentation du taux de bradykinine est évidemment responsable d'un effet secondaire qui est la toux (147).

La diminution des catécholamines circulantes induite par les IECA s'explique au moins en partie par une action périphérique : l'angiotensine II, par l'intermédiaire de récepteurs présynaptiques à l'angiotensine favorise la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques, mais possède également une action sur la libération des catécholamines à partir de la médullo-surrénale ainsi qu'une action facilitatrice au niveau des transmissions ganglionnaires.

Au niveau vasculaire, les IECA engendrent essentiellement une baisse de la pression artérielle systémique, dont le principal facteur responsable est la chute de production d'angiotensine II plasmatique et tissulaire. La chute de la pression

artérielle est à la fois systolique et diastolique. Les IECA ne modifient pas la fréquence cardiaque.

L'augmentation obtenue de la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques après thérapie au Trandolapril, nous suggère que l'inhibition de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II a freiné l'action facilitatrice de l'angiotensine II au niveau des terminaisons sympathiques. Dans le même sens, d'autres auteurs ont observé dans un groupe de sujets hypertendus hémodialysés, que l'utilisation d'un IECA (216), avait entraîné une augmentation des LF qui a été expliquée par la possibilité d'un effet toxique et délétère des IECA. En définitive, nous avons observé le même phénomène d'augmentation des LF que nous avons expliqué par l'effet d'inhibition de la facilitation de la libération de la NE par l'angiotensine II, tel que confirmé par la mesure des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques.

Il est bien connu aujourd'hui, que devant un état hyper adrénergique, que l'on rencontre dans l'hypertension artérielle essentielle, la concentration de catécholamines plasmatiques est augmentée. En réponse à cette hyperstimulation des récepteurs adrénergiques, un phénomène de désensibilisation des récepteurs adrénergiques se produit : (réduction de l'affinité des récepteurs et par une diminution de la transduction entre le ligand et l'activation de l'adénylate cyclase (découplage entre le récepteur  $\beta$  adrénergique, la protéine Gs et l'adénylate cyclase). Si la stimulation adrénergique est très intense, il peut y avoir internalisation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques avec diminution de leur nombre à la surface membranaire « *down regulation* » du fait de leur phosphorylation par une protéine kinase AMPc dépendante et par une kinase spécifique appelée BARK ( $\beta$ -adrenergic receptor kinase).

Le traitement par le Trandolapril a participé à régulariser la dynamique des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques sur les membranes des lymphocytes circulants et par là même, probablement, des parois vasculaires dans notre groupe de sujets hypertendus.

Cette augmentation de la densité des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques a pu entraîner une réactivité augmentée des basses fréquences oscillatoires correspondant au système nerveux autonome sympathique. Cela peut nous suggérer que le traitement

a entraîné une stimulation plus efficace du système nerveux autonome et non pas une augmentation du tonus. Cette observation unique se situe parmi les observations les plus importantes dans l'interprétation du changement des fréquences oscillatoires.

Dans le domaine de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, il n'existe pas suffisamment encore de données pour des populations normales ou hypertendues pour l'interprétation des données de l'analyse spectrale. Notre étude a mis en avant que dans l'interprétation des résultats de spectres oscillatoires, les oscillations peuvent exprimer un niveau de variabilité en accord avec l'efficacité de la réactivité sympathique et non pas une valeur absolue du tonus sympathique.

D'autres observations montrant l'effet de certaines pathologies et certaines drogues existent dans la littérature. Cependant, l'interprétation doit demeurer encore prudente du fait même que l'on n'a pas encore d'études prospectives standardisant la lecture des oscillations issues de la variabilité de RR et de la PA. À titre d'exemple, dans l'interprétation de l'analyse spectrale, il est clairement indiqué dans certaines observations que la mortalité est plus élevée chez les sujets ayant fait un infarctus du myocarde et qui présentent une faible variabilité de la fréquence cardiaque (15). On pourrait alors spéculer que : « Les interventions qui augmentent la variabilité de la fréquence cardiaque peuvent protéger contre la mortalité cardiaque ». Cependant, il a été clairement défini que la modification du HRV ne se traduit pas directement en protection cardiaque (172).

Il faut considérer, pour l'instant, la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle uniquement comme une information supplémentaire de l'activité du SNA. Un autre exemple, concernant l'interprétation des oscillations, est le consensus qui vise à dire que l'augmentation de l'activité vagale est bénéfique (39), mais on ne sait pas encore de combien cette activité vagale doit augmenter pour assurer une protection adéquate. Ce sont ces types de réponses que les chercheurs devront dans le futur documenter de manière à standardiser son utilisation et son interprétation.

Il faut également considérer dans les différents modèles que la régulation de la PA répond au principe d'homéostasie. La PA varie continuellement de manière physiologique, permettant de nous adapter aux situations de la vie, et cela, de façon différente d'un individu à l'autre. Aujourd'hui, le moyen le plus simple, après nos propres observations et après toutes les observations décrites dans la littérature, serait tout d'abord de décrire la variabilité et de la classer dans le temps et dans la durée des variations de la PA et de la fréquence cardiaque (RR). On décrirait ainsi différents types de variabilité de la PA et de RR à « court terme » englobant des fluctuations à périodicité brève allant de quelques secondes à quelques minutes et, « à long terme », décrivant les variations sur 24 heures et plus, en relation avec le rythme circadien (77) ou la variation saisonnière.

La variabilité à court terme comprendrait alors la composante irrégulière liée aux stimulations de l'environnement et une composante régulière propre au système cardiovasculaire. Concernant la variabilité à long terme, on aurait un classement par rapport au rythme circadien de la PA dont les différentes observations dans la littérature montrent une PA élevée le matin et le soir, diminuant progressivement pendant la journée, avec un minimum en début d'après-midi et une seconde chute durant la période nocturne connue actuellement sous le nom du « dipping ». Une autre classification de la PA, qui serait saisonnière a également été décrite avec des pressions artérielles systoliques et diastoliques supérieures en hiver. Ces différentes classifications permettraient une approche méthodologique dont l'interprétation des résultats serait comparable d'une étude à l'autre.

D'autre part, une variabilité exagérée de la PA pourrait être considérée comme un nouveau facteur de risque cardiovasculaire indépendant et devrait tout comme le niveau de la pression artérielle, être corrigée par un traitement antihypertenseur efficace. Il manque également des informations précises sur l'impact pronostique réel et la prise en charge thérapeutique optimale de la variabilité de la PA à court terme pour pouvoir confirmer toutes hypothèses. Les développements techniques récents permettent de mener diverses études utilisant les méthodes d'enregistrement de la PA, battement par battement. Les résultats attendus devraient pouvoir combler toutes ces

lacunes et démontrer si la variabilité apporte une valeur ajoutée par rapport à la mesure de la PA et de la fréquence cardiaque.

## 4.2 CONCLUSION

La variabilité de la PA est un phénomène physiologique influencé par de très nombreux facteurs. L'analyse spectrale de RR et de la pression artérielle nous a permis d'étudier des aspects physiologiques, physiopathologiques et pharmacologiques. Nous avons introduit dans notre étude, un concept nouveau dans l'interprétation des fréquences oscillatoires quant à la notion de stimulation efficace versus tonus sympathique. Nous avons observé que le principal acteur de la régulation cardiovasculaire à court terme est le système nerveux autonome sympathique et parasympathique. Nous avons également observé dans nos protocoles cliniques, dans le groupe de sujets normaux volontaires et le groupe de sujets hypertendus, que l'action du SNA s'exerce par le biais du baroréflexe dont les deux composantes, artérielle et cardiaque, agissent pour tamponner les fluctuations de PA avec une cinétique extrêmement courte.

L'intervalle R-R, sans changement remarquable dans la FC, peut en effet varier alors que la fréquence cardiaque absolue semble stable. Il en va de même pour l'analyse de la pression artérielle. Alors que des variations de pression artérielle, battement par battement existent, la pression artérielle en valeur absolue peut demeurer stable. Les changements dans la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle peuvent être des indicateurs précoces d'instabilité du système nerveux autonome. Pour cette raison, il serait nécessaire de standardiser et de normaliser l'analyse des signaux stationnaires et non stationnaires par de nouvelles techniques, mais aussi d'assurer à cet outil un apport de valeurs de base chez des sujets sains et dans différentes pathologies dans des groupes d'âge et de sexe différents (154, 156). Ces données seraient tout aussi nécessaires que les données actuelles reliées aux différentes pathologies pour l'interprétation et la standardisation de cette technique non invasive qui peut être utilisée en clinique si les résultats peuvent être lus facilement.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire bien démontré. Un nouvel indice de risque de la PA est postulé grâce à l'utilisation de nouvelles techniques de mesure, comme la variabilité de la pression artérielle.

## RÉFÉRENCES

1. **Aaron, R.D., Nies, A.S., Gerber, J.G. et Molinoff, P.B. 1982.** Decreased  $\beta$ -adrenergic receptor density on human lymphocytes after chronic treatment with agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224: 1-6.
2. **Adamson, P.B., Huang, M.H., Vanoli, E., Foreman, R.D., Schwartz, P.J. et Hull, S.S. Jr. 1994.** Unexpected interaction between  $\beta$ -adrenergic blockade and heart rate variability before and after myocardial infarction: a longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. *Circul.* 90: 976-982.
3. **Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C., Barger, A.C. et Cohen, R.J. 1981.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 213: 220-222.
4. **Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J.B., Snidman, N.C., Shannon, D.C. et Cohen, R.J. 1985.** Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249 (Heart Circ. Physiol. 18): H867-H875.
5. **Alcalay, M., Izraeli, S., Wallach-Kapon, R., Tochner, Z., Benjamini, Y. et Akselrod, S. 1992.** Paradoxical pharmacodynamic effect of atropine on parasympathetic control: a study by spectral analysis of heart rate fluctuations. *Clin. Pharmacol Ther.* 52(5): 518-27.
6. **Antony, I., Aptecar, E., Lerebours, G. et Nitenberg, A. 1994.** Coronary artery constriction caused by the cold pressor test in human hypertension. *Hypertens.* 24: 212-219.
7. **Aoki, K., Sato, K. et Kawaguchi, Y. 1985.** Increased cardiovascular responses to Noradrénaline and calcium antagonists in essential hypertension compared with normotension in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7 Suppl 6: S182-S186.
8. **Appel, M.L., Berger, R.D., Saul, J.P., Smith, J.M. et Cohen, R.J. 1989.** Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J. Am. Coll. Cardiol.* 14: 1139-1148.
9. **Baselli, G., Cerutti, S., Civardi, S., Liberali, D., Lombardi, F., Malliani, A. et Pagani, M. 1986.** Spectral and cross spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Comp. Biomed. Res.* 19: 520-534.
10. **Beevers, G., Lip, G.Y., O'Brien, E. 2001.** ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ.* 322(7291): 912-916.

11. **Benarroch, E.E., Sandroni, P. et Low, P.A. 1993.** The valsalva maneuver. Dans: Clinical autonomic disorders: evaluation and management. Low PA, ed. Boston: Little, Brown pp: 209-215.
12. **Berger, R.D., Akselrod, S., Cirdon, D. et Cohen, R.J. 1986.** An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. IEEE Trans. Biomed. Eng. 33(9): 900.
13. **Bernardi, L., Salvucci, F., Suardi, R., Solda, P.L., Calciati, A., Perlini, S., Falcone, C. et Ricciardi, L. 1990.** Evidence for an intrinsic mechanism regulating heart rate variability in the transplanted and the intact heart during submaximal dynamic exercise? Cardiovasc. Res. 24: 969-981.
14. **Berntson, G.G., Cacioppo, J.T. et Quigley, K.S. 1991.** Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. Psychol Rev 98 (4): 459-487.
15. **Bigger, J.T.Jr., Fleiss, J.L., Rolnitzky, L.M., Steinman, R.C. et Schneider, W.J. 1991.** Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 18: 1643-1649.
16. **Bigger, J.T. Jr, Fleiss, J.L., Steinman, R.C., Rolnitzky, L.M., Kleiger, R.E. et Rottman, J.N. 1992.** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulat. 85(1): 164-171.
17. **Bigger, J.T. Jr, Rolnitzky, L.M., Steinman, R.C., Fleiss, J.L. 1994.** Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 23(3): 733-740.
18. **Bilmann, G.E. et Hoskins, R.S. 1989.** Time serie analysis of heart rate variability during submaximal exercices, evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. Circul. 80: 146-157.
19. **Blaschko, H. 1939.** The specific action of 1-dopa-decarboxylase. J. Physiol. (Lond). 96: 50-51.
20. **Bonaduce, D., Marciano, F., Petretta, M., Migaux, M.L., Morgano, G., Bianchi, V., Salemme, L., Valva, G., Condorelli, M. 1994.** Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. Circulation 90(1): 108-113.
21. **Briand, R., 1990.** Étude des mécanismes de régulation de la libération du glucose hépatique et du neuropeptide-Y chez le chien anesthésié. Thèse de Ph.D en pharmacodynamie biochimique. Université de Montréal.

22. **Carnethon, M.R., Golden, S.H., Folsom, A.R., Haskell, W., Liao, D. 2003.** Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study, 1987–1998. *Circulation*; 107: 2190–2195.
23. **Carrol, D. et Rhys-Davies, L. 1979.** Heart rate changes with exercise and voluntary heart rate acceleration. *Biol. Psychol.* 8: 241-246.
24. **Casadei, B., Pipilis, A., Sessa, F., Conway, J. et Sleight, P. 1993.** Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulat.* (2): 353-357.
25. **Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J. et Gori, C. 1989.** Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 64: 1162-1167.
26. **Casolo, G.C., Stroder, P., Signorini, C., Calzolari, F., Zucchini, M., Balli, E., Sulla, A. et Lazzerini, S. 1992.** Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circul.* 85: 2073-2079.
27. **Cerati, D. et Schwartz, P.J. 1991.** Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ. Res.* 69: 1389-1401.
28. **Chess, G.F., Tam, R.M.K. et Calaresu, F.R. 1975.** Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am. J. Physiol.* 228: 775-780.
29. **G. Benchetrit 2003.** Arythmie sinusale respiratoire et ventilation volontaire. *Revue des maladies respiratoires* ; 20 :978-9.
30. **Collins, R. 1990.** Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 335: 827-838.
31. **Coupland, R.E. 1972.** The chromaffin system. Dans: *Catécholamines, Handbook of Experimental Pharmacology.* Blaschko, H. Muscholl, E. Eds. Vol33. Berlin, Springer-Verlag. pp 16-39.
32. **Cryer, P.E. 1987.** Diseases of the sympathochromaffin system. Dans: *Endocrinology and metabolism.* 2Ed: P. Felig, J. Baxter, A. Broadus et L. Frohman. Mc Graw-Hill. New-York. pp 651-692.
33. **Daly, M.D., Ward, J. et Wood, L.M. 1996.** Modification by lung inflation of the vascular responses from the carotid body chemoreceptors and other receptors in dogs. *J. Physiol.* 378: 13-30

34. **De Boer, R.W., Karenmaker, J.M. et Strackee, J. 1985.** Relationship between short term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectralanalysis approach. *Med. Biol. Eng. Comput.* 23: 352-358.
35. **De Champlain, J. 1977.** The sympathetic system in hypertension. *Clin. Endocr. Metab.* 6(3): 633-641.
36. **De Champlain, J. 2001.** Do most hypertensive agents have a sympatholytic action. *Cur. Hypertens. Rep.* 3: 305-313.
37. **De Champlain, J., Farley, L., Cousineau, D. et Van Ameringen, M.R. 1976.** Circulation of catécholamines levels in human and experimental hypertension. *Circ. Res.* 38: 109-118.
38. **De Champlain, J., Karas, M, Nguyen. P, Cartier, P., Wistaff, R., Toal, C.B., Nadeau, R. et Larochelle, P. 1998.** Different effect of nifedipine and amlodipine on circulating catecholamine levels in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 16(9): 357-69.
39. **De Ferrari, G.M., Vanoli, E. et Schwartz, P.J. 1995.** Cardiac vagal activity, myocardia ischemia and sudden death. Dans: *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside.* Zipes, D.P. et Jalife, J. eds. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. pp: 422-434.
40. **DiFrancesco, D., Ferroni, A., Mazzanti, M. et Tromba, C. 1986.** Properties of the hyperpolarizing-activated current (I<sub>f</sub>) in cell isolated from the rabbit sino-atrial node. *J. Physiol. (lond.)* 377: 61-88.
41. **Doyle, V., O'Malley, K. et Kelly, J.G. 1982.** Human lymphocyte beta-adrenoceptor density in relation to age and hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4(5): 738-740.
42. **Dzimiri N. 1999.** Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol. Rev.* 51(3): 465-501.
43. **Eckberg, D.L. 1983.** Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol.* 54(4): 961-966.
44. **Eckberg, D.L. 1997.** Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circul.* 96: 3224-3232.
45. **Eckberg, D.L. 2000.** Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann. Med.* 32(5):341-349.

46. **Eckberg, D.L., Kifle, Y.T. et Roberts, V.L. 1980.** Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J. Physiol* 304: 489-502.
47. **Eisenhofer, G., Esler, M.D., Goldstein, D.S. et Kopin, I.J. 1991.** Neuronal uptake, metabolism, and release of tritium-labeled Noradrénaline during assessment of its plasma kinetics. *Am. J. Physiol.* 261: E505-E515.
48. **Egan, B., Panis, R., Hinderliter, A., Schork, N. et Julius, S. 1987.** Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J. Clin. Invest.* 80: 812-817.
49. **Elghozi JL. 2008 Jun.** Short-term variability of blood pressure: physiology and pharmacology *Ann Pharm Fr.* 66 (3):158-68.
50. **Emorine, L.J., Marullo, S., Briend-Sutren, M.M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C. et Strosberg, A.D. 1989.** Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science* 245(4922): 1118-1121.
51. **Emorine L, Blin N, Strosberg AD. 1994.** The human beta 3-adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol. Sci.* 15(1): 3-7.
52. **Carlsson, A. 1959.** The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* 11, 490-493
53. **Esler, M.D., Jennings, G.L. et Johns, J. 1984.** Estimation of total renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenaline release. *J. Hypertens. Suppl.2* : S123-S125.
54. **Esler, M., Ferrier, C. et Lambert, G. 1991.** Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension.* 17 (sppl. III): III29- III35.
55. **Esler, M., Lambert, G. et Jennings, G.L. 1990.** Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J. Hypertens.* 8: 553-57.
56. **Fallen, E., Kamath, M.V. et Ghista, D.N., Fitchett, D. 1988.** Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for fonctionnal reinnervation. *J. Auton. Nerv. Syst.* 23: 199-206.
57. **Fallen, E., Kamath, M.V. et Ghista, D.N. 1988.** Power spectral of heart rate variability: a non invasive test of integrated neural function, *Clinical and Investigative medicine.* Vol 11 (5): 331-340.

58. **Feldman, R.D. et Gros, R. 1998.** Impaired vasodilator function in hypertension: the role of alterations in receptor/G-protein coupling. *Trends Cardiovasc. Med.* 8: 297-905.
59. **Fernandez P.G., Snedden W., Vastev S., Bolli, P. et Rabin, E.Z. 1988.** Can plasma catecholamines levels be a useful index of sympathetic nervous system activities. *Can. j. Cardiol.* 4 (4): p169-176.
60. **Floras J.S., Hara K. 1993.** Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J. Hypertens.* 11: 647-655.
61. **Folkow, B., Di Bona, G.F., Hjendahl, P., Toren, P.H. et Wallin, B.G. 1983.** Measurements of plasma Noradrénaline concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. *Hypertens.* 5(4): 399-403.
62. **Fouad, F.M., Tarazi, R.C., Ferrario, C.M., Fighaly, S. et Alicandri, C. 1984.** Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am. J. Physiol.* 246(6 Pt 2): H838-H842.
63. **Franco-Cereceda, A., Owall, A., Settergren, G., Sollevi, A., Lundberg, J.M. 1990.** Release of neuropeptide Y and noradrenaline from the human heart after aortic occlusion during coronary artery surgery. *Cardiovasc. Res.* 24(3): 242-246.
64. **Freeman, R., Saul, J.P., Roberts, M.S., Berger, R.D., Broadbridge, C. et Cohen, R.J. 1991.** Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch. Neur.* 48: 185-190.
65. **Furlan, R., Piazza, S., Dell'Orto, S., Gentile, E., Cerutti, S., Pagani, M. et Malliani, A. 1993.** Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc. Res.* 27(3): 482-488.
66. **Gerald, C., Walker, M.W., Criscione, L., Gustafson, E.L., Batzl-Hartmann, C., Smith, K.E., Vaysse, P., Durkin, M.M., Laz, T.M., Linemeyer, D.L., Schaffhauser, A.O., Whitebread, S., Hofbauer, K.G., Taber, R.I., Branchek, T.A., Weinshank, R.L. 1996.** A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 382(6587): 168-171.
67. **Goldstein, D .S. 1983.** Plasma catécholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertens.* 5: 86-99.

68. **Gros, R., Benovic, J.L., Tan, C.M. et Feldman, R.D. 1997.** G-protein-coupled receptor kinase activity is increased in hypertension. *J. Clin. Invest.* 99(9): 2087-2093.
69. **Gros, R., Tan, C.M., Chorazyczewski, J., Kelvin, D.J., Benovic, J.L. et Feldman, R.D. 1999.** G-protein-coupled receptor kinase expression in hypertension. *Clin Pharmacol. Ther.* 65(5):545-551.
70. **Gros, R., Chorazyczewski, J., Meek, M.D., Benovic, J.L., Ferguson, S.S. et Feldman, R.D. 2000.** G-Protein-coupled receptor kinase activity in hypertension: increased vascular and lymphocyte G-protein receptor kinase-2 protein expression. *Hypertension.* 35(1 Pt 1): 38-42.
71. **Grossman, P., Karemaker, J., Wieling, W. 1991.** Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiology.* 28(2): 201-216.
72. **Guasti L., Simoni C., Mainardi L., Crespi C., Cimpanelli M.G., Klersy C., Gaudio G, Codari R, Maroni L, Marino F, Cosentino M, Grandi AM, Cerutti S, Venco A. 2009** (Epub 2008 Oct 31). Lack of relationship between cardiovascular reactivity to mental stress and autonomic modulation of the sinoatrial node in normotensive and hypertensive male subjects. *Int J Psychophysiol.* ;71(3):258-63.
73. **Gudbjornsdottir, S., Lonroth, P. et Sverrisdottir, Y.B. 1996.** Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertens.* 27: 276-280.
74. **Guzzetti, S., Cogliati, C., Broggi, C., Carozzi, C., Caldirolo, D., Lombardi, F. et Malliani, A. 1994.** Heart period and arterial pressure variabilities in quadraplegic patients. *Am. J. Physiol.* 266: H1112-H1120.
75. **Hammill S. C., Holmes D. R. JR, Wood D. L., Osborn M. J., Mclaran C, Sugrue D. D, Gersh B 1984** Electrophysiologic testing in the upright position: improved evaluation of patients with rhythm disturbances using a tilt table. *Journal of the American College of Cardiology (J. Am. Coll. Cardiol.)* , vol. 4, n°1, pp. 65-71.
76. **Hausdorff, W.P., Caron, M.G. et Lefkowitz, R.J. 1990.** Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J.* 4(11): 2881-2889.
77. **Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, M., Kamiya, T., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y. et Takata, K. 1990.** Diurnal variations in vagal and sympathetic cardiac control. *Am J Physiol.* 258(3 Pt 2): H642-H646.

78. **Hedman, A.E., Hartikainen, J.E., Tahvanainen, K.U. et Hakumaki, M.O. 1995.** The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta Physiol Scand* 155(3): 267-273.
79. **Hofman, A., Boosma, F., Schalekamp M.A.D.H. et Valkenburg, H.A. 1979.** Raised blood pressure and plasma noradrenaline concentration in teenagers and young adults selected from an open population. *B. M. J.* 1: 1536-1538.
80. **Hull, S.S. Jr, Vanoli, E., Adamson, P.B, Verrier, R.L., Foreman, R.D. et Schwartz, P.J. 1994.** Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulat.* 89(2): 548-552.
81. **Hull, S.S. Jr, Vanoli, E., Adamson, P.B., De Ferrari, G.M., Foreman, R.D. et Schwartz, P.J. 1995.** Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulat.* 91(10): 2516-2519.
82. **Hyndman BW. 1974.** The role of rhythms in homeostasis. *Kybernetik.* 15(4):227-236
83. **Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. 1971.** Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature.* 233(5318):339-341
84. **Ibrahim, M.M., Tarazi, R.C., Dustan, H.P. et Bravo, E.L. 1974.** Cardiogenic factor in hypertension. *Am. Heart J.* 88: 724-730.
85. **Inoue, K., Miyake, S., Kumashiro, M. Ogata, H. et Yoshimura, O. 1990.** Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am. J. Physiol.* 258: H1722-H1726.
86. **Izzo, J.L. Jr. 1999.** The sympathetic nervous system in human hypertension. Dans: *Hypertension primer.* 2<sup>e</sup> Ed. Izzo, J.L.Jr. and Black, H.R. eds. American Heart Association. pp 109-112.
87. **Izzo, J.L. Jr, Smith, R.J, Larrabee, P.S. et Kallay, M.C. 1987.** Plasma Noradrénaline and age as determinants of systemic hemodynamics in men with established essential hypertension. *Hypertension.* 9 (4): 415-419.
88. **Jalife, J. et Michaels, D.C. 1994.** Neural control of sinoatrial pacemaker activity. Dans: *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications.* Levy, M.N. et Shwartz, P.J. eds. Armonk, NY: Futura. pp: 173-205.

89. **Jin, X.H., Wang, Z.Q., Siragy, H.M., Guerrant, R.L. et Carey, R.M. 1998.** Regulation of jejunal sodium and water absorption by angiotensin subtype receptors. *Am. J. Physiol.* 275(2 Pt 2): R515-R523.
90. **Julius, S., Pascual, A.V. et London, R. 1971.** Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic form of borderline hypertension. *Circul.* 44: 413-419.
91. **Julius, S., Pascual, A.V., Reilly, K. et London, R. 1971.** Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch. Int. Med.* 127: 116-125.
92. **Kamath, M.V. et Fallen, E.L. 1993.** Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 21(3): 245-311.
93. **Kannel, W.B. 1991.** Left ventricular hypertrophy as a risk factor: Framingham experience. *J. Hypert.* 9(S2): S3-S9.
94. **Kannel, W.B. 2000.** Review of recent Framingham study hypertension research. *Curr Hypertens. Rep.* 2(3):239-240.
95. **Katona, P.G. et Jih, F. 1975.** Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J. Appl. Physiol.* 39 (5): 801-805.
96. **Katona, P.G., Poitras, J.W., Barnett, G.O. et Terry, B.S. 1970.** Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am. J. Physiol.* 218 (4): 1030-1037.
97. **Katona, P.G., McLean, M., Dighton, D.H. et Guz, A. 1982.** Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J. Appl. Physiol.* 52(6): 1652-1657.
98. **Kaumann, A.J. et Molenaar, P. 1997.** Modulation of human cardiac function through 4 beta-adrenoceptor populations. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 355 (6): 667-681.
99. **Kienzle, M.G., Ferguson, D.W., Birkett, C.L., Myers, G.A., Berg, W.J. et Mariano, D.J. 1992.** Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 69: 482-485.
100. **Kirchheim, H.R., Just, A., Ehmke H. 1998.** Physiology and pathophysiology of baroreceptor function and neuro-hormonal abnormalities in heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 93 Suppl 1:1-22.

101. **Koh, J., Brown, T.E., Beightol, L.A., Ha, C.Y. et Eckberg, D.L. 1994.** Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic patients. *J. Physiol. (Lond.)*. 474(3): 483-495.
102. **Kohara, K., Hara-Nakamura, N. et Hiwada, K. 1995.** Left ventricular mass index negatively correlates with heart variability in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 8: 183-188.
103. **Koizumi, K., Terui, N. et Kollai, M. 1985.** Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *J. Auton. Nerv. Syst.* 12 (2-3): 251-259.
104. **Kollai, M. et Koizumi, K. 1979.** Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1(1): 33-52.
105. **Kopin, I.J. 1977.** Catecholamine metabolism (and the biochemical assesment of sympathetic activity). *Clin. Endocrinol. Metab.* 6: 551-557.
106. **Kunitake, T. et Ishiko, N. 1992.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuations and respiratory movements associated with cooling the human skin. *J. Auton. Nerv. Syst.* 38: 45-56.
107. **Laflamme, A.K. et De Champlain, J. 1998.** Interactions des systèmes sympathiques et rénine angiotensine. *Thérap.* 53 : 245-252.
108. **Landsberg, L. et Young, J.B. 1985.** Catécholamines and the adrenal medulla dans: *Textbook of Endocrinology*. 7th ed: J.D. Wilson et D.W. Foster. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. Pp: 891-965.
109. **La Rovere, M.T., Mortara, A., Sandrone, G. et Lombardi, F. 1992.** Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. *Chest.* 101(5 Suppl): 299S-303S.
110. **Laude, D., Goldman, M., Escourou, P. et Elghozi, J.L. 1993.** Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in humans. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 20: 619-626.
111. **Lee, R.M., Borkowski, K.R. et Ieänen, F.H. 1991.** Interaction between sympathetic nervous system and adrenal medulla in the control of cardiovascular changes in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 17(supp 2): S114-S116.
112. **Lefkowitz, R., Rockman, H.A. et Koch W.J. 2000.** Catécholamines, cardiac  $\beta$ -adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation.* 101: 1634.

113. **Levy, M.N. 1971.** Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ. Res.* 29: 437-445.
114. **Levy, R.L., White, P.D., Stroud, W.D. et Hillmann D.D. 1945.** Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *J. A. M. A.* 129: 585-588.
115. **Lindqvist, A., Parviainen, P., Kolari, P., Tuominen, J., Valimaki, I., Antila, K. et Laitinen, L.A. 1989.** A non invasive method for testing neural circulatory control in man. *Cardiovasc. Res.* 23: 262-272.
116. **Lombardi, F., Sandrone, G., Mortara, A., La Rovere, M.T., Colombo, E., Guzzetti, S. et Malliani, A. 1992.** Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 123: 1521-1529.
117. **Lombardi F., Torzillo D., Sandrone G., Dalla Vecchia L, Finocchiaro ML., Bernasconi R., Cappiello E. 1992.** Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am. J. Cardiol.* 70(11):1028-34.
118. **Loveridge, B.M. et Dubo, H.I. 1990.** Breathing pattern in chronic quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 ; 71:495–499.
119. **Low, P.A. et Pfeifer, M.A. 1993.** Standardization of clinical tests for practice and clinical trials. Dans: *Clinical autonomic disorders: evaluation and management.* Low PA, ed. Boston: Little, Brown pp: 287-296.
120. **Lowe, M.D., Grace, A.A., Vandenberg, J.I. et Kaumann, A.J. 1998.** Action potential shortening through the putative beta4-adrenoceptor in ferret ventricle: comparison with beta1- and beta2-adrenoceptor-mediated effects. *Br. J. Pharmacol.* 124 (7): 1341-1344.
121. **Lundberg, J.M. et Stjärne, L. 1984.** Neuropeptide Y (NPY) depresses the secretion of <sup>3</sup>H-noradrenaline and the contractile response evoked by electric field stimulation in rat vas deferens. *Acta. Physiol. Scand.* 120: 477-479.
122. **Lundberg, J.M., Martinsson, A., Hensen, A., Theodorsson-Norheim, E., Svedenhag, J., Ekblom, B., Hjemdahl, P. 1985.** Co-release of neuropeptide Y and catécholamines during physical exercise in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 133(1): 30-36
123. **Majewski, H. et Rand, M.J. 1981.** An interaction between prejunctional alpha-adrenoceptors and prejunctional beta-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 69(4): 493-498.

124. **Malliani, A. 1982.** Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 94: 11-74.
125. **Malliani, A. 1999.** The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *News Physiol. Sci.* 14: 111-117.
126. **Malliani, A., Schwartz, P.J. et Zanchetti, A. 1969.** A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am. J. Physiol.* 217: 703-709.
127. **Malliani, A., Recordati, G. et Schwartz, P.J. 1973.** Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J. Physiol (Lond)* 229: 457-469.
128. **Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F. et Cerutti, S. 1991.** Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circul.* 84: 1482-1492.
129. **Malliani, A., Lombardi, F. et Pagani, M. 1994.** Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 71: 1-2.
130. **Malik, M. et Camm, A.J. 1993.** Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.* 72: 821-822.
131. **Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Leonetti, G., Parati, G., Picotti, G.B., Ravazzani, C. et Zanchetti, A. 1983.** Plasma catécholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man. *Clin. Sci. (Colch).* 65(3): 227-235.
132. **Mark, A.L., Victor, R.G., Nerhed, C. et Wallin, B.G. 1985.** Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circulat. Res.* 57: 461-469.
133. **Martin, C.E., Shaver, J.A., Leon, D.F., Thompson, M.E., Reddy, P.S. et Leonard, J.J. 1974.** Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J. Clin. Invest.* 54(1): 104-115.
134. **Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T et Tuck, M.L. 1997.** Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am. J. Hypertens.* 10: 77-83.
135. **Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T et Tuck, M.L. 1998.** Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation.
136. **McAllen, R.M. et Spyer, K.M. 1978.** The baroreceptor input to cardiac vagal motoneurons. *J. Physiol.* 282: 365-374.

137. **Messerli, F.H., Frohlich, E.D., Suraz, H., Reisin, E., Dreslinski, G.R., Dunn, F.G. et Cole, F.E. 1981.** Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics, and circulating catécholamines. *Circul.* 64: 760-769.
138. **Kaumann AJ, Sanders L, Lynham JA, Bartel S, Kuschel M, Karczewski P, Krause EG.** Beta 2-adrenoceptor activation by zinterol causes protein phosphorylation, contractile effects and relaxant effects through a cAMP pathway in human atrium. *Mol Cell Biochem.* 1996 Oct-Nov;163-164:113-23.
139. **Montano, N., Ruscone, T.G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M. et Malliani, A. 1994.** Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circul.* 90: 1826-1831.
140. **Myers, M. et De Champlain, J. 1983.** Effects of atenolol and hydrochlorothiazide on blood pressure and plasma catécholamines in essential hypertension. *Hypertens.* 5(4): 591-596.
141. **Nicholls, M.G. et Robertson, J.I.. 2000.** The renin-angiotensin system in the year 2000. *J. Hum. Hypertens.* 14(10-11): 649-666.
142. **Nicholls, M.G., Julius, S. et Zweifler A.J. 1981.** Withdrawals of endogenous sympathetic drive lowers blood pressure in primary aldosteronism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 15: 253-258.
143. **Novak, V., Novak, P., de Champlain, J. et Nadeau, R. 1994.** Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. *Hypertension*, 23:104-113.
144. **Ohira T., Taigawa T., Tabata M., Imano H, Kitamura M., Sato S., Okamura T., Cui R., Koike K.A., Simamoto T., Iso H. 2009.** Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension.* 53 (1):13-9.
145. **Omboni, S., Smit, A.A. et Wieling, W. 1995.** Twenty four hour continuous non-invasive finger blood pressure monitoring: a novel approach to the evaluation of treatment in patients with autonomic failure. *Br. Heart J.* 73: 290-292.
146. **Opie, L.H. 2001.** Calcium channel blockers (calcium antagonists). Dans: *Drugs for the heart.* 5<sup>th</sup> Ed. Saunders. pp 53-83.
147. **Opie, L.H. 1999.** Angiotensine converting enzyme inhibitors. 3th Ed. Authors'Publishing House, New York and University of Cap Town Press. Chapter 12.

148. **Opie, L.H., Kaplan, N.M. et Poole-Wilson, P.A. 2001.** Diuretics. Dans: Drugs for the heart. 5<sup>th</sup> Ed. Saunders. pp: 84-106.
149. **Opie, L.H. et Yussuf, S. 2001.** Beta-blocking Agents. Dans: Drugs for the heart. 5<sup>th</sup> Ed. Saunders. pp1-32.
150. **Opie, L.H., Yusuf, S., Poole-Wilson, P. et Pfeffer, M. 2001.** Angiotensine-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensine-II receptor blockers (ARBs) and aldosterone antagonism. Dans: Drugs for the heart. 5<sup>th</sup> Ed. Saunders. pp 106-153.
151. **Pagani, M. et Lucini, D. 1998.** Sympathetic contribution to blood pressure variability. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12(suppl 1) : 42S-47S.
152. **Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'orto, S., Piccaluga, E., Turiel, M., Baselli, G., Cerruti, S et Malliani, A. 1986.** Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circul. Res.* 59(2): 178-193.
153. **Pagani, M., Malfatto, G., Pierini, S., Casati, R., Masu, A.M., Poli, M., Guzzetti, S., Lombardi, F., Cerutti, S. et Malliani, A. 1988.** Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J. Auton. Nerv. Syst.* 48: 185-190.
154. **Pavithran P, Madanmohan T, Nandeeshha H, 2008.** Sex differences in short-term heart rate variability in patients with newly diagnosed essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* ;10(12):904-10.
155. **Pavithran P, Nandeeshha H, Sathiyapriya V, Bobby Z, Madanmohan T. 2008.** Short-term heart variability and oxidative stress in newly diagnosed essential hypertension. : *Clin Exp Hypertens* ; 30 (7):486-96.
156. **Pavithran P., Mithun R., Jomal M., Nandeeshha H.2008 Jul ;** Heart rate variability in middle-aged men with new-onset hypertension *Ann Noninvasive Electrocardiol* ; 13 (3): 242-8.
157. **Penaz, J. et Fisher, B. 1966.** Amplitudove spektrum spontanich Vln pletysmogramu a tepove frekvence u cloveka (amplitude spectrum and heart rate in man). *Cs. Fysiol.* 15.
158. **Penaz, J., Rouekens, J. et Waal, H.J.V.D. 1968.** Spectral analysis of some spontaneous rythms in the circulation. Dans: *Biokibernetik.* Drischel, H. et Tiedt N. Eds. K. Marx Universitat, Leipzig. pp : 233-236.

159. **Perez, J.E., Cintron, G., Gonzalez, M., Hernandez, E., Linares, E. et Aranda, J.M. 1980.** Hemodynamic response to isometric handgrip in acute myocardial infarction. *Chest*. 77(2): 194-197.
160. **Pernow, J., Lundberg, J.M., Kasijer, L., Hjemdahl, P., Theodorsson-Norheim, E., Martinsson, A. et Pernow, B. 1986.** Plasma neuro peptide Y-like immunoreactivity and catécholamines during various degrees of sympathetic activation in man. *Clin. Physiol*. 6 : 561-578.
161. **Pomeranz, M., Macauley, R.J.B., Caudill, M.A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K.M., Barger, A.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J. et Benson, M. 1985.** Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol*. 248: H151-H153.
162. **Porzig, H. 1987.** Catecholamine-induced changes in plasma membrane biochemistry and function. *Med. Res. Rev*. 7(2): 183-226
163. **Raczkowska, M., Eckberg, D.L. et Ebert, T.J. 1983.** Muscarinic cholinergic receptors modulate vagal cardiac responses in man. *J. Auton. Nerv. Syst*. 7(3-4): 271-278.
164. **Ramirez-Marrero FA, Charkoudian N, Hart EC, Schroeder D, Zhong L, Eisenach JH, Joyner MJ. 2008.** Cardiovascular dynamics in healthy subjects with differing heart rate responses to tilt. *J Appl Physiol*. 105(5):1448-53.
165. **Reid, I.A. 1992.** Interactions between Ang II, sympathetic nervous system and baroreflex in regulation of blood pressure. *Am. J. Physiol*. 262: E763-E778.
166. **Rudas, L., Crossman, A.A., Morillo, C.A., Halliwill, J.R., Tahvanainen, K.U.O., Kuusela, T.A. et Eckberg, D.L. 1999.** Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Heart Circul. Physiol*. 276(5): H1691-H1698.
167. **Sandrone, G., Mortara, A., Torzillo, D., La Rovere, M.T., Mailiani, A. et Lombardi, F. 1994.** Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 74: 340-345.
168. **Sands, K.E., Appel, M.L., Lilly, L.S., Schoen, F.J. et Cohen, R.J. 1989.** Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circul*. 79: 76-82.
169. **Saul, J.P., Rea, R.F., Eckberg, D.L., Berger, R.D. et Cohen R.J. 1990.** Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of

- autonomic activity. *Am. J. Physiol.* 258 (Heart Circ. Physiol. 27): H713-H721.
170. **Sayers, B.Mc.A. 1973.** Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 16: 17-32.
  171. **Goldsmith SR. 2004.** Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* Jul ;1(2):45-50
  172. **Schwartz, P.J. et De Ferrari, G.M. 1995.** Interventions changing heart rate variability after acute myocardial infarction. Dans: *Heart rate variability.* Malik, M. et Camm, A.J. eds. Armonk, NY: Futura. pp : 407-420.
  173. **Schwartz, P.J., Pagani, M., Lombardi, F., Malliani, A. et Brown A.M. 1973.** A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circul. Res.* 32: 215-220.
  174. **Siché, J.P. et Laude, D. 1997.** Variabilité à court terme de la pression artérielle. *Arch. Malad. Cœur Vaiss.* 90 (8): 1079-1086.
  175. **Simon, G., Kiowwski, W. et Julius S. 1977.** Effect of beta-adrenoreceptor antagonists on baroreceptor reflex sensitivity in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22: 293-298.
  176. **Strosberg, A.D. 1995.** Structure, function, and regulation of the three beta-adrenergic receptors. *Obes. Res.* 3 (Suppl 4): 501S-505S.
  177. **Talman, W.T. 1985.** Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann. Neurol.* 18: 1-12.
  178. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996.** Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulat.* 93: 1043-1065.
  179. **Taylor, M.G. 1966.** Use of randomexcitation and spectral analysis in the study of frequency dependant parameters of the cardiovascular system. *Circ. Res.* 18: 585-595.
  180. **Taylor, J.A, Carr, D.L., Myers, C.W. et Eckberg, D.L. 1998.** Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 11 (6): 547-55
  181. **Taylor, J.A., Myers, C.W., Halliwill, J.R., Seidel, H. et Eckberg, D.L. 2001.** Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280(6): H2804-H2814.

182. **Thomson, P.D. et Melmon, K.L. 1986.** Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiol.* 29: 724-31.
183. **Thurmann, P.A., Kenedi, P. et Schmidt, A. 1998.** Influence of the angiotensine II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circul.* 98: 2037-2042.
184. **Tuck, M.L. 1986.** The sympathetic nervous system in essential hypertension. *Am. Heart J.* 112 (4): 877-886.
185. **Vas, M., Jennings, G. et Turner, A. 1997.** Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation.* 96: 3423-3429.
186. **Verdecanna, M.G. 1987.** Étude du système sympatho-surrénalien en corrélation avec des indices de fonction cardiovasculaire lors de l'exercice isométrique chez l'homme normotendu et hypertendu. Mémoire de maîtrise de l'Université de Montréal. Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et Faculté de médecine.
187. **Vybiral, T., Glaeser, D.H., Morris, G., Hess, K.R., Yang, K., Francis, M. et Pratt, C.M. 1993.** Effects of low dose transdermal scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22(5):1320-1326.
188. **Hart E.C., Joyner M.J., Wallin B.G., Johnson C.P., Curry T.B., Eisenach J.H., Charkoudian N. 2009** (Epub 2009 May 26). Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men. *Hypertension.* 54(1):127-33.
189. **Xiao, R.P., Cheng, H., Zhou, Y.Y., Kushel, M. et Lakatta, E.G. 1999.** Recent advances in cardiac beta-2-adrenergic signal transduction. *Circ. Res.* 85(11): 1092-1100.
190. **Yang, H.Y., Erdos, E.G. et Levin, Y. 1970.** A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim. Biophys. Acta* 214: 374-376.
191. **Yucha, C.B. 2000.** Use of microneurography to evaluate sympathetic activity in hypertension: a brief review. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 25(1): 55-63.
192. **Zabel, M., Klingenheben, T. et Hohnloser, S.H. 1994.** Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 5(3): 211-218.

193. **Zatsiorsky, V.M. et Saesaniya, S.K. 1966.** Avtokor relatsionnyi analiz dlitelnostey serdechnykh ciklov cheloveka. Ciofizika. 11: 928-931.
194. **Zuanetti, G., Latini, R., Neilson, J.M.M., Schwartz, P.J. et Ewing, D.J. 1991.** Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). J. Am. Coll. Cardiol. 17(3): 604-612.
195. **Zukowska-Grojec, Z. et Wahlested, C. 1993.** Origin and actions of neuropeptide Y in the cardiovascular system. Dans: The biology of neuropeptide Y and related peptides, Colmers, W.F. et Wahlestedt, C. eds. Totowa, N.J.: Humana Press. pp: 315-388.
196. **Zukowska-Grojec Z, Dayao EK, Karwatowska-Prokopczuk E, Hauser GJ, Doods HN. 1996.** Stress-induced mesenteric vasoconstriction in rats is mediated by neuropeptide Y Y1 receptors. Am. J. Physiol. 270 (2 Pt 2): H796-800.
197. **Rosenzweig M.R., Leiman A.L., Breedlove S.M. 1998.** Psychobiologie. Bruxelles. De Boeck Universite.
198. **Hypertension Guidelines – Highlight & ESH update. 1999 WHO/ISH.**
199. **Anh Tuan Dinh-Xuan. 1998.** PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1998 Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad. 1297 m/s n° 11, vol. 14, novembre 1998.
200. **O’Hare, M.M.T., Tenmoku, S., Aakerlund, L., Johnsen, A. et Schwartz, T.W. 1988.** Neuropeptide-Y in guinea pig, rabbit, rat and man. Identical amino acid sequence and oxidation of methionine-17. Regul. Pept. 20 : 293-303.
201. **Peuler, J.D. et Johnson, G.A. 1977.** Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma Noradrénaline, epinephrine and dopamine. Life Sci. 21: 625-636.
202. **Hjemdhal, P. Daleskog, M. et Kahan, T. 1979.** Determination of plasma catecholamine by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: comparison with a radioenzymatic method. Life Sci. 25 : 131-138.
203. **Jarry G., Hermida J.-S. 1998.** Histoire de la circulation sanguine. History of blood circulation. Hopitaux d’Amiens, France. Les Dossiers d’archéologie 1998, n° 231 : (85 p.) pp. 64-71.

204. **Fuder H. 1985.** Selected aspects of presynaptic modulation of noradrenaline release from the heart. 1985 J Cardiovasc Pharmacol. 1985; 7 Suppl 5:S2-7.
205. **Hales S. 1733** Haemastaticks (one volume of statistical essays). London: W. Innys.
206. **Thompson, W.O., Thompson, P.K., Dailey, M.E., 1988** The effect of upright posture on the composition and volume of the blood in man. J Clin Invest; 5:573–609.
207. **Grubb, B.P., Karakas, B.** Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance. PACE 1999; 22:798–810.
208. **Perini, R., Veicsteinas, A. 2003.** Epub 2003 Sep 12. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. Eur J Appl Physiol. 90 (3-4):317-25.
209. **Hottenrott, K., Hoos, O., Esperer, H.D. 2006.** Heart rate variability and physical exercise. Current status Herz. 31(6):544-52.
210. **Peltola, M., Tulppo, M.P., Kiviniemi, A., Hautala, A.J., Seppänen, T., Barthel P., Bauer, A., Schmidt, G., Huikuri, H.V., Mäkikallio, T.H. 2008.** Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of sudden cardiac death after myocardial infarction. Ann Med.; 40 (5):376-82.
211. **Iriuchijma, J., Kumada M 1964.** Activity of single vagal fibers efferent to the heart. Jpn J Physiol. 15; 14:479-87.
212. **Fossum, E., Moan, A., Kjeldsen, S.E., Devereux, R.B., Julius S., Snapinn S.M., Edelman, J.M., de Faire, U., Fyhrquist, F., Ibsen, H., Kristianson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L.H., Nieminen, M.S., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H., Dahlöf, B. ; LIFE Study Group. 2005.** The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol.; 46(5):770-5.
213. **Castro, M.I.N., Vigo, D.E., Chu, E.M., Fahrer, R.D., de Achával, D., Costanzo, E.Y., Leiguarda, R.C., Nogués M., Cardinali D.P., Guinjoan, S.M. 2009.** Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. Schizophr Res. 109(1-3):134-40.
214. **Julius, S., Majahalme, S., Nesbitt, S., Grant, E., Kaciroti, N., Ombao, H., Vriz, O., Valentini, M.C., Amerena J, Gleiberman L. 2002.** A "gender blind" relationship of lean body mass and blood pressure in the Tecumseh study Am J Hypertens.;15(3):258-63

215. **Karas, M., Larochelle, P., LeBlanc, R.A., Dubé, B., Nadeau, R., de Champlain, J. 2008.** Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens.* 10(2):97-104.
216. **Ondocin, P.T., Narsipur, S.S. 2006.** Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment on cardiac autonomic modulation in patients receiving haemodialysis. *Nephrology (Carlton).*11(6):497-501.
217. **Ramsay, L.E., Williams, B., Johnston, G.D., MacGregor, G.A., Poston, L., Potter, J.F., Poulter, N.R. et Russell, G. 1999.** British Hypertension Society guidelines for hypertension management: *BMJ.* 4;319(7210):630-5.
218. **Benbow, S.J., Chan, A.W., Bowsher, D., MacFarlane, I.A., Williams, G. 1994.** A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetic Med,* 11, 17-21.
219. **Del Fiorentino, A., Cianchetti, S., Celi, A., Dell’Omo, G., Pedrinelli, R. 2009.** The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man *Vasc Health Risk Manag.* 5(1):233-42.
220. **Takizawa, S., Dan, T., Uesugi, T., Nagata, E., Takagi, S., van, Y., Persele de Strihou, C., Miyata, T. 2009.** A sartan derivative with a very low angiotensin II receptor affinity ameliorates ischemic cerebral damage. *J Cereb Blood Flow Metab.*
221. **Herrick, A.L., Pathogenesis of Raynaud’s phenomenon. 2005.** *Rheumatology (Oxford).* May; 44(5):587-96. .
222. **Goldstein, D.S., Eldadah, B., Sharabi, Y., Axelrod, F.B. 2008** Cardiac sympathetic hypo-innervation in familial dysautonomia. *Clin Auton Res.;* 18(3):115-9.
223. **Goldstein, D.S., Cardiac denervation in patients with Parkinson disease. 2007.** *Cleve Clin J Med.* 74 Suppl 1:S91-4.
224. **Baudin, R., Berthelot-Garcias, E., Meuleman, C., Dufaitre, G., Ederhy, S., Haddour, N., Boccara, F., Cohen, A. 2009.** Biology of hypertension, *Revue Francophone des Laboratoires.* Pages 65-74.

**ANNEXE I : COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS**

1. **Yacine, A., de Champlain, J., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., and Nadeau, R.:** Étude de la réactivité autonome chez des patients hypertendus traités au trandolapril. 4<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de la Société québécoise d'hypertension artérielle. *Médecine Science*, suppl.1, vol. 2, p. 20, 1996.
2. **Yacine, A., de Champlain, J., Mokrane, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., and Nadeau, R.:** Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion sur l'amélioration de la réactivité autonome à l'Orthostatime chez des patients hypertendus. 15<sup>e</sup> journée de l'hypertension artérielle. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, tome 88 (hors série), p. 58, abstract P121, décembre 1995.
3. **Yacine, A., de Champlain, J., Mokrane, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., Nadeau, R.** Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion sur l'amélioration de la réactivité autonome à l'Orthostatime chez des patients hypertendus. (poster). Journée scientifique du GRSNA, décembre 1995.
4. **Yacine, A., de Champlain, J., Mokrane, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., Nadeau, R.:** Évaluation de la sensibilité du baroréflexe dans l'hypertension artérielle. Journée scientifique du GRSNA, décembre 1995.
5. **De Champlain, J., Yacine, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., and Nadeau, R.:** Effects of Tandolapril on the Sympathetic Tone and Reactivity in Hypertensive Patients. *Am. J. Cardiol.*, 18c-25c, apr 7, 1994, vol.73, No 10.
6. **Yacine, A., de Champlain, J., Mokrane, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., Nadeau.:** Effets du Trandolapril sur la réactivité et le tonus sympathique. XXXVI<sup>e</sup> réunion annuelle du club de recherches cliniques du Québec. *Médecine Science*, vol. 10, suppl. 1, p. 23, abstract 34, 1994.
7. **De Champlain, J., Yacine, A., Le Blanc, A. R., Bouvier, M., Lebeau, R., and Nadeau, R.:** Effects of Tandolapril on the Sympathetic Tone and Reactivity in Hypertensive Patients. Tandolapril Symposium, European Congress of Cardiology, Nice, Sept. 1993.
8. **Yacine, A., de Champlain J., Li, Z., Bouvier, M., Nadeau, R., Le Blanc, R.:** Étude de la réactivité cardiovasculaire au Trandolapril dans une population souffrant d'hypertension artérielle. Journée scientifique du GRSNA, 1993.

9. **Yacine A., Li Z., de Champlain J., Nadeau R., Le Blanc R.:** Évaluation du système nerveux autonome, dans une population normotendue et des patients hypertendus. Journée scientifique du GRSNA, 1992.
10. **Yacine, A., Li, Z., de Champlain, J., Bouvier, M., Nadeau, R., Le Blanc, R.:** Power Spectral Analysis of Reactivity to Standing in Hypertensive Patients. Annual Meeting of the Canadian Society for Clinical Investigation / The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, August 1992. *Clinical and Investigative Medicine*, 15(4) (Suppl.): A65, 1992. Abstract.
11. **Yacine, A., Li, Z., Nadeau, R., Le Blanc, R., de Champlain, J.:** Analyse spectrale de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au repos et à l'orthostation. Journée scientifique du GRSNA, 1991.
12. **De Champlain, J., Petrovich, M., Lebeau, R., Yacine, A., Nadeau, R., Spénard, J.:** Chronic Effects of Diltiazem on the Hemodynamics and Sympathoadrenal Tone in Responsive and Nonresponsive Hypertensive Patients at Rest and During Isometric Exercise. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 18 (suppl. 9): S36-S40, 1991.
13. **Yacine, A., Li, Z., Petroni, Z., Nadeau, R., Le Blanc, R., de Champlain, J.:** Évaluation de la fonction du système nerveux autonome, par l'analyse spectrale dans un groupe de sujets normaux et de patients sujets aux syncopes. Club de recherches cliniques du Québec, octobre 1991. *Médecine Science*, 7: (suppl.) 15, 1991.
14. **De Champlain, J., Yacine, A., Gonzalez, M., Petrovich, M., Lepicovska, V., Lebeau, R., and Nadeau, R.:** Sympathetic Dysfunctions in Human Hypertension. The 10th Asian Pacific Congress of Cardiology, Seoul, Korea, oct. 1991, 10th apcc manuscripts, pp. 81-82, #SY 6-3, 1991.
15. **Li, Z., Yacine, A., de Champlain, J., Nadeau, R., Le Blanc, R.:** Standardized Approach to Spectral Analysis of Cardiovascular Parameters. Biological Engineering conference, Banff, May 1991.
16. **Yacine, A., Li, Z., Petroni, Z., Nadeau, R., Le Blanc, R., de Champlain, J.:** Évaluation du système nerveux autonome dans un groupe de sujets normaux et de patients vasovagaux. Journée de la recherche du Département de médecine, 24 mai 1991, Abstract No 38.
17. **Yacine, A., Li, Z., Nadeau, R., Le Blanc, R., de Champlain, J.:** Autonomic Activation in Active and Passive Standing: Sympathetic Modulation of the Cardiovascular System. 1990 Satellite of the 13th ISH meeting and the 11th IUPHAR meeting, p.49, 1990.

