

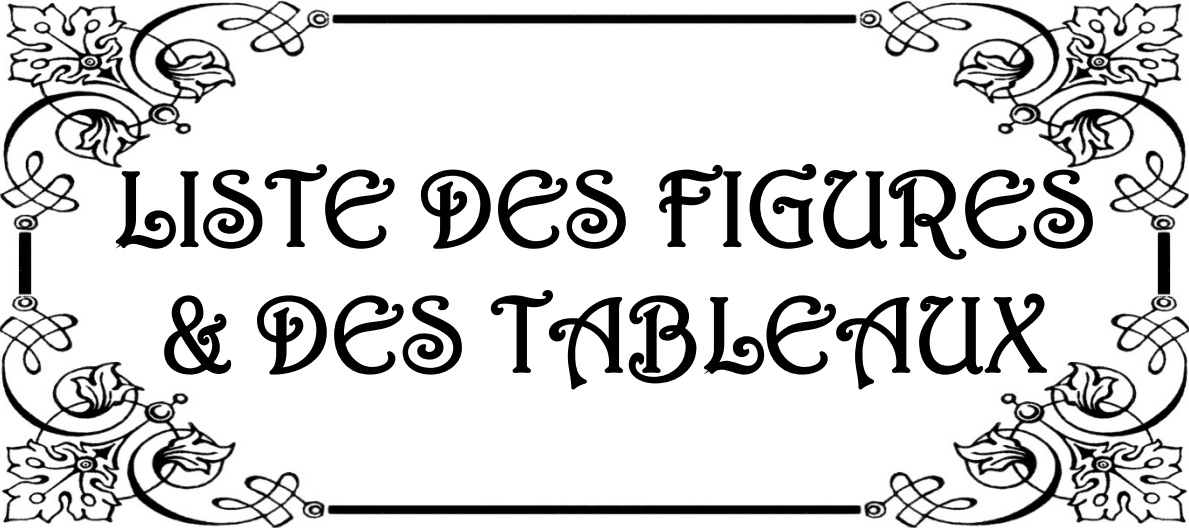


ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AAP	:	Anti-aggrégant plaquettaire
ACh	:	Acétylcholine
ASE	:	American society of echocardiography
BB	:	Bêtabloquant
BPM	:	Battements par minute
DB	:	Deep breathing
ECG	:	Electrocardiogramme
ESC	:	European society of cardiology
FC	:	Fréquence cardiaque
FEVG	:	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HF	:	Oscillations de haute fréquence
HFmrEF	:	Heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	:	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	:	Heart failure with reduced ejection fraction
HTA	:	Hypertension artérielle
IAO	:	Insuffisance aortique
IC	:	Insuffisance cardiaque
IEC	:	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDM	:	Infarctus du myocarde
IM	:	Insuffisance mitrale
ME	:	Moelle épinière
MS	:	Millisecondes
NA	:	Noradrénaline
NAC	:	Neuropathie autonome cardiovasculaire
NAD	:	Neuropathie autonome diabétique
NE	:	Norépinéphrine

NYHA	:	New York Heart Association
PA	:	Pression artérielle
RA1	:	Récepteurs bêta-adrénergique de type 1
RA2	:	Récepteurs bêta-adrénergique de type 2
RA3	:	Récepteurs bêta-adrénergique de type 3
RAO	:	Rétrécissement aortique
RM	:	Rétrécissement mitral
SDANN	:	Déviation standards de la moyenne des intervalles RR
SDNN	:	Déviation standards de l'intervalle RR
SDNN index	:	Moyenne des déviations standards de l'intervalle RR
SNA	:	Système nerveux autonome
SNC	:	Système nerveux central
SNS	:	Système nerveux sympathique
SRAA	:	Système rénine-angiotensine-aldostérone
TC	:	Tronc cérébral
VG	:	Ventricule gauche



LISTE DES FIGURES
& DES TABLEAUX

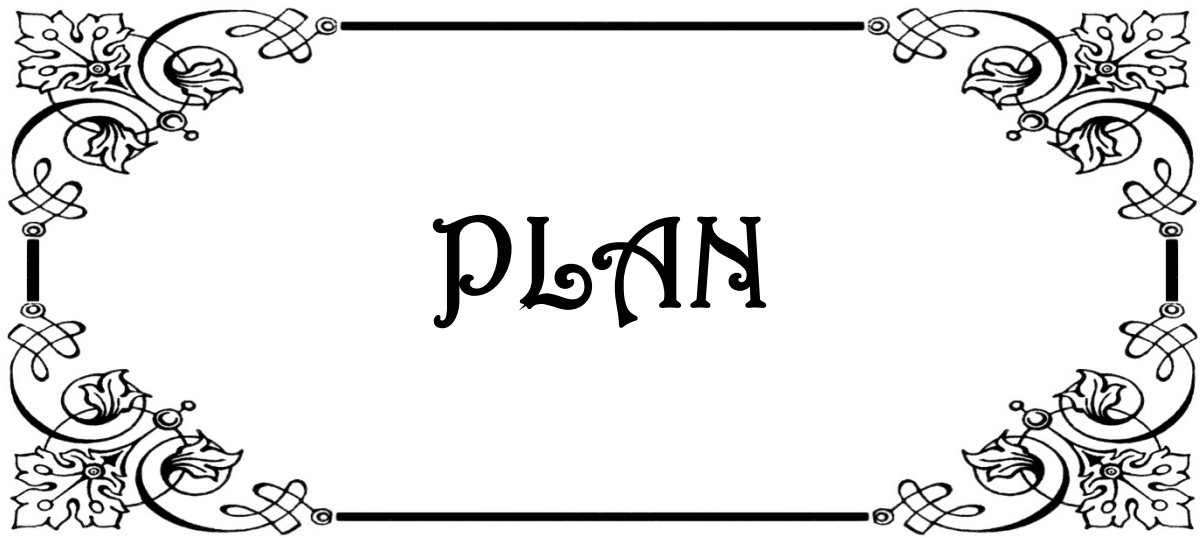
Liste des figures

Figure 1 : Flowchart des malades inclus dans l'étude	11
Figure 2: Répartition de la population selon les tranches d'âge	13
Figure 3: Répartition de la population selon le sexe	13
Figure 4: Facteurs de risque cardiovasculaire	14
Figure 5: Répartition de la population selon le stade NYHA de la dyspnée	15
Figure 6: Répartition de la population selon la sévérité clinique	16
Figure 7: Répartition de la population selon la topographie des signes d'insuffisance cardiaque	16
Figure 8: Répartition de la population selon la FEVG	17
Figure 9: Modifications du VG	18
Figure 10: Répartition de la population selon l'étiologie de l'insuffisance cardiaque	19
Figure 11: Types de valvulopathies	20
Figure 12: Traitements prescrits	21
Figure 13: Répartition de la population selon la réponse vagale	21
Figure 14: Organisation du Système nerveux autonome	29
Figure 15 : Organisation du système nerveux sympathique	30
Figure 16: Organisation du système nerveux parasympathique	32
Figure 17: Innervation autonome du cœur	33
Figure 18: Schéma récapitulatif de la neurotransmission sympathique et parasympathique	35
Figure 19: Voies de fonctionnement de l'arc baroréflexe	37
Figure 20: Modulation de la FC : Effet de la stimulation sympathique	38
Figure 21: Modulation de la FC : Effet de la stimulation parasympathique – Répartition des terminaisons du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, au niveau du cœur.	38

Figure 22: Principaux tests utilisés et les voies correspondantes explorées	40
Figure 23: Scintigraphie myocardique au MIBG chez un patient souffrant d'atrophie multisystématisée (AMS) et un patient présentant une maladie de Parkinson idiopathique associée à une dysautonomie (MPI/D).	47
Figure 24: Nouvelle classification de l'IC selon la FEVG	49
Figure 25 : Cercles vicieux de l'évolution de l'IC	50
Figure 26: L'activation sympathique dans l'IC systolique	57
Figure 27: La signalisation normale des récepteurs β -adrénergiques	59
Figure 28 : Cardiotoxicité des catécholamines au niveau du myocarde d'un rat	60
Figure 29 : Modèle récent qui regroupe les mécanismes responsables de l'activation sympathique et de l'atténuation de l'activité parasympathique dans l'IC	62
Figure 30 : Hypothèses physiopathologiques liant l'hyperactivité sympathique et la dysfonction parasympathique centrales faisant suite à l'atteinte myocardique dans l'évolution de l'IC chronique à l'activation du système immunitaire	63
Figure 31 : Schéma récapitulatif du cercle vicieux de l'IC chronique liant l'hyperactivité sympathique, l'activation du SRAA, l'activation immunitaire et la dysfonction parasympathique	63
Figure 32: Représentation de la réponse hémodynamique de la stimulation vagale électrique chez un animal avec des nerfs vagues intacts.	80
Figure 33: Schéma du dispositif de stimulation vagale utilisé dans l'étude NECTAR	81
Figure 34: Radiographie thoracique démontrant le dispositif de stimulation vagale Cardiofit	82

Liste des Tableaux

Tableau I : Correspondance entre la déficience vagale et le sexe	22
Tableau II : Correspondance entre la déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire	22
Tableau III : Correspondance entre la déficience vagale et la sévérité clinique	23
Tableau IV : Correspondance entre la déficience vagale et la FEVG	24
Tableau V : Correspondance entre la déficience vagale et l'étiologie de l'IC	24
Tableau VI : Relation entre la déficience vagale et les traitements prescrits	25
Tableau VII : Répartition des malades selon l'âge et le sexe	64
Tableau VIII : Répartition des malades selon les facteurs de risque cardiovasculaire	65
Tableau IX : Répartition des malades selon les stades de la NYHA	66
Tableau X : Topographie des signes d'insuffisance cardiaque	67
Tableau XI : Fraction d'éjection du ventricule gauche	68

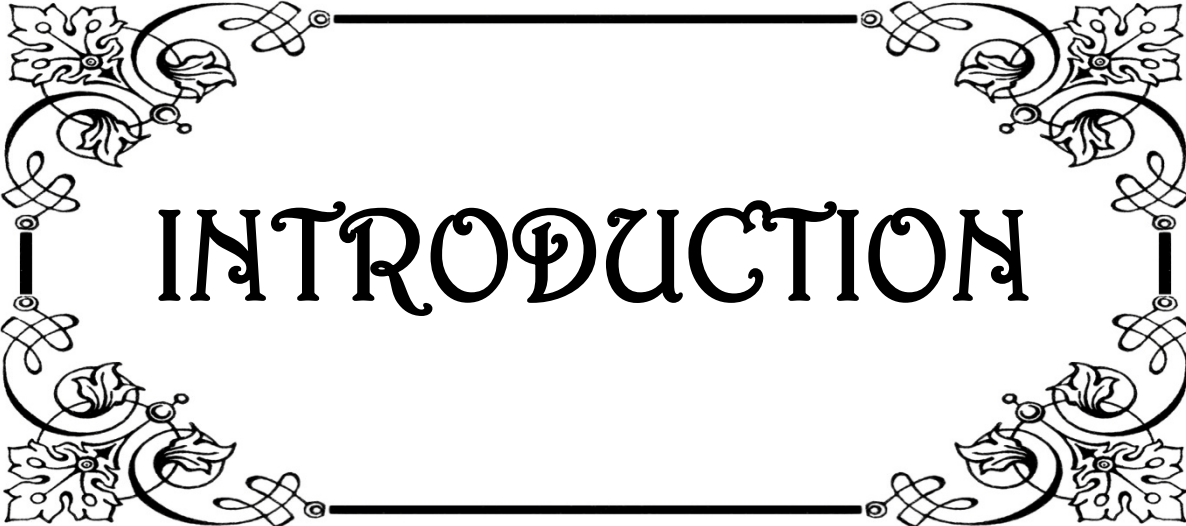


PLAN

INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	04
I. Type de l'étude	05
II. Durée et lieu de l'étude	05
III. Population étudiée	05
IV. Méthode de recueil des données	06
V. Méthode de recherche bibliographique	09
VI. Méthode statistique	09
VII. Considérations éthiques	10
RESULTATS	12
I. Partie descriptive	13
1. Les caractéristiques des patients	13
1.1. Age	13
1.2. Sexe	13
2. Les facteurs de risque cardiovasculaire	14
3. Les données de l'examen clinique	14
3.1. La fréquence cardiaque	14
3.2. L'intervalle RR	14
3.3. La pression artérielle	15
3.4. La dyspnée	15
3.5. La topographie des signes d'IC	16
4. Les données échocardiographiques	17
4.1. La fraction d'éjection du VG	17
4.2. Les modifications du VG	17
5. La durée d'évolution de l'IC	18
6. Etiologies de l'IC	18
7. Traitement	20
8. Résultats de l'exploration	21
II. Partie analytique	22
1. Déficience vagale et sexe	22
2. Déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire	22
3. Déficience vagale et sévérité clinique	23
4. Déficience vagale et la FEVG	24
5. Déficience vagale et l'étiologie de l'IC	24
6. Déficience vagale et traitements prescrits	25
DISCUSSION	27
I. Organisation anatomique du système nerveux autonome	28
1. Définition du système nerveux autonome	28

2. Origines du SNA	28
3. Le système sympathique	29
4. Le système parasympathique	31
5. Innervation autonome du cœur	32
II. Organisation fonctionnelle du système nerveux autonome	33
1. Rappel physiologique	34
1.1. Le système sympathique	34
1.2. Le système parasympathique	34
2. Mécanismes de modulation de la FC et de la PA par le système nerveux autonome	35
2.1. La régulation autonome de la PA : l'arc baroréflexe	36
2.2. La régulation autonome de la FC	37
III. Les méthodes d'exploration cardiovasculaire du système nerveux autonome	40
1. La recherche d'une hypotension orthostatique	40
2. Test au froid	42
3. Hand-grip test	42
4. Etude de la variabilité de la FC	43
4.1. Deep Breathing test	43
4.2. La manœuvre de Valsalva	43
4.3. L'analyse mathématique des oscillations	44
5. Dosage des catécholamines	45
6. Tests pharmacologiques cardiovasculaires	46
6.1. Test à la Yohimbine:	46
6.2. Test à la Clonidine:	46
6.3. La scintigraphie myocardique au MIBG:	46
IV. Physiopathologie de l'insuffisance cardiaque	47
1. Définition	47
2. Physiopathologie et évolution de l'IC	50
2.1. Les troubles de la fonction systolique du VG	51
2.2. Les troubles de la fonction de remplissage	51
2.3. L'adaptation à une baisse du débit cardiaque	52
V. Le déséquilibre autonome dans l'insuffisance cardiaque	56
1. L'activation du système nerveux sympathique	56
2. Hyperactivité du système nerveux sympathique	58
2.1. Le rôle des RA- β 2 et RA- β 3 dans l'IC	58
2.2. La cardiotoxicité des catécholamines	60
3. La dysfonction parasympathique	61
VI. Discussion de nos résultats par rapport aux données de la littérature	64
1. Age et sexe	64
2. Facteurs de risque cardiovasculaire	65

3. Les données de l'examen clinique	66
3.1. La dyspnée	66
3.2. La topographie des signes d'IC	67
4. Les données échocardiographiques	67
4.1. La fraction d'éjection du VG	67
4.2. Les modifications du VG	68
5. Etiologies de l'IC	68
6. Partie analytique	69
6.1. Déficience vagale et sexe	69
6.2. Déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire	70
6.3. Déficience vagale et sévérité clinique	74
6.4. Déficience vagale et fraction d'éjection du ventricule gauche	74
6.5. Déficience vagale et l'étiologie de l'IC	75
6.6. Déficience vagale et traitements prescrits	78
VII. Applications thérapeutiques : la stimulation vagale	80
CONCLUSION	84
ANNEXE	86
RESUMES	90
BIBLIOGRAPHIE	97



INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est fréquente et qualifiée de véritable pandémie du monde occidental. En raison du vieillissement de la population, sa prévalence ne cesse d'augmenter: une personne sur 6 de plus de 65 ans se présentant aux urgences pour une dyspnée souffre d'IC méconnue [1].

C'est un problème majeur de santé publique par sa fréquence mais aussi par sa mortalité. Selon les registres les plus récents [2], le taux de mortalité annuel, tous stades confondus, serait de 7 à 17 % selon que le patient ait été hospitalisé ou non. Ce taux de mortalité à 12 mois atteint 50% pour les patients les plus graves (NYHA IV), ce qui est bien plus élevé que la plupart des maladies cancéreuses [3].

L'IC a un impact lourd sur le système de santé, on évalue les coûts générés de sa prise en charge à 2% du total des dépenses de santé dans les pays occidentaux [4].

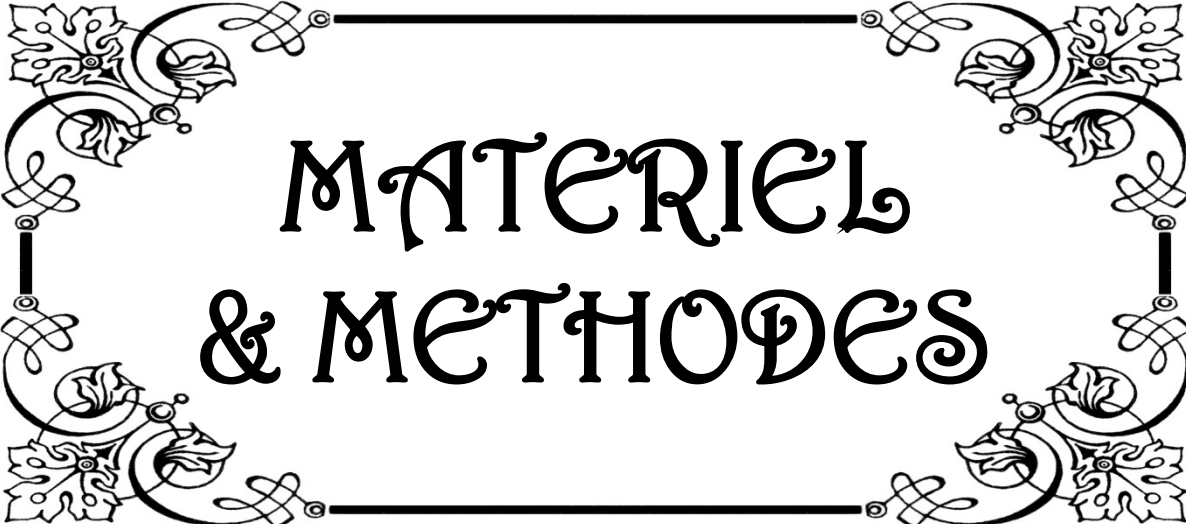
L'IC est un syndrome caractérisé initialement par une dysfonction ventriculaire gauche qui déclenche des contre-mesures visant à restaurer le débit cardiaque. Ces réponses sont compensatoires au début, mais entrent finalement dans le cadre du processus de la maladie elle-même, conduisant à l'aggravation de la fonction cardiaque.

Le système nerveux autonome (SNA), composé des branches sympathique et parasympathique, joue un rôle prépondérant dans la progression de l'IC, c'est l'un des premiers mécanismes qui sont mis en jeu dans le cadre de la réponse neuro-humorale, cette réponse est caractérisée par un dérèglement de l'équilibre sympatho-parasympathique avec une hyperactivation sympathique et une dysfonction parasympathique [5].

Il existe très peu d'études, traitant de la dysfonction autonome dans l'IC, s'intéressant au contingent parasympathique, la quasi-totalité des travaux se focalisant sur le système sympathique. Ce n'est que récemment, avec l'apparition de la stimulation vagale comme nouvelle approche thérapeutique dans l'IC, que le rôle du système parasympathique dans l'évolution de cette pathologie a été mis en valeur.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence de la dysfonction parasympathique chez les patients suivis pour IC au sein du service de cardiologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de recueillir les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients, d'établir une corrélation entre la dysfonction parasympathique et ces données et de souligner l'intérêt de l'exploration du système nerveux autonome chez l'insuffisant cardiaque et son ajout à la prise en charge adaptée du patient.



MATERIEL
& METHODES

I. Type de l'étude:

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique qui a porté sur une série de 100 patients en insuffisance cardiaque.

II. Durée et lieu de l'étude:

Notre étude a été menée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, et plus précisément à l'hôpital de jour d'insuffisance cardiaque du service de cardiologie de l'hôpital ARRAZI.

Cette étude s'est étalée sur une période d'un an, allant du mois de Septembre 2015 au mois de Septembre 2016.

III. Population étudiée:

Notre étude a concerné tous les patients suivis pour IC au sein du service de cardiologie, diagnostic posé selon la définition des dernières recommandations de l'ESC 2016 [6].

1. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus tout malade hospitalisé ou suivi pour IC en rythme sinusal.

2. Critères d'exclusion:

Un rythme sinusal était nécessaire afin d'assurer une bonne précision de la détection des ondes R, permettant l'obtention d'une série R-R de bonne qualité, à défaut de quoi l'analyse risquait d'être biaisée. De ce fait, nous avons exclus de l'étude les patients qui présentaient:

Des troubles du rythme,

Une insuffisance respiratoire chronique.

Ainsi que les patients porteurs de pacemaker

IV. Méthode de recueil des données:

L'étude s'est déroulée en 3 étapes :

1^{ère} étape:

Nous avons sélectionné dans un premier temps les malades, le recrutement s'est fait au niveau de 2 sites :

- 1- Au centre de consultation pour les malades déjà connus et suivis : au terme de leur contrôle, un ECG de repos a été réalisé afin d'éliminer les malades ne répondant pas au critère d'inclusion. Ainsi, les malades qui remplissaient les conditions ont été convoqués au service pour l'exploration.
- 2- Au service pour les malades, nouvellement diagnostiqués et hospitalisés pour la première fois, ou se présentant pour une décompensation. Ce deuxième groupe bénéficiait déjà d'un bilan complet à leur admission. Ainsi les malades en rythme sinusal ont été recrutés pour l'exploration, celle-ci a été réalisée au cours de leur hospitalisation.

2^{ème} étape:

Avant l'exploration, tous nos patients ont bénéficié d'une échocardiographie trans-thoracique, les paramètres pris en compte dans le cadre de notre étude ont été les suivants :

- La fraction d'éjection du VG (FEVG) permettant de les classer en HFpEF (FEVG>50%), HFmrEF (FEVG40-49%) ou HFrfEF (FEVG<40%) en conformité avec les dernières recommandations de l'ESC 2016 [6],
- La morphologie du VG selon les dernières recommandations de l'ASE (the American Society of Echocardiography) [7].

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie. (Annexe1)

Elle comportait les éléments suivants:

- a. Les caractéristiques des patients : âge et sexe des patients,
- b. Les facteurs de risque cardiovasculaire : l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, les dyslipidémies, la surcharge pondérale, la sédentarité et l'hérédité coronaire.
- c. Les données de l'examen clinique : FC, pression artérielle, topographie des signes d'IC,
- d. Le stade de la dyspnée selon la classification de la NYHA,
- e. Les données échocardiographiques : FEVG, morphologie du VG,
- f. La durée d'évolution de la maladie,
- g. L'étiologie de l'IC,
- h. Le traitement médical prescrit.

3^{ème} étape:

L'exploration s'est déroulée au niveau de l'hôpital de jour du service de cardiologie, par l'intermédiaire du Deep Breathing Test (DB) qui est une technique non invasive permettant l'évaluation de la régulation cardiovasculaire par le système nerveux parasympathique [8].

Le test était effectué, dans une ambiance calme, le matin, à distance des repas. Les patients devaient s'abstenir d'un effort intense ou de prise d'excitant (café, thé, tabac...) au moins deux heures avant le début du test.

1. Enregistrement de base:

Le patient était dans un premier temps allongé sur le lit, pendant 20 minutes au cours desquelles sont mis en place les différents capteurs (ECG, brassard). Les mesures de références sont réalisées durant les 5 dernières minutes de cette période de repos.

2. La manœuvre de ventilation profonde (Deep Breathing test):

Une arythmie sinusale d'origine respiratoire est physiologique et dépend de l'activité vagale, celle-ci diminue lors de la stimulation des récepteurs pulmonaires par l'étirement. La fréquence cardiaque s'accélère donc en début d'inspiration et diminue au cours de l'expiration. L'absence de ces variations physiologiques de la FC lors des mouvements respiratoires, est le témoin d'une atteinte du système nerveux parasympathique [8].

Le test consiste en la mesure continue de la FC par enregistrement électrocardiographique (ECG) au cours d'une manœuvre de ventilations amples dirigées, pour laquelle on demande au patient de réaliser une succession d'inspirations et d'expirations profondes de 5 secondes chacune et ce pendant une minute.

La FC est mesurée par la détermination de l'intervalle RR entre deux complexes QRS adjacents, en veillant à exclure de l'analyse toute réponse aberrante comme les extrasystoles.

L'enregistrement ECG permet de déterminer les variations de FC et l'intervalle RR, données permettant le calcul du ratio E/I (somme des six intervalles RR les plus longs durant l'expiration divisée par la somme des six intervalles RR les plus courts durant l'inspiration)[9]. Une valeur moyenne est établie à partir de trois cycles respiratoires (le test était répété trois fois, à 5 minutes d'intervalle, après normalisation des paramètres).

Il est à noter que cette technique est dépendante de l'âge, les valeurs normales du ratio selon l'âge sont comme suit :

+16-20 ans : >1,23	+51-55 ans : >1,09
+21-25 ans : >1,20	+56-60 ans : >1,08
+26-30 ans : >1,18	+61-65 ans : >1,07
+31-35 ans : >1,16	+66-70 ans : >1,06
+36-40 ans : >1,14	+71-75 ans : >1,06
+41-45 ans : >1,12	+76-80 ans : >1,05 [10].
+46-50 ans : >1,11	

V. Méthode de recherche bibliographique:

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant de la dysfonction parasympathique dans le cadre de l'IC, sur les bibliothèques de MEDLINE, HINARI, Pub Med et Science Direct, en utilisant les mots clés suivants :

- Heart failure
- Insuffisance cardiaque
- Parasympathetic nervous system
- Système nerveux parasympathique
- Parasympathetic dysfunction
- Dysfonction parasympathique
- Heart rate variability
- Variabilité de la fréquence cardiaque
- Deep breathing test
- Respiratory sinus arrhythmia
- Mesure de l'arythmie respiratoire en ventilation contrôlée
- Manœuvre de ventilations amples dirigées
- Manœuvre de respiration profonde

VI. Méthode statistique:

Le traitement des données s'est basé sur deux méthodes:

a- Une analyse descriptive à deux variables : qualitative et quantitative.

- Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des effectifs et des pourcentages.

- Pour les variables quantitatives, nous avons mesuré les moyennes et les écarts types.

b- Une analyse bi-variée qui a fait appel à des tests statistiques notamment :

- Le Test Exact de Fischer pour la comparaison de pourcentages.
- Le test de Student pour la comparaison de moyennes.

Les données étaient initialement saisies sur Excel, puis transférées sur SPSS 16.0 pour faciliter le traitement.

Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%.

VII. Considérations éthiques:

Tous les patients ont été informés sur l'objectif et le caractère non lucratif de l'étude. Ils n'ont été recrutés qu'après l'obtention de leur consentement éclairé. Le recueil des données s'est fait dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des informations.

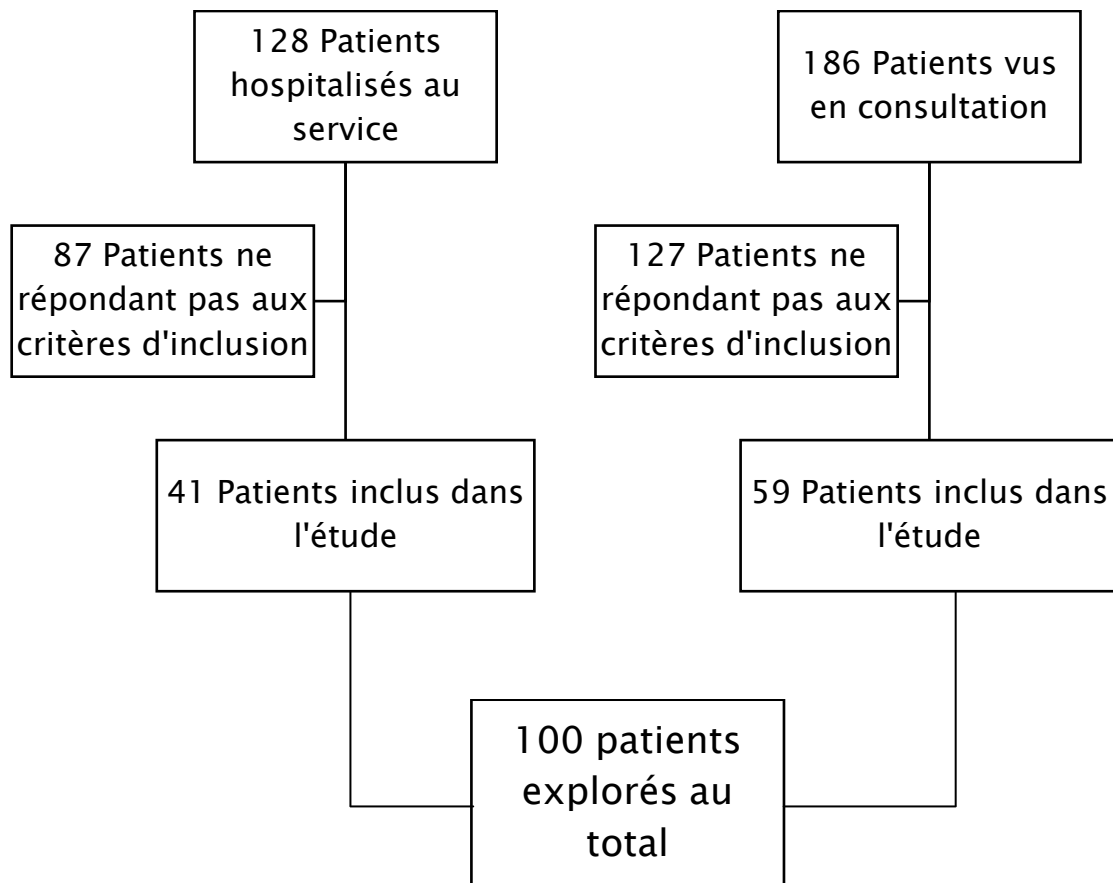
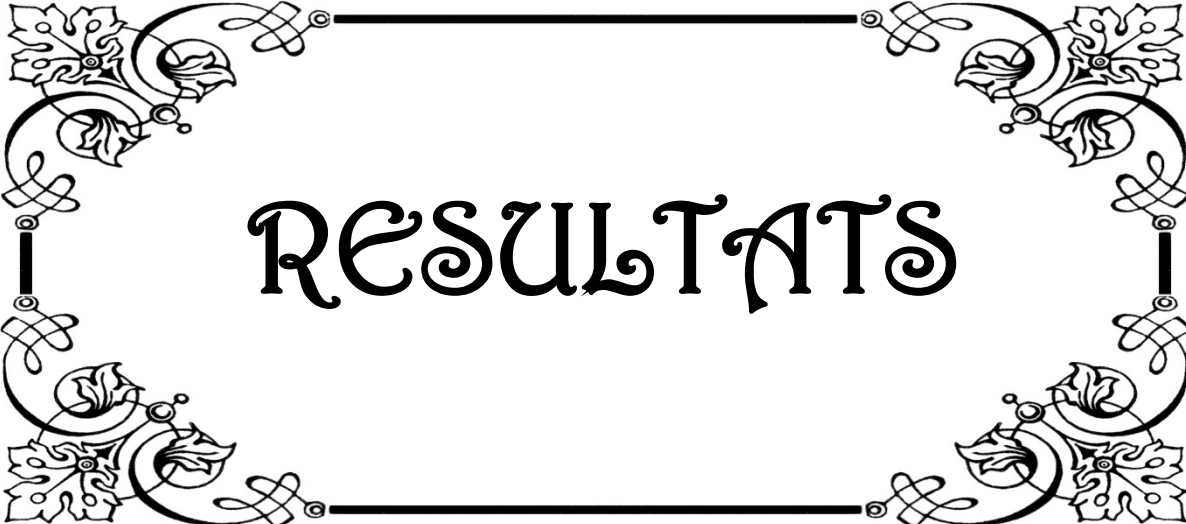


Figure 35: Flowchart des malades inclus dans l'étude.



RESULTATS

I. Partie descriptive:

1. Les caractéristiques des patients:

1.1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de $53,77 \pm 16,02$ ans, avec des extrêmes allant de 16 à 89 ans (Figure2).

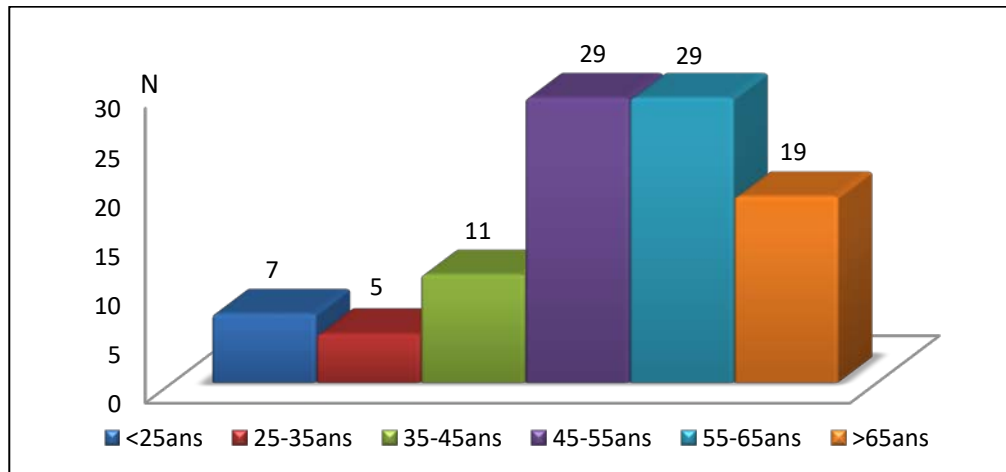


Figure 36: Répartition de la population selon les tranches d'âge

1.2. Sexe:

Nous avons noté une nette prédominance du sexe masculin (66%) avec un sexe-ratio à 1,94 (Figure3).

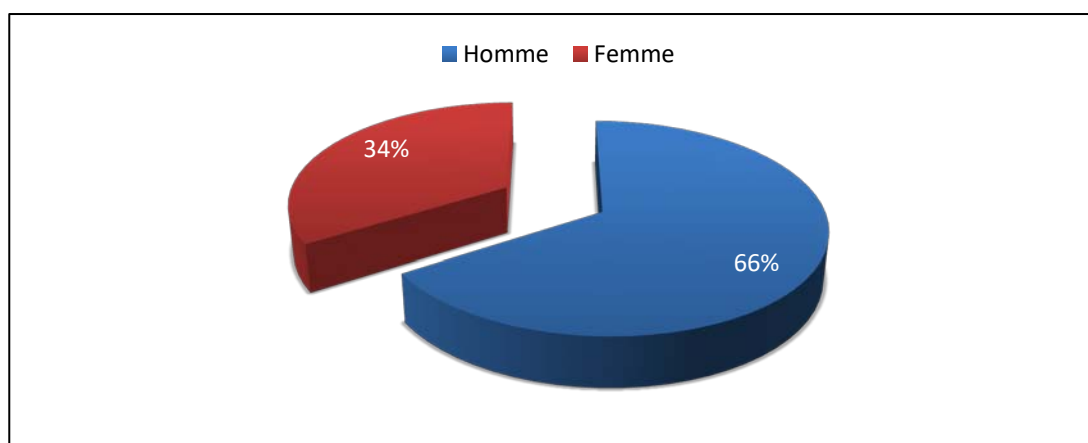


Figure 37: Répartition de la population selon le sexe

2. Les facteurs de risque cardio-vasculaire:

En ce qui concerne les facteurs de risque cardio-vasculaire et par ordre de fréquence, le tabagisme chronique a été retrouvé chez 34 patients, la sédentarité a été retrouvée chez 32 patients, suivis de la surcharge pondérale (29 patients), le diabète de type2 (28 patients), l'hypertension artérielle (26 patients) et la dyslipidémie (19 patients). La notion d'hérédité coronaire n'a été retrouvée chez aucun patient (Figure4).

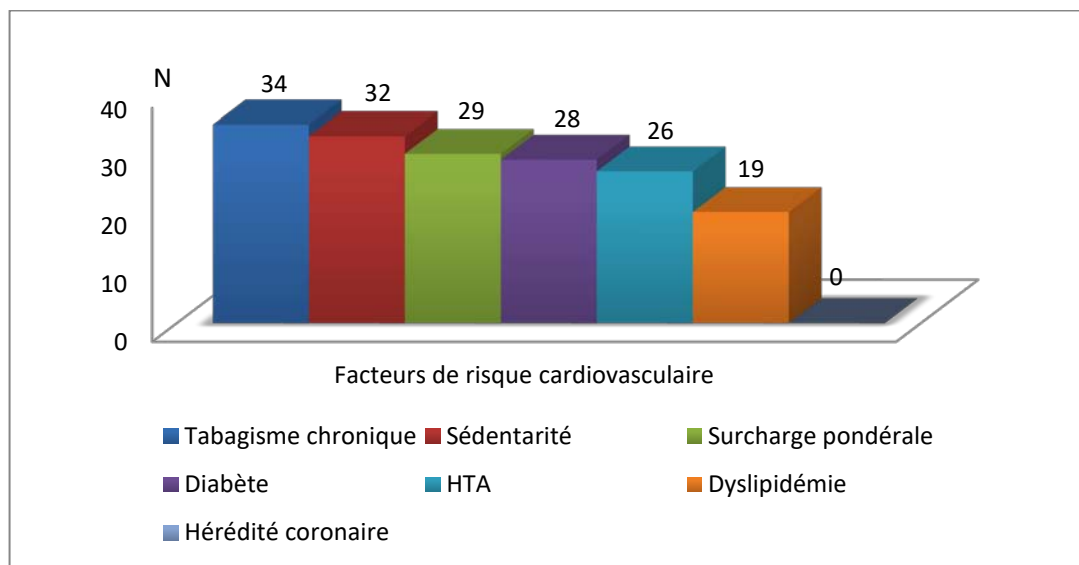


Figure 38: Facteurs de risque cardiovasculaire

3. Les données de l'examen clinique:

3.1. La fréquence cardiaque:

La FC moyenne de base était de $78,37 \pm 16,52$ Bpm, avec des extrêmes allant de 54 à 132bpm.

3.2. L'intervalle RR:

L'intervalle RR moyen était de $770,65 \pm 161,68$ ms, avec des extrêmes allant de 400 à 1200ms.

3.3. La pression artérielle:

La PAS moyenne de base était de $120,04 \pm 21,32$ mmHg avec des extrêmes allant de 71 à 170 mmHg. La PAD moyenne de base était de $68,13 \pm 12,31$ mmHg avec des extrêmes allant de 34 à 100 mmHg.

3.4. La dyspnée:

Selon la classification de la NYHA de la dyspnée, 13 patients ne présentaient pas de dyspnée (stade I), 45 patients présentaient une dyspnée stade II, 31 patients présentaient une dyspnée stade III et 11 patients présentaient une dyspnée stade IV (Figure5).

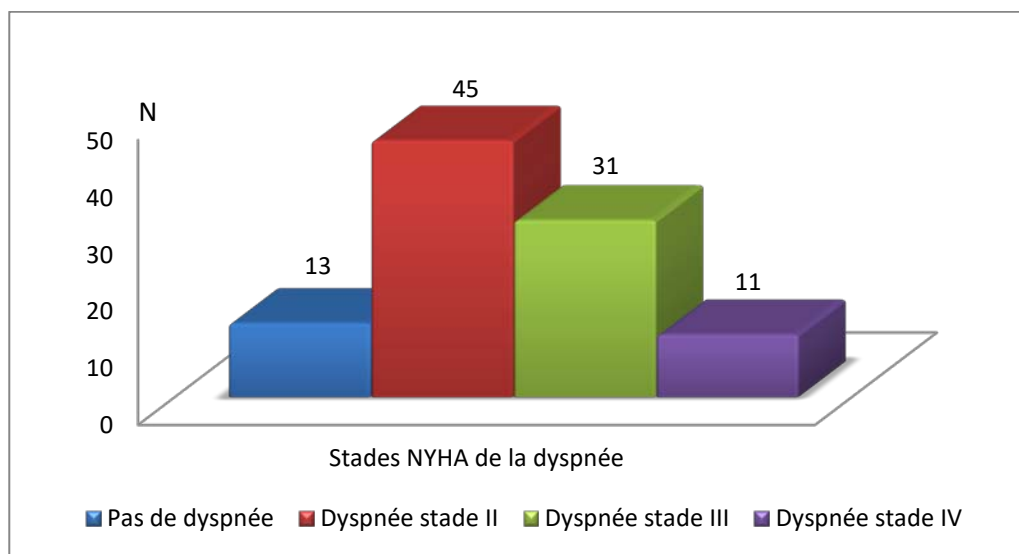


Figure 39: Répartition de la population selon le stade NYHA de la dyspnée

Ainsi, nous avons classé notre population selon la sévérité clinique de l'insuffisance cardiaque en 2 sous-groupes :

- IC non sévère : regroupant les patients en stades NYHA I et II,
- IC sévère : regroupant les patients en stades NYHA III et IV (Figure6).

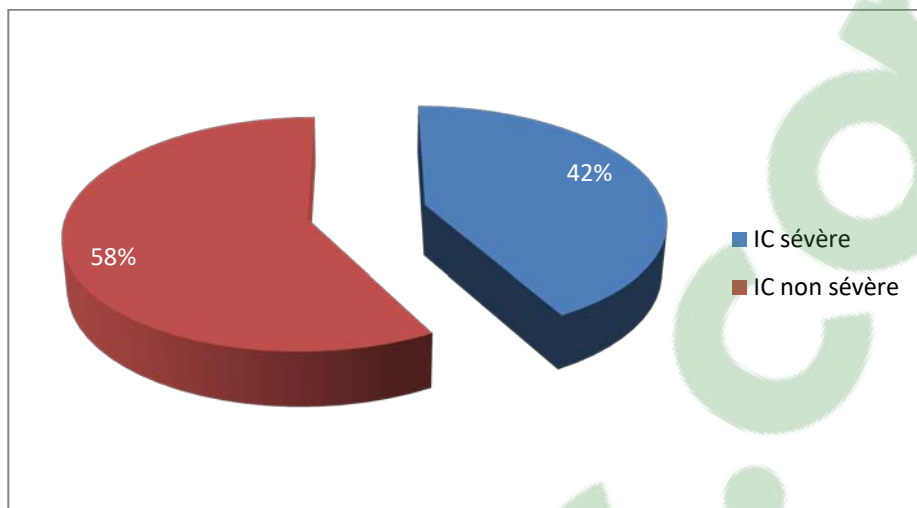


Figure 40: Répartition de la population selon la sévérité clinique

3.5. La topographie des signes d'IC:

Dans notre série, 13 patients ne présentaient pas de signe d'IC, 12 patients présentaient des signes d'IC droite, 55 patients présentaient des signes d'IC gauche et 20 patients présentaient des signes d'IC globale (Figure7).

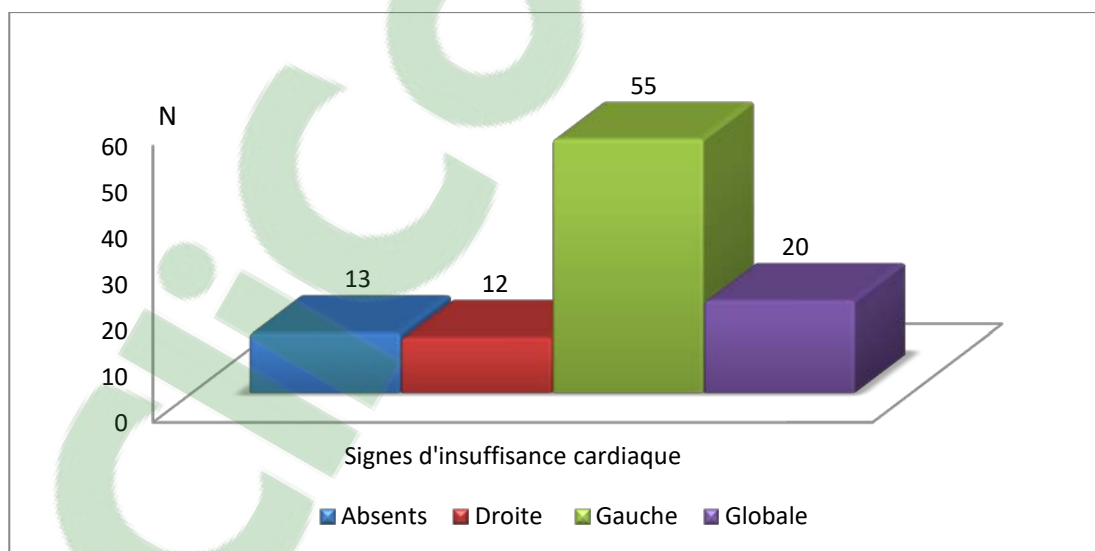


Figure 41: Répartition de la population selon la topographie des signes d'insuffisance cardiaque

4. Les données échocardiographiques:

4.1. La fraction d'éjection du VG:

L'analyse des données échocardiographiques a démontré que :

- 35 patients avaient une fraction d'éjection du VG préservée,
- 65 patients avaient une fraction d'éjection du VG réduite (Figure8).

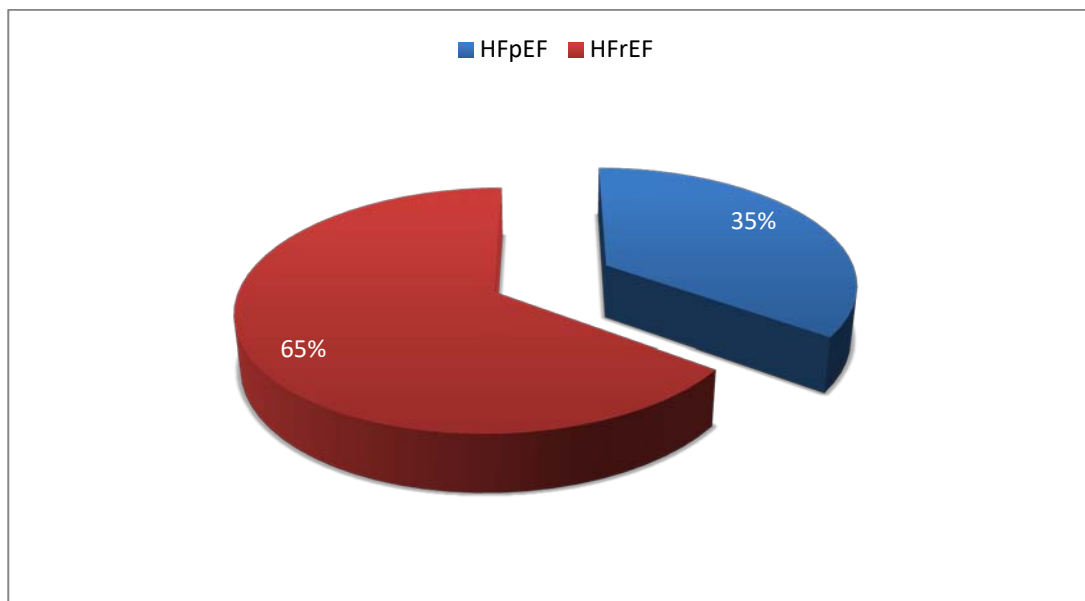


Figure 42: Répartition de la population selon la FEVG

4.2. Les modifications du VG:

L'analyse morphologique du VG a démontré que :

- 46 patients avaient un VG normal,
- 39 patients avaient un VG dilaté,
- 9 patients avaient un VG hypertrophié,
- 6 patients avaient un VG dilaté et hypertrophié (Figure9).

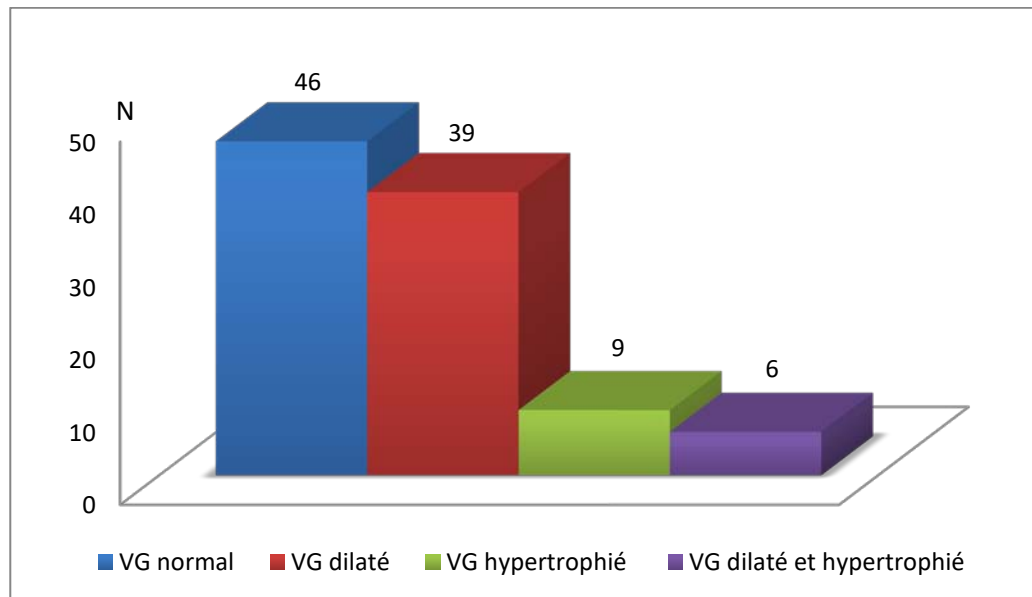


Figure 43: Modifications du VG

5. La durée d'évolution de l'IC:

La durée d'évolution moyenne de l'IC était de $25,64 \pm 48,33$ mois, avec des extrêmes allant de 15 jours à 34 ans.

6. Etiologies de l'IC:

Dans notre série, l'IC compliquait une cardiopathie ischémique dans 42 cas, suivie des valvulopathies dans 26 cas.

Le reste des étiologies retrouvées était comme suit :

- Les cardiomyopathies étaient retrouvées chez 22 patients dont :
 - La cardiomyopathie dilatée chez 18 patients,
 - La cardiomyopathie hypertrophique chez 2 patients,
 - La cardiomyopathie restrictive chez 2 patients.
- La cardiopathie hypertensive était retenue comme cause chez 7 patients.

Aucune étiologie n'était retenue chez 3 de nos patients (Figure10).

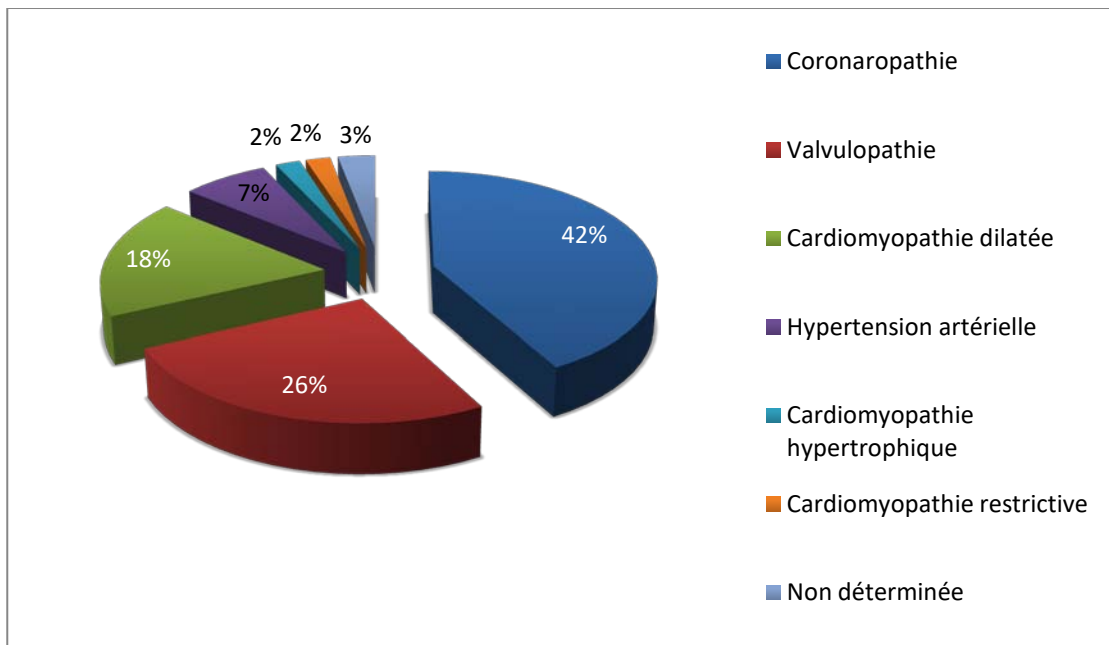


Figure 44: Répartition de la population selon l'étiologie de l'insuffisance cardiaque

En ce qui concerne les différents types de valvulopathies à l'origine de l'IC, une atteinte polyvalvulaire était retrouvée chez 10 patients, les atteintes d'une seule valve étaient comme suit :

- Le rétrécissement mitral (RM) chez 7 patients dont 2 étaient au stade chirurgical,
- Le rétrécissement aortique (RAO) chez 5 patients,
- L'insuffisance mitrale (IM) chez 3 patients,
- L'insuffisance aortique (IAO) chez 1 patient (Figure11).

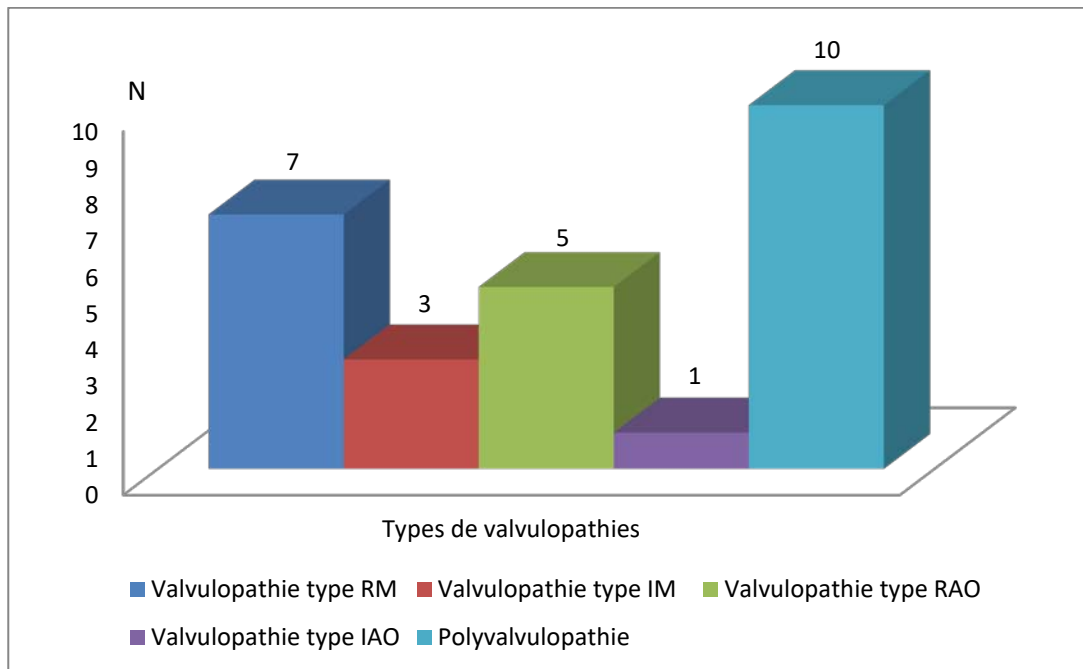


Figure 45: Types de valvulopathies

7. Traitement:

Concernant le traitement médical :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) étaient prescrits chez 64 patients,
- Les anti-agrégants plaquettaires (AAP) et les diurétiques de l'anse étaient prescrits chacun chez 58 patients,
- Les bêta-bloquants (BB) étaient prescrits chez 57 patients,
- Les statines étaient prescrites chez 56 patients,
- Les anti-aldostérone étaient prescrits chez 35 patients,
- Les anticoagulants étaient prescrits chez 23 patients,
- Les digitaliques étaient prescrits chez 17 patients. (Figure12)

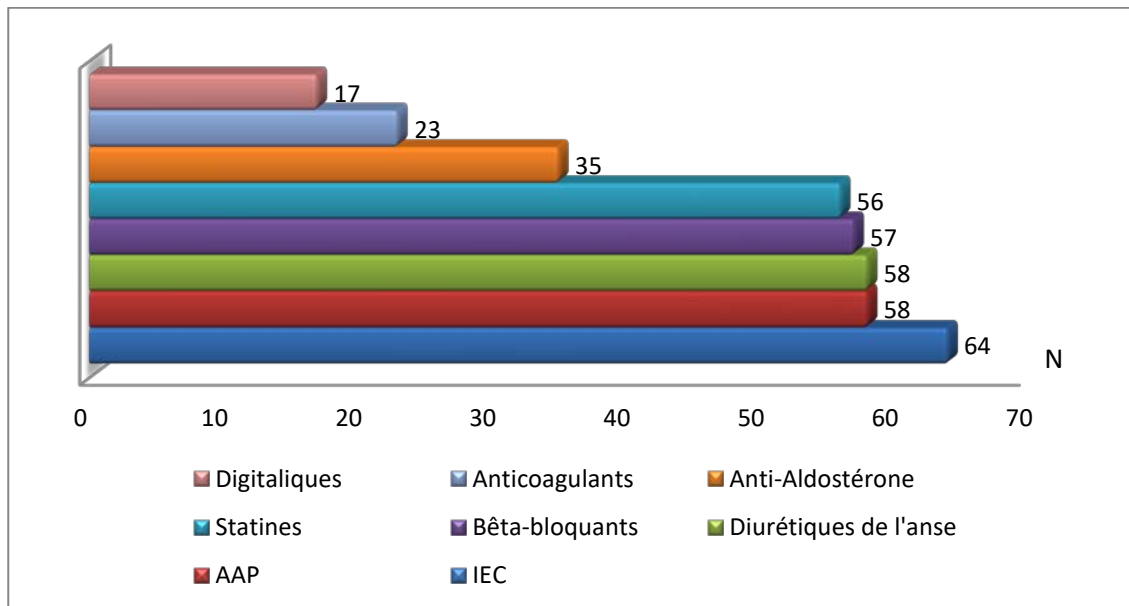


Figure 46: Traitements prescrits

8. Résultats de l'exploration:

L'évaluation de l'activité vagale par le Deep Breathing test a démontré que :

- 58 patients étaient en déficience vagale,
- 42 patients avaient une réponse vagale normale (Figure 13).

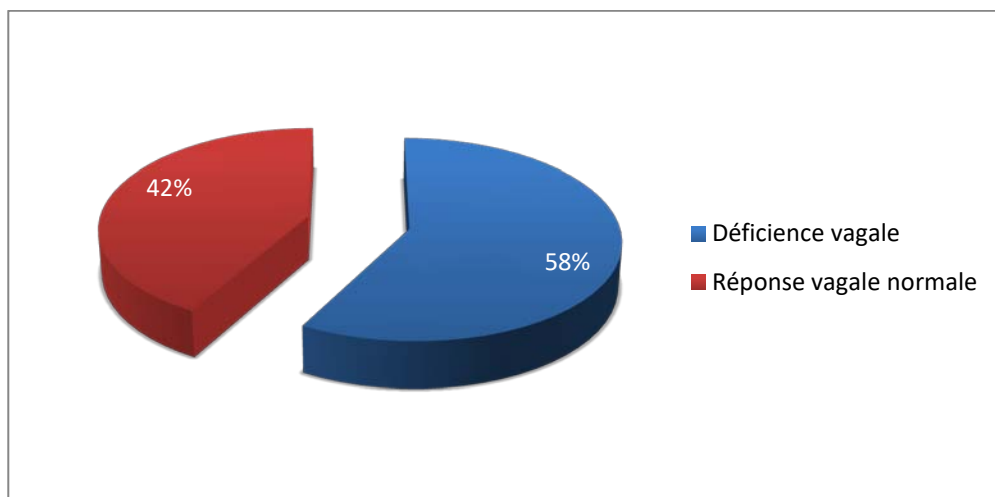


Figure 47: Répartition de la population selon la réponse vagale

II. Partie analytique : Analyse bivariée entre la déficience vagale et les différents paramètres:

1. Déficience vagale et sexe:

Tableau XII : Correspondance entre la déficience vagale et le sexe

Sexe	Déficience vagale	Réponse vagale normale	P
Sexe masculin	40 (60,6%)	26 (39,4%)	0,300
Sexe féminin	18 (52,9%)	16 (47,1%)	

Nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- Pour le sexe masculin : 60,6% (n=40) des patients présentaient une déficience vagale.
- Pour le sexe féminin : 52,9% (n=18) des patientes présentaient une déficience vagale (Tableau I).

Nous n'avons pas relevé une différence significative en fonction du sexe. ($p=0,300$)

2. Déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire :

Tableau XIII: Correspondance entre la déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs de risque cardiovasculaire	Déficience vagale	Réponse vagale normale	P
HTA	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,050
Diabète type 2	19 (67,9%)	9 (32,1%)	0,154
Dyslipidémie	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,594
Tabagisme chronique	19 (55,9%)	15 (44,1%)	0,461
Sédentarité	20 (62,5%)	12 (37,5%)	0,343
Surcharge pondérale	20 (69%)	9 (31%)	0,001

Nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- 57,7% (n=15) des patients hypertendus présentaient une déficience vagale. (p=0,050)
- 67,9% (n=19) des patients diabétiques présentaient une déficience vagale. (p=0,154)
- 57,9% (n=11) des patients ayant une dyslipidémie présentaient une déficience vagale. (p=0,594)
- 55,9% (n=19) des patients tabagiques présentaient une déficience vagale. (p=0,461)
- 62,5% (n=20) des patients sédentaires présentaient une déficience vagale. (p=0,343)
- 69% (n=20) des patients en surcharge pondérale présentaient une déficience vagale. (p=0,001)(Tableau II)

Hormis pour la surcharge pondérale, aucune différence significative n'a été relevée concernant les facteurs de risque cardiovasculaire.

3. Déficience vagale et sévérité clinique:

Tableau XIV: Correspondance entre la déficience vagale et la sévérité clinique

Sévérité clinique	Déficience vagale	Réponse vagale normale	P
IC sévère	29 (69%)	13 (31%)	0,044
IC non sévère	29 (50%)	29 (50%)	

Concernant la sévérité clinique, nous avons relevé une différence significative, ainsi nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- 69% (n=29) des patients en stade III et IV de la classification NYHA de la dyspnée présentaient une réponse vagale déficiente. (p=0,044)
- La moitié des patients en stade I et II de la classification NYHA de la dyspnée présentaient une réponse vagale déficiente (Tableau III).

4. Déficience vagale et fraction d'éjection du ventricule gauche:

Tableau XV: Correspondance entre la déficience vagale et la FEVG

Taux de FEVG	Déficience vagale	Réponse vagale normale	P
FEVG < 40%	41 (63,1%)	24 (36,9%)	0,117
FEVG > 50%	17 (48,6%)	18 (51,4%)	

En ce qui concerne la fonction systolique, nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- 63,1% (n=41) des patients avec une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite (HFrEF) présentaient une déficience vagale.
- 48,6% (n=17) des patients avec une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (HFpEF) présentaient une déficience vagale. (Tableau IV)

Une relation significative entre la déficience vagale et une FEVG réduite n'a pas été retrouvée. (p=0,117)

5. Déficience vagale et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque :

Tableau XVI: Correspondance entre la déficience vagale et l'étiologie de l'IC

Etiologies	Déficience vagale	Réponse vagale normale	P
Coronaropathie	23 (54,8%)	19 (45,2%)	0,362
Valvulopathie	12 (46,2%)	14 (53,8%)	0,117
Cardiomyopathie dilatée	13 (72,2%)	5 (27,8%)	0,138
Cardiomyopathie hypertrophique	1 (50%)	1 (50%)	0,344
Cardiomyopathie restrictive	2 (100%)	-	0,334
Hypertension artérielle	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,153

Concernant l'étiologie à l'origine de l'insuffisance cardiaque, nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- 54,8% (n=23) des patients en insuffisance cardiaque d'origine ischémique présentaient une déficience vagale. (p=0,362)
- 46,2% (n=12) des patients en insuffisance cardiaque d'origine valvulaire présentaient une déficience vagale. (p=0,117)
- 72,2% (n=13) des patients en insuffisance cardiaque suite à une cardiomyopathie dilatée présentaient une déficience vagale. (p=0,138)
- La moitié (n=1) des patients en insuffisance cardiaque suite à une cardiomyopathie hypertrophique présentaient une déficience vagale. (p=0,344)
- Tous les patients (n=2) en insuffisance cardiaque suite à une cardiomyopathie restrictive présentaient une déficience vagale. (p=0,334)
- 57,1% (n=4) des patients en insuffisance cardiaque d'origine hypertensive présentaient une déficience vagale. (p=0,153)(Tableau V)

Aucune différence significative n'est à relever en fonction de l'étiologie de l'IC.

6. Déficience vagale et traitements prescrits:

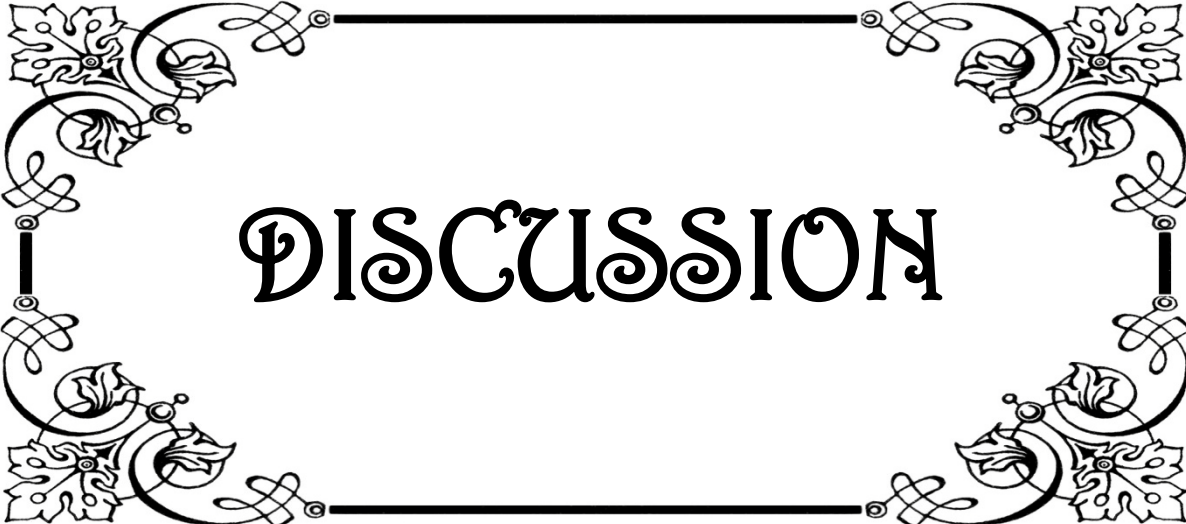
Tableau XVII: Relation entre la déficience vagale et les traitements prescrits

Traitement prescrit	Déficience vagale	Réponse normale	P
Bêtabloquants	30 (52,6%)	27(47,4%)	0,147
IEC	35(54,7%)	29(45,3 %)	0,248
Digitaliques	6(35,3%)	11(64,7%)	0,036

Concernant le traitement médical prescrit, nous avons retrouvé dans notre échantillon que :

- 52,6% (n=30) des patients prenant des bêtabloquants présentait une déficience vagale. (p=0,147)
- 54,7% (n=35) des patients prenant des IEC présentait une déficience vagale. (p=0,248)
- 35,3% (n=6) des patients prenant des digitaliques présentait une déficience vagale. (p=0,036) (TableauVI)

Hormis la prise de digitaliques, aucune différence significative n'est à relever en fonction du traitement prescrit.



DISCUSSION

I. Organisation anatomique du système nerveux autonome:

1. Définition du système nerveux autonome:

Le Système Nerveux Autonome (SNA), appelé aussi Système Nerveux Végétatif ou involontaire, intervient dans la régulation rapide et permanente du milieu intérieur très instable, pour moduler, réguler et harmoniser la vie végétative des différents organes, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie [11].

Il est composé de trois sous-systèmes, deux systèmes qui ont des réactions antagonistes, mais complémentaires :

- Le système nerveux sympathique (SNS) ou orthosympathique : qui a un rôle ergotrope, c'est-à-dire qu'il assume un rôle de dépense d'énergie.
- Le système nerveux parasympathique : a lui un rôle trophotrope, c'est-à-dire qu'il est animateur de fonctions métaboliques et restaurateur d'énergie.
- Le troisième sous-système: le système nerveux entérique, c'est la partie du SNA qui contrôle le système digestif aussi bien pour l'activité motrice (péristaltisme et vomissements), que pour les sécrétions et la vascularisation. Dans notre étude, ce système n'étant pas évalué, nous en limitons ici volontairement l'étude.

2. Origines du SNA:

Le SNA prend naissance au niveau du système nerveux central (SNC). Le corps cellulaire du premier neurone (neurone central) est situé au niveau de l'hypothalamus. Ce neurone fait synapse avec le deuxième neurone, appelé neurone préganglionnaire dont le corps cellulaire est situé soit au niveau du tronc cérébral (TC) ou de la moelle épinière (ME). Ce dernier fait synapse avec le troisième neurone dit postganglionnaire, dont le corps cellulaire se trouve dans un ganglion végétatif de situation variable, selon qu'il s'agisse du sympathique ou parasympathique (Figure14) [12].

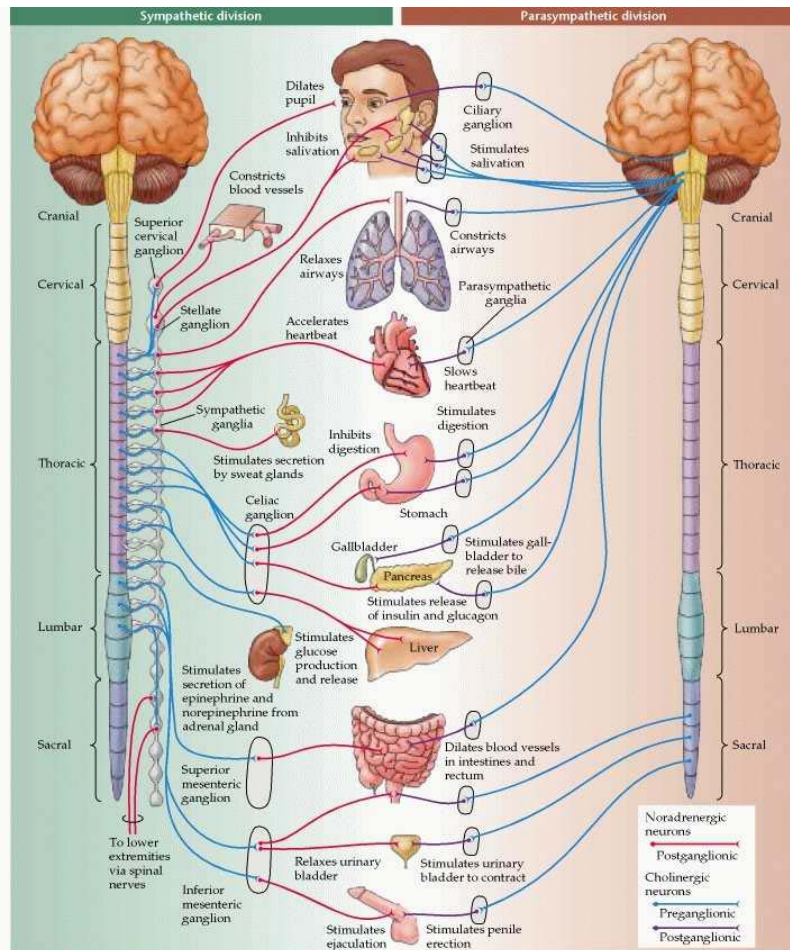


Figure 48: Organisation du Système nerveux autonome [11].

3. Le système sympathique:

Les neurones préganglionnaires du système sympathique ont leur origine dans la substance grise de la ME thoracique et lombaire (T1 à L3) (Figure 15).

La plupart des fibres préganglionnaires sympathiques sont courtes, leurs synapses avec les neurones post ganglionnaires sont situées dans les ganglions rachidiens qui forment la chaîne des ganglions sympathiques située de chaque côté de la colonne vertébrale. Les fibres post ganglionnaires sont longues et vont du ganglion rachidien aux organes effecteurs [13].

En L3, le neurone préganglionnaire long, se termine dans la médullosurrénale qui remplace le neurone post-ganglionnaire. Celle-ci, n'est en réalité qu'un ganglion sympathique

modifié [14]. Elle comporte des cellules neuronales capables de synthétiser de la noradrénaline (NA) et de l'adrénaline, libérées ensuite dans la circulation sanguine générale. Ces cellules sécrétrices qui sont des dérivés embryonnaires du tissu nerveux, possèdent des rudiments de fibres nerveuses et sont en fait elles-mêmes des neurones postganglionnaires [15].

Les voies sympathiques issues des différents segments de la ME ne sont pas nécessairement distribuées selon la segmentation corporelle des nerfs spinaux. Les fibres sympathiques du segment T1 se dirigent vers la tête, celles du segment T2 vers le cou, celles des segments T3 à T6 vers le thorax, celles des segments T7 à T11 vers l'abdomen et celles des segments T12, L1 et L2 vers les membres inférieurs.

Cette distribution est approximative, car les chevauchements sont fréquents. La distribution des neurones sympathiques vers les organes cibles dépend de l'origine embryonnaire des organes. Par exemple, le cœur reçoit de nombreuses fibres de la chaîne sympathique au niveau du cou parce que le cœur se développe à partir du cou de l'embryon [14].

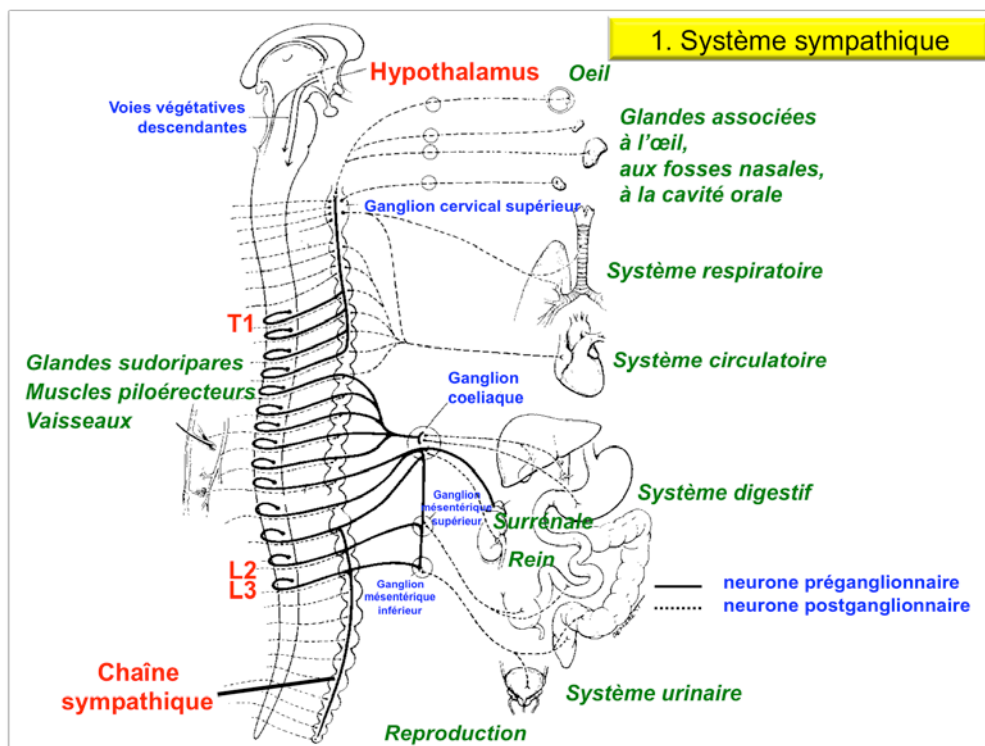


Figure 49 : Organisation du système nerveux sympathique [14].

4. Le système parasympathique:

Les neurones préganglionnaires du système parasympathique naissent du TC et de la ME sacrée(Figure16). Ces fibres préganglionnaires sont longues par comparaison à celles du système sympathique d'où partent les neurones post synaptiques courts qui innervent l'organe effecteur et dont le corps cellulaire se trouve dans un ganglion pré-viscéral ou intramural [11].

4.1. Le contingent parasympathique céphalique du tronc cérébral:

Il comporte :

- Le Noyau d'Edinger-Westphal du III et ganglion ciliaire innervant l'oeil: innervation des sphincters pupillaires et des muscles ciliaires de l'œil [14].
- Le Noyau salivaire supérieur du VII avec deux destinations: innervation des glandes lacrymales et nasales (via le ganglion sphéno-palatine) et des glandes sublinguales et sous-maxillaires (via le ganglion sous-maxillaire) [13,14].
- Le Noyau salivaire inférieur du IX et ganglion otique: innervation des parotides.
- Le Noyau dorsal du vague (X) avec des fibres préganglionnaires longues faisant synapse dans les parois des viscères du thorax et de l'abdomen: cœur, bronches, œsophage, estomac, intestin grêle, moitié du côlon proximal, foie, vésicule biliaire, pancréas, partie haute des uretères. Environ 75% des fibres parasympathiques cheminent dans le nerf vague [14].

La partie motrice des deux nerfs crâniens IX et X constitue le noyau ambigu.

4.2. Le contingent parasympathique sacré:

Il s'étend de S2 à S3, parfois incluant S1 et S4. Il fournit les fibres préganglionnaires longues innervant la partie distale du gros intestin (côlon descendant et rectum), la vessie, la partie basse des uretères et les tissus érectiles des organes génitaux [14].

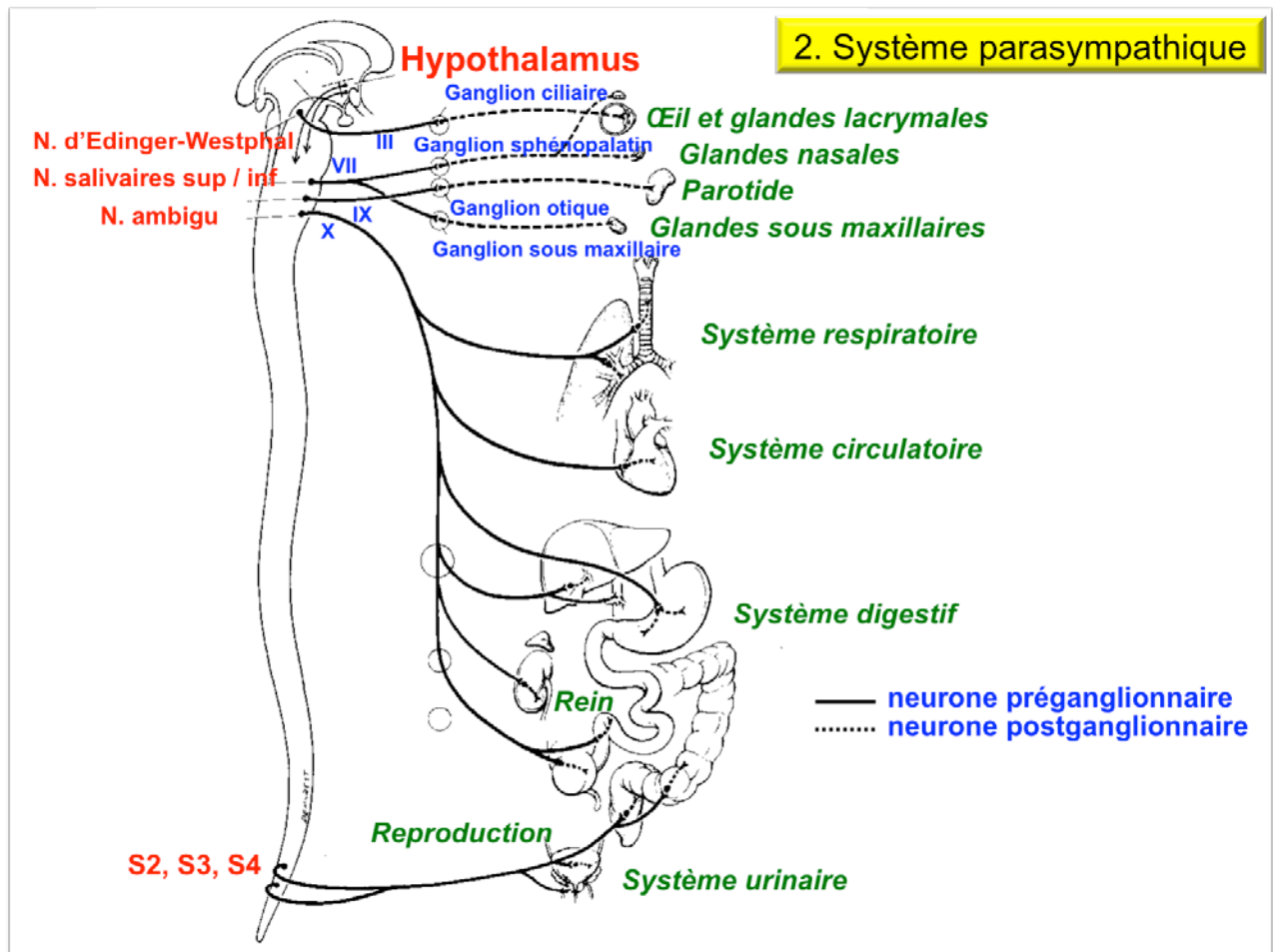


Figure 50: Organisation du système nerveux parasympathique [14].

5. Innervation autonome du cœur:

Au niveau cardiaque (Figure 17) :

- Les fibres sympathiques cardiaques sont situées en sous-épicardique et se déplacent le long des principales artères coronaires représentant une composante autonome dominante dans les ventricules.
- Les fibres parasympathiques cheminent avec le nerf vague en sous-endocardique après avoir traversé la gorge auriculo-ventriculaire et sont principalement présentes dans le myocarde auriculaire et moins abondamment dans le myocarde ventriculaire [16].

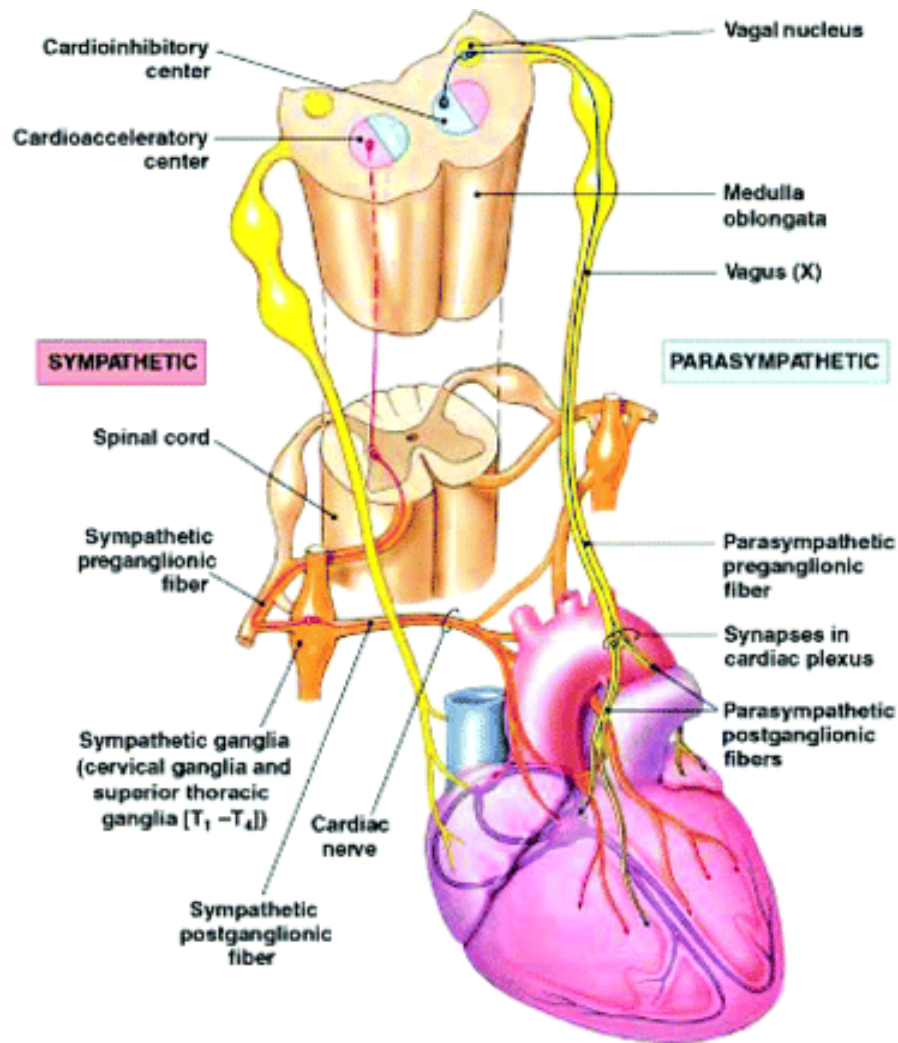


Figure 51: Innervation autonome du cœur [17]

II. Organisation fonctionnelle du système nerveux autonome:

Dans le cas du système cardiovasculaire, l'homéostasie, dont la finalité est le maintien d'une pression suffisante au fonctionnement des différents organes, est préservée par l'implication du SNA dans le contrôle de la FC, de la pression artérielle (PA), de l'inotropisme et des résistances périphériques qui réagissent rapidement à une série de stimuli internes et externes. Parmi ces stimuli, l'ischémie aiguë, les déséquilibres métaboliques et les changements dans l'activité physique ou mentale. Ainsi, la FC varie de manière complexe et de façon réactive et cela même pendant le repos de l'organisme.

Le SNA permet à tout instant à l'organisme de s'adapter aux variations de l'environnement externe ou interne. Cette adaptation s'effectue par l'interaction de trois facteurs: l'intégration nerveuse centrale, l'inhibition, et l'excitation périphériques de différents arc-réflexes (le baroréflexe artériel, le chémoréflexe artériel périphérique et le chémoréflexe artériel central), qui maintiennent l'équilibre entre les systèmes parasympathique et sympathique [18].

1. Rappel physiologique:

1.1. Le système sympathique:

Les fibres des neurones postganglionnaires, peu ou pas myélinisées et plus nombreuses que les fibres myélinisées préganglionnaires, permettent une large diffusion de la réponse sympathique. Seules les cellules chromaffines de la médullo-surrénale reçoivent une innervation sympathique préganglionnaire. Les neuromédiateurs libérés sont l'acétylcholine, par les neurones préganglionnaires, et la noradrénaline, par les neurones postganglionnaires (Figure18) (à l'exception des glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices des muscles, où le neuromédiateur est l'acétylcholine). La noradrénaline interagit avec une large variété de récepteurs subdivisés en deux grandes familles : les récepteurs α - et β -adrénergiques.

Au niveau cardiaque, la stimulation des récepteurs β_1 -adrénergiques augmente la vitesse de conduction, la fréquence cardiaque, la contractilité et l'excitabilité. Au niveau vasculaire, la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques entraîne une vasoconstriction, et celle des récepteurs β_2 , une vasodilatation.

1.2. Le système parasympathique:

Des fibres postganglionnaires de petite taille et un rapport des neurones pré/postganglionnaires plus faible qu'au niveau orthosympathique expliquent la fonction localisée et spécifique du système parasympathique (Figure18). L'acétylcholine est le principal neuromédiateur libéré au niveau préganglionnaire et postganglionnaire et interagit respectivement avec des récepteurs nicotiques ou muscariniques.

Au niveau cardiaque, l'influence parasympathique s'exerce par l'intermédiaire du nerf vague ou pneumogastrique. Au repos, le tonus vagal prédomine et les variations de fréquence cardiaque sont largement dépendantes de la modulation vagale.

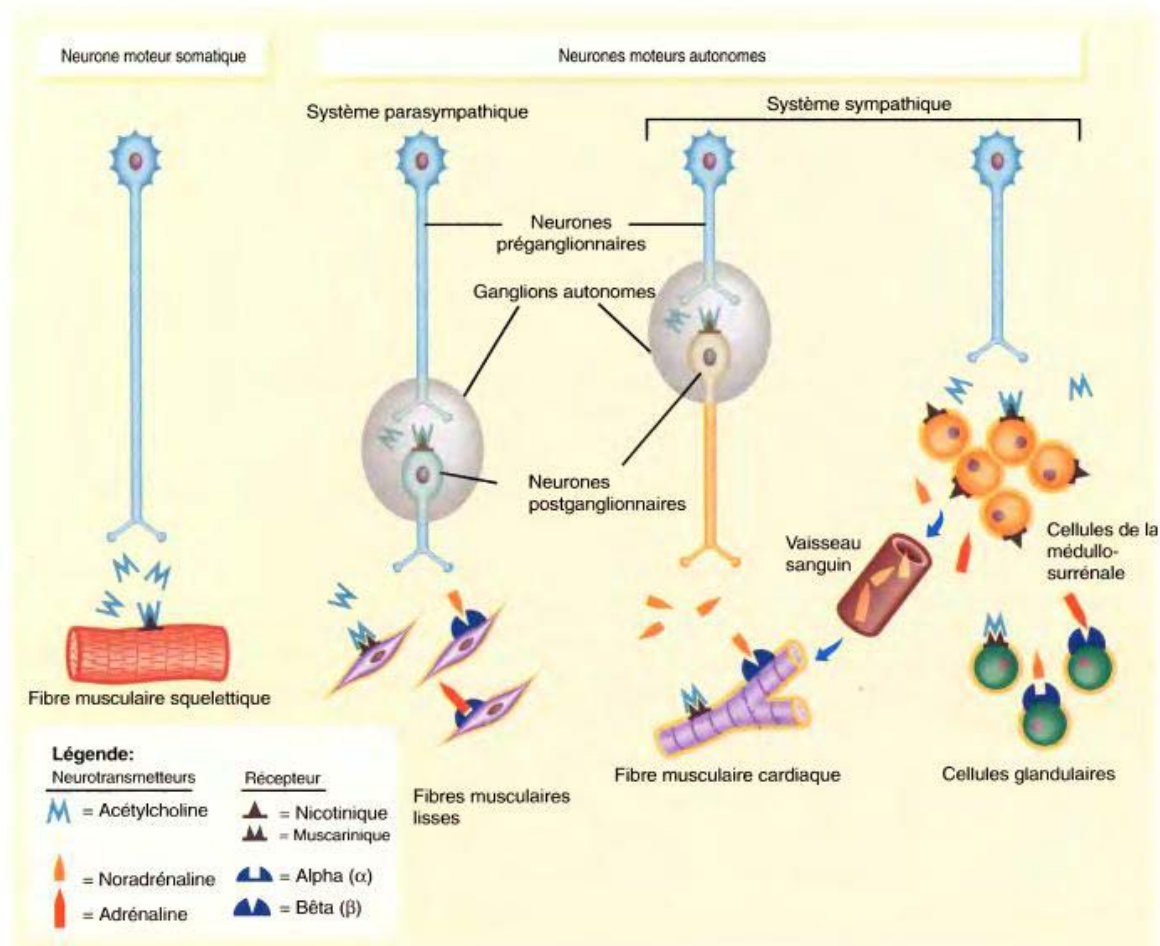


Figure 52 : Schéma récapitulatif de la neurotransmission sympathique et parasympathique [15]

2. Mécanismes de modulation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle par le système nerveux autonome:

En dehors de toute influence du SNA et des catécholamines circulantes, le cœur possède un rythme régulier imposé par un pace maker naturel : le nœud sinusal dont la fréquence intrinsèque se situe aux environs des 100 bpm. Celui-ci est abondamment innervé par les deux composantes, sympathique et parasympathique, du SNA. Ainsi, les fluctuations du rythme

cardiaque sont le reflet de l'activité plus ou moins importante du SNA sur l'activité intrinsèque des cellules du nœud sinusal. Le SNA occupe une part prépondérante, presque exclusive, dans la modulation de la FC comme en témoigne le double blocage autonome de la FC [16].

Il existe une modulation centrale du SNA médiée essentiellement par les centres respiratoires, ainsi qu'une modulation périphérique médiée essentiellement par le système ou arc baroréflexe, principal modulateur du SNA.

2.1. La régulation autonome de la PA : l'arc baroréflexe:

Cet arc intervient dans la régulation à court terme de la pression artérielle et constitue un système de biofeedback (Figure19).

L'activité de ce dernier est régulée par des afférences provenant de deux arc-réflexes qui font synapse au niveau du noyau du tractus solitaire :

- Les barorécepteurs cardio-pulmonaires, à basse pression, sensibles aux variations des pressions atrio-ventriculaires,
- Les barorécepteurs artériels sino aortiques (bifurcations carotidiennes et crosse aortique), à haute pression, sensibles aux variations de pression artérielle (récepteurs sensibles à l'étirement pariétal lié aux variations de volémie et de tension transmurale).

La diminution de pression artérielle accompagnant, par exemple, le passage à l'orthostatisme détermine une diminution de la stimulation de ces mécanorécepteurs et une baisse de l'activité électrique des voies afférentes vers les centres du tronc cérébral. Il en résulte une diminution du tonus vagal et une libération de l'activité des centres sympathiques. Cela va conduire à une augmentation de la fréquence et de la contraction cardiaques ainsi que des résistances périphériques totales, qui concourent à ramener la pression artérielle à son niveau initial. À l'inverse, toute augmentation de la pression artérielle induit, de manière réflexe, une augmentation du tonus vagal et une diminution de l'activité sympathique aboutissant à une bradycardie et à une vasodilatation.

Au niveau cardiaque, le contrôle réflexe de la PA entraîne une adaptation de la fréquence cardiaque sous la dépendance de l'équilibre sympathique-parasympathique et du volume d'éjection systolique par l'action du sympathique sur la contractilité cardiaque. Au niveau vasculaire, le système sympathique agit à la fois sur le système résistif (variations des résistances périphériques, essentiellement au niveau artériolaire) et capacitif (variations des capacités de stockage au niveau veineux).

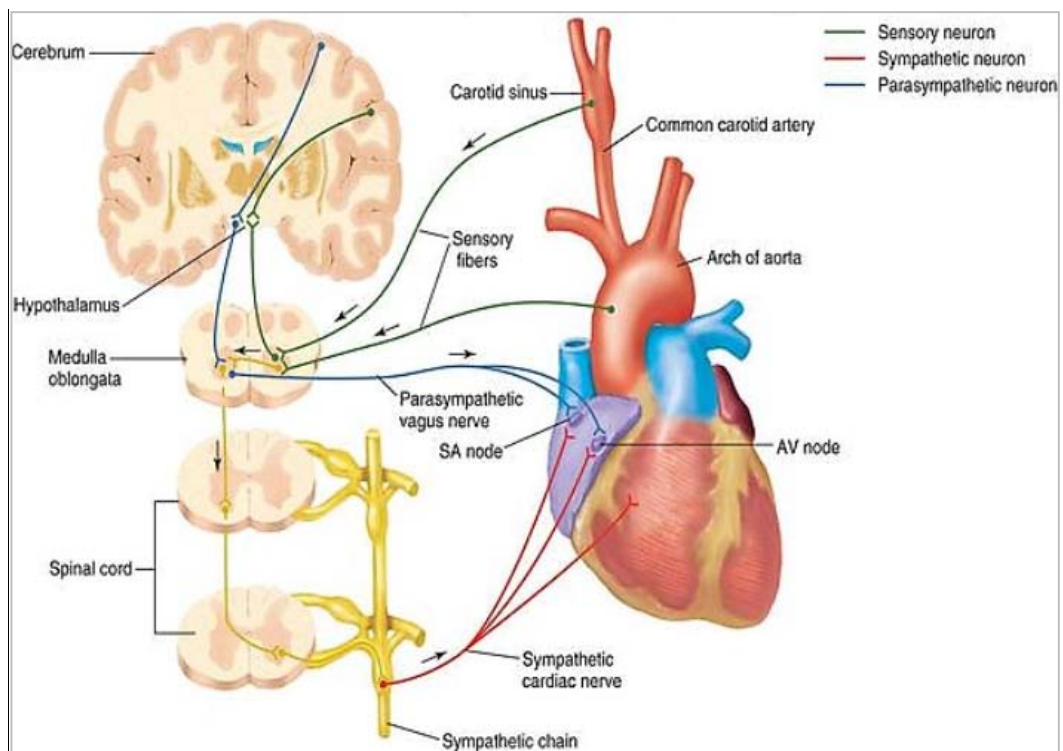


Figure 53 : Voies de fonctionnement de l'arc baroréflexe [19]

2.2. La régulation autonome de la FC :

- L'innervation parasympathique, assurée par le nerf vague, se distribue principalement au nœud sinusal, au nœud atrio-ventriculaire et, dans une moindre mesure, au myocarde biauriculaire et encore moins à celui des ventricules.
- L'innervation sympathique par contre, intéresse l'ensemble du cœur avec une distribution aussi marquée au niveau du ventricule qu'ailleurs (Figure 21b).

La modulation de la FC par la voie sympathique se traduit essentiellement par un redressement de la pente de la phase de dépolarisation diastolique lente du potentiel d'action, réduisant la durée du cycle cardiaque, c'est l'effet chronotrope positif (Figure 20).

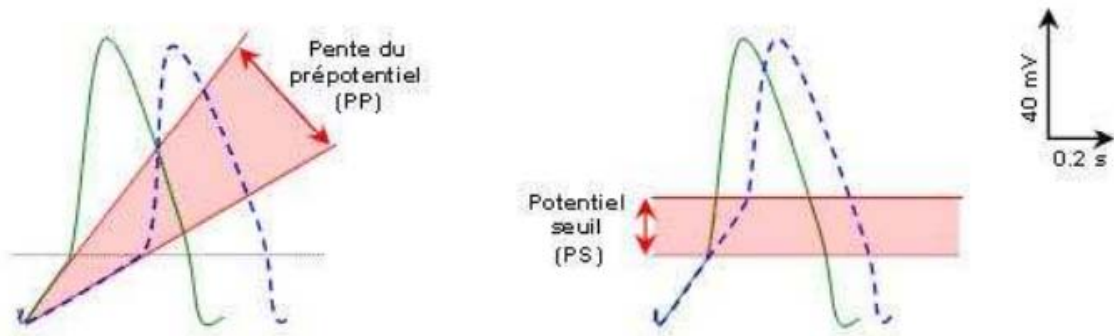


Figure 54 : Modulation de la FC par modification de la pente du prépotentiel (à gauche) et par modification du potentiel seuil d'automatisme (à droite) : Effet de la stimulation sympathique (courbes en vert). [20]

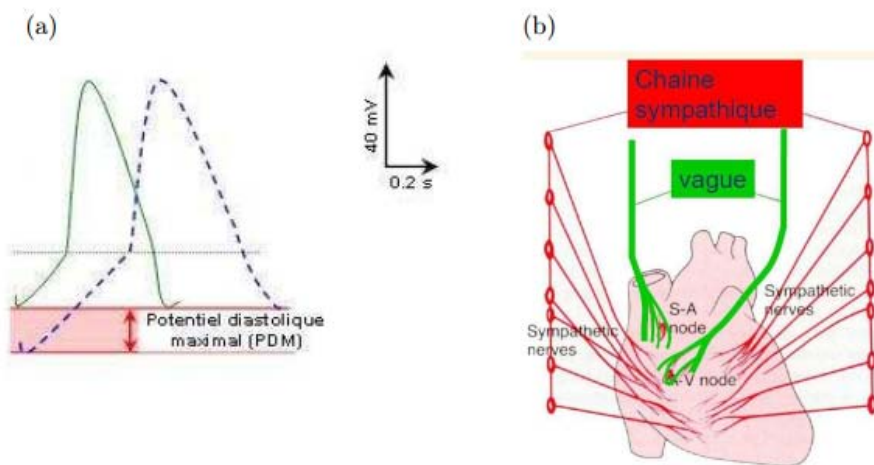


Figure 55: (a) : Modulation de la FC par augmentation du potentiel diastolique maximal : Effet de la stimulation parasympathique (courbe en bleu).-(b) : Répartition des terminaisons du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, au niveau du cœur. [20]

La modulation parasympathique a l'effet opposé, c'est l'effet chronotrope négatif (Figure 21a).

L'activation parasympathique ralentit le rythme cardiaque. Cet effet est médié par la libération d'acétylcholine (ACh) au niveau des synapses des neurones cholinergiques. L'ACh va se fixer aux récepteurs membranaires muscariniques, aboutissant à l'augmentation des courants potassiques repolarisants transmembranaires, ainsi qu'à l'inhibition du courant I_f des cellules du nœud sinusal. Le délai d'action de l'ACh est très court, car après sa libération, elle est dégradée en choline et en acétate par les acétylcholinestérases de la fente synaptique. Sa demi-vie dans la fente synaptique est très courte, de 1 à 2 millisecondes (ms). La rapidité de ce mécanisme biochimique permet au système parasympathique de réguler le rythme cardiaque d'un battement à l'autre.

A l'inverse, l'activation sympathique accélère la FC (effet chronotrope positif), augmente la vitesse de conduction (effet dromotrope positif) ainsi que la force de contraction (effet inotrope positif). Ces effets sont médiés par la libération de catécholamines au niveau des synapses des neurones adrénargiques. Les catécholamines activent les récepteurs bêta-adrénargiques (β_1), ce qui entraîne une cascade de signaux intracellulaires conduisant à l'augmentation de la perméabilité membranaire au sodium et au calcium, et ainsi augmente l'excitabilité cellulaire du nœud sinusal. Ces catécholamines sont capturées et métabolisées lentement, d'où une réponse plus prolongée du nœud sinusal à l'activation sympathique.

Au repos, la FC est essentiellement sous le frein vagal. L'ACh libérée par les neurones parasympathiques diminue la fréquence de décharge au niveau du nœud sinusal. De plus, l'ACh exerce un effet négatif sur la libération de noradrénaline et atténue la réponse à la stimulation adrénargique. L'administration d'un parasympatholytique comme l'atropine supprime le frein vagal et induit une tachycardie [21].

La modulation cardiovasculaire par le système parasympathique est très rapide, le pic de l'activité vagale est atteint en 0,6 seconde (sec) et le retour à l'état de base se fait en 1 sec. Par contre, la modulation cardiovasculaire par le système sympathique nécessite un temps plus long avec un pic en 4 sec et un retour à l'état de base en 20 sec.

III. Les méthodes d'exploration cardiovasculaire du système nerveux autonome:

Les tests cardiovasculaires d'exploration du SNA, initialement décrits par Ewing [22], ont pour objectif d'apprécier, au moins partiellement, la régulation cardiovasculaire par le SNA.

Il existe une multitude de techniques permettant l'exploration du SNA, notre intention n'est pas de dresser une liste exhaustive mais de donner un aperçu des techniques les plus couramment utilisées et leur interprétation. (Figure22)

Intégrité de l'arc baroréflexe :

Voies étudiées : voies sympathiques et parasympathiques afférentes et efférentes ;

Manœuvres physiques : tests orthostatiques (test sur table basculante, *stand test*), manœuvre de Valsalva.

Contrôle sympathique :

Manœuvres physiques : *cold pressor test*, stress mental, contraction musculaire isométrique soutenue (en général de l'avant-bras [*hand grip*]).

Contrôle parasympathique :

Manœuvres physiques : respiration contrôlée.

Figure 56: Principaux tests utilisés et les voies correspondantes explorées [23]

1. La recherche d'une hypotension orthostatique:

Les tests orthostatiques mettent en jeu le fonctionnement du baroréflexe et étudient les composantes sympathiques et parasympathiques. Ils permettent de préciser :

- Les signes cliniques d'intolérance à l'orthostatisme ;

- Les variations de PA (systolique, diastolique et moyenne) mesurées toutes les minutes par méthode sphygmomanométrique (Dinamap) à la recherche d'une hypotension artérielle orthostatique.

L'hypotension artérielle orthostatique se définit comme une diminution persistante de la pression systolique d'au moins 20 mmHg et/ou de la pression diastolique d'au moins 10mmHg [24].

1.1. Test d'inclinaison sur table basculante (tilt test):

Le sujet est progressivement incliné à +70/80° et cette position est maintenue pendant 10 à 15 minutes ou interrompue en cas d'hypotension artérielle significative et/ou de signes cliniques. Sont étudiées la symptomatologie clinique, les variations de pression sanguine artérielle (PA) et de fréquence cardiaque (FC). Le test sur table basculante permet de rechercher et de caractériser une hypotension artérielle orthostatique mais aussi les troubles orthostatiques d'origine "vagale". Dans le bilan des syncopes, le test sur table basculante est prolongé jusqu'à 30 à 40 minutes ou sensibilisé par une perfusion d'isoprénaline [25] ou la prise de trinitrine pour favoriser la survenue d'un éventuel malaise vaso-vagal.

1.2.Épreuve de lever actif, rapport 30/15 (stand test, 30/15 ratio):

Cette épreuve consiste à mesurer la variation de la FC en réponse à un lever actif réalisé en moins de cinq secondes, après une période de repos en décubitus, et à suivre la FC pendant une minute après le lever. Physiologiquement, il y a une majoration précoce de la FC permettant le maintien de la perfusion cérébrale (adaptation à l'orthostatisme). Le rapport 30/15 est ensuite défini comme le rapport entre l'intervalle R-R le plus long (obtenu autour du 30e battement) et l'intervalle R-R le plus court (obtenu autour du 15e battement). Un rapport inférieur à 1 est considéré comme pathologique. Ce rapport diminue avec l'âge. Les variations de la tension artérielle systolique et diastolique peuvent également être mesurées [26,27].

2. Test au froid (cold pressor test):

Ce test explore le système nerveux sympathique responsable de la vasoconstriction lors de l'exposition au froid. Le test au froid n'est pas indiqué en cas de syndrome de Raynaud à l'interrogatoire. On mesure la tension artérielle du patient après un repos de cinq minutes. Le patient plonge ensuite sa main jusqu'au poignet dans une bassine d'eau froide à 4° C et l'y maintient pendant une minute. Une variante consiste à appliquer une compresse d'eau, à la même température, sur le front pendant une minute. Ce stimulus thermique entraîne une augmentation du tonus orthosympathique vasoconstricteur. La réponse physiologique est une augmentation de la P.A systolique de 20 mmHg associée à une tachycardie. Il y a une incertitude si l'augmentation de la P.A systolique est inférieure à 15 mmHg. L'absence de réponse vasopressive est considérée comme pathologique [28].

3. Contraction isométrique de l'avant-bras (hand grip test):

Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie efférente de l'arc réflexe orthosympathique. Il a été décrit dans une population de patients présentant une neuropathie diabétique. La contraction isométrique soutenue d'un groupe musculaire entraîne une augmentation de la tension artérielle. Après avoir mesuré la tension artérielle chez un sujet au repos, on lui demande d'effectuer un effort bref de préhension maximale d'un dynamomètre. On note la valeur indiquée sur le cadran du dynamomètre lors de cet effort maximal. Puis, on demande au sujet de serrer le dynamomètre à 30 % de cette valeur maximale, mais en maintenant cet effort pendant cinq minutes. La tension artérielle est mesurée à l'issue. La réponse physiologique est une élévation de la tension artérielle, notamment diastolique d'au moins 15 mmHg. L'absence d'augmentation de la pression artérielle (PA) diastolique est pathologique [29].

4. Étude de la variabilité de la FC et de l'espace RR:

La FC varie en fonction du cycle respiratoire et des modifications de la pression sanguine intrathoracique (baroréflexe, retour veineux) : l'expiration est associée à une bradycardie et l'inspiration à une tachycardie. Ces variations sont sous la dépendance du système végétatif. Le rythme cardiaque s'apprécie par l'espace RR : espace entre deux ondes R des complexes QRS sur un enregistrement électrocardiographique.

Plusieurs manœuvres sont utilisées pour étudier la variation de l'espace RR notamment : la manœuvre de respiration profonde et la manœuvre de Valsalva.

4.1. Manoeuvre de respiration profonde (Deep Breathing Test):

Elle constitue le gold standard pour l'évaluation de l'activité vagale [8].

Les conditions techniques de déroulement du test et son interprétation ont été détaillés dans le chapitre 'Matériel et méthodes'.

4.2. La manœuvre de Valsalva:

Chez le sujet normal, la manœuvre de Valsalva induit une modification tensionnelle et de la fréquence cardiaque qui peut être absente en cas de neuropathie végétative. Le rapport de Valsalva étudie les modifications du rythme cardiaque et reflète l'intégrité vagale et des barorécepteurs. Au cours de la mesure, l'augmentation de la pression intra thoracique s'associe à une tachycardie due à une inhibition vagale induite par la baisse de la pression artérielle. Après l'arrêt de l'effort, il se produit une bradycardie réflexe par stimulation vagale. La variabilité de l'espace RR est étudiée par enregistrement électrocardiographique continu au décours d'une manœuvre de Valsalva pour laquelle on demande au patient, en position assise, d'exsuffler dans une seringue reliée à un sphygmomanomètre. L'exsufflation doit être suffisamment importante pour que l'aiguille du sphygmomanomètre soit bloquée sur la valeur de 40 mmHg, pendant 15 secondes. L'enregistrement électrocardiographique continu, permet de déterminer la fréquence cardiaque et la valeur des espaces RR pendant toute la manœuvre. Le ratio Valsalva (RR le plus long avant la manœuvre sur RR le plus court après la manœuvre) doit être supérieur à 1.10. Au cours de la phase active se produit une accélération cardiaque. Lorsque le Valsalva est relâché, la

FC ralentit. Le rapport de Valsalva est égal au rapport FC maximale/FC minimale. Il est à noter que cette technique est dépendante de nombreuses variables : âge, sexe, position du sujet, diverses médications, durée de l'effort, pression expiratoire, volume inspiratoire [23].

4.3. L'analyse mathématique des oscillations:

À côté des tests précédemment décrits étudiant les variations de PA et de FC au cours de différentes stimulations physiologiques, plusieurs types d'analyse mathématique du signal peuvent être utilisés pour apprécier la variabilité de la pression artérielle et, surtout, de la fréquence cardiaque. Ces différentes méthodes d'analyse du signal posent le problème de la standardisation des mesures et des paramètres analysés, et notamment celui de l'interprétation des résultats obtenus. En 1996, à l'initiative des Sociétés européenne et nord-américaine de cardiologie, des recommandations ont été émises sur les méthodes d'enregistrement, les paramètres à analyser et les principales applications cliniques [30]. Ces dernières sont essentiellement l'infarctus du myocarde, où la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque pourrait refléter la diminution du tonus vagal avec augmentation de l'activité sympathique et susceptibilité augmentée aux troubles du rythme, la neuropathie autonome cardiaque diabétique, pour laquelle la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque détectée par ces techniques précéderait l'expression clinique de la neuropathie autonome. Ces méthodes ont aussi été utilisées pour mieux caractériser certaines intolérances orthostatiques et les conséquences cardio-vasculaires de lésions neurologiques médullaires hautes et du tronc cérébral, ainsi que pour évaluer les effets de médicaments cardio-vasculaires [31]. Néanmoins, beaucoup de recherches restent à développer pour préciser l'interprétation physiopathologique des résultats obtenus et leur application clinique en routine.

a. Analyses dans le domaine temporel:

Elles se basent sur l'analyse statistique des variations de l'intervalle RR (écart-type, variance). Associées à des représentations géométriques au cours du temps sur des enregistrements ECG de courte ou de longue durée (Holter ECG sur 24 heures), elles permettent le calcul d'indices divers sous dominance sympathique ou parasympathique.

b. Analyses dans le domaine fréquentiel:

Les techniques d'analyse fréquentielle permettent de détecter les différentes oscillations périodiques composant un tracé de FC ou de PA et qui interviennent chacun à une fréquence différente. On distingue principalement deux techniques: la méthode d'autorégression et la transformée rapide de Fourier, plus largement employée. Dans l'analyse spectrale, les signaux de fréquence cardiaque et de pression sanguine artérielle peuvent être décomposés en une bande de basses fréquences (40–150 MHz) et une bande de hautes fréquences (150–400 MHz). Pour la fréquence cardiaque, les basses fréquences dépendent à la fois de la modulation sympathique et parasympathique alors que les hautes fréquences sont représentatives de l'activité vagale. Pour la pression artérielle, la bande de basses fréquences reflète l'influence orthosympathique et la bande de hautes fréquences dépend essentiellement des variations d'origine mécanique liées aux fluctuations de la pression intrathoracique. Le déterminisme végétatif de ces bandes de fréquence a été évalué grâce à des tests physiologiques et pharmacologiques [32,33].

5. Dosage des catécholamines:

Les taux plasmatiques de catécholamines et, surtout, de noradrénaline reflètent indirectement le niveau de fonctionnement de la voie sympathique efférente. Cependant, les taux de base s'avèrent très variables d'un individu à l'autre et sont dépendants de l'âge. Cette variabilité élevée explique que, plus qu'aux valeurs basales, on s'intéressera aux variations lors d'épreuves de stimulation physiologique (lever actif ou tilt-test), qui permettent d'apprécier la réactivité physiologique du SNA. Ce dosage est utile pour le diagnostic de dysautonomie quand il ne montre pas d'augmentation des taux de noradrénaline lors d'une épreuve d'orthostatisme – normalement, il existe une augmentation d'au moins 50 %. L'analyse des résultats au repos permet parfois de distinguer les lésions post-ganglionnaires (taux effondrés) des lésions pré-ganglionnaires (taux normaux ou élevés). Le dosage des catécholamines plasmatiques est aussi utilisé pour le diagnostic des phéochromocytomes [23].

6. Tests pharmacologiques cardiovasculaires:

De très nombreux tests pharmacologiques sont disponibles pour l'étude du SNA au niveau cardio-vasculaire.

6.4. Test à la Yohimbine:

La yohimbine est un antagoniste peu sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques. Le blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques et centraux détermine une activation de la voie efférente sympathique et augmente la libération de noradrénaline. L'action pharmacologique de la yohimbine étant essentiellement présynaptique, ce test, par l'intermédiaire des dosages de catécholamines, permet de distinguer les lésions du système sympathique siégeant au niveau central et au niveau post-ganglionnaire.

6.5. Test à la Clonidine:

La Clonidine est un agoniste α_2 -adrénergique. Elle augmente la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par action sur l'hypothalamus. L'augmentation de GH induite par la Clonidine est conservée au cours de dysautonomies caractérisées par une lésion périphérique (maladie de Parkinson, «pure autonomic failure») alors qu'elle est abolie en cas d'atrophie multisystématisée [34].

6.6. La scintigraphie myocardique au MIBG:

Le MIBG est un analogue de la noradrénaline. Ce radiopharmaceutique, après recapture par les terminaisons orthosympathiques, se concentre dans les terminaisons sympathiques, permettant une analyse à la fois qualitative et quantitative de leur fonctionnement, en particulier au niveau cardiaque. Il a été montré que la fixation cardiaque du MIBG diminue dans les maladies du SNA comportant une lésion végétative postganglionnaire telles que le diabète. La scintigraphie cardiaque au MIBG semble plus sensible que les méthodes cliniques usuelles pour le diagnostic de neuropathie autonome cardiaque. Plusieurs études ont montré son utilité pour le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens associés à une dysautonomie (figure 23). La fixation du traceur est diminuée ou hétérogène chez les patients souffrant de maladie de Parkinson, alors qu'elle s'avère normale dans l'atrophie multisystématisée [35,36].

- **Signes physiques** de l'insuffisance cardiaque : tachycardie, tachypnée, Reflux hépato-jugulaire, crépitations, épanchement pleural, élévation de la pression veineuse centrale, œdèmes périphériques, hépatomégalie.
- **Preuves objectives d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos** : Cardiomégalie, troisième bruit du cœur, souffles cardiaques, anomalie constatée à l'échographie, élévation des peptides natriurétiques [6].

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une multitude de formes cliniques. On peut ainsi utiliser différents critères pour essayer de classer les insuffisances cardiaques :

- **Insuffisance cardiaque aigue et insuffisance cardiaque chronique:**

L'IC aiguë désigne habituellement la survenue brutale d'un tableau d'insuffisance cardiaque. Ce type d'IC peut être rencontré dans l'infarctus du myocarde ou bien encore dans l'insuffisance mitrale aiguë. On utilise aussi ce terme pour caractériser une crise inaugurale qui va mettre en lumière une IC jusqu'alors ignorée.

L'IC aiguë est marquée par l'apparition rapide de symptômes et de signes secondaires à une dysfonction aiguë lors de laquelle les mécanismes d'adaptation n'ont pas le temps de se mettre en place.

Il peut aussi s'agir d'une situation de décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique ou d'exacerbation. Celle-ci va se caractériser par des signes congestifs pulmonaires et/ou périphériques incluant œdème aigu pulmonaire et/ou œdèmes périphériques, auxquels il peut être associé des signes d'hypoperfusion périphérique.

L'IC chronique est la forme la plus fréquente de l'IC. Elle désigne une situation stable dans laquelle le patient peut être asymptomatique ou peut présenter une dyspnée d'effort plus ou moins importante mais stable.

Elle correspond à un état de modification et de remodelage des fibres musculaires du cœur qui se crée sur le long terme. Cette modification est lente et sans aucun signe particulier, elle survient généralement à la suite d'une pathologie initiale.

La dysfonction parasympathique dans l'insuffisance cardiaque

Sa physiopathologie et sa prise en charge thérapeutique sont tout à fait différentes de l'insuffisance cardiaque aiguë qui, elle, est une vraie urgence cardiologique.

- **Insuffisance cardiaque à FEVG altérée, préservée ou mid-range:**

L'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (HFrEF) est une insuffisance cardiaque dite « classique » associée à une FEVG inférieure à 40%.

L'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (HFpEF) correspond à la présence de symptômes et de signes d'insuffisance cardiaque malgré la présence d'une FEVG normale (généralement FEVG \geq 50%).

Cette deuxième forme correspond à la forme clinique la plus fréquente chez les sujets âgés et les femmes. De plus, elle semble favorisée par l'hypertension artérielle et/ou une hypertrophie du ventricule gauche.

Les patients ayant une FEVG entre 40 et 49% représentent une zone grise qui est actuellement définie comme HFmrEF (Heart failure with mid-range Ejection fraction) [6] (Figure 24).

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms \pm Signs ^a	Symptoms \pm Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.
^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.
^bBNP > 35 pg/mL and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

Figure 58: Nouvelle classification de l'IC selon la FEVG [6]

2. Physiopathologie et évolution de l'IC [37-41]:

Trois cercles vicieux se succèdent (Figure 25) :

- **Le remodelage ventriculaire** : le ventricule gauche se dilate progressivement.
- **Diminution du débit cardiaque** par altération de la fonction systolique sévère avec une vasoconstriction pour maintenir la pression artérielle.
- **Diminution chronique du débit dans les vaisseaux périphériques** : dysfonction endothéliale et déconditionnement.

L'activation des systèmes nerveux, hormonaux et tissulaires joue un rôle dans l'évolution de chacune de ces étapes.

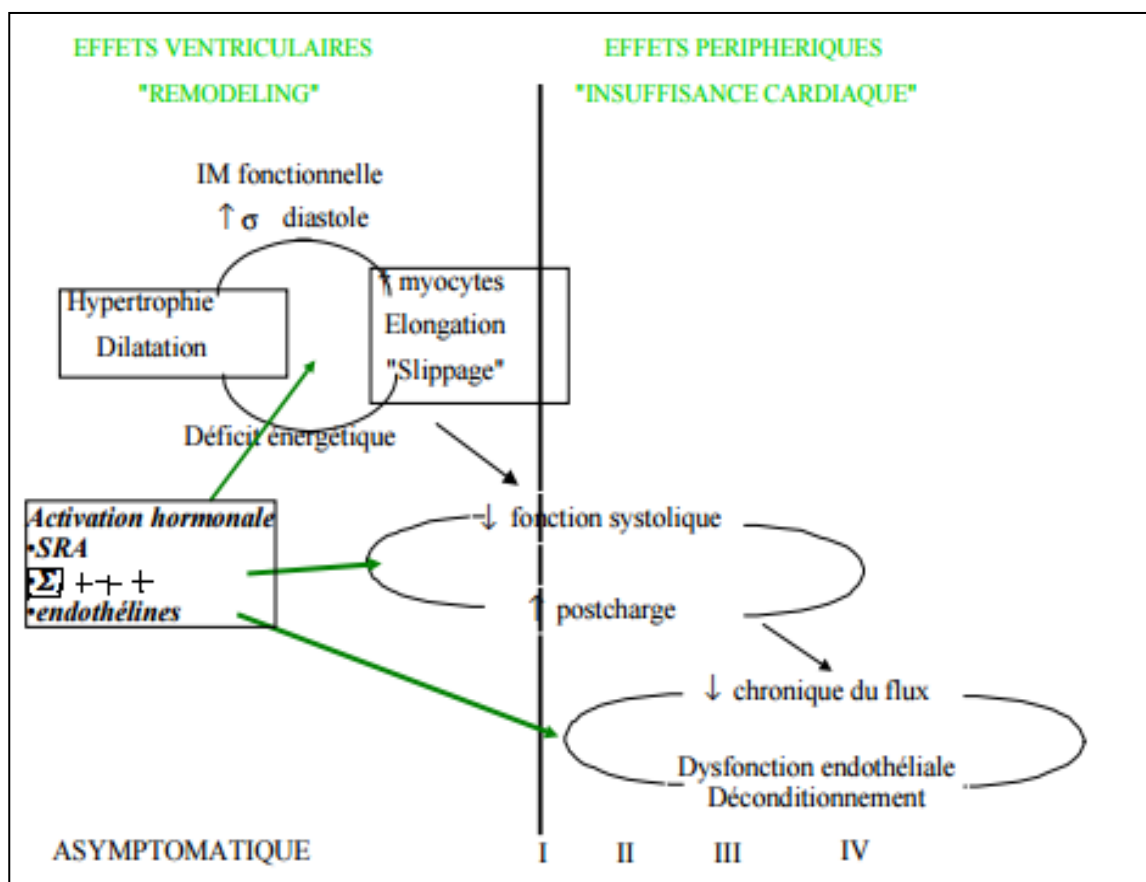


Figure 59 : Cercles vicieux de l'évolution de l'IC [38]

2.1. Les troubles de la fonction systolique du ventricule gauche [39,40] :

Le mécanisme initial est une diminution de la fraction d'éjection du VG. Elle a pour conséquence une diminution du volume éjecté à chaque systole et donc une augmentation du volume en fin de contraction.

Un volume d'éjection systolique normal peut donc être obtenu et ce malgré une baisse de la fraction d'éjection, grâce à la dilatation du ventricule gauche. Il s'agit là d'une adaptation physiologique.

Dans les insuffisances cardiaques chroniques, on peut atteindre une dilatation considérable. Ces dilatations ne peuvent être obtenues qu'à condition que le phénomène soit progressif, et que le ventricule soit très compliant. La compliance du ventricule est primordiale, sinon il se produit une surcharge hémodynamique pulmonaire et un œdème pulmonaire.

La dilatation ventriculaire a un cout énergétique très important. En effet, la consommation d'oxygène du myocarde dépend des contraintes qu'il supporte. La contrainte est proportionnelle à la pression et au diamètre du ventricule. La dilatation du ventricule est donc obligatoirement accompagnée d'une augmentation des besoins en oxygène du myocarde.

La dilatation ventriculaire est aussi accompagnée d'une limitation des possibilités à l'effort. En effet, toute augmentation des volumes sanguins à déplacer provoquera une élévation très importante des pressions de remplissage et donc des symptômes d'IC.

En conclusion, l'abaissement de contractilité a donc pour conséquences une baisse de la fraction d'éjection, une dilatation du VG, une augmentation des contraintes pariétales du VG, une perte de la possibilité de l'adaptation à une augmentation du débit cardiaque ou de la pression artérielle, donc une perte de l'adaptation à l'effort.

2.2. Les troubles de la fonction de remplissage [39,40]:

Le remplissage ventriculaire est déterminé par la rapidité de la relaxation, qui conditionne la vitesse du remplissage protodiastolique, et par la compliance du ventricule, qui règle le moment auquel le remplissage est arrêté par l'élévation de la pression intraventriculaire gauche.

La rapidité de la relaxation est altérée lorsqu'il existe une diminution de l'apport énergétique au même titre que la vitesse de contraction. Elle est également ralentie lorsque le ventricule est hypertrophié, dans ce cas, la compliance est habituellement diminuée et c'est la conjonction de ces deux phénomènes qui fait que le remplissage en début de diastole se fait lentement et que le remplissage en fin de diastole est accompagné d'une augmentation importante des pressions intra-auriculaire et intraventriculaire gauches.

Dans cette situation particulière, le remplissage devient inférieur au retour veineux mais, à la différence des troubles de la fonction systolique, on ne peut pas avoir recours à la dilation ventriculaire gauche, qui serait accompagnée d'une élévation intolérable des pressions télédiastoliques. La seule solution dans ce cas est l'accélération du rythme cardiaque, qui fait disparaître la partie « inutile » de la diastole et permet de retrouver un débit cardiaque par minute normal, malgré un volume éjecté à chaque systole inférieur à la normale.

Cette situation hémodynamique est observée dans les troubles chroniques du remplissage provoqués par une maladie fibreuse du péricarde (péricardite constrictive) ou du myocarde (hémochromatose ou amylose).

La limitation de cette adaptation est claire ; la fréquence cardiaque de base étant élevée, la réserve en fréquence est diminuée et le moindre effort provoque une tachycardie intolérable.

2.3. L'adaptation à une baisse du débit cardiaque [37-41] :

Il vient un moment où ces mécanismes d'adaptation (dilatation et /ou tachycardie) sont dépassés et où le débit cardiaque est abaissé, d'abord lors d'efforts importants, puis dans les gestes courants de la vie quotidienne et enfin, en permanence.

L'insuffisance cardiaque chronique est un état de modification et de remodelage cardiaque qui se crée sur le long terme, principalement à la suite d'une pathologie initiale.

Plusieurs systèmes de régulation sont impliqués :

a. La stimulation noradrénergique:

L'adaptation de l'organisme à une telle situation consiste à modifier les circulations régionales, de façon à privilégier les circulations cérébrale, coronaire et des muscles respiratoires aux dépens des circulations cutanée, rénale et splanchnique. L'agent de cette répartition du débit sanguin est la noradrénaline (ou norépinephrine), dont la concentration augmente dès les stades initiaux de l'IC.

Son action est d'autant plus forte dans une circulation donnée que celle-ci est plus riche en récepteurs alpha, ce qui est le cas des circulations cutanée, rénale et musculaire.

Cette adaptation est pour partie utile car elle maintient la perfusion des organes nobles et la pression artérielle à un niveau que les barorécepteurs considèrent comme normal.

Elle est, en revanche, quatre fois délétère :

- En diminuant la perfusion des muscles, elle provoque une fatigabilité musculaire qui joue un rôle important dans la genèse de l'essoufflement d'effort de ces patients,
- En diminuant la perfusion rénale, elle favorise la perfusion des néphrons les plus profonds, qui ont la meilleure capacité à conserver le sodium, et donc induit une rétention sodée,
- En maintenant la pression artérielle à un niveau considéré comme normal, cette adaptation provoque une augmentation de la contrainte systolique du VG,
- La stimulation noradrénergique a l'inconvénient de provoquer une désensibilisation progressive du bêtarécepteur myocardique, qui devient de moins en moins sensible à l'effet des catécholamines endogènes en cas de stress ou d'effort physique.

b. L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

Lorsque l'IC évolue, en particulier au cours des poussées ou lors de l'introduction d'un traitement par les diurétiques, le SRAA est activé. Il en résulte une augmentation des concentrations d'angiotensine 2 et d'aldostérone.

Le SRAA est aussi activé par la vasoconstriction au niveau rénal induite par la stimulation sympathique due à la baisse de la PA.

L'angiotensine 2 va avoir plusieurs effets :

- Elle augmente la vasoconstriction induite par la noradrénaline et l'aldostérone ;
- Elle majore la rétention sodée provoquée par la diminution du débit sanguin rénal ;
- L'angiotensine ainsi fabriquée potentialise le système sympathique en augmentant la volémie par réabsorption du sodium tubulaire ;
- Elle favorise également l'hypertrophie myocardique.

L'activation de ce système a également pour effet de maintenir la pression artérielle à un niveau trop élevé pour les possibilités du ventricule défaillant.

c. L'activation du système arginine-vasopressine:

Au cours des phases terminales de l'IC et dans le but de maintenir la pression artérielle, l'organisme déclenche une sécrétion accrue d'hormone antidiurétique ou arginine-vasopressine. Cela provoque une rétention d'eau en excès par rapport à la rétention sodée, d'où l'apparition d'une hyponatrémie qui est un signe de gravité.

d. L'activation des autres systèmes vasoconstricteurs:

Le système de l'endothéline, dont le peptide ET-1 est exclusivement sécrété par les cellules endothéliales, est responsable de vasoconstriction. Il est principalement stimulé par l'hypoxie. Ce système est très important dans le corps humain puisqu'il joue également un rôle dans le tonus vasculaire, la réparation du tissu cardiaque, l'angiogénèse et la régulation de la respiration. Par ailleurs, il est aussi impliqué dans l'athérosclérose, l'hypertension pulmonaire, et le remodelage cardiaque.

L'endothéline est élevée au cours de l'insuffisance cardiaque. L'inhibition de son action exerce un effet hémodynamique favorable dont on ignore pour le moment la place dans le traitement de l'IC.

e. L'activation des systèmes vasodilatateurs:

Dès le début de l'IC, l'organisme tente d'endiguer les symptômes de plusieurs manières et notamment en mettant en circulation certaines substances vasodilatatrices.

Les principales substances sont les facteurs natriurétiques auriculaire et ventriculaire, qui provoquent, entre autre, une vasodilatation et tentent de faire excréter du sodium au niveau des reins.

- **Le FAN (Facteur Atrial–Natriurétique)** est sécrété en réponse à une stimulation au niveau des oreillettes liée à une distension. Il peut également être sécrété par les ventricules dans les insuffisances cardiaques évoluées mais, comme le système sympathique, peut perdre en efficacité au fil de l'aggravation de la maladie. Son effet est plutôt vasodilatateur.
- **Le BNP (Brain Natriuretic Peptide)** est un autre facteur natriurétique sécrété par les oreillettes et les ventricules. Il sera dosé en routine pour le diagnostic de la maladie ou dans son suivi. Ce peptide est libéré en réponse à l'augmentation de la pression ventriculaire ou de son volume. Son action est vasodilatatrice, avec un effet sur la filtration glomérulaire et la natriurèse. Il s'oppose au SRAA et au système sympathique.

En conclusion de cette partie, nous pouvons dire que l'adaptation progressive à une baisse du débit cardiaque jointe à l'élévation des pressions de remplissage explique la quasi-totalité des symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique : œdèmes pulmonaires ou périphériques, désadaptation à l'effort, extrémités froides, insuffisance rénale fonctionnelle et, aux stades tardifs, hyponatrémie.

L'IC évolue par poussées, qui correspondent à des phases où les facteurs vasoconstricteurs et antinatriurétiques l'emportent sur les facteurs vasodilatateurs et natriurétiques.

V. Le déséquilibre autonome dans l'insuffisance cardiaque:

1. L'activation du système nerveux sympathique : un mécanisme compensateur à court terme: [42-43]

L'activation du système nerveux sympathique est le mécanisme compensateur le plus précoce, survenant dès le stade de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique. Le taux de noradrénaline plasmatique est un excellent index pronostique, indépendant de la fraction d'éjection.

Son activation est principalement due à la diminution de la pression artérielle au niveau des barorécepteurs, accentuée par leur dysfonctionnement, secondaire à une activation de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, à l'altération de l'endothélium vasculaire et à une hypertrophie vasculaire.

Cette activation a pour but d'augmenter l'inotropisme et d'accélérer la fréquence cardiaque pour maintenir le débit, mais cette stimulation noradrénergique perd son efficacité du fait de la désensibilisation puis de la diminution du nombre des bêtarécepteurs adrénergiques myocardiques.

Cette activation du système sympathique est en fait **rapidement délétère**. Les modifications des conditions de charge ventriculaire gauche, augmentation de la post-charge liée à la vasoconstriction artériolaire, augmentation de la précharge liée à la vasoconstriction veineuse et à la rétention hydrosodée favorisée par la diminution du débit sanguin rénal, favorisent l'altération de la fonction systolique de la pompe ventriculaire gauche. De plus, l'augmentation des catécholamines augmente les besoins en oxygène du myocarde, entraîne une surcharge calcique intracellulaire au niveau des myocytes, favorisant l'ischémie et les troubles du rythme.

La stimulation sympathique chronique est associée à des changements structurels et fonctionnels dans les cardiomyocytes et le milieu interstitiel conduisant à la dilatation

ventriculaire gauche (remodelage ventriculaire) et à l'aggravation du dysfonctionnement systolique. (Figure26)

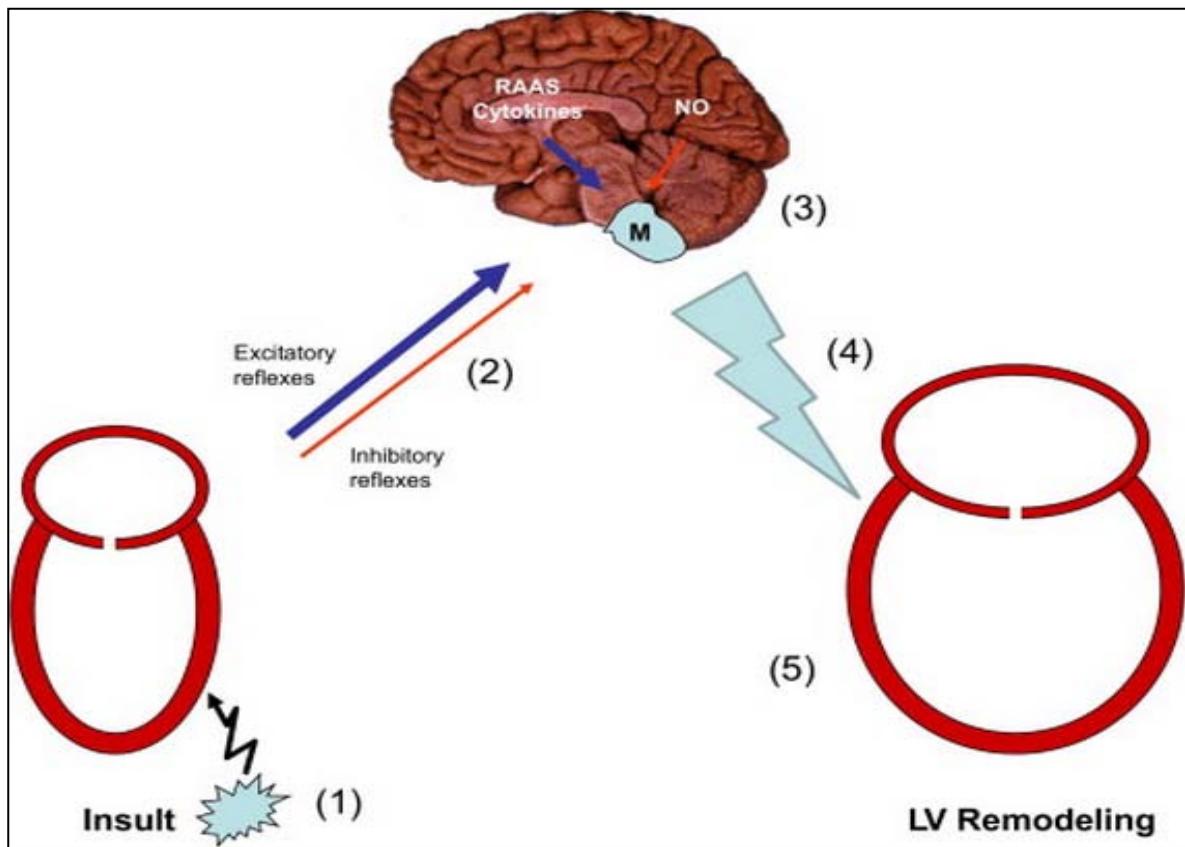


Figure 60: L'activation sympathique dans l'IC systolique

- (1) Une lésion provoque un dysfonctionnement cardiaque et diminue le débit cardiaque.
- (2) L'atténuation des réflexes cardiovasculaires sympathiques inhibiteurs et l'augmentation des réflexes cardiovasculaires sympathiques excitateurs est associée à une augmentation de la contribution sympathique dans le système nerveux central.
- (3 et 4) La stimulation centrale de la réponse cardio-vasculaire sympathique qui est médiée par une augmentation de l'angiotensine II, des cytokines et une diminution de l'oxyde nitrique (NO) contribue à une augmentation du tonus sympathique.
- (5) La stimulation sympathique chronique provoque des changements structurels et fonctionnels aboutissant au remodelage ventriculaire. [43]

2. Hyperactivité du système nerveux sympathique: [42–55]

La dysfonction systolique du myocarde est associée à l'hyperactivité neuro-humorale visant la conservation du débit cardiaque. La réponse neuronale est représentée par l'activation du SNS, tandis que celle humorale est représentée par la sécrétion accrue de certaines hormones, notamment celles de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone [44].

L'hyperactivité sympathique est mise en évidence par l'augmentation des taux plasmatiques de la norépinephrine (NE). En effet, l'application de méthodes de dilution isotopique pour mesurer la libération cardiaque de la NE plasmatique indiquent que chez les patients insuffisants cardiaques non traités, la NE cardiaque est augmentée jusqu'à 50 fois la normale (véritable spillover), de tels niveaux sont observés chez le sujet sain durant des efforts physiques maximaux.

A l'inverse de l'augmentation de l'activité des efférences sympathiques et du spillover de la noradrénaline, les patients insuffisants cardiaques peuvent avoir une diminution de la densité des fibres neuronales, cette diminution de la fonction neuronale induit une diminution des concentrations noradrénergiques myocardiques associée à une diminution de la densité des récepteurs bêta-adrénergiques [45]. Le mécanisme expliquant la diminution de la concentration tissulaire de noradrénaline n'est pas encore bien connu. Des études expérimentales suggèrent une réduction de l'expression et/ou de l'activité des transporteurs neuronaux de la noradrénaline en relation avec l'hyperactivité [46]. De plus, des travaux réalisés chez l'animal et chez l'homme montrent une réduction du contenu myocardique et du taux de relargage du *nerf growth factor* au cours de l'insuffisance cardiaque, induisant des modifications d'expression des gènes codant pour le transporteur de la noradrénaline [47].

2.1. Le rôle des récepteurs adrénergiques bêta2 et bêta3 (RA-β2, RA-β3), dans l'insuffisance cardiaque:

Il n'y a pas de changement significatif dans les niveaux des RA-β2 dans le cœur défaillant, et des études sur des animaux transgéniques ont démontré que, des niveaux

extrêmement élevés de la surexpression des RA-β2 (jusqu'à 350 fois la normale) sont nécessaires pour induire des modifications cardiaques [48].

Le rôle de RA-β3 dans l'insuffisance cardiaque n'a pas été élucidé. Cependant, il a été proposé que, dans l'insuffisance cardiaque il ya un excès de signalisation des RA-β3 qui exerce un effet inotrope négatif en augmentant la production d'oxyde nitrique et inhibant les transports calciques [49,50].

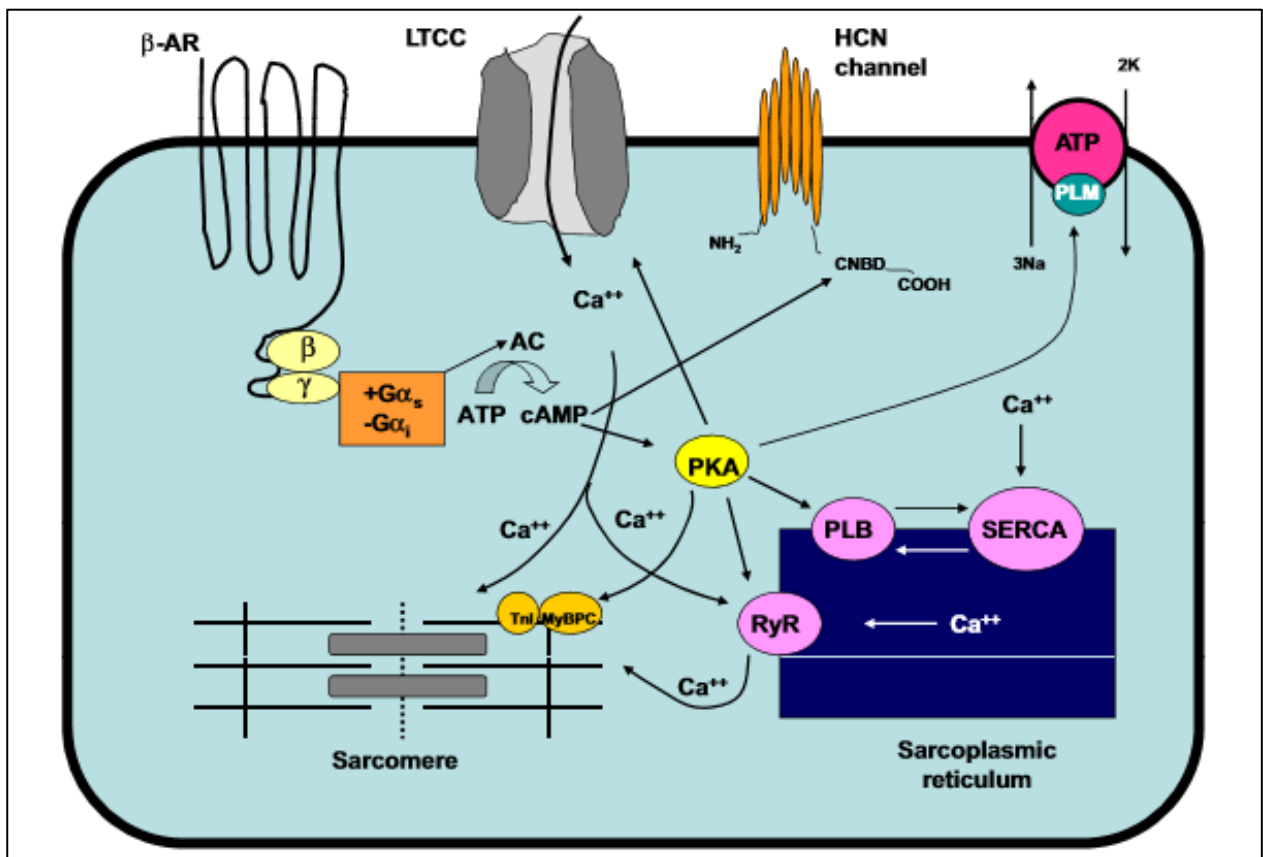


Figure 61: La signalisation normale des récepteurs β-adrénergiques :

Le majeur effet intracellulaire des transmetteurs sympathiques E et NE : formation de 3',5' monophosphate cyclique (AMPC) → augmentation de l'activité protéin-kinase (PKA) qui induit une série de phosphorylations de différents substrats intracellulaires notamment au niveau des réticulum endoplasmique, canaux calciques type L (LTCC), phospholamban (PLB), troponines (Tnl) avec comme conséquence une hyperexcitabilité intracellulaire+++ [43]

2.2. La cardiotoxicité des Catécholamines:

La cardiotoxicité induite par les catécholamines est bien connue. Les perfusions intraveineuses d'Isoprénaline ou le résultat de la sécrétion accrue de NE dans les lésions de contractions aiguës attribuées à l'hypoxie relative, entraînent une augmentation de la perméabilité du sarcolemme, la surcharge myocardique en calcium, l'élévation de l'AMPc, l'activation des récepteurs adrénergiques α , l'activation de RA- β , et la formation des métabolites oxydatifs des catécholamines [51].

L'administration chronique des catécholamines chez le rat provoque une fibrose interstitielle (Figure28), réduit les réponses inotropes des RA- β , favorise l'apoptose des myocytes, et induit un dysfonctionnement de la pompe cardiaque principalement par la dilatation du ventricule gauche [52,53]. Aussi, les catécholamines peuvent induire des dommages oxydatifs par des réactifs intermédiaires résultant de leur auto-oxydation, indépendamment de leur interaction avec les RA- β , ce qui représente un facteur important dans la pathogenèse de leur cardiotoxicité [54].

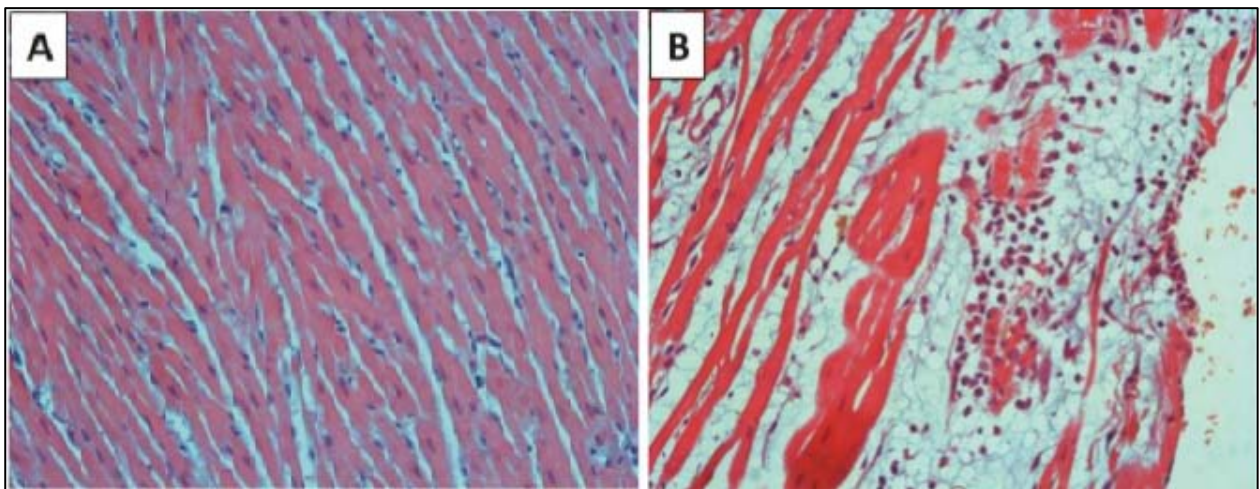


Figure 62 : A : myocarde d'un rat normal, B : myocarde d'un rat après administration continue d'Isoprénaline montrant une inflammation, une infiltration leucocytaire et une apoptose diffuse des myocytes [51]

Il ya des informations limitées concernant l'activation du SNS chronique dans l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée. Cependant, les conclusions d'une étude récente indiquent que, chez les patients souffrant d'hypertension artérielle, l'hyperactivité du SNS pourrait contribuer au développement de la dysfonction ventriculaire gauche diastolique et à l'augmentation du risque cardiovasculaire [55].

3. La dysfonction parasympathique [56–66]:

Les données indiquent que les changements dans le contrôle du nerf vague de la fréquence cardiaque deviennent apparents à un stade de développement très précoce de la dysfonction ventriculaire gauche [56], la transmission ganglionnaire vagale est réduite [57], la densité des récepteurs muscariniques et leur composition sont modifiés, et l'activité de l'acétylcholinestérase est diminuée [58].

Le tonus vagal réduit dans l'IC est dû à plusieurs mécanismes ente autres : des anomalies des barorécepteurs cardiopulmonaires [59], des anomalies centrales [58,60], des changements des interactions entre les tonus sympathique et parasympathique [59].

❖ Altérations des arcs réflexes cardiovasculaires:

L'hyperactivité du SNS est étroitement liée à un dysfonctionnement des arcs réflexes cardiovasculaires. Au fur et à mesure que la dysfonction systolique s'aggrave, les afférences provenant des chémorécepteurs artériels, des barorécepteurs cardio-pulmonaires et des métabo-récepteurs musculaires (réflexes sympathoexcitateurs) sont stimulés (+), alors que les afférences provenant des barorécepteurs artériels et cardio-pulmonaires (réflexes sympathoinhibiteurs) sont significativement diminués ce qui active les centres autonomes sympathoexcitateurs, augmentant ainsi la production de NE et inhibant sa recapture. L'activation du SNS peut inhiber l'activation présynaptique parasympathique : le tonus vagal de base et l'activité réactionnelle des éfférences vagales sont ainsi freinés par les afférences sympathiques [58–60]. (Figure 29)

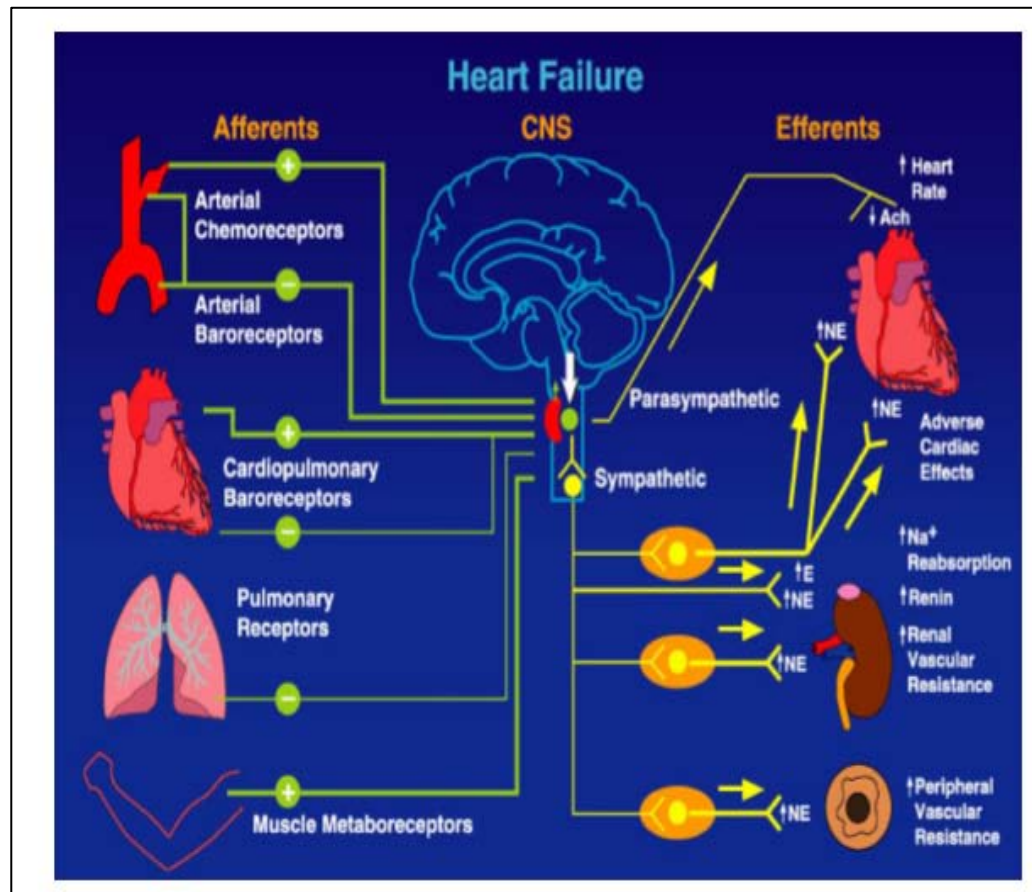


Figure 63 : Modèle récent qui regroupe les mécanismes responsables de l'activation sympathique et de l'atténuation de l'activité parasympathique dans l'IC [42]

Il existe un nombre d'autres facteurs qui peuvent affecter la fonction parasympathique notamment les cytokines, la bradykinine, l'histamine, la capsaïcine, la substance P [58].

A titre d'exemple, le nerf vague possède un effet " anti-inflammatoire " qui inhibe la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires [61]. Il existe dans l'IC une activation du système immunitaire avec une surexpression des cytokines pro-inflammatoires (par ex :TNF- α , IL-1, IL-6) objectivée aussi bien au niveau du myocarde [62], qu'au niveau de la circulation systémique [63].L'origine de cette activation serait due à une inhibition d'origine centrale du tonus vagal (Figure15) [64] : cet état d'inflammation chronique a un effet inotrope négatif [65], contribue au remodelage du VG [66] et induit ainsi une aggravation progressive de la dysfonction systolique, un autre mécanisme physiopathologique qui se surajoute au cercle vicieux. (Figure30)

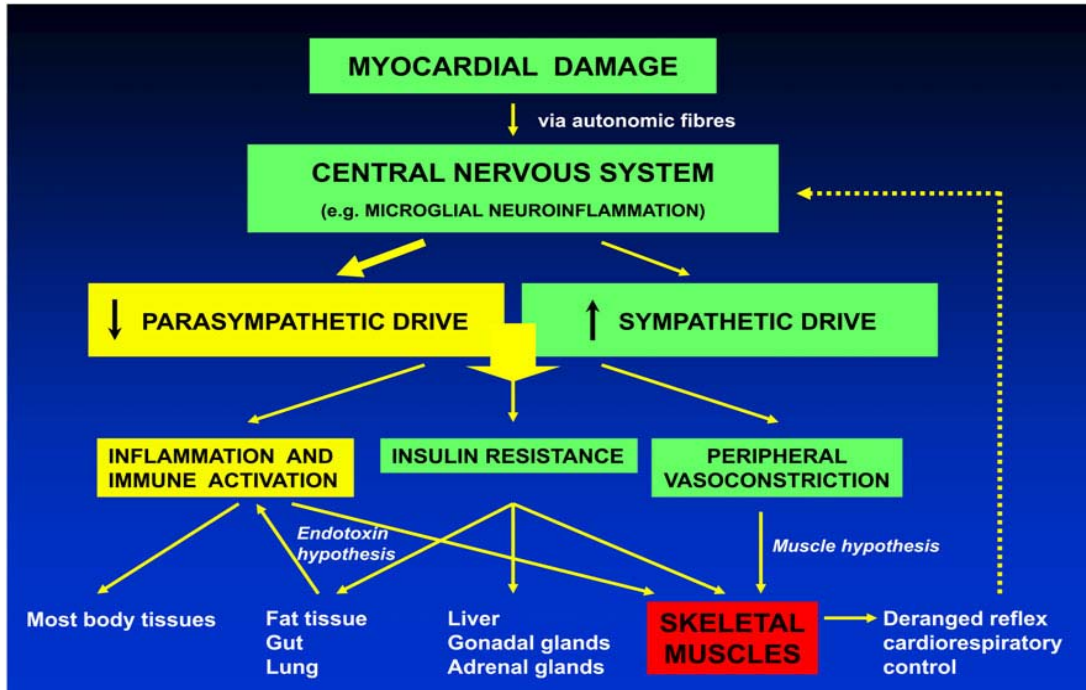


Figure 64 : Hypothèses physiopathologiques liant l'hyperactivité sympathique et la dysfonction parasympathique centrales faisant suite à l'atteinte myocardique dans l'évolution de l'IC chronique à l'activation du système immunitaire [64]

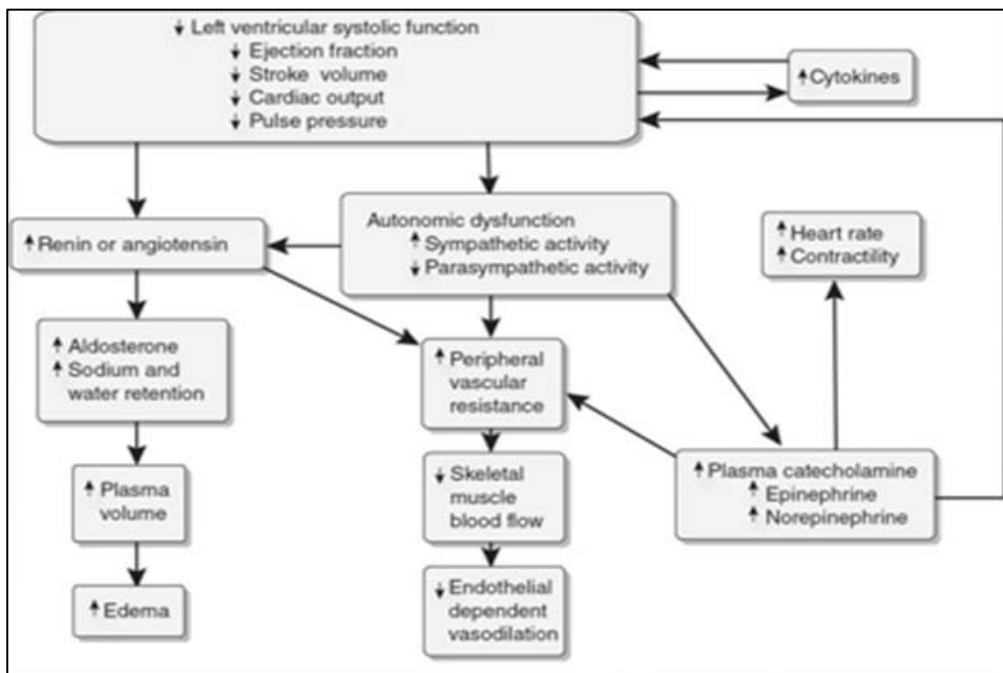


Figure 65 : Schéma récapitulatif du cercle vicieux de l'IC chronique liant l'hyperactivité sympathique, l'activation du SRAA, l'activation immunitaire et la dysfonction parasympathique [56]

VI. Discussion de nos résultats par rapport aux données de la littérature:

1. Age et sexe:

Nous avons comparé le profil de nos patients insuffisants cardiaques à celui identifié par une étude marocaine récente [67], par les grandes séries européennes [2], américaines [68] et africaines [69,70].

L'âge moyen des insuffisants cardiaques varie selon les différentes études entre 52 et 72 ans. Nos patients sont les plus jeunes comparativement aux séries caucasiennes, mais sont comparables aux séries africaines. Cette différence tiendrait à l'importance des cardiopathies rhumatismales dans notre contexte, mais aussi à la différence d'espérance de vie.

La majorité de nos patients sont de sexe masculin ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau XVIII : Répartition des malades selon l'âge et le sexe

Auteur, Année	L'âge moyen	Le sexe masculin (%)
Adams et al, 2005	72,4 ± 14 ans	52
Kingue et al, 2005	57,26 ± 16,04 ans	59,2
Damasceno et al, 2012	52,3 ± 18,3 ans	49,1
Maggioni et al, 2013	66 ± 13 ans	71,2
Kheyi et al, 2016	60,91 ± 12,77 ans	72
Notre série, 2017	53,77 ± 16,02 ans	66

2. Facteurs de risque cardiovasculaire:

Le tabagisme chronique est le facteur de risque le plus souvent retrouvé chez 34% de nos patients, la sédentarité en deuxième position chez 32%, suivis de la surcharge pondérale (29%), le diabète de type 2 (28 %), l'hypertension artérielle (26 %) et la dyslipidémie (19 %).

Nos données se rapprochent des résultats rapportés par l'étude marocaine menée par Kheyi et al. qui ont retrouvé que 45% des insuffisants cardiaques étaient tabagiques, 22% étaient en surcharge pondérale, mais ont rapporté des taux supérieurs de patients diabétiques et hypertendus avec respectivement 43 et 46% [67].

Dans une étude multicentrique italienne IN-HF (**Italian Network on Heart Failure**) [71], 43% des patients étaient hypertendus, 30% étaient diabétiques et 22% étaient en surcharge pondérale, nos données rejoignent ces résultats. Dans le registre sub-saharien (THESUS-HF), Damasceno et al. ont aussi rapporté l'HTA comme premier facteur de risque retrouvé avec 55% de malades hypertendus, nos données s'éloignent de ce résultat mais sont comparables pour le reste des paramètres [70].

Hormis l'HTA, nos données rejoignent les résultats rapportés par l'étude de Framingham [72] qui avait retrouvé 45% de patients tabagiques et 35% de diabétiques et de patients en surcharge pondérale. La majorité des malades dans l'étude de Framingham étaient hypertendus (73%).

Tableau XIX: Répartition des malades selon les facteurs de risque cardiovasculaire

Auteur/étude, Année	Tabagisme chronique	Sédentarité	Surcharge pondérale	Diabète	HTA
Framingham, 1993	45	NR	35	35	73
Damasceno et al, 2012	9,8	NR	17	12	55
IN-HF , 2013	NR	NR	22	30	43
Kheyi et al, 2016	45	NR	22	43	46
Notre série, 2017	34	32	29	28	26

3. Les données de l'examen clinique:

3.1. La dyspnée:

Notre série est caractérisée par une faible proportion de patients asymptomatiques (13%), presque la moitié de nos patients était en stade III-IV de la NYHA (42%) ce qui rejoint les données de la littérature :

Dans l'étude marocaine de Kheyi et al. [67] 54% des insuffisants cardiaques étaient en stade III-IV et 46% en stade I-II de la NYHA. Kingue et al. ont rapporté des résultats comparables avec 53% de patients en stade III-IV et 47% en stade I-II de la NYHA [69].

Par contre, dans le grand registre américain ADHERE, Adams et al. ont rapporté un taux nettement plus élevé de patients en stade III-IV (71%) [68], ce qui s'éloigne de nos résultats, le registre européen ESC-HF Long-Term Registry [73] a rapporté des taux qui s'éloignent également de nos résultats avec une majorité des patients en stade I-II (74%) et seulement 26% en stade III-IV de la NYHA, chose qui s'explique par le fait que le premier est un registre dédié aux insuffisances cardiaques aiguës décompensées alors que le deuxième s'intéresse aux malades suivis pour IC chronique stable.

Tableau XX: Répartition des malades selon les stades de la NYHA

Auteur/étude, Année	Stade I-II	Stade III-IV
Kingue et al, 2005	47	53
Adams et al, 2005	29	71
ESC-HF Long-Term Registry, 2013	74	26
Kheyi et al, 2016	46	54
Notre série, 2017	58	42

3.2. La topographie des signes d'IC:

Sur le plan topographique, l'IC gauche était la forme la plus fréquente (55%) suivie de l'IC globale (20%), puis de l'IC droite (12%).

Nos données rejoignent ceux rapportés par la série de Kheyi et al. qui a retrouvé 63% de patients admis pour IC gauche, 29% pour IC globale et 8% pour IC droite [67], et la série de Kingue et al. qui a retrouvé 58% d'IC gauche, 31% d'IC globale et 11% d'IC droite [69].

Tableau XXI: Topographie des signes d'insuffisance cardiaque

Auteur/, Année	Signes d'insuffisance cardiaque gauche	Signes d'insuffisance cardiaque globale	Signes d'insuffisance cardiaque droite
Kingue et al, 2005	58	31	11
Kheyi et al, 2016	63	29	8
Notre série, 2017	55	20	12

4. Les données échocardiographiques:

4.1. La Fraction d'éjection du VG :

L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du VG réduite (HF_rEF) était la forme prédominante dans notre série, retrouvée chez 65% des patients, l'IC à FEVG préservée (HF_pEF) était retrouvée chez 35% de nos patients, ce qui rejoint les résultats de plusieurs séries de la littérature notamment la série de Kheyi et al. qui a rapporté que seulement 20% des patients en IC avaient une FEVG préservée [67], le registre européen ESC-HF Long-Term Registry a retrouvé que 76,9% des insuffisants cardiaques chroniques avaient une FEVG réduite [73], ainsi que le registre américain ADHERE qui a rapporté que 63 % des insuffisants cardiaques avaient une FEVG réduite [68].

Tableau XXII: Fraction d'éjection du ventricule gauche

Auteur/Etude, Année	Kheyi et al, 2016	ESC-HF Long-Term Registry, 2013	Adhere, 2005	Notre série
HFrEF (%)	68	76,9	63	65

4.2. Les modifications du VG :

Dans notre série, le VG était dilaté dans 45% des cas ce qui rejoint les résultats des séries de Kingue et al. [69] et de Kheyi et al. [67] qui ont retrouvé un VG dilaté dans, respectivement, 49 et 58% des cas.

5. Etiologies de l'IC:

L'insuffisance cardiaque est l'aboutissement de processus pathologiques nombreux et variés altérant la fonction cardiaque.

L'origine de l'insuffisance cardiaque est surtout ischémique dans notre série (42%), ce qui rejoint les données rapportées par les études européennes, notamment l'ESC-HF Long-Term Registry (43%) [73], l'étude italienne IN-HF (42,3%) [71] ou encore l'étude française EPICAL (46%) [74], et le grand registre américain ADHERE (65%) [68] ainsi que l'étude marocaine de Kheyi et al. (59%) [67]. En Afrique, par contre, l'hypertension artérielle reste le plus grand pourvoyeur des insuffisances cardiaques chez l'adulte [75,76,77] et constitue un véritable problème de santé public [78], cette étiologie n'a été retrouvée dans notre série que dans 7% des cas. La prévalence de la maladie coronaire n'est pas bien établie dans les pays africains et est certainement sous-estimée.

L'augmentation de la cardiopathie ischémique dans notre pays peut être expliquée par des moyens diagnostiques plus performants, mais peut-être aussi par le changement du mode

de vie et l'urbanisation. En effet il est bien démontré qu'au fur et à mesure du vieillissement de la population dans les pays en développement, au fur et à mesure que ces pays subissent le phénomène de la transition épidémiologique, avec un meilleur contrôle des maladies transmissibles et de la malnutrition, l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque dans ces pays deviendrait progressivement similaire à celle des pays européens et nord-américains [79].

La pathologie valvulaire représentait 26% des causes de l'IC dans notre série, 12,74% dans l'étude de Kheyi et al. [67] et 22% dans l'étude sub-saharienne THESUS-HF [70]. Elle était dominée par les atteintes mitro-aortiques, chose qui témoigne de l'insuffisance de la prévention des cardiopathies rhumatismales alors que leur prévention est facile, sûre et peu coûteuse. En effet, si dans les pays développés leur mécanisme est souvent dystrophique ou dégénératif, dans les pays en développement, par contre, il s'agit encore et souvent d'atteintes rhumatismales survenues pendant le jeune âge et évoluant spontanément en l'absence de possibilités de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle [79].

La cardiomyopathie dilatée était retrouvée chez 18% de nos patients, ce qui se rapproche des résultats de Kheyi et al. (16%) [67] et du registre sub-saharien THESUS-HF (20%) [70], elle était présente dans 43% des cas de l'étude française EPICAL [74].

6. Partie analytique:

6.7. Déficience vagale et sexe:

Une étude finlandaise menée par Huikuri et al. a effectué une comparaison des valeurs de la variabilité sinusale, chez des sujets sains d'âge moyen, entre 2 groupes composés de 186 femmes et 188 hommes respectivement. Il a été démontré une différence significative entre ces valeurs en fonction du sexe en faveur du sexe féminin. Ces différences restent significatives après ajustement à la FC, à la PA et au tabagisme par une analyse multivariée. De même, la sensibilité du baroréflexe est diminuée chez les femmes comparées aux hommes [80].

En outre, une étude norvégienne, plus récente, menée par Berntsen et al. sur la population générale, chez qui la variabilité de la fréquence cardiaque a été évaluée à court terme

(100 sec), par méthode d'analyse dans le domaine fréquentiel, par enregistrement ECG au cours d'une respiration profonde contrôlée, a rapporté une diminution plus rapide des paramètres de variabilité de la FC, témoignant d'une meilleure modulation vagale du cœur chez les femmes comparées aux hommes dans les 2^{ème} et 3^{ème} décennies [81].

Une autre étude américaine menée par Aronson et al. [82] a exploré les différences de modulation de la fréquence cardiaque entre les deux sexes chez une population d'insuffisants cardiaques, cette dernière a démontré que les femmes avaient, une activation sympathique et une déficience vagale, moins prononcées en comparaison avec les patients de sexe masculin.

Les mécanismes responsables de cette différence ne sont pas encore bien établis, plusieurs explications ont été proposées, notamment un niveau de base du tonus vagal abaissé chez les femmes [80,83] ou encore un niveau d'activité physique en général inférieur aux hommes [84]. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle dans cette différence [80] bien que cette explication ne serait applicable que chez les femmes en période d'activité génitale ou sous traitement hormonal substitutif. Par ailleurs, il a été démontré que les femmes présentent, une réaction adrénérgique réduite, face au stress psychologique [85], devant l'hypoglycémie [86], durant un exercice physique intense [87], ainsi qu'une activation vagale plus élevée durant une occlusion coronaire aigüe [88].

Nos résultats concordent avec les données des études sus-citées. En effet, nous avons trouvé un taux de déficience vagale plus important chez les patients de sexe masculin : 60,6% (n=40), en comparaison avec les patientes (52,9% (n=18)) bien que ce résultat n'était pas statistiquement significatif. (p=0,300)

6.8. Déficience vagale et les facteurs de risque cardiovasculaire:

a. Déficience vagale et diabète:

La neuropathie autonome diabétique (NAD) est définie par l'atteinte du système nerveux végétatif. Elle est l'une des principales complications à long terme du diabète contribuant de manière significative à la morbidité et la mortalité de la maladie [89].

La NAD se traduit par une tachycardie au repos, une intolérance à l'effort, une hypotension artérielle orthostatique, La neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) est l'une des formes les plus importantes de la NAD. La NAC est liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique. L'atteinte sympathique est plus tardive et correspond à un grade plus sévère, associé à l'apparition de symptômes plus invalidants. L'atteinte parasympathique peut être responsable d'une tachycardie sinusale permanente, avec perte de l'adaptation de la FC à l'effort. La NAC, due aux lésions micro-vasculaires des fibres nerveuses de petit calibre (parasympathique et sympathique), prédit une augmentation des risques cardiovasculaire tels que les troubles du rythme et l'IDM chez l'adulte diabétique [90]. Plusieurs études ont démontré l'altération des mesures de variabilité de la FC dans le cadre de la NAC diabétique et que celle-ci précède les signes cliniques [56,91,92,93,94].

Une autre étude indique que les paramètres de variabilité de la FC sont plus faibles chez les sujets jeunes porteurs d'un diabète de type 2 comparés à ceux porteurs d'un diabète de type1 [95].

Les résultats de l'analyse bivariée concordent avec ces données : 67,9% (n=19) des patients diabétiques présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif. (p=0,154)

b. Déficience vagale et HTA:

Une étude multicentrique européenne assez récente a démontré une augmentation des oscillations de basse fréquence (qui reflètent l'activité sympathique) et une diminution des oscillations de haute fréquence (sous dépendance de l'activité vagale) chez les sujets hypertendus en comparaison avec des sujets normotendus [96], une autre étude, plus ancienne, avait rapporté une diminution de la sensibilité du baroréflexe chez les patients hypertendus [80]. La détection précoce de l'hypertension et l'étude de la variabilité de la FC permettraient d'apporter des informations et de réduire les manifestations cliniques de l'hypertension [97].

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature : 57,7% (n=15) des patients hypertendus présentaient une déficience vagale, ce résultat était à la limite de la significativité statistique. (p=0,05)

c. Déficience vagale et surcharge pondérale:

Une étude suédoise, menée par Karason et al, a observé l'effet de l'obésité sur les valeurs de la variabilité de la FC [98]. Ils ont étudié la variabilité de la FC ainsi que le taux plasmatique de norépinephrine chez 52 sujets obèses et 28 sujets témoins (minces). Cette étude a montré que le SDNN, le SDANN et le SDNN index sont significativement diminués chez les sujets obèses comparés aux sujets témoins. Ces résultats indiquent une diminution de l'activité vagale, et une activité sympathique plus élevée, concordante avec des taux plasmatiques de norépinephrine retrouvés plus élevés chez les obèses.

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'équipe australienne de Lambert et al qui a démontré une altération de la sensibilité du baroréflexe, aboutissant à la modification de l'équilibre vago-sympathique dans l'obésité. Ils ont également démontré une augmentation de l'activité sympathique mesurée par microneurographie chez les sujets obèses, qu'ils soient insuffisants cardiaques ou non [99].

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature : 69% (n=20) des patients en surcharge pondérale présentaient une déficience vagale. Ce résultat était statistiquement significatif (p=0,001)

d. Déficience vagale et sédentarité:

Les effets de l'exercice physique sur les valeurs de variabilité de la FC sont controversés. Les sujets exerçant une activité physique régulière semblent avoir une variabilité plus importante mais cette différence pourrait simplement être attribuée à la modification de la FC de repos induite par l'exercice physique régulier. D'ailleurs, Tuomainen a étudié l'effet de l'exercice physique régulier sur l'évolution des paramètres de variabilité de la FC [100]. Il s'agissait d'une étude randomisée comparative portant sur un groupe de 46 sujets sains, du sexe masculin et

âgés de 53 à 63 ans, pratiquant un exercice physique régulier d'une intensité de faible à modérée (pendant 6 ans) et sur un autre groupe contrôle constitué de 54 hommes. Cette étude a montré une amélioration significative du seuil aérobie de ventilation, et une augmentation des paramètres de variabilité de la FC. Ces résultats suggèrent que l'exercice physique régulier améliore la capacité cardiorespiratoire sous-maximale, mais possiblement aussi la fonction du SNA cardiaque.

Une autre étude plus récente réalisée chez des patients en IC chronique a démontré une réduction de l'activation sympathique induite par l'exercice physique régulier [101], ces données suggéreraient une relation négative entre la variabilité de la FC et la sédentarité, nos résultats concordent avec cette hypothèse : 62,5% (n=20) des patients sédentaires présentaient une déficience vagale.

e. Déficience vagale et tabagisme chronique:

Une étude brésilienne récente a démontré l'effet néfaste du tabagisme chronique sur la variabilité de la fréquence cardiaque chez le sujet âgé, en appliquant des méthodes d'analyse linéaire et dans les domaines fréquentiel et temporel, il a été retrouvé une différence significative entre le groupe de fumeurs et le groupe témoin (non-fumeur) avec une diminution de la majorité des paramètres de variabilité de la FC [102]. Une autre étude turque récente a rapporté des résultats similaires, en comparant une population de fumeurs et d'alcooliques, à des groupes témoins [103]. De même, Erdem et al. ont démontré une altération du baroréflexe chez une population de jeunes fumeurs [104].

Nos résultats concordent avec les données de la littérature : 55,9% (n=19) des patients tabagiques présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,461$)

f. Déficience vagale et dyslipidémie:

Une étude russe, réalisée afin d'établir s'il y a un lien entre l'hypercholestérolémie et le niveau d'activation sympathique et les paramètres de variabilité de la FC, a démontré qu'il

existait un dérèglement de l'équilibre sympatho-vagal dans le groupe présentant une dyslipidémie [105], une autre étude russe plus récente a démontré qu'il existait une diminution des paramètres de la variabilité de la FC chez les patients ayant une dyslipidémie et que cela était lié à une augmentation de l'activité sympathique [106]. Une équipe indienne, plus récemment, a confirmé cette tendance en réalisant une comparaison chez une population de parents de premier degrés de diabétiques en démontrant un dérèglement de l'équilibre sympatho-vagal chez ceux présentant une dyslipidémie [107].

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature : 57,9% (n=11) des patients ayant une dyslipidémie présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif (p=0,594).

6.9. Déficience vagale et sévérité clinique:

Szabo et al. , en utilisant la technique d'analyse dans le domaine temporel, a conduit une étude chez les patients insuffisants cardiaques afin d'établir un lien entre la sévérité clinique de l'IC et les paramètres de variabilité de la FC entre deux groupes (Stade I-II vs III-IV de la classification NYHA) et a démontré que ces paramètres étaient significativement inférieurs chez le groupe en stade III-IV [108], une autre étude italienne, utilisant la méthode d'analyse spectrale, a aussi rapporté une corrélation entre la sévérité clinique de l'IC et les paramètres de variabilité de la FC et que leur diminution suivait la progression de l'IC [109]. Une étude polonaise plus récente a rapporté des résultats similaires [110].

Nos résultats concordent avec les données de la littérature : 69% des patients en stade III et IV de la classification NYHA de la dyspnée présentaient une réponse vagale déficiente. Ce résultat était statistiquement significatif (p=0,044).

6.10. Déficience vagale et fraction d'éjection du ventricule gauche:

Nolan et al. a mené une étude chez des insuffisants cardiaques, en utilisant des enregistrements de 24h par Holter-EKG, et a démontré qu'il existait une corrélation linéaire

significative entre les paramètres de variabilité de la FC et donc, la déficience vagale et la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche [111].

L'étude polonaise de Musialik citée dans le chapitre précédent avait également comparé le taux de dysfonction ventriculaire gauche et les paramètres de variabilité de la FC chez les insuffisants cardiaques et a conclu à l'existence d'une corrélation significative entre ces deux paramètres [110].

Nos données concordent avec ces résultats : 63,1% des patients avec une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite (HFrEF) présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,117$)

6.11. Déficience vagale et l'étiologie de l'IC:

a. Déficience vagale et la cardiomyopathie dilatée:

Malfatto et al ont démontré un dérèglement de l'équilibre sympatho-vagal chez les insuffisants cardiaques atteints d'une cardiomyopathie dilatée [112].

L'équipe américaine de Fei, en utilisant la méthode d'analyse spectrale, avaient rapporté des résultats similaires [113].

Les afférences sympathiques et vagales au niveau cardiaque sont des mécanorécepteurs, et sont de ce fait stimulées par l'étirement mécanique qui a lieu lors de la dilatation cardiaque. Ainsi, quand le cœur se dilate, les fibres afférentes, vagales et sympathiques, sont toutes les deux stimulées, mais vu la prédominance quantitative des fibres sympathiques au niveau ventriculaire, celles-ci induisent une inhibition réflexe du tonus vagal. Ce phénomène explique nos résultats : la majorité de nos patients en insuffisance cardiaque suite à une cardiomyopathie dilatée présentaient une déficience vagale (72% (n=13)). Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,138$), ce qui pourrait être expliqué par la faible représentation de cette étiologie dans notre série (18%).

b. Déficience vagale et l'origine ischémique de l'insuffisance cardiaque:

L'étude de la variabilité de la FC a été très utilisée comme facteur pronostique dans l'IDM, il a été démontré que sa diminution est un facteur prédictif de mortalité et d'arythmie grave, indépendant des autres facteurs. Lombardi et al, en utilisant la méthode d'analyse spectrale, ont suivis des malades qui avaient été victimes d'un IDM et ont démontré qu'il y avait une hyperactivation sympathique et une diminution du tonus vagal 2 semaines après, les patients ont été revus 6 et 12 mois après et une amélioration des paramètres de la variabilité a été observée, tout en restant au-dessous des valeurs de référence [114].

L'équipe de La Rovere a mené une étude prospective sur une série de 1071 coronariens, et a rapporté une baisse de la sensibilité du baroréflexe ainsi qu'une diminution de la variabilité de la FC. Durant le suivi, ils ont démontré qu'une faible variabilité de la FC est associée à une mortalité accrue [115]. Une autre étude italienne, plus récente, utilisant des méthodes d'analyse dans le domaine fréquentiel, a rapporté des résultats similaires [116].

Nos résultats rejoignent les données de la littérature : 54,8% des patients en insuffisance cardiaque d'origine ischémique présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,362$).

c. Déficience vagale et l'origine hypertensive de l'insuffisance cardiaque:

Nous avons déjà établi dans le chapitre précédent la relation négative entre l'HTA et la variabilité de la FC. Dans notre série, 57,1% des patients en insuffisance cardiaque d'origine hypertensive présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif. ($p=0,153$) Ceci pourrait être expliqué par la faible représentation de cette étiologie (7% de nos malades).

d. Déficience vagale et l'insuffisance cardiaque d'origine valvulaire:

Il existe très peu d'études concernant la variabilité de la FC dans le cadre des valvulopathies, une étude américaine concernant l'insuffisance mitrale sévère, en utilisant des méthodes d'analyse dans le domaine temporel, a rapporté une diminution de la variabilité de la

FC chez tous les patients et qu'il existe une corrélation significative entre la variabilité et le risque de développement d'une fibrillation atriale, d'évolution vers un stade chirurgical et de décès [117]. Une autre étude plus récente a concerné l'atteinte de la valve aortique, utilisant cette fois la méthode d'analyse dans le domaine fréquentiel, a aussi démontré la constante diminution de la variabilité de la FC [118].

Dans notre série, presque la moitié (46,2%) de nos malades insuffisants cardiaques suite à une valvulopathie présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif. ($p=0,117$)

e. Déficience vagale et la cardiomyopathie hypertrophique:

La moitié de nos patients insuffisants cardiaques suite à une cardiomyopathie hypertrophique présentaient une déficience vagale. Ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,344$), vu le faible nombre de malades présentant cette étiologie (2 malades).

Counihan et al, utilisant les méthodes d'analyse spectrale et dans le domaine temporel, à partir d'enregistrements de 24h, a rapporté une diminution de l'activité vagale dans le contexte de la cardiomyopathie hypertrophique [119].

f. Déficience vagale et la cardiomyopathie restrictive:

Nous avons trouvé une seule étude, publiée en Mars 2017, qui traitait de la dysfonction autonome dans le cadre de la cardiomyopathie restrictive, qui a rapporté une hyperactivité sympathique, une diminution de l'activité vagale ainsi qu'une réduction de la sensibilité du baroréflexe chez les malades souffrant de cette pathologie [120].

Nos résultats concordent avec ces données : dans notre série, tous les malades chez qui cette étiologie a été retenue comme cause de leur insuffisance cardiaque présentaient une déficience vagale, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,334$), seulement deux de nos malades présentaient cette pathologie.

6.12. Déficience vagale et traitements prescrits:

a. Déficience vagale chez les patients prenant des bêtabloquant :

L'effet des bêtabloquants sur la variabilité de la FC est complexe, les mécanismes possibles sous tendant la facilitation de l'activité vagale suite à un blocage bêta adrénergique sont discutés [121]. Ces mécanismes pourraient se produire à trois niveaux:

- Une interaction périphérique où la stimulation vagale est plus prononcée lorsque l'influence sympathique est supprimée,
- Une interaction centrale entre les cellules génératrices des nerfs sympathique et parasympathique,
- Un mécanisme réflexe résultant d'une altération de la fonction du baroréflexe.

Une étude réalisée chez des sujets hypertendus, utilisant des enregistrements Holter ECG, a démontré que l'administration de bêtabloquants potentialise la sensibilité des barorécepteurs qui contrôlent la FC [122].

Une autre étude longitudinale chinoise, réalisée chez des patients en insuffisance cardiaque, en utilisant la méthode d'analyse dans le domaine fréquentiel, a démontré que 3 mois après l'instauration d'un traitement bêtabloquant, une amélioration significative des paramètres de la variabilité de la FC notamment les HF (High Frequency)–qui reflètent essentiellement la modulation parasympathique du cœur– était retrouvée, suggérant une restauration du tonus parasympathique et de la fonction du barorécepteur [123].

Une autre étude plus récente a évalué l'effet d'un traitement bêtabloquant sur les paramètres de la variabilité de la FC dans l'avènement d'une décompensation d'IC, et a retrouvé des résultats similaires avec une augmentation de 41% de la puissance des hautes fréquences– un indice d'analyse spectrale de la modulation parasympathique du coeur– chez le groupe sous bêtabloquants [124].

Dans notre série, les bêtabloquants étaient prescrits chez 57 patients. Nous avons retrouvé que seulement 47,4% (n=27) des patients prenant des bêtabloquants présentaient une

réponse normale, alors que 52,6% (n=30) d'entre eux présentaient une déficience vagale.

b. Déficience vagale chez les patients prenant des IEC :

Nous avons déjà établi le rôle que joue le SRAA dans l'activation du SNS. En effet, l'angiotensine II module l'activité du système nerveux autonome, aussi bien au niveau central que périphérique, en augmentant le tonus sympathique et en inhibant l'activité parasympathique.

En concordance avec ces données, une étude américaine, utilisant la méthode d'analyse dans le domaine fréquentiel, réalisée chez une population d'insuffisants cardiaques, a démontré que l'administration au long cours d'un IEC était associée à une restauration de l'équilibre autonome avec une augmentation du tonus vagal [125]. Une étude allemande a rapporté des résultats similaires et a retrouvé une corrélation positive entre l'augmentation du tonus vagal et un meilleur pronostic des malades en insuffisance cardiaque congestive [126].

Dans notre série, les IEC étaient prescrits chez 64 patients. Mais, seulement 45,3% (n=29) d'entre eux présentaient une réponse normale.

c. Déficience vagale chez les patients prenant des digitaliques :

Une étude américaine, par l'intermédiaire d'enregistrements Holter-ECG, a démontré l'effet bénéfique que la digoxine a sur le taux d'activité parasympathique et sur la fonction du baroréflexe chez des patients en IC, et que ses effets neuro-hormonaux sont maintenus au long cours [127].

Paradoxalement, une autre étude plus récente dont l'objectif était de comparer l'effet de différentes doses de digoxine sur la modulation autonome du cœur, et a rapporté une réduction de l'activation sympathique mais pas d'amélioration du tonus vagal [128].

Dans notre série, la digoxine était prescrite chez 17 patients, 64,7% (n=11) d'entre eux avaient une réponse vagale normale et seulement 35,3 % (n=6) avaient une déficience vagale. Ce résultat était statistiquement significatif (p=0,036).

VII. Applications thérapeutiques : la stimulation vagale:

La restauration d'un équilibre de la stimulation nerveuse autonome en contexte cardiovasculaire, n'est pas une idée nouvelle. Dans l'HTA résistante, elle se traduit par diverses tentatives, très avancée comme la dénervation rénale [129], ou encore très expérimentale, comme la stimulation du barorécepteur [130].

Dans l'insuffisance cardiaque aussi, une hyperactivation sympathique est constatée, et la stimulation du nerf vague pourrait permettre de la rééquilibrer.

La stimulation vagale modifie les différents indices électriques et mécaniques du cœur. La figure 32 montre un exemple typique de la réponse à la stimulation vagale d'intensité suffisante pour donner des changements sur la fonction cardiovasculaire. A noter la diminution de la FC, la PA, la pression intraventriculaire, le rapport intra VG dp/dt maximal. Au lever de la stimulation, tous les indices reviennent à l'état de base.

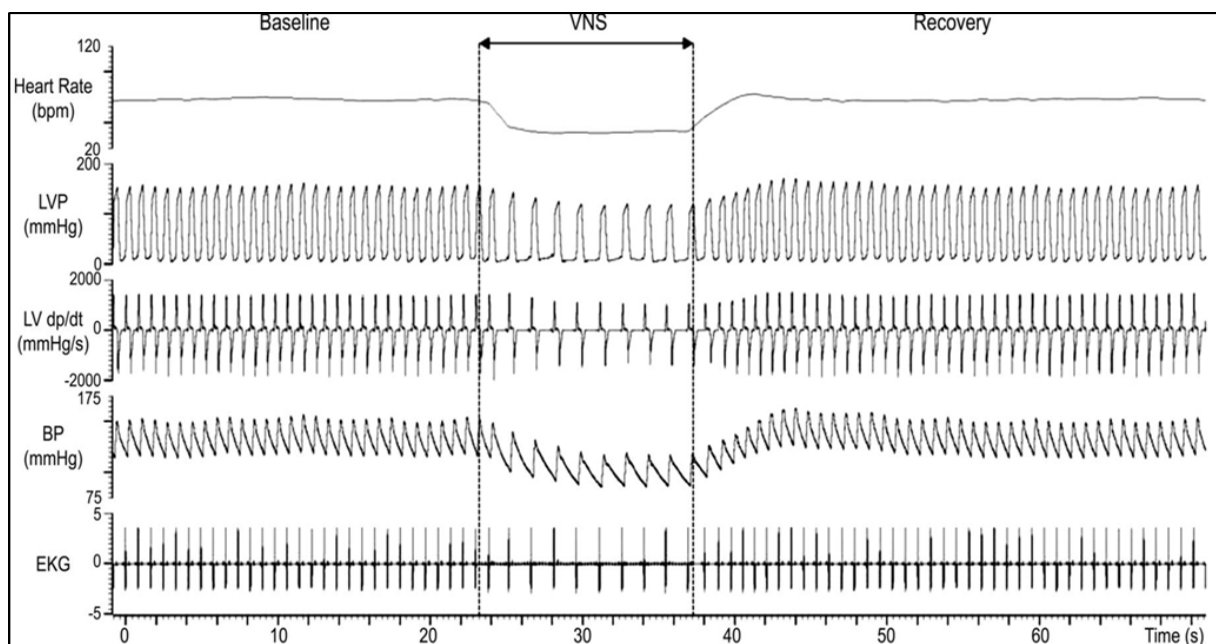


Figure 66: Représentation de la réponse hémodynamique de la stimulation vagale électrique chez un animal avec des nerfs vagues intacts. La stimulation du nerf vague a été délivrée à 10Hz et 2,5 Ma pour 14s.

LV : ventricule gauche, LVP : pression intraventriculaire, BP : pression artérielle, EKG : ECG [131]

La stimulation vagale électrique chronique a été évaluée dans plusieurs études animales : Dans un modèle d'IC post-IDM chez des rats, dans le groupe soumis à une stimulation vagale, une amélioration significative des paramètres hémodynamiques du VG a été notée ainsi qu'un taux de mortalité amélioré qui est passé de 50% à 14% en 140 jours [132]. Dans une étude récente, il a été démontré que la thérapie avec la stimulation électrique du nerf vague combinée à des bêta-bloquants induit une amélioration de la fonction systolique ventriculaire gauche au-delà de celle observée avec les bêta-bloquants seuls [133]. Plus récemment, Zhang et al. ont démontré que les animaux dans le groupe de la stimulation vagale, avaient une amélioration des diamètres télédiastoliques et télésystoliques du ventricule gauche et de la FEVG [134].

Ces données précliniques justifiaient le lancement de l'étude NECTAR [135].

Celle-ci a été menée dans 24 centres européens, chez 95 patients représentant « une population d'insuffisants cardiaques très standard » (59 ans, 14 NYHA II, 73 NYHA III, traitement médicamenteux optimum). Tous les patients ont reçu un stimulateur implanté dans la poitrine, connecté à une sonde, implantée dans le cou, côté droit, à proximité du nerf vague. (Figure 33)

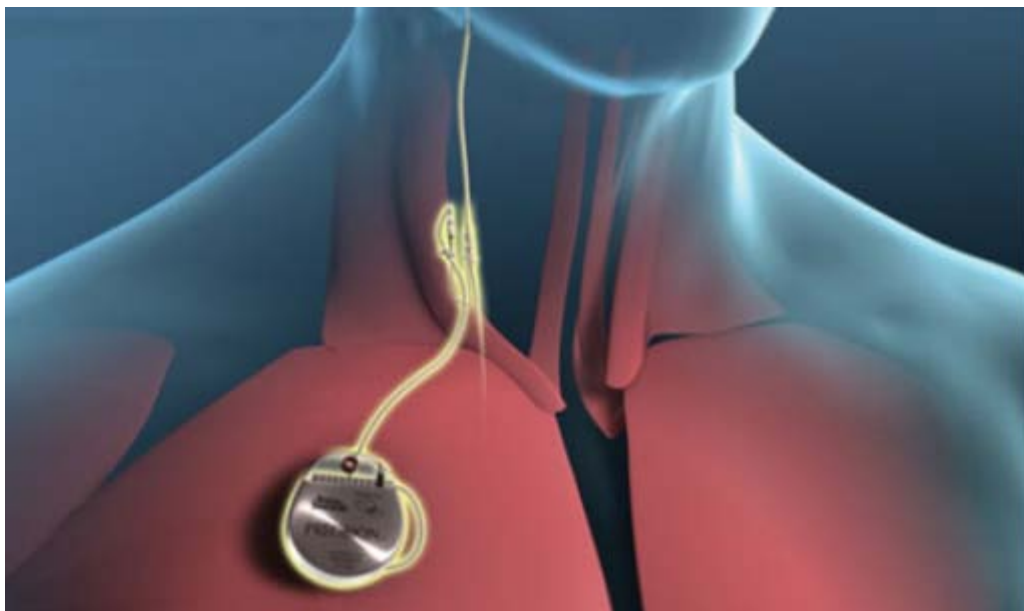


Figure 67: Schéma du dispositif de stimulation vagale utilisé dans l'étude NECTAR [135]

Au terme de six mois d'étude, les dimensions du ventricule gauche en fin de diastole, considérées comme critère primaire, n'avaient pas évolué significativement, ni dans le groupe actif, ni dans le groupe contrôle.

En revanche, une amélioration de la classe NYHA dans le groupe actif par rapport au groupe contrôle a été constatée (62% d'amélioration et 0,2% de dégradation, versus 44,8% et 10,3% respectivement ; $p < 0,032$), ainsi qu'une amélioration significative des patients dans le groupe actif sur le Minnesota Living with Heart Failure Scale, démontrant également une nette amélioration de la qualité de vie.

Plus récemment, une étude multicentrique américaine utilisant le système Cardiofit (Figure 34) a démontré des résultats similaires rapportant une amélioration de la classe NYHA de la dyspnée, de la qualité de vie des malades, de meilleurs résultats sur le test de marche de 6 minutes, mais pas d'amélioration concernant la mortalité en revanche [136].

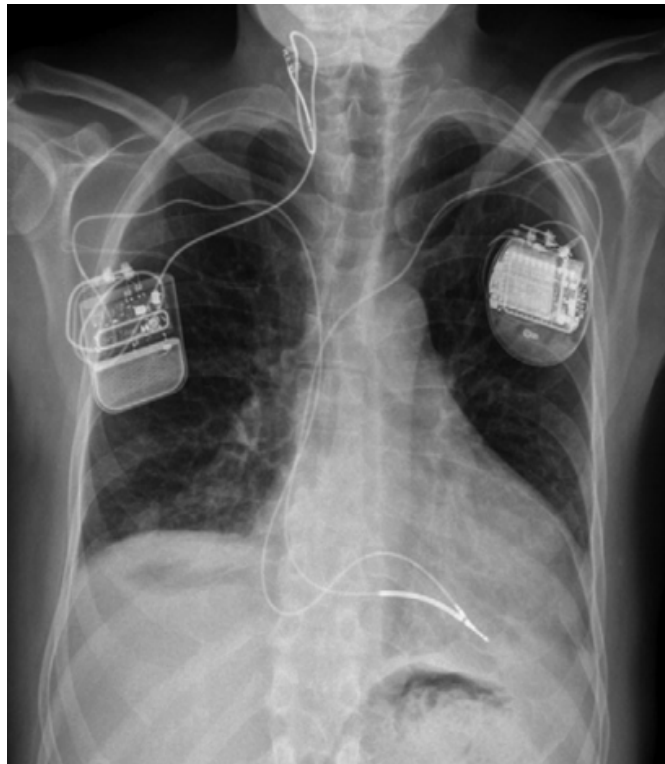
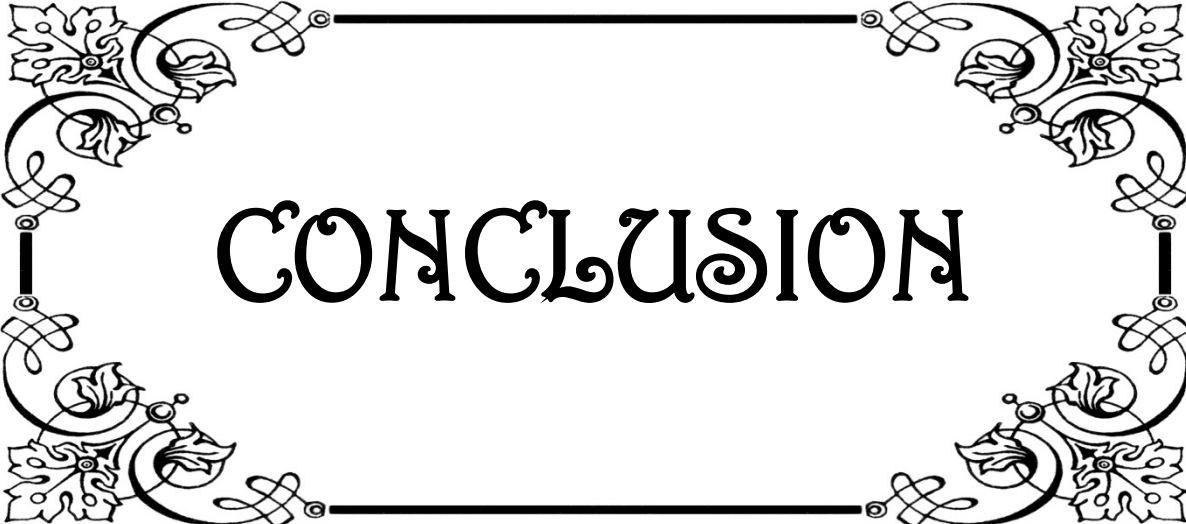


Figure 68: Radiographie thoracique démontrant le dispositif de stimulation vagale Cardiofit (à gauche), à noter que le patient avait bénéficié auparavant de la pose d'un défibrillateur (à droite) [136]

Une autre étude multicentrique en cours a démontré des résultats plus prometteurs avec une amélioration fonctionnelle ainsi qu'une amélioration de la fonction cardiaque persistante après 12 mois d'évaluation, cette dernière devrait fournir une définition plus précise du rôle de la stimulation vagale dans l'IC [137].



CONCLUSION

*O*n doit reconnaître que l'insuffisance cardiaque est un syndrome complexe et que la dysfonction du SNA y est constamment associée.

*L*a majorité de nos malades présentaient une dysfonction parasympathique.

*E*n effet, à la lumière des résultats obtenus dans ce travail et des différentes études consultées, il s'avère que la dysfonction parasympathique est une des signatures de l'insuffisance cardiaque, elle participe à la progression de la maladie et joue un rôle prépondérant dans les mécanismes physiopathologiques dont l'aboutissement final est la détérioration de la fonction cardiaque.

*P*ar ailleurs, nous avons confirmé que la sévérité clinique de l'IC est significativement liée à la dysfonction parasympathique ainsi que la surcharge pondérale.

L'inhibition de l'hyperactivité sympathique par les Béta-bloquants est devenue une pierre angulaire du traitement de l'IC. Dans l'espoir de renforcer l'arsenal thérapeutique, plusieurs dispositifs ciblant la stimulation de la composante parasympathique ont été récemment développés, les résultats des essais sont prometteurs, mais il n'existe toujours pas de consensus ni de protocole validé vis-à-vis de cette nouvelle approche thérapeutique.

The logo for Clicours.COM is displayed in white text on a blue rectangular background.



La dysfonction parasympathique dans l'insuffisance cardiaque

- Signes d'insuffisance cardiaque : non oui

Droite Gauche Globale

ECHOCARDIOGRAPHIE :

- DTD : mm ; DTS : mm ; SIV : mm ; PP : mm
- Fonction systolique : FR % ; FE %
- Fonction diastolique :

E m/s ; A m/s ; E/A :

E' m/s ; TDE ms ; E/E' :

TRIV ms

- PAPS : mm Hg
- VCI : mm
- Péricarde :

- Valvulopathie : Oui Non

Type :

- Conclusion :

STATUT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

- Durée d'évolution :mois

- Statut de l'IC : - Compensée - Décompensée

ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE :

- Valvulopathie - coronaropathie
- Hypertension artérielle - CMD primitive
- Péricardite constructive
- Cardiomyopathies

La dysfonction parasympathique dans l'insuffisance cardiaque

- Toxique - Infiltrative
- Autres

TRAITEMENT :

- Traitement médical :
 - AAP
 - Amiodarone
 - Anticoagulants
 - Bêtabloquants
 - Digitaliques
 - Diurétiques thiazidiques de l'anse
 - IEC
 - Inhibiteur calcique
 - Spironolactone
 - Statines

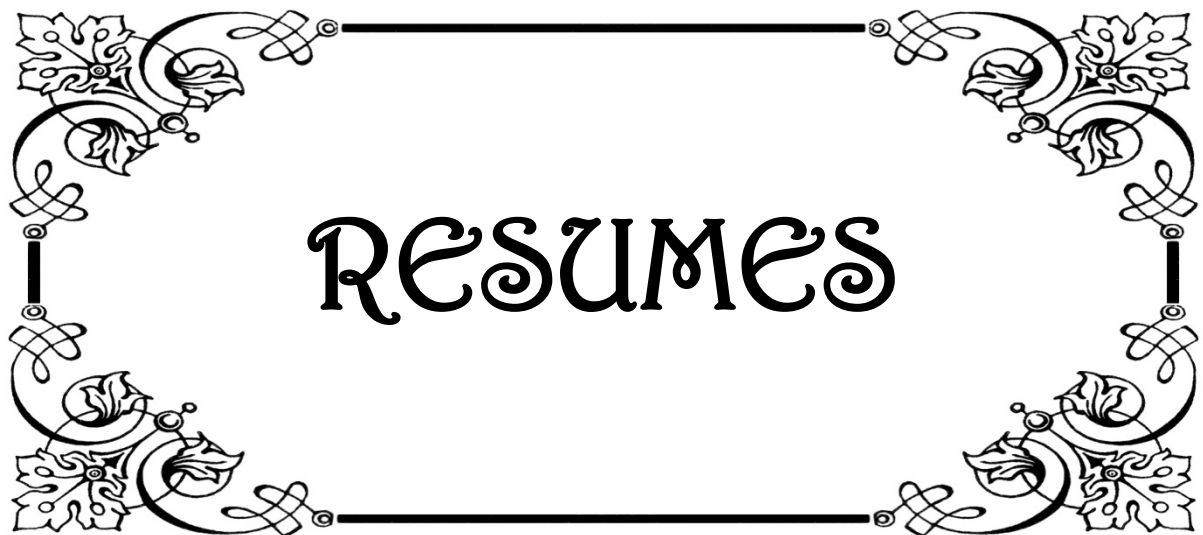
TEST AUTONOMIQUE

- **Deep Breathing Test :**
 - FC minimale :.....
 - FC maximale :.....
 - Moyenne de la FC :.....
 - Ratio de réponse vagale :.....

Dysfonction

Oui

Non



RESUMES

Résumé

Introduction : L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique complexe caractérisé, initialement, par une dysfonction ventriculaire gauche qui déclenche une réponse neuro-humorale visant à restaurer le débit cardiaque. La réponse neuronale est caractérisée par un dérèglement de l'équilibre sympatho-parasympathique avec une hyperactivation sympathique et une dysfonction parasympathique, cette réponse a un rôle compensateur initialement, mais conduit finalement à l'aggravation de la fonction cardiaque. Les objectifs de notre travail étaient de déterminer la prévalence de la dysfonction parasympathique chez des patients suivis pour IC au sein du service de cardiologie au CHU Med VI et d'établir un lien entre la dysfonction parasympathique et les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients insuffisants cardiaques.

Patients et méthodes : c'est une étude transversale à visée descriptive et analytique, menée à l'hôpital de jour d'insuffisance cardiaque du service de cardiologie, qui s'est étalée sur une période d'un an à compter du 1^{er} Septembre 2015. Ont été inclus dans notre étude, tous les patients insuffisants cardiaques en rythme sinusal. L'évaluation de l'activité parasympathique s'est faite par l'intermédiaire du Deep Breathing Test et l'analyse statistique a fait appel au logiciel SPSS 16.0.

Résultats et Discussion : 100 patients ont été recrutés durant la période d'étude, l'âge moyen était de $53,77 \pm 16,02$ ans avec une nette prédominance masculine (66%). Les principaux facteurs de risque cardiovasculaire rencontrés étaient : le tabagisme chronique (34%), la sédentarité (32%), la surcharge pondérale (29%) et le diabète (28%). Cliniquement, 42% des patients étaient en stade III-IV de la classification NYHA de la dyspnée. Sur le plan topographique, 55% des patients avaient une IC gauche. Le ventricule gauche (VG) était dilaté dans 39% des cas et la fraction d'éjection du VG était réduite dans 65% des cas. L'étiologie dominante était la cardiopathie ischémique (42% des cas) suivie des valvulopathies (26%).

L'évaluation de l'activité parasympathique a démontré que 58% des patients avaient une dysfonction parasympathique. L'analyse statistique a retrouvé un lien significatif entre la dysfonction parasympathique et la sévérité clinique de l'IC (69% des patients en stade III-IV de la NYHA présentaient une déficience vagale ; $p=0,044$), ainsi qu'avec la surcharge pondérale ($p=0,001$).

Conclusion : Il existe une dysfonction parasympathique chez la plupart des patients en insuffisance cardiaque, cette dysfonction est corrélée à la sévérité clinique de l'IC et à la surcharge pondérale. Le système nerveux parasympathique représente une nouvelle cible thérapeutique, sa stimulation pourrait améliorer le pronostic et la qualité de vie des insuffisants cardiaques au même titre que l'inhibition sympathique.

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome characterized, initially, by a left ventricular dysfunction that triggers a neuro-humoral response that is meant to restore the cardiac output. The neuronal response is characterized by a disturbance of the sympathetic-parasympathetic equilibrium with increased sympathetic activity and impairment of parasympathetic function, this response has a compensatory role initially, but ultimately leads to the worsening of cardiac function. The aims of our study were to determine the prevalence of parasympathetic dysfunction in patients diagnosed with HF in the cardiology department of the Med VI university hospital and to establish a link between parasympathetic dysfunction and the demographic, clinical and para-clinical data of these patients.

Patients and methods: A cross-sectional study for descriptive and analytical purposes was carried out at the heart failure day hospital of the cardiology department, over a period of a year starting September 2015. All patients diagnosed with heart failure with a sinus rhythm were included in our study. The Deep Breathing Test was used to assess parasympathetic activity and statistical analysis was performed using SPSS 16.0.

Results and Discussion: During the study period, 100 patients were recruited, the mean age of patients was $53,77 \pm 16,02$ years, patients were predominantly male (66%). The main encountered cardiovascular risk factors were: tobacco smoking (34%), physical inactivity (29%), overweight (29%) and diabetes (28%). 42% of patients were in NYHA class III-IV and 55% of patients had left-sided heart failure symptoms. The left ventricle was dilated in 39% of the cases and 65% of the patients had a reduced left ventricle ejection fraction. Ischemic heart disease was the most found aetiology (42%) followed by heart valve disease (26%).

58% of patients were found to have a parasympathetic dysfunction. The statistical analysis showed that there is a significant link between parasympathetic dysfunction and the clinical severity of HF (69% of patients in NYHA class III-IV showed evidence of parasympathetic dysfunction; $p=0,044$), as well as with overweight ($p=0,001$).

Conclusion: We have shown that there is a parasympathetic dysfunction in most patients with heart failure and that this dysfunction is correlated with the clinical severity of HF as well as with overweight. The parasympathetic nervous system represents a new therapeutic target, its stimulation could enhance the prognosis as well as quality of life of heart failure patients and it may be as effective as sympathetic inhibition.

ملخص

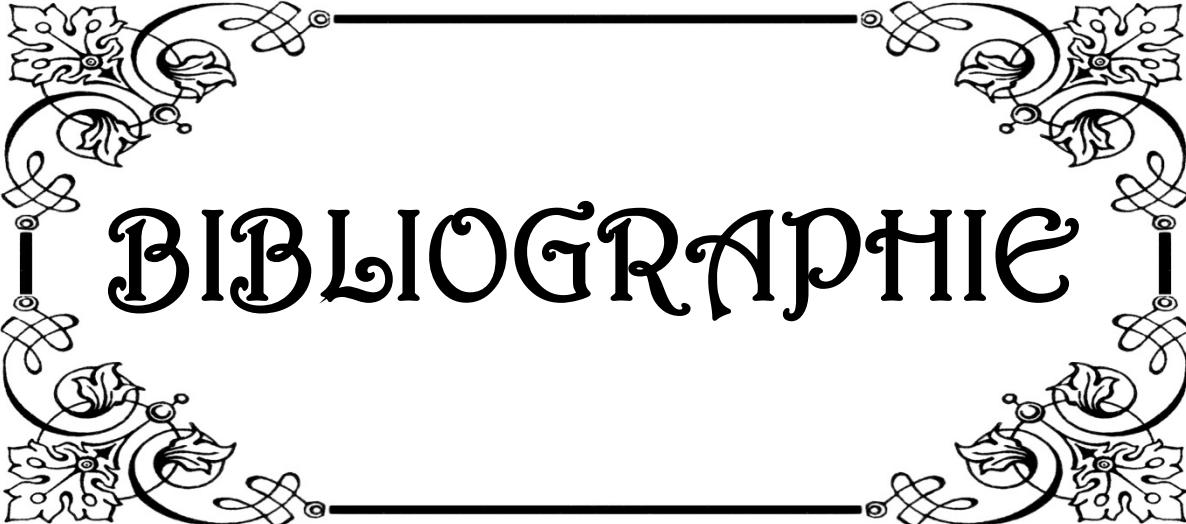
مقدمة : القصور القلبي حالة مرضية معقدة تتسم في البداية باختلال وظيفي للبطين الأيسر الشيء الذي يشغل استجابة عصبية وخلطية هدفها استعادة نتاج قلبي فيزيولوجي. تتسم الاستجابة العصبية بحدوث اضطراب في التوازن السمبثاوي و الباراسمبثاوي مع اشتغال مفرط للجهاز العصبي السمبثاوي و ضعف نشاط الجهاز الباراسمبثاوي، يكون لهذه الاستجابة دورا تعويضا في البداية، إلا أنها تؤدي في نهاية المطاف إلى تدهور قدرة الضخ و تقدم المرض. تتمثل أهداف بحثنا هذا في تحديد مدى انتشار ضعف نشاط الباراسمبثاوي عند المرضى المصابين بالقصور القلبي و المتابعين في مصلحة طب القلب بالمستشفى الجامعي محمد السادس، و في محاولة إيجاد صلة بين الضعف الباراسمبثاوي و المواصفات الديموغرافية و السريرية للمرضى.

المرضى و الطرق: إنها عبارة عن دراسة مستعرضة و صفية و تحليلية، تمت بمصلحة طب القلب على مدى سنة واحدة ابتداء من فاتح شتنبر 2015. تم إدماج كل المرضى المصابين بقصور قلبي ذوي نظم جيبى، كما تم تقييم نشاط الجهاز الباراسمبثاوي بواسطة اختبار التنفس العميق و تم التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS 16.0.

النتائج و المناقشة: شملت هذه الدراسة 100 حالة. كان متوسط عمر المرضى 53.77 ± 16.02 سنة و كان أغلبهم رجالا (66%). كانت تعاطي التبغ (34%)، عدم ممارسة النشاط البدني، الزيادة في الوزن و مرض السكري أهم عوامل الخطر المتعلقة بمرض القلب و الأوعية الدموية في دراستنا. معظم المرضى كانوا يعانون من ضيق التنفس و كانت 42% منهم في الفئة III-IV من تصنيف جمعية نيويورك للقلب (NYHA)، أكثر من نصف المرضى (55%) كانوا يعانون من قصور القلب الأيسر. بين الفحص بالصدى الصوتي تمديدا للبطين الأيسر عند 39 حالة و قصورا في الكسر القذفي عند 65 حالة. كان أهم مسبب للقصور القلبي في دراستنا مرض الشريان التاجي (42%) متبوعا بأمراض صمامات القلب (26% من الحالات). أظهر تقييم نشاط الجهاز الباراسمبثاوي أن 58% من المرضى عندهم ضعف باراسمبثاوي، كما أبان

التحليل الإحصائي عن وجود ارتباط كبير بين الضعف الباراسمبثاوي ومدى خطورة الحالة المرضية (وجد عند 69% في الفئة III-IV من تصنيف NYHA ضعف باراسمبثاوي ((P=0.044)) والزيادة في الوزن كذلك (P=0.01).

الخلاصة: يوجد ضعف باراسمبثاوي عند معظم المرضى المصابين بالقصور القلبي كما انه مرتبط بمدى خطورة الحالة المرضية و الزيادة في الوزن. يشكل الجهاز العصبي الباراسمبثاوي هدفا علاجيا جديدا و تنشيطه قد يحسن من نوعية حياة مرضى القصور القلبي كما هو شأن تثبط الجهاز السمبثاوي.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al.**
Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion.
Eur J Heart Fail. 2014;16:772–777.

2. **Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al.**
EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC–HF Pilot).
Eur J Heart Fail. 2013 Jul;15(7):808–17.

3. **Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ.**
More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure.
Eur J Heart Fail. 2001 Jun;3(3):315–22.

4. **Pousset F, Isnard R, Komajda M.**
L'insuffisance cardiaque : problème de santé publique.
Rev Med Interne. 2005 Nov;26(11):843–4.

5. **Florea VG, Cohn JN.**
The autonomic nervous system and heart failure.
Circ Res. 2014 May 23;114(11):1815–26.

6. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.**
2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.
Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.

7. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al.**
2015 Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.
Eur Heart J Cardiovasc. Imaging. 2015 Mar;16(3):233–70.

8. **Weimer LH.**
Autonomic testing: common techniques and clinical applications.
The Neurologist. 2010;16:215-222.
9. **Raibaut P, Hubeaux K, Lebreton F et al.**
Les explorations non invasives du système nerveux autonome.
Pelv Perineol. 2009;4:83-86.
10. **Ravitis JM.**
AAEM minimonograph 48: autonomic nervous system testing.
Muscle Nerve. 1997;20:919-937.
11. **Purves D, J. Augustine G, Fitzpatrick D, C. Hall W, Lamantia A.S, Mcnamara J, Williams M.**
Neuroscience.
3rd edition. Sunderland, Massachusetts : Sinauer Associates, 2004:472.
12. **Lahlaidi A.**
Le système nerveux végétatif, Anatomie topographique,
Tome 2 et 5, Edition Ibn Sina, 1986.
13. **Sherwood L.**
Physiologie humaine.
2^{ème} édition. De boeck, 2008:186
14. **Bear M.F, Connors B.W, Paradiso M.A.**
Neuroscience, à la découverte du cerveau.
Ed. Pradel, 2007.
15. **Guyton A.C, Hall J.E.**
Précis de physiologie médicale.
2^{ème} édition française. Ed Piccin, 2003.
16. **J.Pappano, Achilles, GIL Wier, Withrow.**
Cardiovascular physiology.
10th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2013.

- 17. Martini FH.**
Fundamentals of Anatomy and Physiology.
8th edition. Pearson Education, 2006.
- 18. Perini R, Veicsteinas A.**
Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions.
Eur J Appl Physiol. 2003;90:317.
- 19. Souza Neto EP, Neidecker J and Lehot J.**
To understand blood pressure and heart rate variability.
Ann Fr Anesth Reanim. 2003;22:425-452.
- 20. Djabella K.**
Modélisation de l'activité électrique du coeur et sa régulation par le système nerveux autonome (thèse).
Université Paris-Sud – Paris XI, 2008:18,19.
- 21. Katona PG, McLean M, Dighton DH, et al.**
Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest.
J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1982 Jun;52(6):1652-7.
- 22. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF.**
The value of cardiovascular autonomic function tests: 10-years experience in diabetes.
Diabetes care. 1985;8:491-498
- 23. A. Pavy-Le Traon A. Pathak J.-M. Senard.**
Les tests cardiovasculaires d'exploration du système nerveux autonome
Pelv Perineol. 2003;2:46-54.
- 24. The consensus committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology.**
Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy.
Neurology 1996;46:1470.

25. **Carloz R, Graux P, Haye J et al.**
Prospective evaluation of high-dose or low-dose isoproterenol upright tilt protocol for unexplained syncope in young adults.
Am Heart J. 1997 ;133(3):346-52.
26. **Ewing DJ, Clarke BF.**
Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis.
Clin Endocrinol Metab. 1980;15(4):855-888.
27. **Low PA, Pfeifer MA.**
Clinical Autonomic Disorders.
2nd edition. Ed PA Low Lippincott-Raven, 1997:287-295.
28. **Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF.**
Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications.
Ann Intern Med. 1980;92:308-311.
29. **Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, et al .**
Neuropathie autonome chez le diabétique. Recommandations de l'Alfediam 1997.
Diabetes Metab. 1997;23:89-99.
30. **Camm AJ, Malik M, Bigger JT et al.**
Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.
Circulation. 1996;93:1043-65.
31. **Girard A, Meilhac B, Mounier-Vehier C, Elghozi JL.**
Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability of blood pressure and heart rate in clinical hypertension.
Clin Exp Hypertension. 1995;17:15-27.
32. **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ.**
Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control.
Science. 1981;10;213(4504):220-2.

- 33. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ.**
Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis.
Am J Physiol. 1985;249:867-875.
- 34. Thomaides TN, Chaudhuri KR, Maule S et al.**
Growth hormone response to clonidine in central and peripheral primary autonomic failure.
Lancet. 1992;340:263-266.
- 35. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R et al.**
Cardiac uptake of [123I]MIBG separates parkinson's disease from multiple system atrophy.
Neurology. 1999;53:1020-5.
- 36. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C et al.**
Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003;18(8):890-7.
- 37. Clinton D. Kemp, John V. Conte**
The pathophysiology of heart failure.
Cardiovasc Pathol. 2012 Sep-Oct;21(5):365-371.
- 38. Jondeau G.**
Insuffisance cardiaque : Physiopathologie et clinique.
Disponible sur le site : <http://www.pifo.uvsq.fr/pedagogie/cardio/ic.pdf>
(Consulté le 19/03/2017)
- 39. Laflamme D.**
Précis de cardiologie.
CardioMedik Editions Frison-Roche, 2015.
- 40. Castaigne A, Scherrer-Crosbie M.**
Le livre de l'interne Cardiologie.
Médecine Sciences Publications Lavoisier, 2004.

41. **Boustani F.**
L'essentiel en cardiologie.
Sauramps Medical, 2012.
42. **Floras JS.**
Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model.
J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 28;54(5):375-385.
43. **Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J.**
The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications.
J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 3;54(19):1747-1762.
44. **Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH.**
The relation of the renin-angiotensin -aldosterone system to clinical state in congestive heart failure.
Circulation. 1981;63:645-51
45. **Regitz V, Leuchs B, Bossaller C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E.**
Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins.
Eur Heart J. 1991 Aug;12 Suppl D:171-174.
46. **Backs J, Haunstetter A, Gerber SH.**
The neuronal norepinephrine transporter in experimental heart failure: evidence for a posttranscriptional downregulation.
J Mol Cell Cardiol. 2001 Mar;33(3):461-472.
47. **Lockhart ST, Turrigiano GG, Birren SJ.**
Nerve growth factor modulates synaptic transmission between sympathetic neurons and cardiac myocytes.
J Neurosci. 1997 Dec 15;17(24):9573-9582.

48. **Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, et al.**
Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level.
Circulation.2000;101:1707-14.
49. **Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL.**
Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium.
Circulation.2001;103:1649-55.
50. **Morimoto A, Hasegawa H, Cheng HJ, Little WC, Cheng CP.**
Endogenous beta3-adrenoreceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure.
Am J Physiol Heart Circ Physiol.2004;286:2425-33.
51. **Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS.**
Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. II. Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes.
J Mol Cell Cardiol.1985;17:647-56.
52. **Brouri F, Hanoun N, Mediani O, et al.**
Blockade of beta 1- and desensitization of beta 2-adrenoceptors reduce isoprenaline-induced cardiac fibrosis.
Eur J Pharmacol. 2004;485:227-34.
53. **Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, Deftereos D, Woodiwiss AJ.**
Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation.
Am J Physiol Heart Circ Physiol.2007;292:H1898-905.
54. **Neri M, Cerretani D, Fiaschi AI, et al.**
Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats.
J Cell Mol Med. 2007;11:156-70.

55. **Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al.**
Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction.
Hypertension. 2009;53:205-9.
56. **Schwartz PJ, Ferrari GM .**
Sympathetic parasympathetic inter action in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure.
Heart Fail Rev. 2011;16:101-107.
57. **Bibeovski S, Dunlap ME.**
Ganglionic mechanisms contribute to diminished vagal control in heart failure.
Circulation. 1999;99:2958-2963.
58. **Olshansky B, Hani N , Hauptman JP, Colucci W.S.**
Parasympathetic nervous system and heart failure.
Circulation. 2008; 118: 863-871.
59. **Floras JS, Ponikowski P.**
The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction.
Eur Heart J. 2015 Aug 7;36(30):1974-1982.
60. **Kishi T.**
Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction.
J cardiology. 2012;59(2):117-122.
61. **Tracey KJ.**
Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway.
J Clin Invest. 2007;117:289 -296.
62. **Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J et al.**
Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart.
Circulation. 1996;93:704-711.

63. **Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M.**
Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure.
N Engl J Med 1990;223:236-241.
64. **Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA.**
Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure - pathophysiological links.
Cardiovasc Res. 2006;70:434-445.
65. **Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL.**
Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide.
Science. 1992;157:387-9.
66. **Valgimigli M, Curello S, Ceconi C et al.**
Neurohormones, cytokines and programmed cell death in heart failure: a new paradigm for the remodeling heart.
Cardiovasc Drugs Ther. 2001;15:529-37.
67. **Kheyi J, Benelmakki A, Bouzelmat H, Chaib A.**
Epidémiologie et prise en charge de l'insuffisance cardiaque dans un centre marocain.
Pan Afr Med J. 2016 May 27;24:85.
68. **Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL.**
Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE).
Am Heart J. 2005 Feb;149(2):209-16.
69. **Kingue S, Dzudie A, Menanga A, Akono M, Ouankou M, Muna W.**
Nouveau regard sur l'insuffisance cardiaque chronique de l'adulte en Afrique à l'ère de l'échocardiographie Doppler : expérience du service de médecine de l'hôpital Général de Yaoundé.
Annal Cardiol Angéiol. 2005;54:276-83.

70. **Damasceno A, Mayosi BM, Sani M et al.**
The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries: results of the sub-Saharan Africa survey of heart failure.
Arch Intern Med. 2012;172(18):1386-1394.
71. **Tavazzi L, Senni M, Metra M et al.**
Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry.
Circ Heart Fail. 2013 May;6(3):473-81.
72. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.**
The epidemiology of heart failure: the Framingham study.
J Am coll cardiol. 1993, 22:6A-13A.
73. **Maggioni AP, Anker S, Dahlstrøm U, et al.**
Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry.
Eur J Heart Fail 2013;15:1173-84.
74. **Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, EPICAL Investigators.**
Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study.
J Am Col Cardiol. 1999 Mar;33(3):734-42.
75. **Amoah AG, Kallen C.**
Aetiology of heart failure as seen from a National Cardiac Referral Centre in Africa.
Cardiol. 2000;93(1-2):11-8.
76. **Thiam M.**
Cardiac insufficiency in the African cardiology milieu.
Bull Soc Pathol Exot. 2003;96(3):217-8.
77. **Ikama MS, Kimbally-Kaky G, Gombet T et al.**
Insuffisance cardiaque du sujet âgé à brazzaville.
Med Trop. 2008;68(3):257-260.

78. **Muna W.F.**
L'hypertension : un fléau pour le 21^{ème} siècle en Afrique subsaharienne. Quelles sont les actions nécessaires ?
Med d'Afrique noire. 1999;46(12):593-597.
79. **Mendez GF, Cowie MR.**
The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature.
Int J Cardiol. 2001;80(2-3):213-9.
80. **Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujämsä SM et al.**
Heart rate variability in systemic hypertension.
Am J Cardiol. 1996 May 15;77(12):1073-7.
81. **Berntsen RF, Bønaa KH, Huikuri HV, Rasmussen K.**
Determinants of cardiac vagal regulation: A cross-sectional study in a general population.
Auton Neurosci. 2011 Jul 5;162(1-2):54-9.
82. **Aronson D, Burger AJ.**
Gender-related differences in modulation of heart rate in patients with congestive heart failure.
J Cardiovasc Electrophysiol. 2000 Oct;11(10):1071-7.
83. **Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA.**
Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men?
J Am Coll Cardiol. 1994;24-1700-1707.
84. **Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M.**
Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades.
J Am Coll Cardiol. 1998;31:593-601.

85. **Frankenhaeuser M, Dunne E, Lundberg U.**
Sex differences in sympathetic-adrenal medullary reactions induced by different stressors.
Psychopharmacology. 1976;47:1-5.
86. **Claustre J, Peyrin L, Fitoussi R, Mornex R.**
Sex differences in the adrenergic response to hypoglycemic stress in human.
Psychopharmacology. 1980;67:147-153.
87. **Sanchez J, Pequignot JM, Peydn L, Monod H.**
Sex differences in the sympatho-adrenal response to isometric exercise.
Eur J Appl Physiol. 1980;45:147-154.
88. **Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaluoto M, Tahvanainen KU, Huikud HV.**
Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion.
J Am Coll Cardiol. 1998;31:301-306.
89. **Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.**
Diabetic autonomic neuropathy.
Semin Neurol. 2003 Dec;23(4):365-72.
90. **Smulders YM, Jager A, Gerritsen J et al.**
Cardiovascular autonomic function is associated with micro-albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study.
Diabetes Care. 2000 Sep;23(9):1369-74.
91. **Lefrandt JD, Smit AJ, Zeebregts CJ et al.**
Autonomic dysfunction in diabetes: a consequence of cardiovascular damage.
Curr Diabetes Rev. 2010 Nov;6(6):348-58.
92. **Bellavere F, Balzani I, De Masi G et al.**
Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy.
Diabetes. 1992 May;41(5):633-40.

- 93. Valensi P, Attali JR, Gagant S.**
Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy.
Diabet Med. 1993 Dec;10(10):933-9.
- 94. Pagani M.**
Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy.
Diabetes Nutr Metab. 2000 Dec;13(6):341-6.
- 95. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH.**
Cardiovascular endurance and heart rate variability in adolescents with type 1 or type 2 diabetes.
Biol Res Nurs. 2005 Jul;7(1):16-29.
- 96. Fagard RH, Stolarz K, Kuznetsova T et al.**
Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension.
J Hypertens. 2007 Nov;25(11):2280-5.
- 97. Siche JP, Herpin D, Asmar RG et al.**
Non-invasive ambulatory blood pressure variability and cardiac baroreflex sensitivity.
J Hypertens. 1995 Dec;13(12 Pt 2):1654-9.
- 98. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L.**
Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss.
Am J Cardiol. 1999 Apr 15;83(8):1242-7.
- 99. Lambert E, Straznicky N, Schlaich M.**
Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension.
Hypertension. 2007 Nov;50(5):862-8.
- 100. Tuomainen P, Peuhkurinen K, Kettunen R, Rauramaa R.**
Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: the DNASCO study.
Life Sci. 2005 Oct 7;77(21):2723-34.

101. **Fraga R, Franco FG, Roveda F.**
Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol.
Eur J Heart Fail. 2007 Jun-Jul;9(6-7):630-6.
102. **Júnior EP, Ribeiro J, Freire IV.**
The smoking habit negatively influences autonomic heart control in community-dwelling elderly adults.
Hellenic J Cardiol. 2017 Jan 30. pii: S1109-9666(16)30219-6.
103. **Yuksel R, Yuksel RN, Sengezer T, Dane S.**
Autonomic cardiac activity in patients with smoking and alcohol addiction by heart rate variability analysis.
Clin Invest Med. 2016 Dec 1;39(6):27519.
104. **Erdem A, Ayhan SS, Öztürk S et al**
Cardiac autonomic function in healthy young smokers.
Toxicol Ind Health. 2015 Jan;31(1):67-72.
105. **Danev S, Nikolova R, Kerekovska M, Svetoslavov S.**
Relationship between heart rate variability and hypercholesterolaemia.
Cent Eur J Public Health. 1997 Sep;5(3):143-6.
106. **Doncheva NI, Nikolova RI, Danev SG.**
Overweight, dyslipoproteinemia, and heart rate variability measures.
Folia Med (Plovdiv). 2003;45(1):8-12.
107. **Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH.**
Effects of gender on sympathovagal imbalance, prehypertension status, and cardiovascular risks in first-degree relatives of type 2 diabetics.
Am J Hypertens. 2014 Mar;27(3):317-24.
108. **Szabó BM, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Lie KI.**
Relation between severity of disease and impairment of heart rate variability parameters in patients with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease.
Am J Cardiol. 1995 Oct 1;76(10):713-6.

- 109. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A.**
Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure.
Eur Heart J. 1995 Aug;16(8):1100-7.
- 110. Musialik-Łydka A, Sredniawa B, Pasyk S.**
Heart rate variability in heart failure.
Kardiol Pol. 2003 Jan;58(1):10-6.
- 111. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing DJ.**
Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function.
Br Heart J. 1992;67:482-485.
- 112. Malfatto G, Branzi G, Gritti S et al.**
Different baseline sympathovagal balance and cardiac autonomic responsiveness in ischemic and non-ischemic congestive heart failure.
Eur J Heart Fail. 2001;3:197-202.
- 113. Fei L, Keeling PJ, Sadoul N et al.**
Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence.
Pacing Clin Electrophysiol. 1996;19:477-483.
- 114. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R.**
Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction.
Am J Cardiol. 1987 Dec 1;60(16):1239-45.
- 115. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH et al.**
Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials.
Circulation. 2001 Apr 24;103(16):2072-7.

- 116. Carpeggiani C, L'Abbate A, Landi P et al.**
Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction.
Int J Cardiol. 2004 Sep;96(3):361-8.
- 117. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C et al.**
Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation.
Circulation 1993;88:127-135.
- 118. Jung J, Heisel A, Tscholl D et al.**
Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease.
Clin Cardiol. 1997 Apr;20(4):341-4.
- 119. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, Farrell TG, Haywood GA, McKenna WJ.**
Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. Association with clinical and prognostic features.
Circulation. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1682-90.
- 120. Sayegh A.L.C, Dos Santos M.R, Sarmiento A.O, De Souza F.R et al.**
Cardiac and peripheral autonomic control in restrictive cardiomyopathy.
ESC Heart Failure 2017, doi: 10.1002/ehf2.12142.
- 121. Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsanyi J, Naszlady A.**
Relation between tonic sympathetic and vagal control of human sinus node function.
J Auton Nerv Syst. 1994 Mar;46(3):273-80.
- 122. Parati G, Mutti E, Frattola A.**
Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients.
Hypertension. 1994 Jun;23(6):992-6.
- 123. Lin JL, Chan HL, Du CC et al.**
Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study.
Am Heart J. 1999 Apr;137(4 Pt 1):658-65.

- 124. Aronson D, Burger AJ.**
Effect of beta-blockade on autonomic modulation of heart rate and neurohormonal profile in decompensated heart failure.
Ann Noninvasive Electrocardiol. 2001 Apr;6(2):98-106.
- 125. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC.**
Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure.
J Am Coll Cardiol. 1993 Mar 1;21(3):655-61.
- 126. Osterziel KJ, Dietz R.**
Improvement of vagal tone by ACE inhibition: a mechanism of cardioprotection in patients with mild-to-moderate heart failure.
J Cardiovasc Pharmacol. 1996;27 Suppl 2:S25-30.
- 127. Krum H, Bigger JT Jr, Goldsmith RL, Packer M.**
Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure.
J Am Coll Cardiol. 1995 Feb;25(2):289-94.
- 128. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG.**
Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm?
J Am Coll Cardiol. 1997 May;29(6):1206-13.
- 129. Nammas W, Koistinen J, Paana T, Karjalainen PP.**
Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence.
Ann Med. 2017 Aug;49(5):384-395.
- 130. De Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL et al.**
Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy: Results of the 6-Year Open Follow-Up.
Hypertension. 2017 May;69(5):836-843.

131. **Ardell JL, Rajendran PS, Nier HA, KenKnight BH, Armour JA.**
Central-peripheral neural network interactions evoked by vagus nerve stimulation: functional consequences on control of cardiac function.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015 Nov 15;309(10):H1740-52.
132. **Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.**
Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats.
Circulation. 2004;109:120-4.
133. **Sabbah HN, Imai M, Zaretsky A, Rastogi S, Wang M, Jiang A.**
Therapy with vagus nerve electrical stimulation combined with β -blockade improves left ventricular systolic function in dogs with heart failure beyond that seen with β -blockade alone.
Eur J Heart Fail. 2007;6:114.
134. **Zhang Y, Popovic ZB, Bibeovski S et al.**
Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model.
Circ Heart Fail. 2009;2:692-9.
135. **Zannad F, De Ferrari G.M, Tuinenburg A.E et al.**
Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial
Eur Heart J. 2015 Feb 14; 36(7): 425-433.
136. **Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ et al.**
Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial.
J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 12;68(2):149-58.
137. **Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R et al.**
Extended Follow-Up of Patients With Heart Failure Receiving Autonomic Regulation Therapy in the ANTHEM-HF Study.
J Card Fail. 2016 Aug;22(8):639-42.

ضعف نشاط الباراسمبثاوي في القصور القلبي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/07/13

من طرف

السيد طه حنين

المزداد في 04 يوليوز 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

ضعف نشاط الباراسمبثاوي - القصور القلبي - اختبار التنفس العميق

اللجنة

الرئيسة

المشرف

الحكام

السيدة

السيد

السيدة

السيدة

السيدة

السيدة

ل.السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

م. الحطاوي

أستاذ في طب القلب

د. بنزروال

أستاذة مبرزة في طب القلب

ل. بندريس

أستاذة مبرزة في طب القلب

ن. لوهاب

أستاذة مبرزة في طب الأمراض العصبية

م. زحلان

أستاذة مبرزة في الطب الباطني