

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2005

N°140

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Cardiologie et Pathologie Vasculaire

par

Jean-Christophe AMIRAULT

né le 30 Octobre 1975, à Alençon

Présentée et soutenue publiquement le 25 Octobre 2005

**MATURATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME :  
APPORT DE L'ETUDE DE LA VARIABILITE SINUSALE.**

Président : Monsieur le Professeur Hervé LE MAREC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gilles LANDE

# SOMMAIRE

	page
<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<hr/>	
<b>1. Etat de la question</b>	<b>14</b>
<hr/>	
<b>1. Système nerveux autonome</b>	14
1.1. Notions anatomiques	
1.2. Signalisation cellulaire	
1.3. Effets électrophysiologiques	
1.4. Intégration	
1.5. Moyens d'étude	
<b>2. Variabilité sinusale</b>	25
2.1. Mesures	
2.2. Composantes	
2.3. Apports en pratique clinique	
<b>3. Maturation du système nerveux autonome</b>	33
3.1. Données issues des modèles animaux	
3.2. Données disponibles chez l'homme	
<hr/>	
<b>2. Description de l'étude</b>	<b>37</b>
<hr/>	
<b>1. Objectif de l'étude</b>	37
<b>2. Origine et traitement des données</b>	37
2.1. Population	
2.2. Recueil des données	
<b>3. Méthodologie statistique</b>	42
<hr/>	
<b>3. Résultats</b>	<b>43</b>
<hr/>	
<b>1. Description de la population</b>	43
<b>2. Analyse des données</b>	44
2.1. Comparaison filles – garçons	
2.2. Données sur 24 heures	
2.3. Enregistrements courts	
<hr/>	
<b>4. Discussion</b>	<b>54</b>
<hr/>	
<b>1. Population</b>	54
<b>2. Comparaison entre sexes</b>	54
<b>3. Evolution globale sur 24 heures</b>	55
<b>4. Variations nyctémérales</b>	56
<hr/>	
<b>Conclusion</b>	<b>58</b>
<hr/>	
<b>Annexes</b>	<b>59</b>
<hr/>	
<b>Références bibliographiques</b>	<b>62</b>
<hr/>	
<b>Résumé</b>	<b>70</b>
<hr/>	

# TABLEAUX

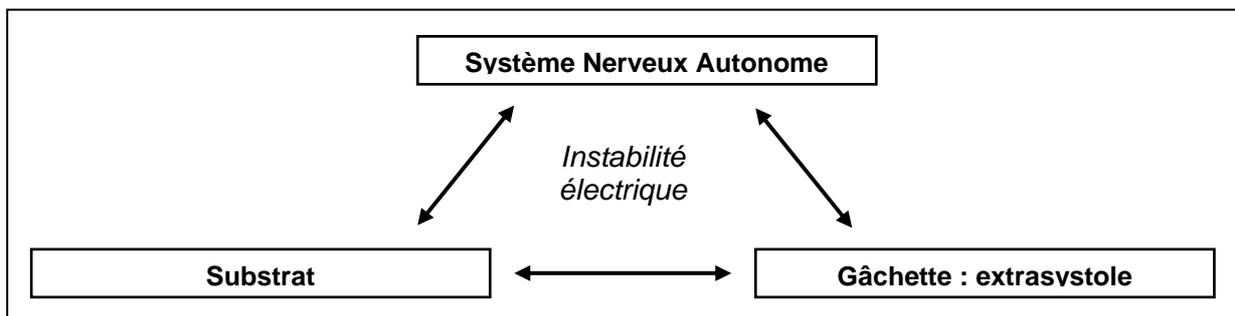
	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b> – Valeurs normales des paramètres d'analyse temporelle sur 24h.	27
<b>Tableau 2</b> – Valeurs normales des paramètres d'analyse spectrale sur enregistrements dorsaux de 5 minutes.	28
<b>Tableau 3</b> – Correspondance approximative des paramètres d'analyses temporelle et spectrale issus d'enregistrements de 24 heures.	29
<b>Tableau 4</b> – Mesures temporelles et fréquentielles chez 80 nourrissons sur 10 minutes.	35
<b>Tableau 5</b> – Mesures temporelles et fréquentielles chez 96 nouveaux-nés sur 24heures.	36
<b>Tableau 6</b> – Seuil de significativité des évènements analysés automatiquement par le logiciel en fonction de l'âge.	40
<b>Tableau 7</b> – Caractéristiques des différents groupes.	43
<b>Tableau 8</b> – Paramètres temporels sur 24h, 2H Jour et 2H Nuit.	61
<b>Tableau 9</b> – Paramètres spectraux sur 24h, 2H Jour et 2H Nuit.	61

# FIGURES

	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b> – Triangle de l'arythmie.	13
<b>Figure 2</b> – Organisation schématique du système nerveux autonome.	14
<b>Figure 3</b> – Représentation schématique des efférences nerveuses autonomes.	15
<b>Figure 4</b> – Visualisation schématique des ganglions graisseux cardiaques.	16
<b>Figure 5</b> – Schématisation de la cascade d'activation cellulaire. à partir des récepteurs $\beta$ .	18
<b>Figure 6</b> – Schématisation de la cascade d'activation cellulaire à partir des récepteurs $\alpha$ .	19
<b>Figure 7</b> – Schématisation de l'activation cellulaire à partir des récepteurs muscariniques.	19
<b>Figure 8</b> – Représentation schématique de l'intégration neuro-végétative cardiaque.	20
<b>Figure 9</b> – Courbes de mesures de la sensibilité du baroréflexe après administration de phényléphrine.	22
<b>Figure 10</b> – Courbe de turbulence dans les suites d'un infarctus du myocarde.	24
<b>Figure 11</b> – Fréquence cardiaque moyenne des 24 heures par groupe d'âge.	44
<b>Figure 12</b> – SDNN (A) et Index SDNN (B) moyens sur 24 heures.	45
<b>Figure 13</b> – PNN50 (A) et RMSSD (B) moyens sur 24 heures.	45
<b>Figure 14</b> – SDANN moyen sur 24 heures.	46
<b>Figure 15</b> – Paramètres fréquentiels moyens sur 24 heures comparés par groupe	47
<b>Figure 16</b> – Fréquences cardiaques et intervalles RR moyens sur 2h de jour et de nuit.	49
<b>Figure 17</b> – SDNN et Index SDNN moyens sur période de jour et de nuit.	50
<b>Figure 18</b> – SDANN moyen sur période de jour (A) et de nuit (B).	50
<b>Figure 19</b> – RMSSD et PNN50 moyens sur période de jour et de nuit.	51
<b>Figure 20</b> – Puissance totale moyenne en période diurne (A) et nocturne (B).	51
<b>Figure 21</b> – Comparaison des valeurs moyennes des composantes de très basse fréquence entre les horaires de jour (A) et de nuit (B).	51
<b>Figure 22</b> – Comparaison des valeurs moyennes des composantes de basse fréquence sur les horaires diurne (A) et nocturne (B).	52
<b>Figure 23</b> – Comparaison des moyennes de composantes de haute fréquence sur les horaires de jour (A) et de nuit (B)	53
<b>Figure 24</b> – Comparaison des ratio BF/HF moyens sur période diurne (A) et nocturne (B).	53
<b>Figure 25</b> – Feuille de recueil des données.	59
<b>Figure 26</b> – Courbe de fréquence cardiaque en fonction de l'âge.	60

# INTRODUCTION

Le système nerveux autonome, l'un des trois sommets du « triangle de l'arythmie de Coumel » (**Figure 1**), joue un rôle essentiel dans la genèse des troubles rythmiques cardiaques, aussi bien à l'étage auriculaire que ventriculaire, que le substrat en soit une anomalie morphologique, comme une séquelle de nécrose myocardique, ou électrophysiologique, comme dans le syndrome du QT long par exemple, et ses modulations peuvent ainsi avoir des répercussions vitales<sup>1</sup>.



**Figure 1-** Triangle de l'arythmie, selon Coumel<sup>1</sup>.

Dans ce contexte, il est nécessaire de disposer d'abord d'éléments de référence « normaux » pour aborder et comprendre les situations pathologiques. Le système nerveux autonome présentant des variations importantes non seulement selon l'état de veille, mais également au cours du vieillissement<sup>2</sup>, son étude nécessite des techniques utilisables dans la durée, bien tolérées, reproductibles et fiables. La mesure de la variabilité du rythme sinusal d'un battement à l'autre à partir d'enregistrements électrocardiographiques de surface de durée plus ou moins longue, remplissant toutes ces conditions de façon non-invasive, a ainsi connu un vif engouement depuis sa description initiale par Hon et Lee en 1963<sup>3</sup> et la mise en évidence dans les années suivantes de ses liens avec les rythmes physiologiques. Sa corrélation au tonus neuro-végétatif bien démontré, elle a largement été utilisée, en recherche comme en pratique clinique dans des domaines aussi variés que l'étude de la dysautonomie diabétique, la prédiction de troubles rythmiques ventriculaires dans les suites d'un infarctus myocardique ou des effets de l'entraînement physique, sur des populations adultes, mais beaucoup moins fréquemment chez l'enfant, où des modifications rapides sont cependant particulièrement susceptibles de se produire. Le but de notre étude est d'appliquer cette technique à une population d'enfants sains, pour essayer de préciser la maturation du système nerveux autonome depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte.

# 1 – ETAT DE LA QUESTION

La fréquence cardiaque est normalement déterminée par la fréquence de dépolarisation des cellules automatiques « pacemaker » cardiaques. De telles cellules automatiques, dotées d'une activité spontanée de dépolarisation ont été identifiées dans le nœud sino-atrial, dans le nœud atrio-ventriculaire, dans le tissu de Purkinje mais aussi à l'origine des veines pulmonaires<sup>4</sup>. En raison de la fréquence de dépolarisation plus élevée du nœud sino-atrial, et de la vitesse de propagation de l'influx par les voies de conduction cardiaques aux autres foyers avant leur dépolarisation spontanée, c'est le nœud sinusal qui détermine normalement la fréquence cardiaque.

En absence d'influence neurohormonale, la fréquence cardiaque intrinsèque se situe entre 100 et 120 battements par minute. Cependant, sur un individu sain, à l'état de base, la fréquence cardiaque est modulée sous l'influence du système nerveux autonome<sup>5</sup>.

## 1. Système Nerveux Autonome

### 1.1. Notions anatomiques

Le Système Nerveux Autonome (SNA) ou système nerveux végétatif comporte deux systèmes distincts : (ortho)sympathique et parasympathique (**Figure 2**).

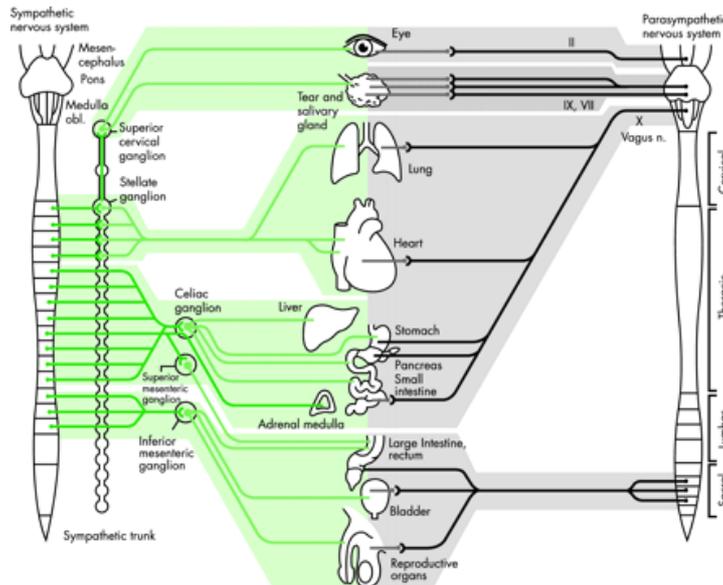
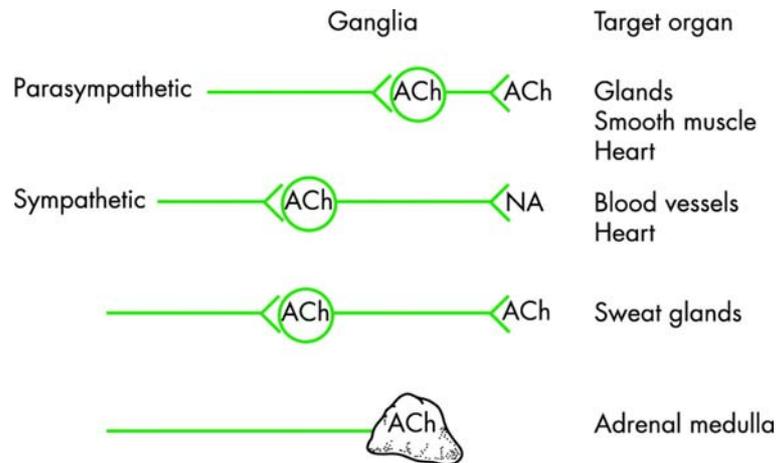


Figure 2- Organisation schématique du système nerveux autonome, d'après Mathias<sup>6</sup>

Il se distingue du Système Nerveux Somatique ou volontaire par une organisation à deux neurones de ses efférences (**Figure 3**).



**Figure 3-** Représentation schématique des efférences nerveuses autonomes, d'après Mathias<sup>6</sup>.

### 1.1.1. Système (ortho)sympathique

Le premier neurone effecteur sympathique, myélinisé, a son corps cellulaire dans le tractus intermedio-latéral de la moelle épinière de D<sub>1</sub> à L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>. Son axone gagne la racine antérieure, puis le rameau communicant blanc et atteint la chaîne des ganglions sympathiques paravertébraux, à droite comme à gauche. La synapse avec le second neurone, peu ou pas myélinisé, s'effectue à distance de l'organe-cible, le plus souvent dans les ganglions paravertébraux, parfois dans des ganglions pré-vertébraux (ganglion coeliaque). Le neurone pré-ganglionnaire est cholinergique, le neurone post-ganglionnaire est adrénérgique, à l'exception des fibres destinées aux glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices des muscles squelettiques, qui sont cholinergiques<sup>7</sup>.

Les fibres à destinée cardiaque sont issues des deux chaînes paravertébrales cervicales et plus particulièrement des ganglions stellaires, droit et gauche. La distribution des fibres issues de ces ganglions est asymétrique, le ganglion stellaire droit se distribuant principalement au nœud sinusal ainsi qu'au cœur droit, tandis que le ganglion stellaire gauche se distribue au nœud auriculo-ventriculaire et au cœur gauche. Les fibres sympathiques se distribuent à la surface épicaudique parallèlement à la vascularisation coronaire et pénètrent avec elle dans l'endocarde<sup>8</sup>.

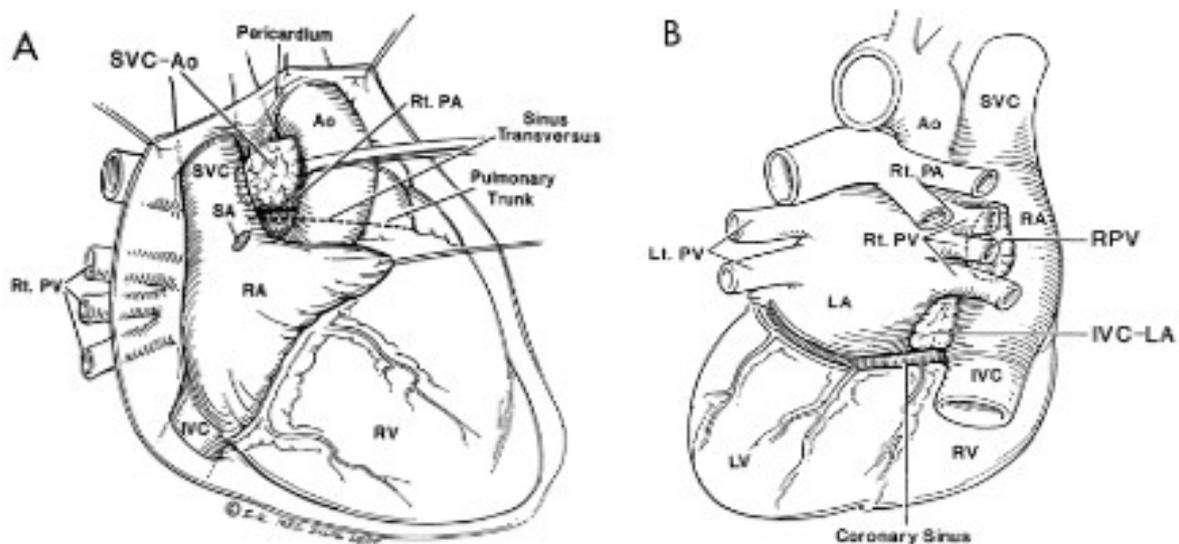
### 1.1.2. Système parasympathique

Le premier neurone effecteur parasympathique a son corps cellulaire situé dans le tronc cérébral pour le contingent crânien, annexé aux 3<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> nerfs crâniens, et dans la

corne latérale de la moelle pour le contingent sacré. La synapse avec le neurone post ganglionnaire se fait à proximité immédiate ou au niveau même du viscère innervé. Les neurones pré- et post-ganglionnaires sont cholinergiques.

Les fibres à destinées cardiaques, annexées au 10<sup>e</sup> nerf crânien, ont été étudiés sur des chiens, où elles font synapse, à proximité immédiate du cœur dans trois amas graisseux (**Figure 4**)<sup>9</sup>:

- un premier situé à la base du cœur, entre la racine de l'aorte et l'origine de l'artère pulmonaire, dont émergent des fibres se projetant à l'oreillette droite puis à la gauche ainsi qu'aux deux autres amas graisseux,
- un second à la jonction de la veine pulmonaire supérieure droite et de l'oreillette gauche dont émergent les fibres se distribuant préférentiellement au nœud sino-auriculaire,
- et un troisième à la partie inférieure de l'oreillette gauche, à proximité de la jonction avec la veine cave inférieure, dont émergent des fibres se distribuant au nœud auriculo-ventriculaire.



**Figure 4** - Visualisation schématique des ganglions graisseux cardiaques sur une vue cardiaque de face (A) et postérieure (B), d'après Mathias<sup>9</sup>. Ao : Aorte ; SVC : Veine Cave Supérieure ; IVC : Veine Cave inférieure ; RA : Oreillette droite ; RV : Ventricule droit ; Rt. PA : artère pulmonaire droite ; SA : localisation du nœud sinusal ; Lt PV et Rt PV : veines pulmonaires gauches et droites. Cœur canin, péricarde récliné.

Chez l'homme, il a été mis en évidence en per-opératoire de chirurgie cardio-pulmonaire un ganglion graisseux à la jonction de la veine pulmonaire inférieure droite, dont l'étude électrophysiologique post-opératoire au moyen d'une électrode épicaudique temporaire confirme l'innervation du nœud auriculo-ventriculaire et de l'oreillette droite, avec des effets muscariniques<sup>10</sup>. La même technique a permis de mettre en évidence une innervation parasympathique du nœud sino-auriculaire et de l'oreillette droite à partir d'un ganglion

graisseux situé à l'abouchement de la veine cave supérieure dans l'oreillette<sup>11</sup>. Un ganglion a également été décrit récemment à la base de l'aorte<sup>12</sup>.

Les fibres parasympathiques traversent ensuite rapidement la surface épocardique et le myocarde et se répartissent le long de la face endocardique. L'innervation parasympathique semble prédominer nettement à l'étage auriculaire par rapport à l'étage ventriculaire<sup>13</sup>, mais des études récentes ont également révélés des ganglions intra-ventriculaires<sup>14</sup>.

Il semble exister ainsi une asymétrie de la distribution des fibres des deux systèmes entre l'épicaarde et l'endocarde mais également entre les oreillettes et les ventricules, ainsi qu'au sein des ventricules avec un gradient s'établissant de la base vers l'apex<sup>15</sup>.

### *1.1.3. Régulation*

Le contrôle des neurones effecteurs est assuré de façon réflexe au niveau segmentaire par les afférences des racines postérieures ou des nerfs crâniens sensitifs, mais aussi au niveau supra-segmentaire à partir de différents récepteurs. Les barorécepteurs artériels, retrouvés notamment dans l'adventice des sinus carotidiens ou de la crosse aortique, sont sensibles aux variations de pression intravasculaire. Ils répondent à l'étirement par augmentation de décharge dans les nerfs afférents, entraînant une augmentation de l'activité vagale efférente et une diminution de l'activité sympathique efférente. Les chémorécepteurs vasculaires stimulent leurs afférences en cas d'hypoxie, d'hypercapnie, d'acidémie, entraînant une action directe sur le rythme et l'amplitude de la respiration, mais aussi sur la fréquence cardiaque. Les récepteurs atriaux présents aux jonctions de l'oreillette droite avec les veines caves et de l'oreillette gauche avec les veines pulmonaires sont sensibles à l'étirement. Ils sont ainsi responsables, via une augmentation de l'activité sympathique efférente, du réflexe de Bainbridge<sup>16</sup> (augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à l'inspiration profonde). Des récepteurs pulmonaires interviennent également en réponse à l'étirement, de même que des récepteurs viscéraux sensibles à la pression veineuse, augmentant le tonus sympathique efférent.

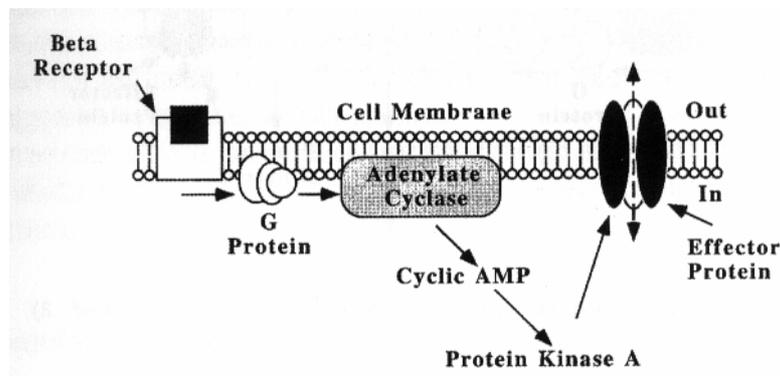
Le système nerveux central est impliqué dans l'intégration et la régulation supérieure du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire, le niveau le plus élevé semblant être occupé par le cortex médian préfrontal et le cortex insulaire, via des connexions hypothalamiques<sup>17</sup>.

## 1.2. Signalisation cellulaire

Les deux systèmes agissent sur les cellules myocardiques par libération de neurotransmetteurs qui vont moduler de façon opposée l'activité des canaux ioniques transmembranaires par l'intermédiaire de l'activation de protéines intra membranaires et cytosoliques.

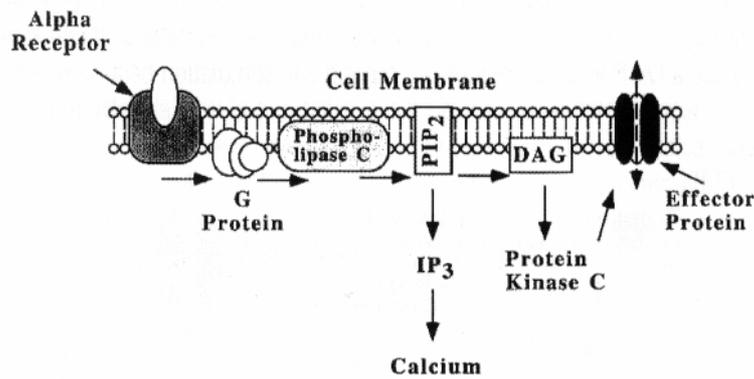
Le neurone sympathique libère de la noradrénaline qui agit sur deux types principaux de récepteurs.

Les récepteurs  $\beta$  (**Figure 5**) activent une protéine G intra membranaire soluble qui active l'adénylcyclase transformant l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique ( $AMP_c$ ) jouant le rôle de second messenger intracellulaire permettant l'activation de la protéine kinase A qui active par phosphorylation plusieurs canaux ioniques transmembranaires entraînant une augmentation des courants entrants ( $I_f^{18}$ ,  $I_{Ca,L}^{19}$ ) mais aussi sortants ( $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ )<sup>20</sup>. Cette cascade d'événements permet à chaque étape l'amplification du signal.



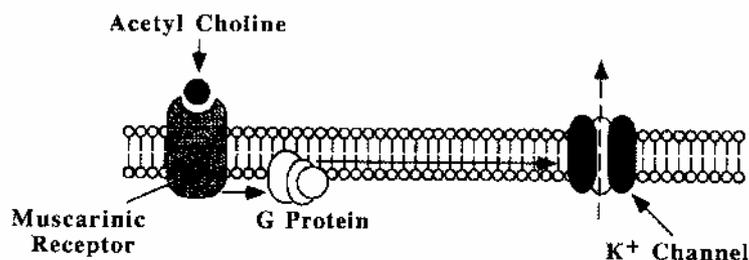
**Figure 5-** Schématisation de la cascade d'activation cellulaire à partir des récepteurs  $\beta$ , d'après Jalife<sup>21</sup>.

Les récepteurs  $\alpha$  (**Figure 6**) activent également une protéine G intra membranaire qui agit sur une phospholipase de type C permettant la libération à partir du phosphatidyl-inositol-biphosphate ( $PIP_2$ ) de deux seconds messagers intracellulaires, le di-acétyl-glycérol (DAG) et l'inositol triphosphate ( $IP_3$ ). L' $IP_3$  induit ensuite la libération de calcium intracellulaire alors que le DAG active une protéine kinase de type C qui phosphoryle le canal protéique effecteur HERG, responsable du courant  $I_{Kr}$ <sup>22, 23</sup>.



**Figure 6-** Schématisation de la cascade d'activation cellulaire à partir des récepteurs  $\alpha$ , d'après Jalife<sup>21</sup>.

La stimulation parasympathique s'effectue selon une voie beaucoup plus simple (**Figure 7**): le neuromédiateur, l'acétylcholine, agit sur un récepteur muscarinique de type 2 qui active une protéine G intra membranaire activant directement le canal potassique correspondant ( $I_{K_{ACh}}$ )<sup>24</sup> et qui inhibe la formation d'AMPc, s'opposant à l'augmentation d' $I_{Ca,L}$ . A plus faible niveau, on note aussi une inhibition d' $I_f$ <sup>18</sup>.



**Figure 7-** Schématisation de l'activation cellulaire à partir des récepteurs muscariniques, d'après Jalife<sup>21</sup>.

## 1.3. Effets électrophysiologiques

### 1.3.1. Stimulation adrénergique

Au niveau du nœud sinusal, on observe une accélération de la fréquence de dépolarisation, par diminution de la durée du potentiel d'action et accélération de la pente de dépolarisation diastolique, par le biais de la stimulation des courants  $I_f$ ,  $I_{K_S}$ ,  $I_{K_r}$ .

Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, la vitesse de propagation est augmentée (augmentation d' $I_{Ca,L}$ <sup>19</sup>).

Au niveau des myocytes atriaux et ventriculaires, la réponse est biphasique, avec augmentation de la durée du potentiel d'action à faibles doses (augmentation d' $I_{Ca,L}$ ) puis diminution de sa durée à doses plus importantes (augmentation d' $I_{K_S}$ ,  $I_{K_r}$ ).

*schéma*

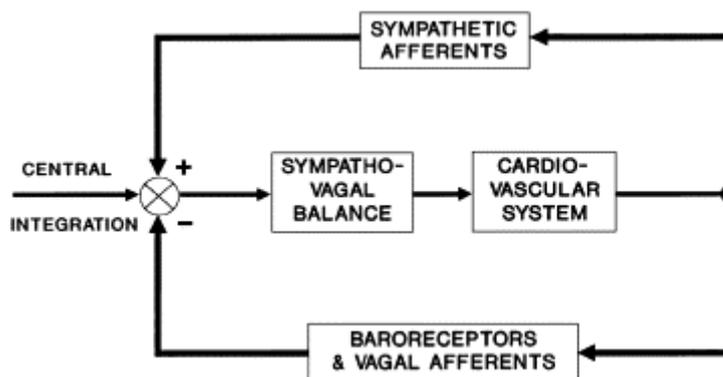
### 1.3.2. Stimulation parasympathique

Elle entraîne une action indirecte par inhibition des effets de la stimulation adrénergique sur le sinus, le nœud auriculo-ventriculaire, les myocytes ventriculaires (inhibition de l'activation d' $I_{Ca,L}$  et d'  $I_f$ ).

Au niveau des myocytes atriaux, où les canaux  $I_{K_{ACh}}$  sont nombreux<sup>25</sup>, on observe un effet direct de stimulation avec raccourcissement des potentiels d'action et des périodes réfractaires.

## 1.4. Intégration

Dans la plupart des situations physiologiques, l'activation de l'un des systèmes est accompagnée d'une inhibition de l'autre, et le résultat observé dépend de la variation de l'équilibre entre les deux influences. Cette balance est également influencée par des commandes provenant du niveau supra-médullaire (**figure 8**)<sup>26</sup>.



**Figure 8**-Représentation schématique de l'intégration neuro végétative cardiaque, d'après Mallian<sup>26</sup>.

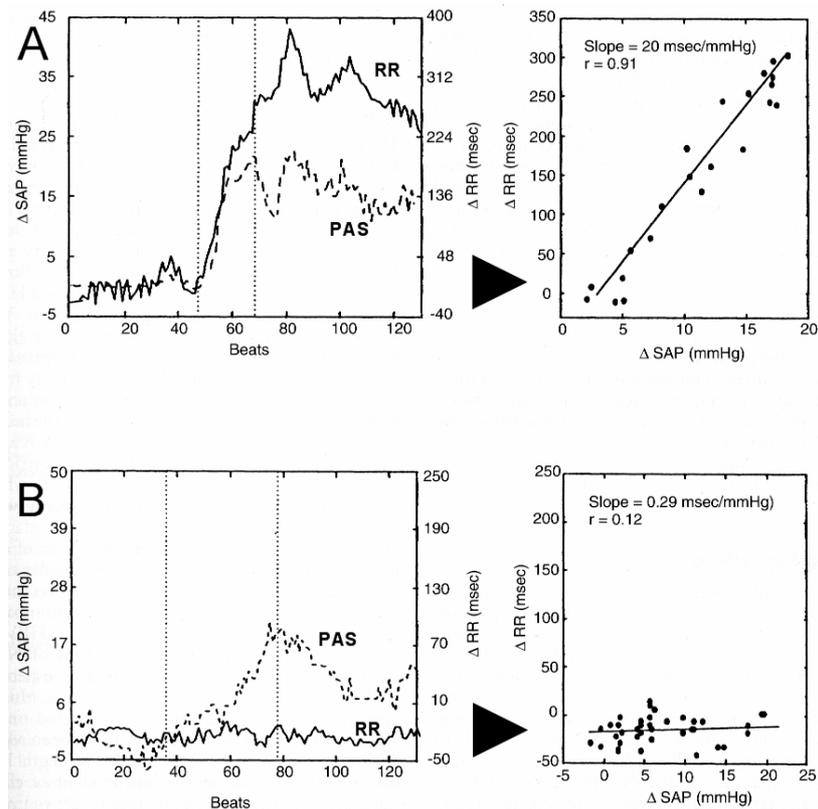
Au repos, les deux systèmes sont actifs, interagissant en permanence, avec un tonus vagal prédominant, et les variations de cycles dépendent essentiellement de la modulation vagale. L'effet des stimulations vagales est bref, le nœud sinusal étant riche en acétylcholinestérase. alors que les effets de la stimulation sympathique sont plus lents à se manifester complètement mais persistent de façon plus prolongée. A l'effort, le tonus sympathique augmente, et le tonus vagal décroît. Au contraire, en récupération de l'effort, le tonus sympathique décroît progressivement mais le tonus vagal augmente rapidement.

## **1.5. Moyens d'étude**

L'étude clinique de l'impact du système nerveux autonome sur le système cardiocirculatoire doit reposer sur des tests reproductibles, simples à appliquer et si possible non invasifs, pour éviter les activations du système nerveux autonome lié au test en lui-même. Ils doivent pouvoir être appliqués à l'état de base et en situation pathologique, mais aussi sensibilisés par différentes manœuvres physiologiques (test d'inclinaison, manœuvre de Valsalva, massage sino-carotidien, test ergométrique, hyperventilation, test de remplissage) ou pharmacologiques (administration d'atropine pour bloquer le système parasympathique, d'isoprénaline pour stimuler les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sympathiques, noradrénaline ou épinéphrine pour stimuler les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques vasculaires). Ils peuvent s'accompagner de dosages biologiques sériques (noradrénaline, activité rénine plasmatique, aldostérone) ou urinaires reflétant l'activation de ces systèmes dans les circonstances étudiées<sup>6</sup>.

### *1.5.1. Baroréflexe*

Le baroréflexe (BRS) évalue la capacité à augmenter de façon réflexe le tonus vagal en réponse à une augmentation brutale de la pression sanguine, provoquée le plus souvent pharmacologiquement (injection de phényléphrine, un agoniste  $\alpha$  vasoconstricteur) ou plus physiologiquement par la manœuvre de Valsalva. Il est exprimé, à partir de l'enregistrement simultané de la courbe de fréquence cardiaque et de pression artérielle, comme la pente de la droite de régression reliant les intervalles R-R aux valeurs de pression artérielle (**Figure 9**)<sup>27</sup>. Après infarctus du myocarde, l'abaissement du BRS constitue un marqueur pronostique supplémentaire pour identifier les sujets à risque de trouble rythmique ventriculaire. Sa valeur pronostique est indépendante d'autres marqueurs rythmiques comme la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le nombre d'extrasystoles ventriculaires sur l'enregistrement Holter ECG des 24 heures et même de la variabilité sinusale. Le cumul de ces différents marqueurs accroît la valeur pronostique globale<sup>28</sup>.



**Figure 9-** Courbes de mesures de la sensibilité du baroréflexe après administration de phényléphrine, d'après Malik<sup>27</sup>. **A :** Sujet sain. **B :** Sujet en insuffisance cardiaque congestive sévère avec altération nette du baroréflexe.

### 1.5.2. Enregistrement électrocardiographique continu ambulatoire

L'enregistrement ECG selon la méthode ambulatoire décrite par Holter répond bien aux critères énoncés ci-dessus. Le développement des techniques de numérisation et de traitement informatique du signal a permis l'émergence de nouveaux paramètres.

#### ■ Variabilité sinusale

Premier paramètre historiquement évoqué, il fera l'objet plus loin dans ce travail d'un chapitre spécifique.

#### ■ Dispersion spatiale du QT

Défini par la différence entre les mesures maximale et minimale, sur la période étudiée, de l'intervalle QT corrigé ( $QT_c$ ) selon la formule de Bazett, il montre une variation circadienne et une corrélation avec les paramètres de variabilité sinusale en analyse spectrale (HF, BF, ratio BF/HF), reflétant également le tonus nerveux autonome<sup>29</sup>. Figueredo le retrouve significativement élevé chez des sujets porteurs de cardiopathie ischémique à fonction

systolique modérément altérée (fraction d'éjection ventriculaire gauche : $FE_{VG}>40\%$ ) avec antécédent de TV, comparés à des sujets sans antécédent de TV et à des sujets sains, en faisant un marqueur potentiel du risque rythmique sur cardiopathie ischémique<sup>30</sup>. Il semble être également plus élevé et perdre sa variabilité circadienne chez des sujets ayant survécu à une mort subite cardiaque par rapport aux sujets sains<sup>31</sup>. Il dépend cependant de la qualité de la détermination de la fin de l'intervalle QT, et les conditions de mesure ne sont pas identiques d'une étude à l'autre (QT ou  $QT_c$ , complexe QRS original ou moyenné). Il pose également un problème important de reproductibilité des mesures qui a actuellement réduit son utilisation.

#### ■ Variabilité du QT

Décrit initialement par Berger<sup>32</sup>, il est basé sur la mesure de l'intervalle QT, idéalement battement à battement, ou à intervalle de temps déterminés. Exprimé en Index de variabilité du QT (QTVI) :

$$QTVI = \log_{10} \left[ \frac{QT_v/QT_m^2}{HR_v/HR_m^2} \right]$$

où  $QT_v$  représente la variance des mesures d'intervalle QT,  $QT_m^2$  la moyenne élevée au carré des mesures d'intervalle QT,  $HR_v$  la variance de la fréquence cardiaque, et  $HR_m^2$  la moyenne élevée au carré de la fréquence cardiaque, sa mesure est reproductible. Appliqué à une population porteuse de cardiomyopathie dilatée hypokinétique (CMD) comparée à une population contrôle, il est significativement plus élevé dans le premier groupe, sans être corrélé à la fraction d'éjection ventriculaire gauche ( $FE_{VG}$ ) ni à la dispersion spatiale du QT mais au statut fonctionnel<sup>33</sup>. Il s'élève également en cas de cardiomyopathie hypertrophique génétique<sup>34</sup>, représentant la labilité accrue de la repolarisation de ces patients sous l'influence du système nerveux autonome. Il pourrait ainsi prédire le risque de survenue d'évènements rythmiques ventriculaires - fibrillation ventriculaire (FV) ou tachycardie ventriculaire (TV) - dans ces populations. Ainsi, dans une analyse de l'étude MADIT II, incluant des sujets atteints d'une cardiomyopathie hypokinétique sévère ( $FE_{VG} <30\%$ ) séquellaire d'un infarctus du myocarde, son élévation est significativement corrélée à un risque accru de TV ou FV<sup>35</sup>.

#### ■ Relation QT/RR

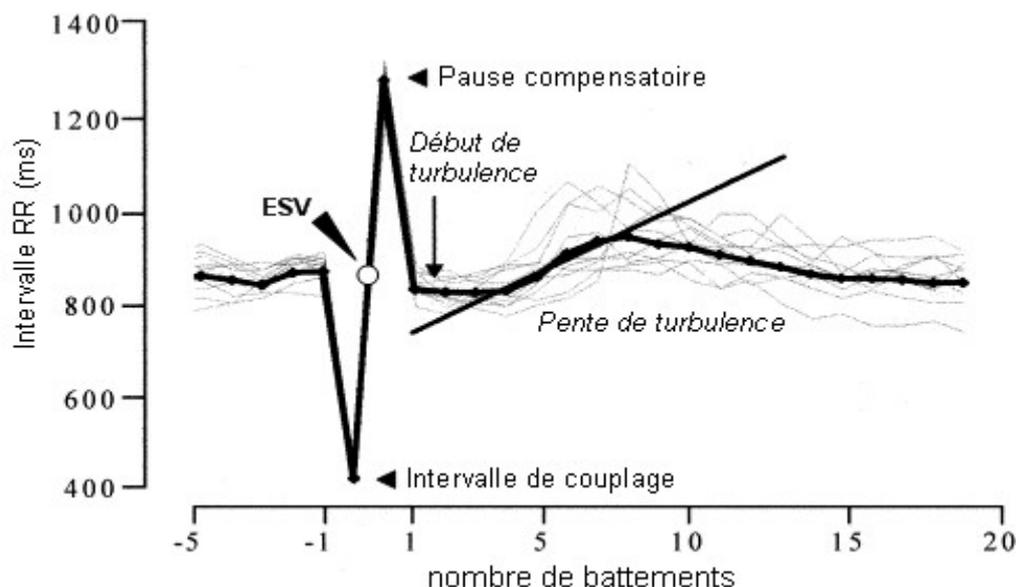
La dépendance du QT à la période cardiaque est modulée par des facteurs extérieurs, tels que le sexe et l'âge. De plus, elle est sensible aux variations circadiennes du tonus nerveux végétatif. Ainsi, la relation QT/RR s'abaisse avec le vieillissement et l'augmentation des

paramètres de variabilité sinusale<sup>36</sup>. Parmi des sujets diabétiques, elle est altérée significativement chez ceux atteints de neuropathie périphérique par rapport aux sujets indemnes d'atteinte nerveuse, témoignant de son lien avec le système nerveux autonome<sup>37</sup>. Pellerin décrit également une variation nyctémérale chez le sujet sain, non retrouvée parmi des sujets insuffisants cardiaques, suggérant l'implication de facteurs neuro-végétatifs à l'étage ventriculaire<sup>38</sup>. Son étude permet de discriminer les sujets atteints de syndrome du QT long de type 1, même lorsque l'électrocardiogramme de surface révèle des valeurs normales<sup>39</sup>. Elle permet aussi de distinguer les sujets porteurs de syndrome du QT long de type 2 et 3, avec des valeurs particulièrement élevées pour les fréquences cardiaques basses<sup>40</sup>.

■ **Turbulence de la Fréquence Cardiaque** (« Heart Rate Turbulence » - HRT)

Ce terme désigne l'étude à partir d'un enregistrement ECG ambulatoire des fluctuations des cycles sinusaux suivant une extrasystole ventriculaire isolée (ESV). Chez un sujet sain, une ESV est suivie d'un bref raccourcissement des cycles sinusaux suivants puis d'un bref allongement avant retour au cycle de base. Cette réponse est quantifiée au moyen de deux indices :

- le début de la turbulence (« turbulence onset »)
- la pente de turbulence (« turbulence slope ») (**Figure 10**).



**Figure 10-** Courbe de turbulence dans les suites d'un infarctus du myocarde, d'après Bauer<sup>41</sup>. Les séquences de RR accompagnant l'ESV (5 battements sinusaux précédents et 20 suivants) sont synchronisées sur celle-ci (lignes fines) et moyennées (ligne épaisse). Le début de la turbulence quantifie le raccourcissement initial de l'intervalle RR, la pente sa prolongation.

La diminution de la pente de turbulence est associée, chez des patients porteurs de séquelles d'infarctus du myocarde, à une augmentation du risque de survenue d'un trouble

rythmique ventriculaire grave (Risque relatif (RR): 2,7), indépendamment de la fréquence cardiaque de base et de la FE<sub>VG</sub>. Sa valeur pronostique est accrue par la combinaison à un début anormal (RR=3,2)<sup>42</sup>. Elle pourrait également avoir une valeur pronostique dans les cardiomyopathies dilatées hypokinétiques non ischémiques, demeurant cependant inférieure à celle des paramètres issus de la variabilité sinusale (SDNN)<sup>43</sup>. Son mécanisme n'est pas connu, mais il pourrait faire intervenir un baroréflexe et semble principalement refléter l'intervention du système parasympathique<sup>41</sup>.

## **2. Variabilité du rythme sinusal**

---

Le rythme sinusal observé est la résultante de l'influence sur le rythme intrinsèque des cellules du nœud sinusal des influences neurovégétatives, hormonales, mais aussi d'autres évènements périodiques comme la respiratoire ou les variations de pressions sanguines. Ses variations peuvent être exprimées en fonction du temps (analyses temporelles) mais aussi en considérant la somme des composants oscillatoires élémentaires (analyse spectrale ou fréquentielle). Ses conditions de mesure, d'emploi et d'interprétation ont fait l'objet d'une conférence de consensus en 1996<sup>44</sup>.

### **2.1. Mesures**

#### *2.1.1. Recueil des données*

L'analyse s'effectue à partir d'un enregistrement électrocardiographique continu de longue durée effectué selon la méthode initialement décrite en 1954 par Norman Jefferis Holter. Après édition de toute la durée de l'enregistrement, chaque complexe QRS est identifié et réparti entre normal, prématuré ventriculaire ou supraventriculaire, artefact, et chaque intervalle R-R entre QRS sinusaux « normaux » (dénommés intervalles N-N) est mesuré et répertorié. Plusieurs types d'analyse sont ensuite réalisables. La qualité des résultats obtenus dépend directement de la qualité de l'enregistrement (ratio signal-bruit), de la précision de l'identification des complexes QRS et de leur répartition.

## 2.1.2. Analyse temporelle

L'analyse temporelle peut s'effectuer à partir d'analyses statistiques et géométriques.

### ■ Méthodes statistiques<sup>45</sup>.

Paramètres dérivés de la mesure directe de l'intervalle NN :

- ◆ **fréquence cardiaque moyenne**
- ◆ **intervalle moyen NN** : moyenne des durées entre deux complexes QRS normaux, exprimée en millisecondes (ms).
- ◆ **déviatoin standard des intervalles NN : SDNN** : écart-type des durées entre deux complexes QRS normaux, exprimé en millisecondes soit la racine carrée de la variance. La variance étant mathématiquement égale à la puissance totale obtenue par analyse spectrale, le SDNN représente l'ensemble des composants cycliques intervenant dans la variabilité sur la période étudiée. Sa valeur augmente avec la durée de la période étudiée. Il n'est donc possible en pratique de comparer que des valeurs issues d'enregistrements de même durée.
- ◆ **SDNN index** : moyenne des écarts-types des intervalles NN sur toutes les périodes de 5 minutes analysées sur l'enregistrement de 24 heures, exprimé en millisecondes. Il représente ainsi les variations de rythme dues à des événements de périodicité inférieure à 5 minutes.
- ◆ **SDANN** : écart-type de la moyenne des intervalles NN sur chaque période de 5 minutes analysées sur un enregistrement de 24 heures, exprimé en millisecondes, qui estime les variations dues à des cycles supérieurs à 5 minutes.

Paramètres dérivés des différences entre les intervalles NN successifs, correspondant à une analyse par triplet et représentant des changements très rapides du rythme cardiaque.

- ◆ **RMSSD** : racine carrée de la moyenne des carrés des différences entre les NN successifs.
- ◆ **NN50** : nombre d'intervalles dont la différence entre les NN successifs est supérieure à 50ms.
- ◆ **pNN50** : NN50 ramené au nombre total de NN

Ces trois derniers paramètres sont hautement corrélés entre eux, mais le RMSSD a des propriétés statistiques supérieures.

▪ **Méthodes géométriques**

L'objectif de ces méthodes est de s'affranchir partiellement des difficultés d'analyse de tracés de longue durée de qualité analytique médiocre. Les intervalles NN successifs sont convertis en représentation géométrique, et une formule simple permet d'évaluer la variabilité à partir des propriétés géométriques de la figure obtenue. Deux paramètres sont utilisés :

- ◆ **index triangulaire** : intégrale de la distribution en densité (représentant le nombre total de NN) divisée par le maximum de la distribution de densité.
- ◆ Interpolation triangulaire de l'histogramme des intervalles NN (**TINN**) : largeur de la base de la distribution, assimilée à un triangle, réalisant une approximation de la distribution en intervalle NN.

Ces mesures expriment la VRS globale sur 24h et sont plus sensibles aux composants de basse que de haute fréquence<sup>46</sup>. Elles nécessitent un nombre suffisant de NN pour permettre la construction d'une figure géométrique analysable, et donc des tracés d'une certaine durée, au moins supérieure à 20 minutes et idéalement de 24 heures. Elles sont inappropriées pour mettre en évidence des variations à court terme.

▪ **Valeurs normales chez l'adulte sain**: *Tableau 1*

Variable	Unité	Valeurs normales (Moyenne ± DS)
SDNN	ms	141 ± 39
SDANN	ms	127 ± 35
RMSSD	ms	27 ± 12
Index triangulaire		37 ± 15

**Tableau 1** – Valeurs normales des paramètres d'analyse temporelle sur 24h<sup>44</sup>.

### 2.1.3. Analyse spectrale

L'analyse spectrale repose le plus souvent sur l'utilisation d'une transformée rapide de Fourier. On sépare différentes composantes spectrales en fonction de la durée de l'enregistrement étudié.

▪ **Enregistrements courts**

Sur des enregistrements allant de 2 à 5 minutes, on distingue:

- ◆ la **puissance totale**, ou variance des intervalles NN sur le segment étudié,
- ◆ les très basses fréquences (**TBF**) dont la gamme de fréquence est inférieure à 0,04 Hz, dont la correspondance physiologique est mal déterminée.
- ◆ les basses fréquences (**BF**), entre 0,04 et 0,15 Hz.
- ◆ Les hautes fréquences (**HF**) entre 0,15 et 0,4 Hz.

Les valeurs sont exprimées le plus souvent en valeur absolue de la puissance (ms<sup>2</sup>), mais peuvent être également exprimées en unités normalisées (u.n.) par la puissance totale réduite des composantes de très basse fréquence.

▪ **Valeurs normales chez l'adulte sain: Tableau 2.**

Variable	Unité	Valeurs normales (Moyenne ± DS)
Puissance totale	ms <sup>2</sup>	3466 ± 1018
BF	ms <sup>2</sup>	1170 ± 416
HF	ms <sup>2</sup>	975 ± 203
BF	u.n.	54 ± 4
HF	u.n.	29 ± 3
Ratio BF/HF		1,5 ± 2

**Tableau 2** – Valeurs normales des paramètres d'analyse spectrale sur enregistrements dorsaux de 5 minutes<sup>44</sup>. u.n. : unités normalisées.

▪ **Enregistrements longs.**

L'analyse spectrale peut également être menée sur des enregistrements de 24 heures, où l'on distingue alors également des composantes d'ultra-basse fréquence (**UBF**), inférieure à 0,003 Hz.

L'interprétation de l'analyse spectrale des enregistrements longs n'est valide que si le facteur à l'origine des modulations enregistrées reste stable sur toute la période de l'enregistrement, ce qui n'est pas vrai sur 24 heures pour les mécanismes physiologiques impliqués dans les modulations de basses et hautes fréquences<sup>47</sup>.

### 2.1.4. Corrélations

Bien que, sur des enregistrements courts, l'interprétation des paramètres des analyses spectrales soit mieux établie que celle des paramètres des analyses temporelles sur la même durée, sur des enregistrements de 24 heures, il existe de fortes corrélations entre les paramètres issus des analyses temporelle et spectrale (**tableau 3**)<sup>48</sup>.

ANALYSE TEMPORELLE	ANALYSE SPECTRALE
SDNN	
Index triangulaire	Puissance totale
TINN	
SDANN	Composantes d'ultra-basse fréquence
SDNN index	Moyenne des puissances totales de 5 minutes
RMSD	
NN50	Composantes de haute fréquence
PNN50	

**Tableau 3** - Correspondance approximative des paramètres d'analyses temporelle et spectrale issus d'enregistrements de 24 heures<sup>48</sup>.

### 2.1.5. Reproductibilité des mesures

Les mesures à long terme de la variabilité sinusale issues d'enregistrements de 24 heures apparaissent stables et reproductibles (variations inférieures à 5%), chez des sujets sains<sup>49</sup>, mais aussi dans certaines situations pathologiques comme le post-infarctus<sup>50</sup>, sur des périodes allant d'une semaine à un mois.

### 2.1.6. Qualité des analyses

Elle dépend de la qualité de chacune des étapes :

- acquisition des données
- décryptage informatisé
- identification des artefacts
- édition de la séquence des intervalles RR
- élimination des intervalles RR non sinusaux
- interpolation et échantillonnage pour les mesures spectrales.

L'identification précise de tous les complexes QRS et la réalisation des mesures d'intervalle à partir d'un même point (maximum ou barycentre) pour chaque complexe est essentiel à la qualité des données. Ainsi, un filtre passe-haut trop bas peut amener à la sous reconnaissance des QRS et introduire des erreurs dans les mesures des intervalles RR. Un taux d'échantillonnage trop faible peut également introduire des erreurs dans les mesures spectrales, augmentant avec la fréquence, et affectant ainsi surtout les composants de haute fréquence<sup>51</sup>.

## **2.2. Composantes de la variabilité sinusale**

Les variations au repos des intervalles RR reflètent la finesse des mécanismes de contrôle. La stimulation vagale afférente induit une activation réflexe de fibres vagues efférentes et une inhibition des fibres sympathiques efférentes. Les effets opposés du réflexe contraire existent par l'intermédiaire de l'activation des fibres sympathiques afférentes. Les influences vagues et sympathiques envoyées au nœud sinusal peuvent être modulées par des oscillateurs centraux (centres respiratoires et vasomoteurs) et périphériques (mouvements respiratoires, variations tensionnelles)<sup>52</sup>, se traduisant par des oscillations des cycles cardiaques sur des courtes ou longues périodes. Ainsi la variabilité sinusale reflète le fonctionnement des oscillateurs centraux, des activités vagues et sympathiques, de facteurs humoraux et du nœud sinusal en lui même et l'analyse de ces variations peut apporter des indications sur ces différents composants.

Les observations expérimentales et cliniques de stimulation vagale, blocage des récepteurs muscariniques, et vagotomie ont montré que l'activité vagale contribuait de façon majeure à la composante de haute fréquence (HF).

L'interprétation de la composante de basse fréquence est moins bien établie. Exprimée en unités normalisées, elle pourrait refléter la modulation sympathique<sup>53</sup>, alors qu'en unités

standard, elle refléterait à la fois les influences sympathique et para sympathique<sup>54</sup>. Par extension, le ratio BF/HF est soumis aux mêmes cautions d'interprétation.

Sur des enregistrements longue durée, les composantes de basse- et haute-fréquences ne représentent que 5% approximativement de la puissance totale. Les composantes d'ultra-basse fréquence et de très basse fréquence, qui représentent 95% de la puissance totale n'ont pas de corrélation physiologique actuellement connue.

## **2.3. Apport en pratique clinique**

Les domaines pathologiques où la mise en évidence d'un déséquilibre de la balance sympathovagale peut avoir un intérêt pratique sont extrêmement étendus.

### *2.3.1. Cardiopathies ischémiques.*

Dans l'infarctus du myocarde, un profil spectral altéré est observé dès les premières heures, en faveur d'une hyperactivité sympathique, surtout en cas d'infarctus du myocarde antérieur. Il n'est pas retrouvé d'argument en faveur d'une hyperactivité vagale dans les infarctus du myocarde inférieur<sup>55</sup>. Cette baisse globale des paramètres spectraux prédominant sur les basses fréquences, non stimulables par un test d'inclinaison et associé à une baisse du ration BF/HF est retrouvée deux à quatre semaines après l'infarctus, bien corrélée à l'altération de la FE<sub>VG</sub>, témoignant d'une persistance de l'hyperactivité sympathique et marqueur de mauvais pronostique<sup>56</sup>. Mesurée dès le deuxième jour de l'infarctus du myocarde, la baisse du ration BF/LF est associée à un taux accru de mortalité à un mois<sup>57</sup>.

La valeur péjorative d'une baisse des paramètres temporels (SDNN) ou spectraux (BF) sur des enregistrements de 24 heures est également retrouvée dans de nombreuses études, avec une valeur pronostique indépendante des paramètres démographiques, et de paramètres classiques comme la classe fonctionnelle évaluée selon la classification de la New-York Heart Association (NYHA), la FE<sub>VG</sub>, ou encore le nombre d'extrasystoles ventriculaires<sup>58</sup>. Il est retrouvé la même valeur prédictive de mortalité globale que celle fournie par l'altération de la FE<sub>VG</sub>, mais une meilleure valeur prédictive de mortalité subite rythmique<sup>59</sup>.

### *2.3.2. Cardiomyopathies Hypertrophiques*

Chez l'adulte, l'altération des paramètres temporels de variabilité sinusale est corrélée avec le degré d'obstruction sous-aortique<sup>60</sup>, l'altération des paramètres temporels et spectraux est également corrélée à la classe fonctionnelle et à la survenue de salves non soutenues de tachycardie ventriculaire sur l'enregistrement Holter, mais n'a pas de valeur prédictive de survenue d'évènement rythmique grave supplémentaire aux marqueurs classiques<sup>61</sup>.

### *2.3.3. Insuffisance cardiaque*

Dans l'insuffisance cardiaque non-compensée, des altérations des paramètres de variabilité sinusale comparables à ceux observés dans les suites d'infarctus du myocarde ont été observées, témoignant d'une baisse du tonus parasympathique associée à une augmentation du tonus sympathique et une altération du baroréflexe. L'altération des paramètres de variabilité sinusale en domaine temporel et spectral sont bien corrélés avec l'aggravation du stade fonctionnel estimé par la classification NYHA, la FE<sub>VG</sub>, et le pic maximal de consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub> max) à l'épreuve ergométrique<sup>62</sup>. Cette altération est associée à un pronostic péjoratif avec une mortalité accrue à 37% à 1 an dans la population de patients ayant simultanément un pic de VO<sub>2</sub> max inférieur à 14ml/kg/min et un SDNN sur 24 heures inférieur à 100ms<sup>63</sup>.

### *2.3.4. Canalopathies cardiaques.*

Dans le syndrome de Brugada, il a récemment été mis en évidence dans une étude cas-témoin comportant 85 patients que la baisse du SDANN sur la période nocturne, où les évènements rythmiques surviennent fréquemment, est associée à un risque accru de survenue d'évènement rythmique, avec une valeur pronostique comparable à celle de l'inductibilité d'une fibrillation ventriculaire à la stimulation ventriculaire programmée, ou de la présence spontanée d'un aspect de type I sur l'électrocardiogramme de surface au repos<sup>64</sup>.

Dans le syndrome du QT long (types 1 à 3), bien que des facteurs adrénérgiques soient impliqués dans la survenue des arythmies, il n'a pas été mis en évidence à l'état de base d'altération des paramètres de variabilité sinusale, qui ne permettent pas non plus de discriminer les différentes formes d'allongement du QT<sup>65</sup>.

### 2.3.5. Neuropathie diabétique

La survenue de manifestations cliniques de neuropathie périphérique constitue un tournant dans l'évolution de la pathologie diabétique avec un taux de mortalité atteignant alors 50% à 5 ans, rendant nécessaire son dépistage à des stades infracliniques. L'altération de la variabilité sinusale, révélée sur des analyses sur court comme sur long terme est plus sensible que les tests cliniques usuels pour le dépistage d'une neuropathie débutante. De plus, l'altération des paramètres temporels sur des mesures sur courte période est bien corrélée à l'importance de l'atteinte nerveuse. Enfin, de nombreuses études retrouvent un taux élevé d'ischémie myocardique silencieuse (>20%) en cas de neuropathie infraclinique révélée par l'altération des paramètres de variabilité sinusale, incitant à proposer un dépistage systématique à ces patients<sup>66, 67</sup>.

## 3. Maturation du Système Nerveux Autonome

---

### 3.1. Données issues des modèles animaux

Les données émanant de la littérature reposent sur des études morphologiques histochimiques et sur des études fonctionnelles.

#### 3.1.1. Etudes morphologiques

L'utilisation de coloration immuno histo chimique de la tyrosine hydroxylase, marqueur des nerfs sympathiques, et de l'acétylcholinestérase, marqueur des nerfs parasympathiques, sur des coupes de cœur de fœtus canins à différents termes, de chiots et de chiens adultes révèle la présence d'une innervation sympathique dans le sinus, le nœud auriculo-ventriculaire, les oreillettes et l'épicarde à partir de la moitié de la gestation, s'accroissant progressivement pour atteindre son niveau définitif environ deux mois après la naissance, stable ensuite jusqu'à l'âge adulte<sup>68</sup>. L'innervation parasympathique est également présente dès la moitié de la gestation, avec une maturation complète à la naissance<sup>69</sup>.

### 3.1.2. Etudes fonctionnelles

Les effets sur la fréquence cardiaque de la stimulation vagale et de la stimulation stellaire sont moins marqués chez les chiots nouveaux-nés que chez les chiens adultes, mais avec une différence moins nette en faveur de la stimulation vagale<sup>70</sup>. Cette différence s'estompe progressivement dans les premières semaines de vie pour obtenir des réponses comparables à celles des adultes vers 8 semaines<sup>69</sup>.

La perfusion d'agoniste  $\beta$ -adrénergique (isoprotérénol) montre également une efficacité moindre chez le chiot nouveau-né, avec atteinte d'une réponse identique à celle des chiens adultes vers 2 mois<sup>71</sup>.

Ainsi, les modèles animaux révèlent une immaturité du système nerveux végétatif à la naissance, prédominant sur le système sympathique, avec une maturation rapide dans les semaines suivant la naissance.

## **3.2. Données disponibles chez l'homme**

### 3.2.1. Etudes morphologiques

Sur une série autopsique, utilisant également des techniques immuno histochimiques de coloration pour marquer la tyrosine hydroxylase et la dopamine  $\beta$ -hydroxylase pour identifier le tissu sympathique et une technique histochimique pour révéler l'activité acétylcholinestérasique du tissu parasympathique, avec évaluation semi quantitative, Chow retrouve une augmentation progressive de la naissance à l'âge adulte, avec persistance d'une très faible innervation parasympathique ventriculaire<sup>72</sup>.

### 3.2.2. Etudes fonctionnelles

Ces études reposent essentiellement sur le baroréflexe et la variabilité sinusale.

- **A la naissance**

Baroréflexe : La comparaison du baroréflexe spontané évalué de façon non invasive chez des nouveaux-nés à terme et prématurés révèle une baisse significative de la sensibilité du baroréflexe chez les nouveaux-nés prématurés, témoignant d'un tonus vagal plus faible que chez les nouveaux-nés à terme, probablement à cause d'une immaturité parasympathique<sup>73</sup>.

Variabilité sinusale : Des valeurs normales (**tableau 4**) et une augmentation de tous les paramètres de VRS avec l'âge sont rapportées par Longin à partir d'enregistrements de 10 minutes en période post-prandiale matinale sur une population de 80 nouveaux-nés de moins de 5 jours<sup>74</sup>. Il n'apparaît pas de variations en fonction du sexe, du poids de naissance, de l'âge gestationnel. Le pic respiratoire observé en haute fréquence chez l'adulte n'est pas identifié chez ces nourrissons.

<b>Variable</b>	<b>Moyenne</b>	<b>D.S.</b>
FC ( <i>bpm</i> )	122,18	11,43
NN moyen ( <i>ms</i> )	495,36	46,67
SDNN ( <i>ms</i> )	49,68	22,93
RMSSD ( <i>ms</i> )	20,49	14,71
PNN50 (%)	4,64	8,00
BF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	87,76	59,22
HF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	10,86	17,72
Puissance Totale ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	130,63	87,77

**Tableau 4** –Mesures temporelles et fréquentielles chez 80 nourrissons sur 10 minutes

d'après Longin<sup>74</sup>. *bpm* : battement/minute

Mehta établit également des valeurs normales chez 96 enfants de moins de 72 heures, mais à partir d'enregistrements de 24heures (tableau 5). Il retrouve une bonne corrélation entre les paramètres corrélés au tonus vagal (HF, rMSSD et pNN50), et ne retrouve pas non plus de corrélation entre les paramètres de VRS et la surface corporelle, le poids de naissance, ni l'âge gestationnel<sup>75</sup>.

Variable	Moyenne	D.S.
FC ( <i>bpm</i> )	130,28	8,22
NN moyen ( <i>ms</i> )	456,78	30,77
HF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	59,45	42,89
BF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	139,22	79,57
BF/HF	2,69	0,93
TBF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	272,08	201,12
ULF ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	654,63	570,36
Puissance Totale ( <i>ms<sup>2</sup></i> )	1125	760
Index triangulaire	14,05	4,12
SDNN ( <i>ms</i> )	47,00	12,17
SDANN ( <i>ms</i> )	34,73	9,08
SDNN index ( <i>ms</i> )	30,54	9,37
RMSSD ( <i>ms</i> )	21,58	6,57

**Tableau 5** – Mesures temporelles et fréquentielles chez 96 nouveaux-nés sur 24heures  
d'après Mehta<sup>75</sup>. *bpm* : battement/minute

#### ▪ Evolution avec l'âge

Baroréflexe : A partir de 137 sujets de 7 à 22 ans, Lenard observe une augmentation progressive de la sensibilité du baro-réflexe, témoignant d'une maturation du système autonome vagal<sup>73</sup>.

Variabilité sinusale : Sur des enregistrements de 24 heures sur 45 enfants sains âgés de 3 semaines à 16 ans, Heragu rapporte une augmentation rapide du SDNN et des autres paramètres temporels sur les deux premières années puis plus progressive jusqu'à l'adolescence pour atteindre les valeurs adultes. Parmi les mesures fréquentielles, effectuées sur des segments de 5 minutes à la fréquence cardiaque minimale, la composante de haute fréquence augmente sur les premières années puis décroît alors que la composante de basse fréquence suit une évolution opposée, le ratio BF/LF décroissant les cinq premières années avant d'augmenter ensuite jusqu'à l'adolescence<sup>76</sup>.

Cette évolution est retrouvée par Silvetti à partir de mesures temporelles sur des enregistrements de 24 heures effectués sur 103 enfants sains de 1 à 20 ans, constatant de plus une différence significative entre les garçons et les filles dès les premières années et jusqu'à l'adolescence<sup>77</sup>.

## **2 – DESCRIPTION DE L'ETUDE**

### **1. Objectif de l'étude**

---

Les données disponibles concernant les valeurs normales de la variabilité sinusale et ses variations dans des situations pathologiques sont nombreuses chez l'adulte mais les études concernant les nouveaux-nés et enfants, sont beaucoup plus rares et disparates et concernent surtout des enfants atteints de pathologie congénitale ou ne concernent que des nouveaux-nés, sans données d'évolution ou au contraire des enfants d'âge supérieur à 3 mois. Pourtant, son lien avec la balance sympathovagale et le caractère non invasif de la technique en font un outil de choix pour l'étude du système nerveux autonome dès la naissance et l'étude de sa maturation tout au cours de la croissance.

L'objectif de notre travail est d'étudier les paramètres de variabilité sinusale sur des enregistrements Holter de longue durée chez des enfants sains des deux sexes depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte pour décrire leur évolution en fonction du sexe et de l'âge, et en déduire des éléments de maturation du contrôle du système neurovégétatif chez l'enfant.

### **2. Origine et traitement des données**

---

#### **2.1. Population**

De novembre 1996 à décembre 1997, des enfants sains, des deux sexes, âgés de 24 heures de vie à 14 ans, ainsi que dix adultes sains, âgé de 18 à 35 ans ont été recrutés par M. Emmanuel Drouin et le Docteur Gilles Lande, dans le cadre d'un protocole promu par l'unité INSERM 533 dirigée par les Professeurs Denis Escande et Hervé Le Marec. Ce protocole était intégré au projet « Ontogenèse et physiologie périnatale du système nerveux végétatif cardiaque », sous la responsabilité du Professeur Alain Mouzard, et a reçu l'approbation (n°95/6-L) du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB n°2) de Nantes. Un consentement éclairé a été recueilli par écrit auprès des parents de chaque enfant inclus.

Les individus sont répartis en 7 groupes :

- Groupe 1 : de 1 à 3 jours (J1-J3)
- Groupe 2 : de 6 à 14 jours (J6-J14)
- Groupe 3 : de 1 à 3 mois (M1-M3)
- Groupe 4 : de 6 à 12 mois (M6-M12)
- Groupe 5 : de 3 à 6 ans (A3-A6)
- Groupe 6 : de 8 à 12 ans (A8-A12)
- Groupe 7 : de 18 à 35 ans (A18-A35).

- Les groupes 1 et 2 ont été recrutés à la maternité de l'Hôtel-Dieu du Centre Hospitalo-universitaire de Nantes. Les enfants prématurés, ayant présenté des signes de souffrance fœtale aiguë, ayant un score d'Apgar <8 à la naissance, présentant des signes de détresse cardio-respiratoire ou d'infection materno-fœtale ou nécessitant des traitements particuliers sont exclus, de même que les nouveaux-nés dont la mère a pris des traitements dans la dernière semaine de grossesse.
- Les groupes 3 et 4 ont été recrutés parmi les enfants présents à la crèche du centre hospitalo-universitaire de Nantes. Certains enfants du groupe 3 étaient adressés à l'hôpital en consultation mais avaient un examen clinique normal et étaient indemnes de pathologies chroniques. Les enfants recevant des traitements antibiotiques ou fébriles pendant la durée de l'enregistrement ont été exclus.
- Les groupes 5 et 6 ont été recrutés parmi les enfants de membres du personnel médical et paramédical du centre hospitalo-universitaire (C.H.U.) de Nantes ainsi que des membres de l'unité Inserm 533.
- Le septième groupe, constitué d'adultes sains, a été recruté parmi les membres du personnel médical du C.H.U. de Nantes et les membres de l'unité Inserm 533. Tous les sujets inclus sont sains, sans antécédent pathologique significatif, notamment cardio-vasculaire ou neurologique, indemnes de pathologie chronique et ne fument pas.

Chaque groupe se compose de filles et de garçons en proportion équivalente. Tous les enfants inclus dans l'étude ont un examen clinique cardio-vasculaire et neurologique normal et sont apyrétiques lors de l'enregistrement. Ils ne prennent pas de traitement.

## 2.2. Recueil des données

### 2.2.1. Enregistrements

Les enregistrements continus ont été effectués sur période de 24 heures à l'aide d'appareils enregistreurs (Sherpa 3, Reynolds Medical Limited) à l'aide de trois paires d'électrodes bipolaires thoraciques, placées de façon orthogonale. Le signal est enregistré analogiquement sur trois pistes sur cassettes magnétiques vierges. L'heure du début d'enregistrement est systématiquement précisée. Les enregistrements des groupes 1 et 2 ont été effectués exclusivement en milieu hospitalier (maternité), ceux des autres groupes, en ambulatoire. Les coordonnées du sujet, sa date de naissance, la date de l'enregistrement et l'horaire de début de l'enregistrement sont consignés sur la cassette afin de permettre son identification ultérieure.

Une fiche de renseignement est également systématiquement remplie par les parents, précisant :

- nom et prénom du sujet
- date de naissance
- traitement éventuellement en cours
- date de l'enregistrement
- horaires de début et de fin de l'enregistrement

Il est recommandé aux parents de préciser sur cette feuille les évènements survenant pendant l'enregistrement et notamment les problèmes techniques éventuellement rencontrés, ainsi que les heures de survenue, pour permettre l'interprétation ultérieure.

### 2.2.2. Analyses

- **Conversion numérique des enregistrements** : Les signaux enregistrés sur les cassettes magnétiques ont été convertis numériquement à l'aide d'un convertisseur fourni par la société ELA Medical, permettant la synchronisation de la numérisation sur la vitesse de défilement de la bande. La qualité du signal

obtenu après conversion numérique et traitement informatique a été vérifiée par comparaison de trois cassettes analysées successivement sur l'appareil analyseur Reynolds et après traitement numérique par l'appareil ELA MEDICAL.

- Validation des tracés :** Les tracés numérisés ont tous été analysés par le même opérateur à l'aide du logiciel SYNESCOPE MULTI-DAY MULTI-CHANNEL® version 3.0.(ELA Medical) permettant le recueil et l'analyse des paramètres de variabilité sinusale. Après amplification du signal, chaque tracé est analysé automatiquement par le logiciel sur deux pistes sélectionnées par l'opérateur selon leur qualité. Après élimination des artéfacts, le logiciel édite une séquence des complexes QRS identifiés, et répartis par familles entre QRS normaux, ventriculaires et supra-ventriculaires. Cette répartition a été systématiquement contrôlée et corrigée manuellement. Les événements identifiés automatiquement par le logiciel selon des critères propres à l'âge de la population étudiée (**tableau 6**) ont également été systématiquement revus manuellement et corrigés. Les séquences parasitées ont été manuellement exclues. Les fréquences cardiaques moyennes horaires, ainsi que les fréquence cardiaques maximale, minimale et moyenne sur les 24 heures ont été calculées.

	Protocole < 8 ans	Protocole > 10ans
Pause	> 1000 ms	> 2500 ms
Bradycardie	< 100/min	< 45/min
Tachycardie	> 200/min	> 150/min
ES supraventriculaire	RR < 75% RR précédent	

**Tableau 6** – Seuil de significativité des événements analysés automatiquement par le logiciel en fonction de l'âge.

- Mesure de la variabilité sinusale :** Elle est effectuée automatiquement par l'algorithme spécifique du logiciel, à partir de la séquence des intervalles RR des complexes QRS sinusaux éditée après validation des tracés. Par convention, l'algorithme exclut de cette séquence les complexes QRS sinusaux suivant les extrasystoles auriculaires et ventriculaires, ceux suivant les pauses de plus de 2,5 secondes chez l'adulte et de 1 seconde chez l'enfant.
- Périodes d'étude :** L'analyse de la variabilité sinusale a été effectuée sur l'ensemble de la durée exploitable de l'enregistrement, ainsi que sur deux périodes de deux heures, déterminées à partir du tracé sur 24 heures de la

fréquence cardiaque moyenne. La première (appelée « NUIT ») correspond aux deux heures nocturnes où la fréquence cardiaque moyenne est la plus basse et représente a priori une période de sommeil continu, sans réveil identifiable. La seconde (appelée « JOUR ») correspond à deux heures encadrant un pic de fréquence cardiaque élevée par rapport à la moyenne des 24 heures et représente a priori une période d'éveil avec activité modérée. Ces deux périodes ont été choisies afin d'obtenir autant que possible des mesures sur des périodes où les activités des sujets sont stables et comparables d'un groupe d'âge à l'autre, en prenant en compte dans les deux premiers groupes un horaire de biberon pour s'assurer de l'éveil, mais en excluant dans les autres groupes la période post-prandiale immédiate. Les tracés de ces deux périodes ont été édités automatiquement puis vérifiés par défilement et corrigés manuellement.

### 2.2.3. Paramètres recueillis.

Les paramètres suivants ont été recueillis sur 24 heures, ainsi que pour chacune des deux périodes de deux heures « JOUR » et « NUIT » sélectionnées:

- Paramètres généraux :
  - Durée d'enregistrement analysable
  - Fréquence cardiaque moyenne
  - RR moyen.
- Paramètres d'analyse temporelle :
  - SDNN
  - RMSSD
  - PNN50
  - Index SDNN sur 5 minutes
  - SDANN sur 5 minutes
- Paramètres d'analyse spectrale, obtenus par transformée rapide de Fourier :
  - Puissance totale (toutes fréquences < 0,4 Hz)
  - Puissance en très basse fréquence (fréquences < 0,04 Hz)
  - Puissance en basse fréquence (fréquences de 0,04 à 0,15 Hz)
  - Puissance en haute fréquence (fréquences de 0,15 à 0,4 Hz)
  - Ratio Basse Fréquence/Haute fréquence (BF/HF)

Leurs valeurs sont exprimées en unités conventionnelles<sup>44</sup>.

### 3. Méthodologie statistique

---

Les analyses statistiques ont été menées à l'aide du logiciel Sigma Stat® version 2.03 (SPSS Inc.).

Les données sont présentées de façon descriptive sous forme de moyennes  $\pm$  erreur standard (SEM) hormis les durées d'enregistrement présentées sous forme de moyennes  $\pm$  déviation standard (DS).

A l'intérieur de chaque groupe, les données ont été comparées entre sexe par un test  $t$  de Student, avec un seuil de significativité  $p$  fixé à 0,05.

Les moyennes des différents groupes ont été comparées par test de Fisher-Snedecor (ANOVA) pour les moyennes issues de données de distribution normale et de variance identique, et de façon non paramétrique par test de Kruskal-Wallis lorsque ces deux conditions n'étaient pas satisfaites.

Lorsque les moyennes de plusieurs groupes diffèrent significativement ( $p < 0,05$ ), elles ont été comparées deux à deux par un test  $t$  de Student.

## 3 - RESULTATS

### 1. Description de la population

Après exclusion des enregistrements non exploitables, 70 sujets ont été inclus dans l'étude, soit dix dans chaque groupe, avec une proportion égale de garçons (5) et de filles (5) dans chaque groupe, sauf le groupe 5. Les caractéristiques générales de chaque groupe sont résumées dans le **tableau 7**. Tous les enregistrements ont une durée d'analyse supérieure à 20 heures, hormis deux enregistrements (Groupe 5). La durée moyenne d'enregistrement analysé est de 22h32 ± 3h32. Il n'y a pas de différence significative entre les durées moyennes d'enregistrement des différents groupes.

Groupe		Effectif	Age médian [min-max]	Durée d'enregistrement
<b>J1-J3</b>	Filles	n=5	1 jour [1-3]	23H03 ± 0H37
	Garçons	n=5	1 jour [1-3]	22H05 ± 1H18
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>1 jour [1-3]</b>	<b>22H34 ± 1H05</b>
<b>J6-J14</b>	Filles	n=5	6 jours [6-9]	21H37 ± 1H36
	Garçons	n=5	7 jours [6-14]	20H53 ± 1H40
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>7 jours [6-14]</b>	<b>21H37 ± 1H36</b>
<b>M1-M3</b>	Filles	n=5	1 mois [1-3]	22H48 ± 0H45
	Garçons	n=5	1 mois [1-3]	22H04 ± 0H41
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>1 mois [1-3]</b>	<b>22H56 ± 0H41</b>
<b>M6-M12</b>	Filles	n=5	7 mois [6-12]	19H55 ± 7H43
	Garçons	n=5	8 mois [6-12]	20H27 ± 4H15
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>8 mois [6-12]</b>	<b>20H11 ± 5H53</b>
<b>A3-A6</b>	Filles	n=6	4 ans [3-6]	23H11 ± 1H05
	Garçons	n=4	4 ans [3-6]	23H10 ± 0H53
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>4 ans [3-6]</b>	<b>23H11 ± 0H58</b>
<b>A8-A12</b>	Filles	n=5	10 ans [8-12]	22H45 ± 0H50
	Garçons	n=5	10 ans [8-12]	23H15 ± 0H54
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>10 ans [8-12]</b>	<b>23H00 ± 0H52</b>
<b>A18-A35</b>	Filles	n=5	23 ans [18-30]	23H17 ± 0H33
	Garçons	n=5	25 ans [18-32]	22H57 ± 1H08
	<b>Total</b>	<b>n=10</b>	<b>24 ans [18-32]</b>	<b>22H07 ± 0H51</b>

**Tableau 7-** Caractéristiques des différents groupes.

## 2. Analyse des données

---

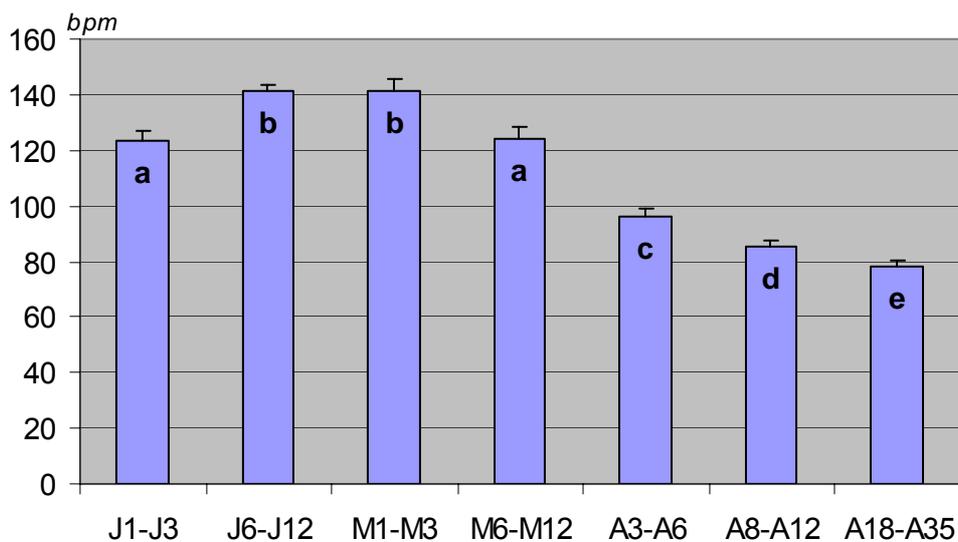
### 2.1. Comparaisons entre Filles et Garçons

Dans aucun groupe d'âge, et sur aucun paramètre, même après la puberté, il n'est apparu de différence significative entre les deux sexes. Les données ont donc été traitées ultérieurement par groupe d'âge mixte.

### 2.2. Données sur 24 heures

#### 2.2.1. Paramètres Généraux

Aucun enregistrement ne révèle d'hyperexcitabilité ventriculaire (ESV < 20/jour, isolées) ni supraventriculaire (Pas d'épisodes de tachycardie supra-ventriculaire, extrasystoles auriculaires isolées < 500/24h). La fréquence cardiaque moyenne sur 24 heures augmente entre la naissance et la première semaine puis se stabilise jusqu'au troisième mois et décroît ensuite régulièrement jusqu'à l'âge adulte (**Figure 11**). La moyenne des intervalles RR sur 24 heures suit naturellement l'évolution inverse.



**Figure 11**-Fréquence cardiaque moyenne des 24 heures par groupe d'âge. a, b, c, d, e indiquent des groupes différant significativement entre eux ( $p < 0,05$ ).

### 2.2.2. Paramètres temporels

- Sur 24 heures, le SDNN et l'index SDNN ne diffèrent pas significativement entre les quatre premiers groupes d'âge, ni entre les trois derniers, mais une augmentation significative apparaît entre la première et la troisième année (**Figures 12 A et B**). Il existe cependant une tendance à l'augmentation progressive dès le premier mois.

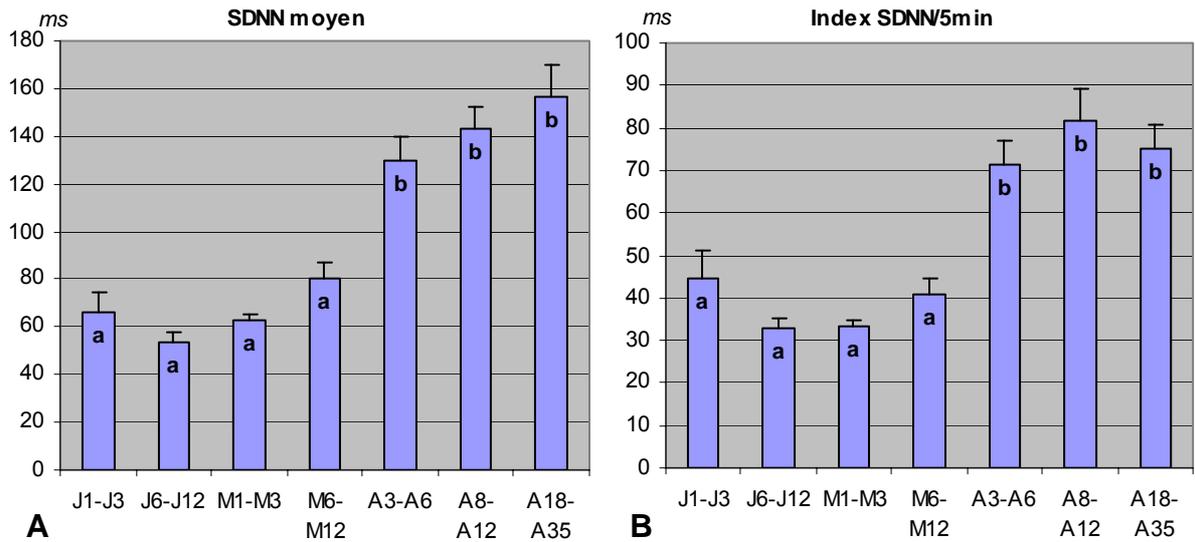


Figure 12- SDNN (A) et Index SDNN (B) moyens sur 24 heures. Même légende que figure 11.

- L'analyse de variance ne révèle pas de différence du PNN50 ni du RMSSD pour les trois premiers groupes d'âge, mais une augmentation significative qui se stabilise dans l'enfance pour décroître ensuite jusqu'à l'âge adulte (**Figures 13 A et B**).

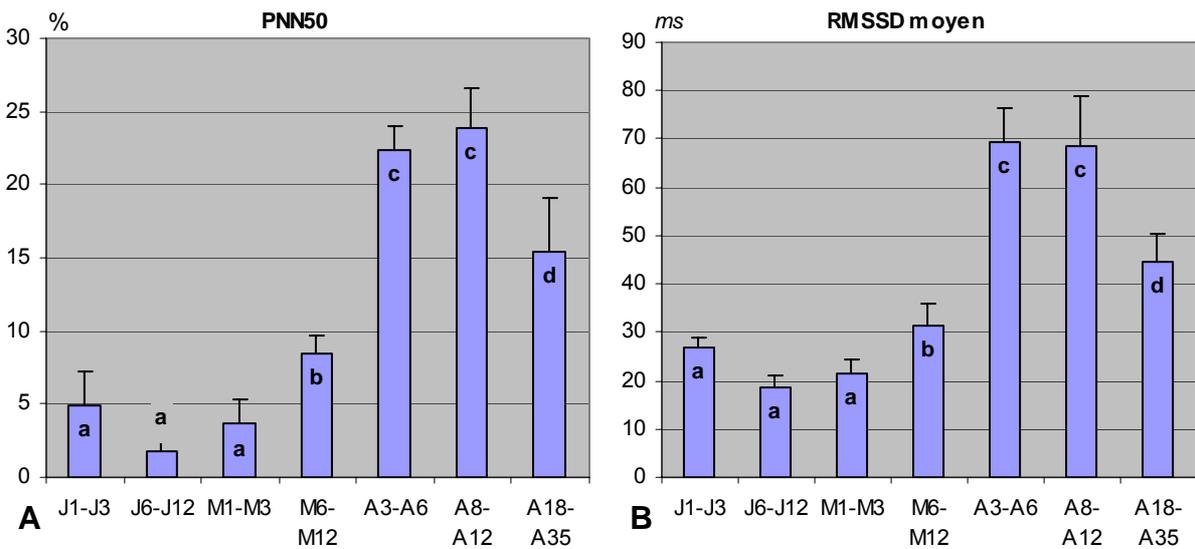
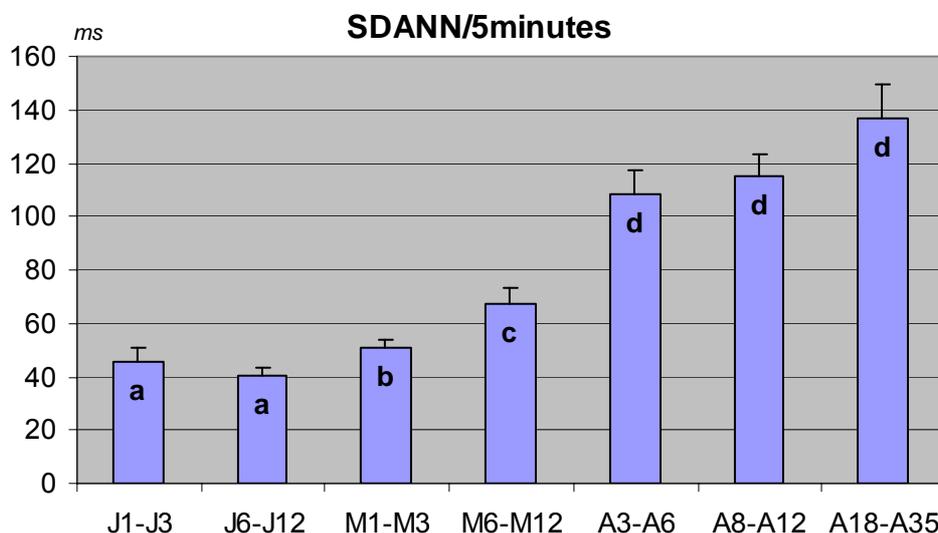


Figure 13- PNN50 (A) et RMSSD (B) moyens sur 24 heures. Même légende que figure 11.

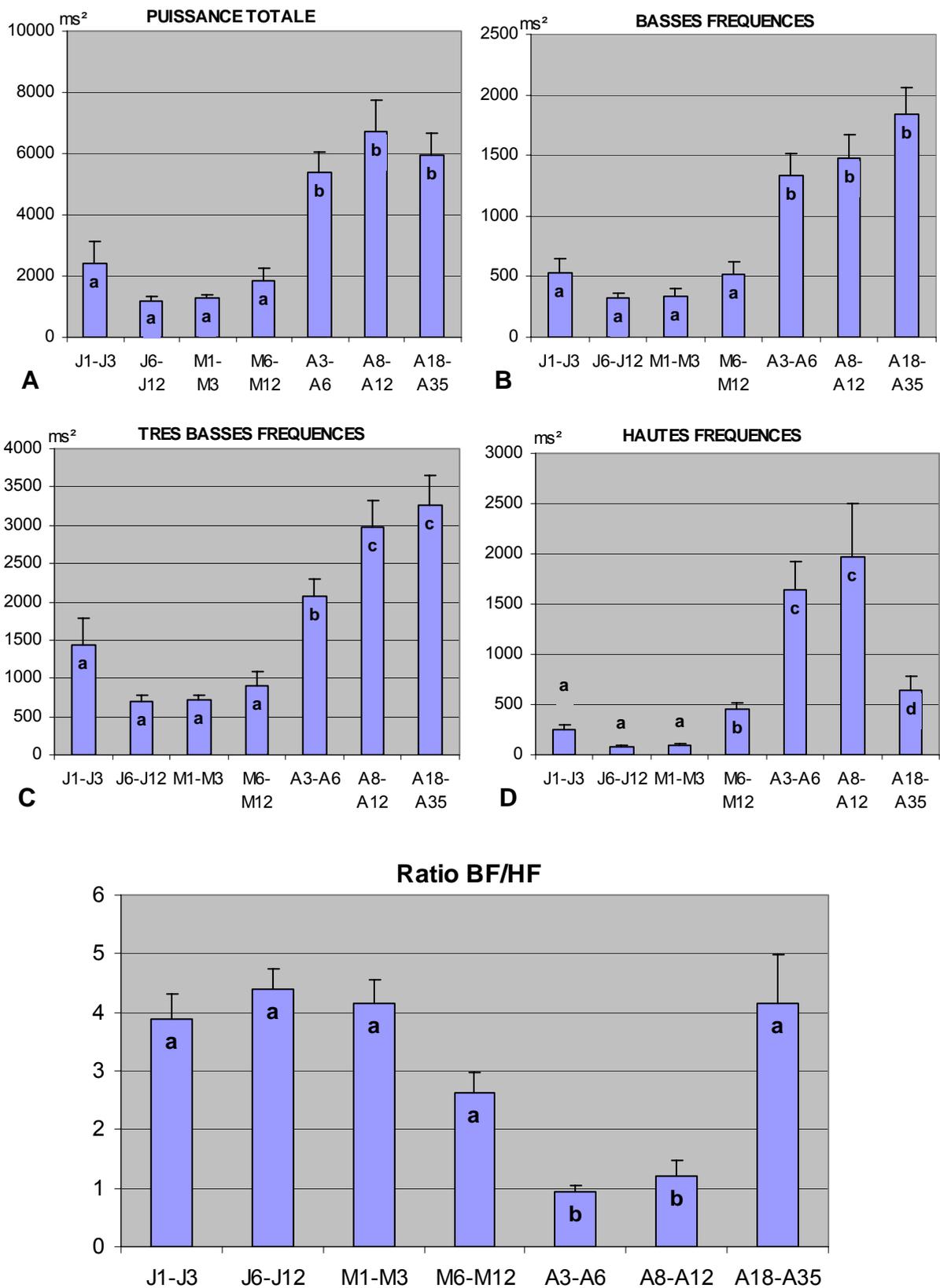
- Le SDANN révèle une évolution légèrement différente avec une période de stabilité plus brève sur les deux premières semaines après la naissance puis une tendance à l'augmentation jusqu'à l'âge adulte (**Figure 14**).



**Figure 14-** SDANN moyen sur 24 heures. Même légende que figure 11.

### 2.2.3. Paramètres fréquentiels

- En analyse de variance, la puissance totale n'augmente significativement qu'entre les groupes 4 et 5, c'est-à-dire entre 1 et 3 ans (**Figure 15 A**), comme le SDNN et l'index SDNN en analyse temporelle.
- Les composantes de basse fréquence ont une évolution parallèle à la puissance totale (**Figure 15 B**), alors que les composantes de très basses fréquences augmentent encore significativement entre les groupes 5 et 6 (**Figure 15 C**).
- Les composantes de hautes fréquences augmentent également significativement dans la petite enfance, mais se distinguent par une nette diminution à l'âge adulte (**Figure 15 D**).
- Le ratio BF/HF en résultant décrit ainsi une évolution en deux temps avec diminution dans la petite enfance puis augmentation à l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. (**Figure 15 E**).



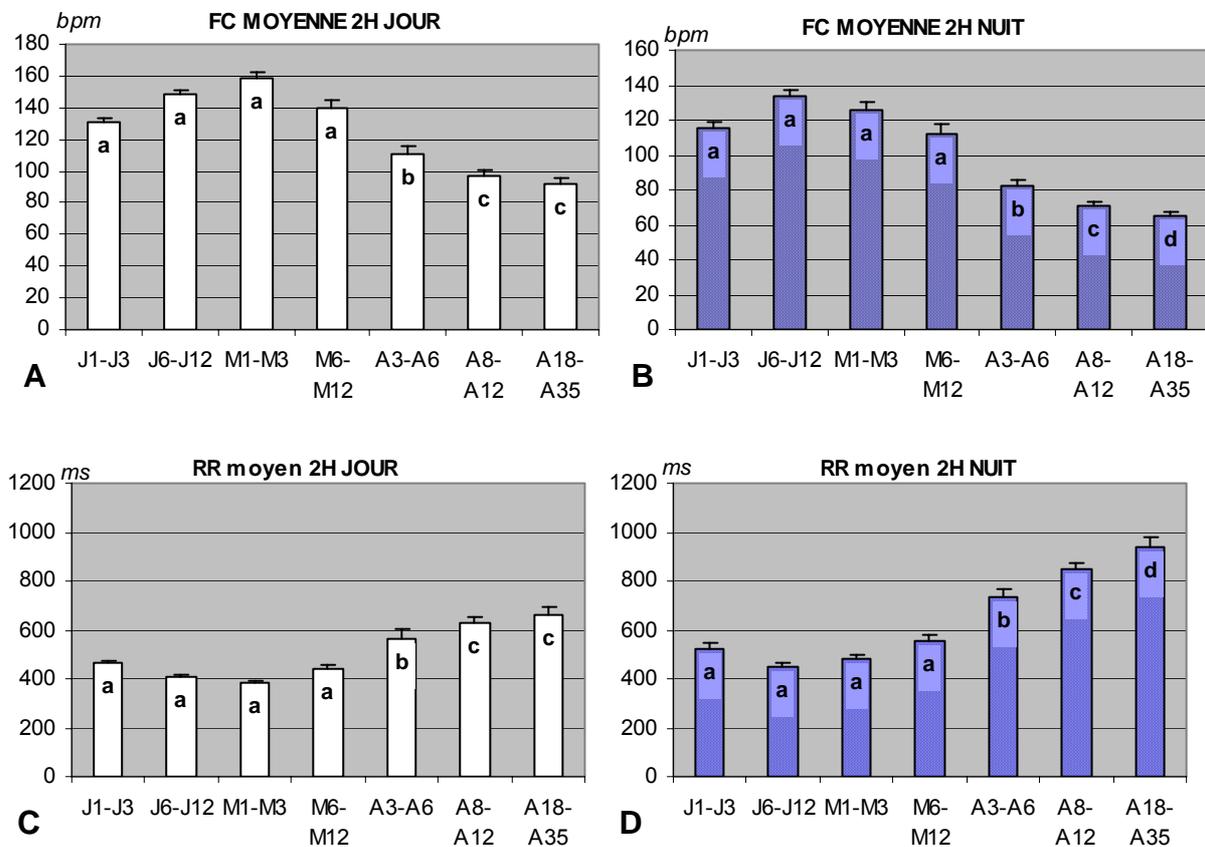
**Figure 15- Paramètres fréquentiels moyens sur 24 heures comparés par groupe. A:** Puissance totale; **B, C, D :** respectivement composantes de basse, très basse et haute fréquences; **E:** ratio BF/HF. *Même légende que figure 11.*

Entre les deux premières semaines, on n'observe aucune modification significative des paramètres de variabilité sinusale, mais une tendance à la diminution de tous les paramètres moyens sur 24 heures, hormis le ratio BF/HF qui a tendance à augmenter. Globalement, tous les paramètres de variabilité sinusale sur 24 heures semblent ensuite augmenter au cours de l'enfance, après une période de stabilité plus ou moins brève, l'augmentation devenant significative plus précocement (avant 6 mois) pour les paramètres associés au tonus vagal et le SDANN que pour les autres paramètres, dont l'augmentation semble se manifester essentiellement entre 1 et 3 ans. Au contraire le ratio BF/HF diminue à partir de la première année pour augmenter significativement à l'adolescence. Enfin, les paramètres associés au tonus vagal diminuent significativement à l'âge adulte.

## 2.3. Enregistrements courts diurnes et nocturnes

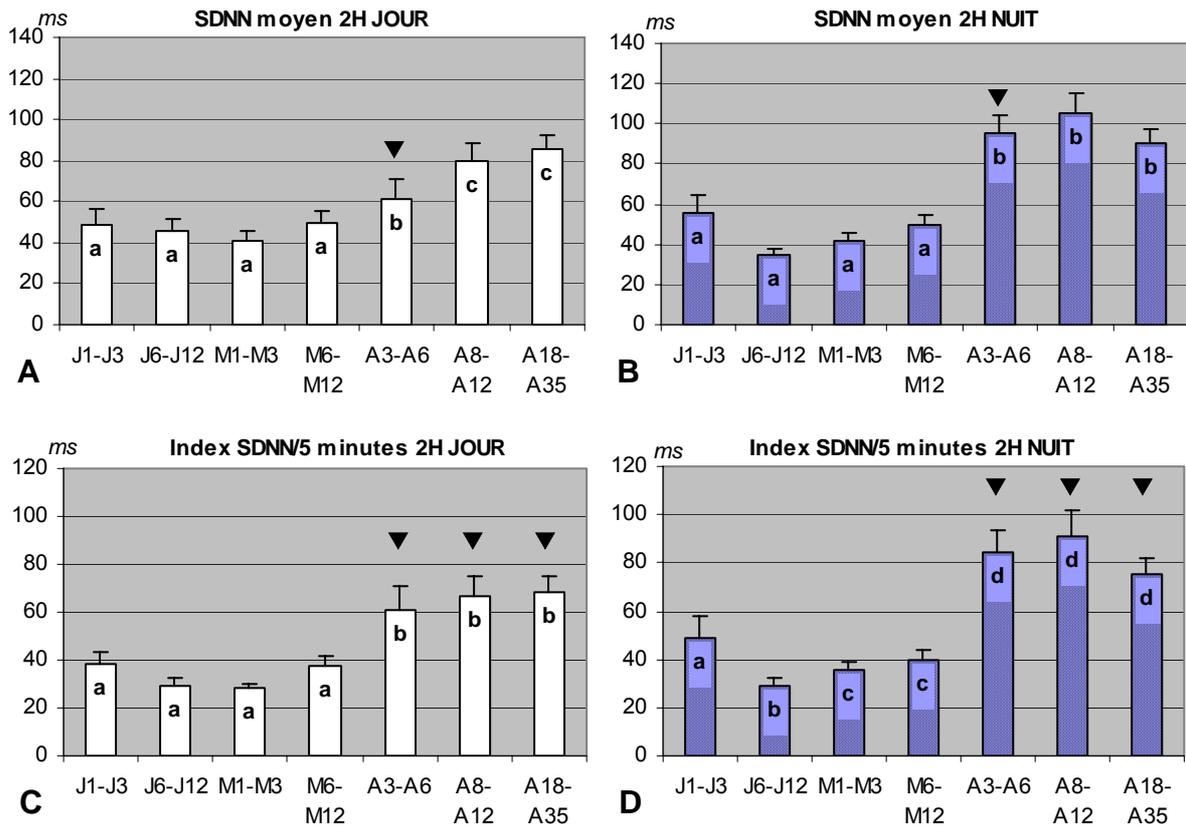
### 2.3.1. Paramètres temporels

- La fréquence cardiaque est significativement plus basse en période de nuit qu'en période de jour dans tous les groupes d'âge. L'évolution globale est parallèle à celle de la fréquence cardiaque moyenne avec des valeurs comparables à celles des adultes observées dès le groupe 8-12 ans dans la journée dans les conditions de mesure mais demeurant plus élevées en période nocturne (**Figure 16**).



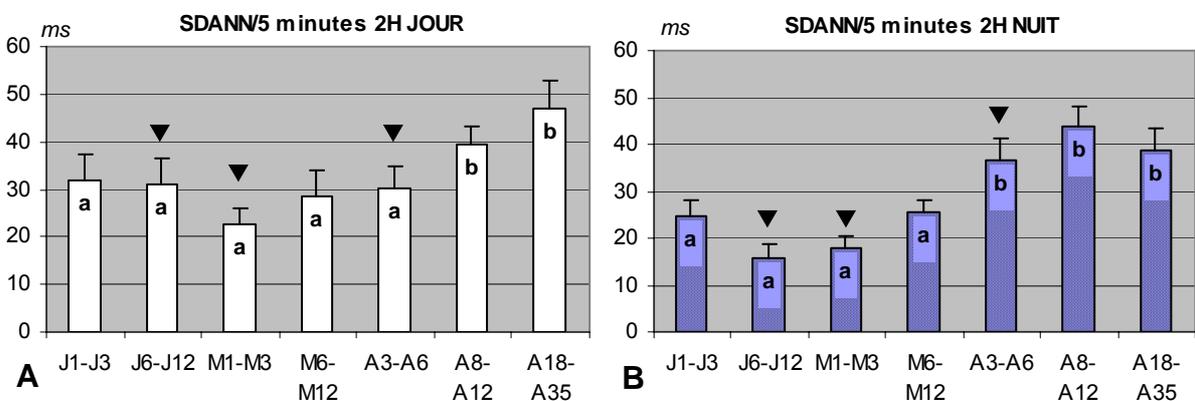
**Figure 16-** Fréquences cardiaques et intervalles RR moyens sur 2h de jour (**A** et **C** respectivement) et de nuit (**B** et **D** respectivement). *Même légende que figure 11.*

- Sur l'horaire diurne, le SDNN démontre une tendance à l'augmentation progressive avec l'âge, significative seulement au-delà de 18 mois; en période nocturne, l'évolution est similaire avec une augmentation significativement plus marquée entre 3 et 6 ans. L'index SDNN a lui aussi une prépondérance nocturne significative après trois ans (**Figure 17**).



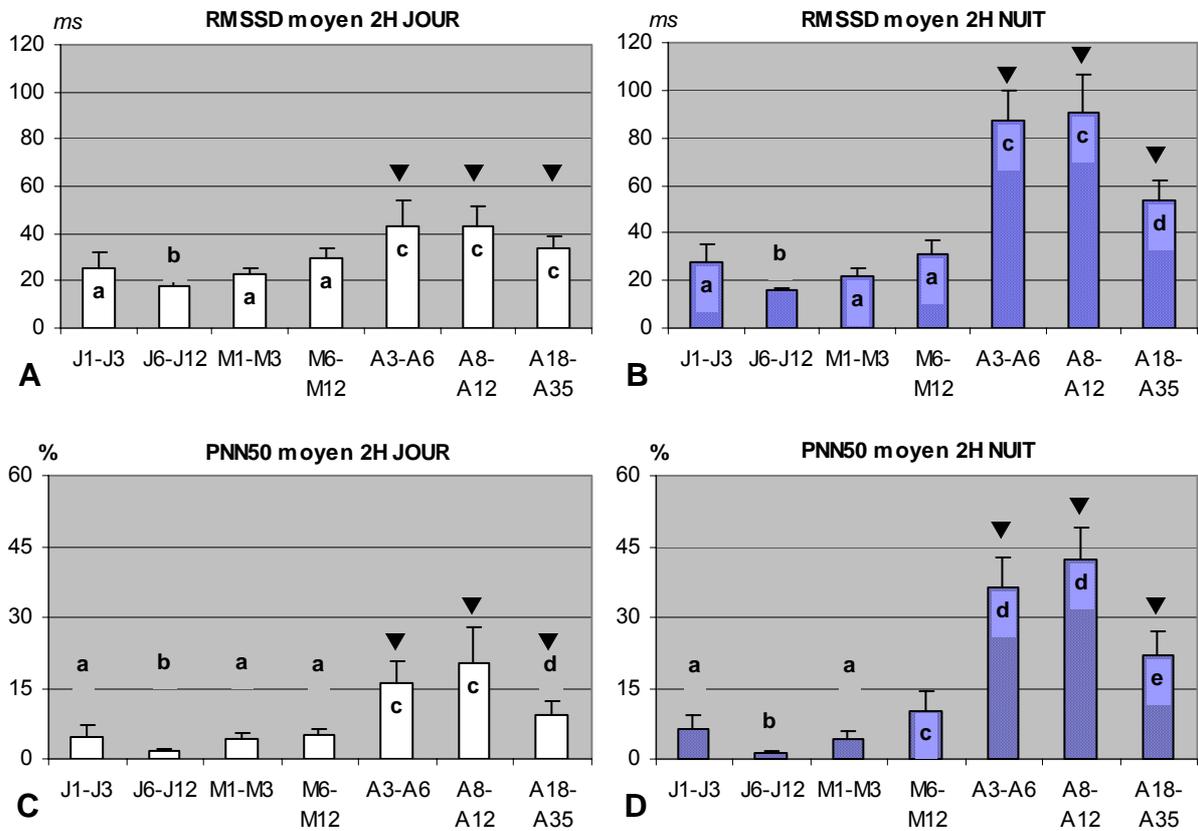
**Figure 17-** SDNN et Index SDNN moyens sur période de jour (A et C respectivement) et de nuit (B et D respectivement). Même légende que figure 11. ▼ indique les groupes d'âge différant significativement entre jour et nuit ( $p < 0,05$ ).

- Le SDANN reste globalement stable en période diurne sur les six premières années de vie, puis augmente progressivement jusqu'à l'âge adulte. Sur la période nocturne, les valeurs sont significativement plus basses de la deuxième semaine au troisième mois puis l'augmentation semble s'amorcer plus précocement pour atteindre des valeurs comparables aux valeurs diurnes entre 6 et 12 mois, et plus élevées entre 3 et 6 ans (**Figure 18**).



**Figure 18-** SDANN moyen sur période de jour (A) et de nuit (B). Même légende que figure 17.

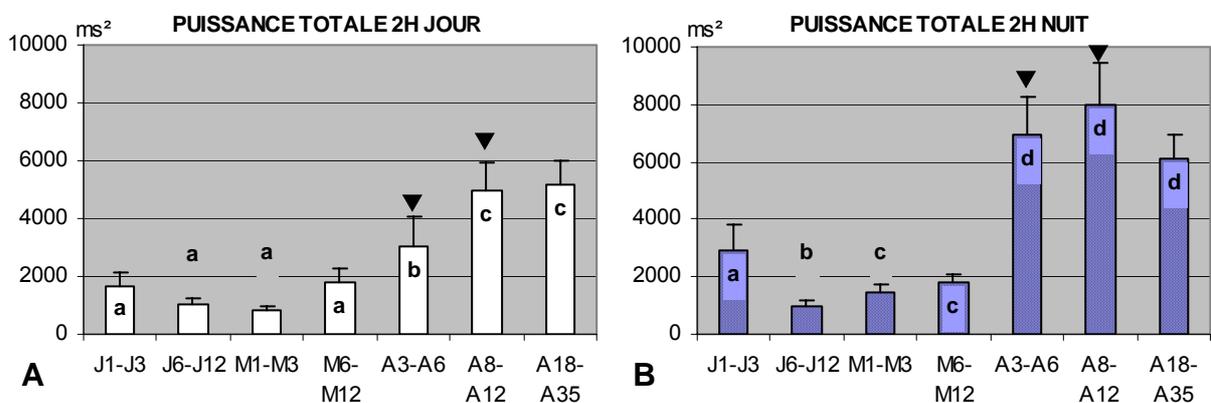
- Le RMSSD et le PNN50, corrélés au tonus vagal, évoluent parallèlement, semblant plus bas en période nocturne vers la deuxième semaine de vie, mais surtout significativement plus élevés en période nocturne, dès trois ans (**Figure 19**).



**Figure 19-** RMSSD et PNN50 moyens sur période de jour (A et C respectivement) et de nuit (B et D respectivement). Même légende que figure 17.

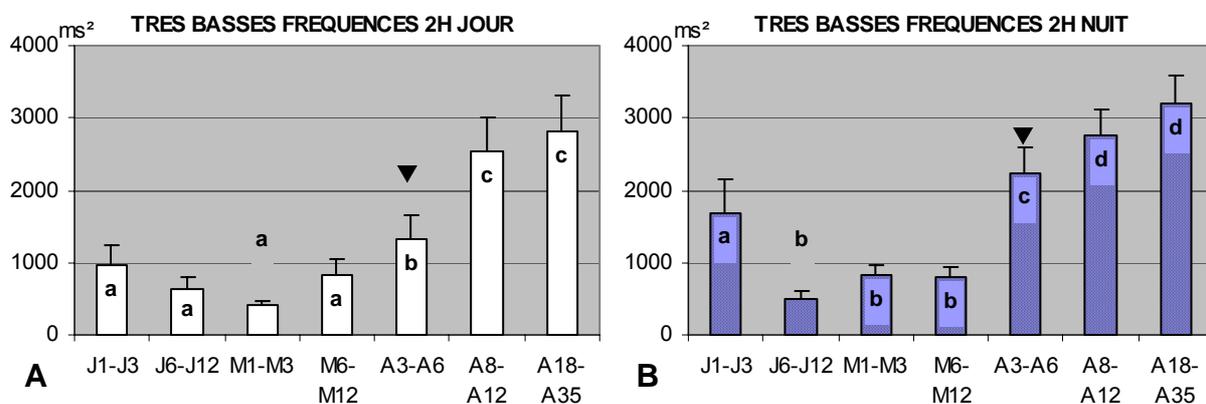
### 2.3.2. Paramètres fréquentiels

- La puissance totale est significativement plus élevée en période nocturne dans l'enfance, alors qu'il n'apparaît pas de différence nycthémérale avant 12 mois, ni à l'âge adulte (**Figure 20**).



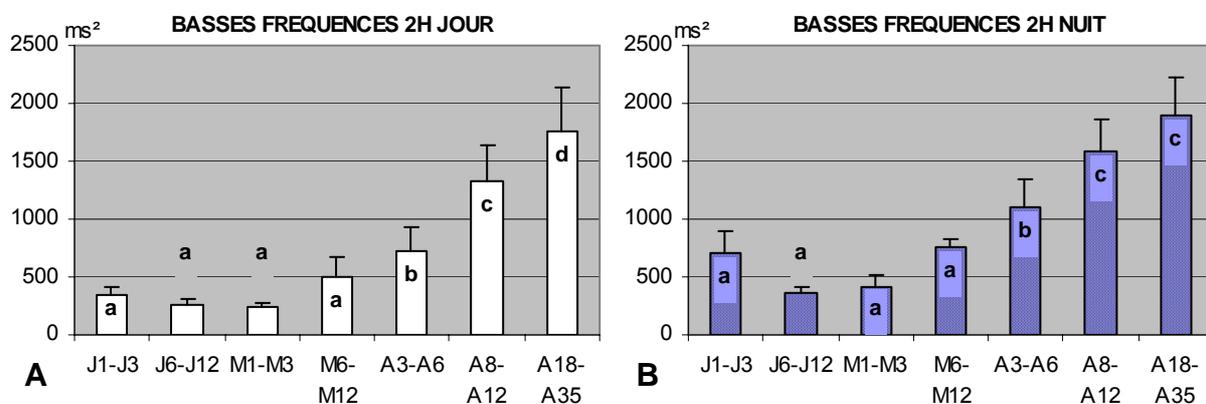
**Figure 20-** Puissance totale moyenne en période diurne (A) et nocturne (B). Même légende que figure 17.

- Les composantes de très basses fréquences ont une évolution similaire au SDNN avec une augmentation progressive sur la période de jour comme de nuit au cours de l'enfance, mais plus importante en période nocturne entre 3 et 6 ans où la prédominance nocturne est transitoirement significative (**Figure 21**).



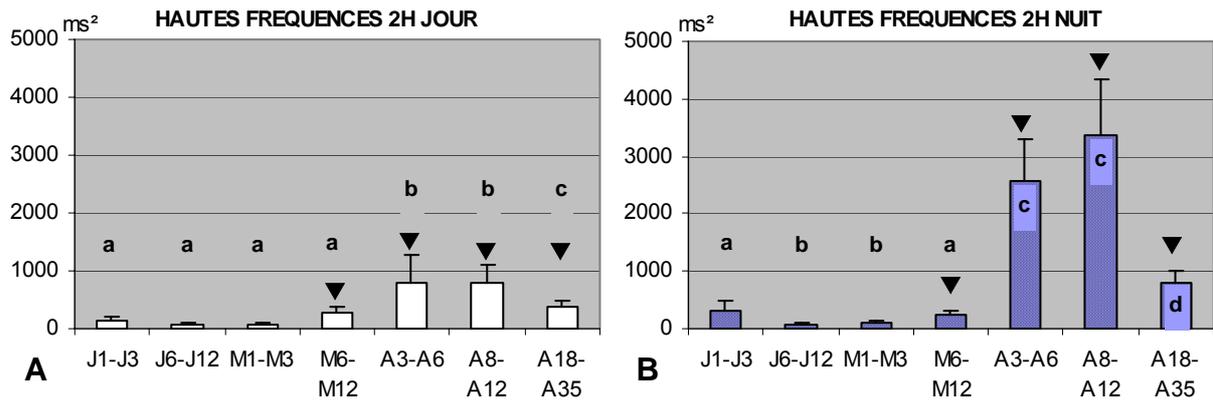
**Figure 21-** Comparaison des valeurs moyennes des composantes de très basse fréquence entre les horaires de jour (A) et de nuit (B). Même légende que figure 17.

- Les composantes de basse fréquence augmentent régulièrement à partir de trois mois, sans variation nyctémérale observée sur les horaires étudiés (**Figure 22**).



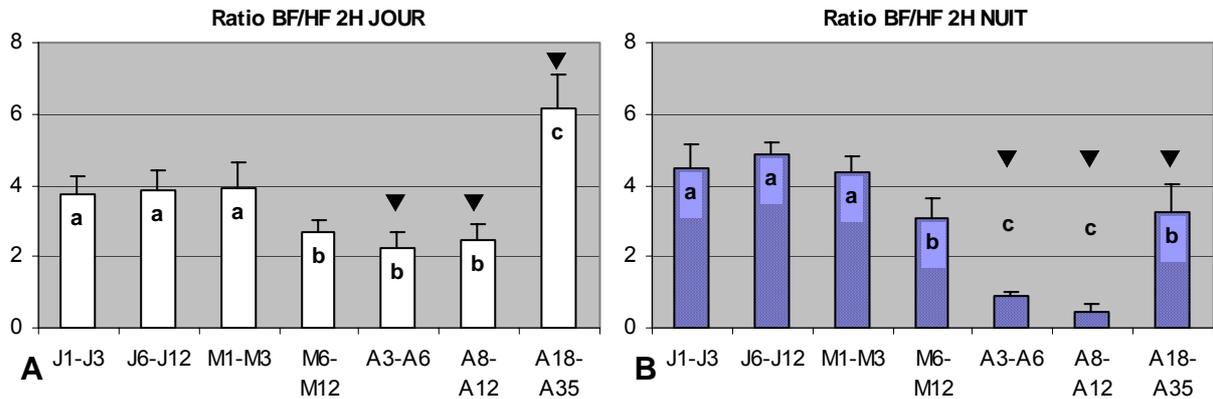
**Figure 22-** Comparaison des valeurs moyennes des composantes de basse fréquence sur les horaires diurne (A) et nocturne (B). Même légende que figure 17.

- Les composantes de haute fréquence, corrélées au tonus vagal, ont une prédominance nocturne significative dès six mois, particulièrement nette pendant l'enfance et persistant de façon atténuée à l'âge adulte (**Figure 23**).



**Figure 23-** Comparaison des moyennes de composantes de haute fréquence sur les horaires de jour (A) et de nuit (B). Même légende que figure 17.

- Le ratio BF/HF qui pourrait refléter la balance sympathicovagale prédomine en période diurne dès 3 ans, et particulièrement à l'âge adulte (**Figure 24**).



**Figure 24-** Comparaison des ratio BF/HF moyens sur période diurne (A) et nocturne (B). Même légende que figure 17.

Sur les horaires choisis pour cette étude, les paramètres de variabilité sinusale n'ont pas de variation nyctémérale significative dans les six premiers mois de vie. Les paramètres corrélés au tonus vagal (PNN50, RMSSD, composantes spectrales de haute fréquence) ont une prédominance nocturne significative dès 6 mois, persistant pendant toute l'enfance et s'atténuant à l'âge adulte, alors que le ratio LF/HF, qui pourrait refléter la balance sympathicovagale, prédomine en période diurne à partir de trois ans, avec une augmentation significative chez les jeunes adultes.

## 4 – DISCUSSION

### 1. Population

---

Tous les sujets étaient sains, sans pathologie chronique. Les facteurs biométriques (poids, taille, indice de masse corporelle, terme) n'ont pas été recueillis pour l'étude car ils n'ont pas été retrouvés corrélés aux paramètres de variabilité sinusale dans de précédentes études<sup>74, 77</sup>. Par ailleurs, il existe un biais potentiel de recrutement pour le groupe 2, dont les sujets ont une durée de séjour hospitalier prolongée, supérieure à une semaine après la naissance, et le groupe 3 dont certains sujets étaient adressés pour consultation à l'hôpital. Cependant, tous les examens et paramètres cliniques étaient normaux, rendant faible le risque de pathologie évolutive méconnue. Enfin, les durées d'enregistrement exploitable sont proches des 24 heures, et identiques dans tous les groupes, permettant des analyses comparatives valides<sup>78</sup>.

### 2. Comparaison entre sexes

---

Aucune différence n'apparaît dans notre population entre filles et garçons, quel que soit l'âge et le paramètre de variabilité sinusale considéré. Ce résultat est concordant avec les observations effectuées par Massin<sup>79</sup> sur une série de 210 enfants (108 filles et 102 garçons) de 3 jours à 14 ans, et celles de Lenard<sup>80</sup> sur une série de 137 enfants (69 filles et 68 garçons) plus âgés, incluant la période pubertaire (7 à 22 ans) mais se distingue des résultats de Silveti<sup>77</sup>, à partir d'une série de 103 enfants (46 filles et 57 garçons) âgés de 1 à 20 ans. Considérant uniquement les paramètres temporels, il rapporte une augmentation significative chez les garçons, du SDNN et du SDANN, mais également de l'intervalle RR moyen, alors que les paramètres liés au tonus parasympathique, rMSSD et pNN50, ne sont pas modifiés par le sexe. Ces différences sont retrouvées après la puberté, sur des populations d'adultes sains jeunes<sup>81</sup> et s'estompent après l'âge de 50 ans<sup>82</sup>, orientant vers un facteur hormonal modulateur<sup>83</sup>. Ces différences peuvent ainsi ne pas se manifester dans notre étude où les six premiers groupes incluent des enfants pré-pubertaires.

### 3. Evolution globale sur les analyses de longue durée

---

Les enregistrements de longue durée présentent une meilleure sensibilité aux évènements de longue périodicité que les enregistrements courts. De plus, ils sont plus aisés à interpréter que les enregistrements courts qui nécessitent des conditions bien contrôlées et stables sur toute la période d'enregistrement, qu'il est impossible d'obtenir dans des populations d'enfants aussi jeunes que celles de notre étude. Ils posent par contre le problème des influences parasites de l'activité physique<sup>84</sup>, et de la respiration<sup>85</sup>, très variables par nature d'un groupe à l'autre de notre étude.

L'évolution des fréquences cardiaques et intervalles RR moyens est celle attendue dans ces groupes d'âge<sup>86</sup>. Nos valeurs de fréquence cardiaque et de paramètres temporels et spectraux de variabilité sinusale obtenues chez les nouveaux-nés sont comparables à celles de la grande série de 96 nouveaux-nés de Mehta<sup>75</sup>. Il n'y a pas dans la littérature d'étude rapportant l'évolution de ces paramètres sur des enregistrements de longue durée au cours de la première semaine de vie. Nous observons sur cette période une tendance à la diminution de tous les paramètres de variabilité sinusale. Il est cependant impossible de l'interpréter en raison de l'importante variabilité interindividuelle à cet âge<sup>86</sup> et de la faible taille de notre population. Longin<sup>74</sup> rapporte au contraire au cours des quatre premiers jours de vie sur 80 nouveaux-nés une augmentation des paramètres spectraux mais les conditions différentes d'enregistrement, sur des périodes brèves de 10 minutes en post-prandial immédiat, ne permettent pas la comparaison avec nos résultats. Cette évolution, qui pourrait témoigner des modifications de tonus sympathique et vagal suivant immédiatement le stress adrénurgique de la naissance en réponse à l'adaptation à la vie extra-utérine<sup>87</sup> nécessiterait une étude sur une série plus importante.

La comparaison des paramètres de variabilité sinusale révèle une augmentation progressive survenant essentiellement dans les six premières années, avec ensuite une stabilité ou un accroissement plus lent, en faveur d'une maturation du système nerveux autonome se produisant tôt dans l'enfance. Ses résultats viennent renforcer des résultats obtenus précédemment sur des enfants de un mois à 6 ans<sup>88, 89</sup> mais uniquement par analyse spectrale, dont la valeur est moindre sur les enregistrements de longue durée. Cette élévation est plus précoce sur les paramètres corrélés au tonus vagal, en analyse spectrale mais aussi temporelle, en faveur d'une maturation plus précoce du système para

sympathique que du système sympathique. Ces résultats concordent avec ceux de Heragu obtenus sur 45 enfants de moins de 17 ans<sup>76</sup>.

Plusieurs études ont mis en évidence une baisse de la variabilité sinusale associée à un allongement de l'intervalle QT corrigé chez des nourrissons rescapés de mort subite inexplicée<sup>90, 91</sup>. L'augmentation des composantes de haute fréquence à partir de 6 mois pourrait contribuer à expliquer la baisse de l'incidence des morts subites de nourrissons au-delà de cet âge.

Le système sympathique semble évoluer plus progressivement, et la balance sympathicovagale ne s'inverse qu'à l'adolescence, comme en témoigne la chute des composantes de haute fréquence responsable de la ré-ascension brutale du ratio BF/HF, également constatée par Finley<sup>88</sup>. Ces variations rapides de la balance pourraient expliquer la particulière fréquence vers cet âge des syncopes vaso-vagales<sup>92</sup>. Ces variations pourraient également contribuer à expliquer la recrudescence de morts subites après la puberté.

## 4. Variations nyctémérales

---

Chez l'adulte sain, il a été décrit de façon précise des variations nyctémérales de la variabilité sinusale, avec de faibles variations d'un jour à l'autre mais très importantes d'une heure à l'autre chez un même individu<sup>93</sup>. La variabilité sinusale est plus marquée la nuit chez les sujets sains, avec un maximum dans les heures précédant le réveil, persistant dans les heures suivantes. Cette augmentation est principalement liée à l'augmentation du tonus vagal, tandis que les variations diurnes sont dues à des interactions plus complexes entre les deux systèmes antagonistes. Ces variations tendent rapidement à s'atténuer avec le vieillissement<sup>94</sup>. L'altération de ces variations pourrait contribuer à expliquer les horaires particuliers de survenue de certains événements cardiovasculaires tels que les infarctus myocardiques ou les morts subites nocturnes<sup>95</sup>.

Dans notre étude, nous comparons les paramètres de variabilité sinusale en mesures spectrale et temporelle issues de deux heures diurnes en période supposée d'éveil et de deux heures nocturnes en période de sommeil calme, déterminée par la fréquence cardiaque minimale. Chez l'enfant, la phase de sommeil influe sur la variabilité sinusale<sup>96</sup>. En choisissant une période de deux heures, guidées sur les fréquences cardiaques les plus basses, notre objectif était de disposer de périodes comparables, incluant a priori des phases similaires de sommeil.

L'amplitude des variations de fréquences cardiaques est très importante chez les nouveau-nés avec des augmentations majeures lors des cris en période d'éveil et une diminution nocturne nette. Nous observons également dans tous les autres groupes d'âge des variations significatives de la fréquence cardiaque et de la durée des intervalles RR moyen entre le jour et la nuit, alors que pour les paramètres de variabilité sinusale, aucune différence significative n'est observée avant 6 mois, témoignant d'une immaturité du système neuro-végétatif, insensible aux variations nyctémérales jusqu'à cet âge. Des résultats comparables sont rapportés par Massin qui n'observe pas de variations nyctémérales pour la plupart des paramètres avant 1 an, bien que la fréquence cardiaque suive des cycles jour-nuit dès 4 mois chez la plupart des enfants<sup>97</sup>.

Au delà de un an, les paramètres de variabilité sinusale généraux (index SDNN, SDNN et Puissance totale) sont globalement plus élevés en période nocturne que diurne, et cette augmentation reflète essentiellement l'augmentation des paramètres corrélés au tonus vagal, alors que les paramètres corrélés au tonus sympathique ne révèlent pas d'augmentation nocturne. Ainsi, comme chez l'adulte, l'augmentation nocturne de la variabilité sinusale semble liée à la majoration du tonus vagal, plutôt qu'à une diminution du tonus sympathique.

Le SDANN constitue une exception, présentant très précocement des valeurs diurnes plus élevées que les valeurs nocturnes. Cependant, ce paramètre, bien corrélé aux composantes spectrales de très basses fréquences, est particulièrement influencé par l'activité physique<sup>98</sup> et donc ainsi majoré en période diurne.

# CONCLUSION

L'analyse des paramètres temporels et spectraux de variabilité sinusale issus d'enregistrements électrocardiographiques continus sur 24 heures à partir d'une population de 70 individus des deux sexes, originale par son large échantillonnage d'âge, échelonné de la naissance à l'âge adulte, nous a permis de décrire une maturation régulière du système nerveux autonome de la petite enfance à l'âge adulte.

Indépendamment du sexe, cette évolution est précoce pour le système parasympathique, manifeste dès le deuxième semestre de vie, plus tardive pour le système orthosympathique, se poursuivant ensuite jusqu'à l'âge adulte tandis que le tonus parasympathique décroît après la puberté. Elle est particulièrement nette sur la période nocturne avec une prédominance vagale affirmée dès 6 mois, alors que le tonus sympathique ne devient prépondérant en période diurne qu'après l'âge de la marche mais surtout après la puberté.

Ces évolutions peuvent rendre compte de la survenue accrue d'évènements ventriculaires sévères à certains âges.

Toutefois, la portée de notre étude reste limitée par la petite taille de notre population. Elle nécessitera d'être confirmée par des travaux de plus grande envergure, mais permettra la comparaison avec des sujets prédisposés aux évènements rythmiques.

# ANNEXE 1 - Fiche de consentement

<b>ONTOGÉNÈSE ET PHYSIOLOGIE PÉRINATALE DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF CARDIAQUE (PROCOLE N°: 95/6 - L)</b>	
<b>SOUS PROJET HOLTER</b>	
Responsable du projet:	Pr Alain MOUZARD
Responsable de l'étude:	Dr Gilles LANDE
Co-responsable de l'étude:	Emmanuel DROUIN
A KH nr le 02/11/02	
<b>FICHE À JOINDRE AVEC CHAQUE CASSETTE HOLTER</b>	
<b>ETIQUETTE DU PATIENT</b>	<b>GROUPE</b> J2-J3 J6-J12 1-3 mois 6-12 mois 3-5 ans 8-12 ans
	<b>SEXE</b> Masculin Féminin
<b>DATE D'ENREGISTREMENT</b> 11/10/02 11h30 → 12/10/02 + 12h	<b>HEURE DE DÉBUT</b>
<b>MOTIF D'HOSPITALISATION</b> Douleur	
<b>DURÉE TOTALE PRÉVISIBLE D'HOSPITALISATION</b> 16h	
<b>ACCIDENTS D'ENREGISTREMENT</b> electrolyte non corrigée	

Figure 25- Feuille de recueil des données

## ANNEXE 2 – Evolution de la fréquence cardiaque en fonction de l'âge

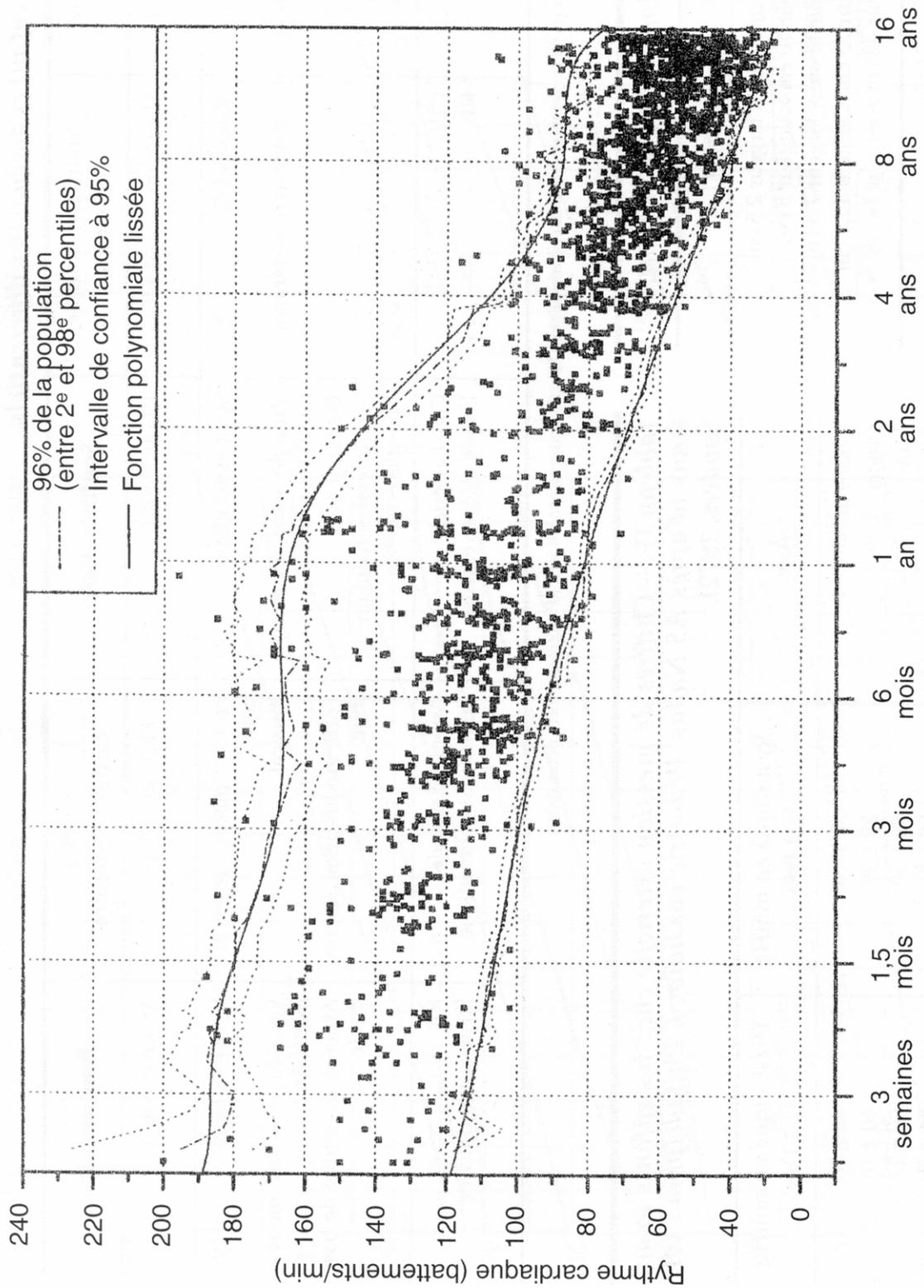


Figure 26- Courbe de fréquence cardiaque en fonction de l'âge, d'après Rijnbeek<sup>86</sup>.

## ANNEXE 3 – Tableaux de résultats

		J1-J3		J6-J12		M1-M3		M6-M12		A3-A6		A8-A12		A18-A35	
		moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM								
24H	FC MOYENNE	123,32	3,43	141,34	1,86	141,49	4,32	123,87	4,84	96,06	2,86	85,25	2,48	77,96	2,23
	RR MOYEN	490	14	425	6	428	13	492	22	630	19	710	22	776	24
	SDNN	66,04	8,37	53,72	4,16	62,50	2,70	80,31	6,75	129,89	9,84	142,98	9,26	156,94	12,75
	RMSSD	26,85	2,17	18,49	2,74	21,60	2,73	31,54	4,42	69,50	6,98	68,43	10,30	44,62	5,80
	PNN50 (%)	4,89	2,30	1,74	0,74	3,64	1,17	8,52	2,77	22,34	3,58	23,83	4,17	15,48	3,20
	SDNNindex/5min	44,56	6,81	32,86	2,34	33,31	1,65	40,63	4,02	71,18	5,61	81,73	7,55	75,22	5,54
	SDANN/5min	45,93	4,80	40,40	3,29	50,87	2,68	67,46	5,61	108,24	9,39	114,84	8,77	136,56	12,63
2H JOUR	FC MOYENNE	130,42	3,26	148,59	3,06	158,33	4,52	139,33	5,54	110,41	5,74	97,28	3,86	91,71	3,82
	RR MOYEN	463	12	405	9	382	10	438	19	561	39	627	29	665	29
	SDNN	49,05	7,4	45,21	6,09	41,26	4,4	49,46	6,3	61,46	9,25	79,75	8,31	85,50	7,13
	RMSSD	25,55	6,93	17,78	2,27	22,40	2,62	29,55	4,53	42,79	11,32	43,02	8,56	33,86	4,63
	PNN50 (%)	4,83	2,22	1,68	0,51	4,18	1,37	5,08	1,33	16,04	4,59	20,28	7,43	9,30	2,96
	SDNNindex/5min	38,00	5,50	29,37	3,22	27,92	1,68	37,70	4,09	60,61	10,27	66,67	8,10	68,52	6,18
	SDANN/5min	31,86	5,40	31,12	5,25	22,57	3,53	28,53	5,43	30,06	4,84	39,53	3,50	46,94	6,12
2H NUIT	FC MOYENNE	115,08	3,85	133,44	3,78	126,08	4,41	111,67	6,24	82,28	2,93	71,19	1,87	65,02	2,58
	RR MOYEN	526	17	453	13	481	17	552	31	738	26	848	23	937	39
	SDNN	56,04	8,86	34,28	3,54	41,71	3,97	50,06	4,80	94,91	9,81	105,45	9,98	90,35	6,95
	RMSSD	27,33	2,06	15,57	1,42	22,13	3,10	31,40	5,65	87,44	12,69	90,76	15,49	53,59	8,35
	PNN50 (%)	6,18	2,96	1,24	0,45	4,26	1,57	10,30	3,88	36,36	6,30	42,19	6,72	21,89	5,14
	SDNNindex/5min	49,10	8,49	28,98	2,92	35,60	3,46	40,11	4,15	84,12	9,30	91,36	10,23	74,99	6,91
	SDANN/5min	24,54	3,4	15,80	2,89	18,06	2,42	25,54	2,72	36,49	4,74	43,81	4,13	38,86	4,62

**Tableau 8** – Paramètres temporels sur 24h, 2H Jour et 2H Nuit. Moy. Moyenne ; SEM : erreur standard.

		J1-J3		J6-J12		M1-M3		M6-M12		A3-A6		A8-A12		A18-A35	
		moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM	moy.	SEM
24H	PT (ms2)	2414	696	1179	146	1267	140	1863	370	5394	667	6727	1020	5931	728
	TBF	1428	358	692	85	726	58	911	182	2075	215	2972	351	3254	392
	BF	529	124	326	39	340	56	514	101	1328	187	1475	196	1835	230
	HF	243	55	80	14	93	22	451	71	1639	285	1975	527	633	146
	BF/HF	3,88	0,43	4,40	0,34	4,14	0,41	2,63	0,35	0,93	0,12	1,22	0,25	4,15	0,85
2H JOUR	PT (ms2)	1666	505	1060	209	850	89	1777	468	3068	973	4949	1007	5173	845
	TBF	958	271	644	147	423	46	829	206	1320	331	2539	476	2815	504
	BF	337	79	258	46	246	38	506	158	724	211	1335	302	1763	370
	HF	148	26	76	16	79	17	265	105	782	487	807	288	380	120
	BF/HF	3,73	0,53	3,86	0,54	3,91	0,74	2,69	0,34	2,23	0,45	2,49	0,42	6,16	0,97
2H NUIT	PT (ms2)	2901	893	973	179	1463	288	1785	310	6929	1313	7998	1444	6096	873
	TBF	1693	471	500	104	820	139	802	149	2245	336	2772	336	3195	388
	BF	708	186	356	66	419	96	756	78	1110	234	1584	274	1892	336
	HF	311	167	75	14	116	39	258	64	2580	720	3355	993	815	197
	BF/HF	4,49	0,64	4,87	0,34	4,37	0,46	3,08	0,54	0,88	0,12	0,47	0,22	3,26	0,79

**Tableau 9** – Paramètres spectraux sur 24h, 2H Jour et 2H Nuit. Moy. Moyenne ; SEM : erreur standard.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Coumel P. Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4:338-55.
2. Shannon DC, Carley DW, Benson H. Aging of modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1987; 253:H874-7.
3. Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. Viii. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87:814-26.
4. Chen SA, Chen YJ, Yeh HI, Tai CT, Chen YC, Lin CI. Pathophysiology of the pulmonary vein as an atrial fibrillation initiator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1576-82.
5. Hainsworth R. The Control and Physiological Importance of Heart Rate. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability: Futura Publishing Company*, 1995:3-19.
6. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:31-41.
7. Cambier J. Sémiologie des fonctions végétatives. In: Cambier J, Masson M, Dehen A, eds. *Abrégé de Neurologie: Masson*, 1995:109-113.
8. Hutchins GD, Miller MA, Zipes DP. Neurocardiac Imaging. In: D P Zipes, J Jalife, eds. *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside: Saunders*, 2004:884-9.
9. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation* 1997; 95:2573-84.
10. Quan KJ, Lee JH, Van Hare GF, Biblo LA, Mackall JA, Carlson MD. Identification and characterization of atrioventricular parasympathetic innervation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:735-9.
11. Quan KJ, Lee JH, Geha AS, et al. Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:1060-5.
12. Davis Z, Jacobs HK. Aortic fat pad destruction and post operative atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7:185-8.
13. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003; 18:32-9.
14. Gray AL, Johnson TA, Ardell JL, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J Appl Physiol* 2004; 96:2273-8.
15. Johnson TA, Gray AL, Lauenstein JM, Newton SS, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. *J Appl Physiol* 2004; 96:2265-72.

16. Barbieri R, Triedman JK, Saul JP. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283:R1210-20.
17. Verberne AJ, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol* 1998; 54:149-68.
18. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny") current. *Pharmacol Ther* 2005; 107:59-79.
19. DiFrancesco D, Ducouret P, Robinson RB. Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations. *Science* 1989; 243:669-71.
20. Khositseth A, Clapham DE, Ackerman MJ. Intracellular Signaling and Regulation of Cardiac Ion Channels. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology : From Cell to Bedside*: Saunders, 2004:33-39.
21. Jalife J. Ion Channel Regulation. In: Jalife J, ed. *Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician*: FUTURA PUBLISHING CO, 1998:73-96.
22. Thomas D, Wu K, Wimmer AB, et al. Activation of cardiac human ether-a-go-go related gene potassium currents is regulated by alpha(1A)-adrenoceptors. *J Mol Med* 2004; 82:826-37.
23. Bian J, Cui J, McDonald TV. HERG K(+) channel activity is regulated by changes in phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate. *Circ Res* 2001; 89:1168-76.
24. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K<sup>+</sup> channel in heart. *Nature* 1987; 325:321-6.
25. Dobrzynski H, Marples DD, Musa H, et al. Distribution of the muscarinic K<sup>+</sup> channel proteins Kir3.1 and Kir3.4 in the ventricle, atrium, and sinoatrial node of heart. *J Histochem Cytochem* 2001; 49:1221-34.
26. Malliani A. Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur J Intern Med* 2005; 16:12-20.
27. Malik M. Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*.: Saunders, 2004:823-830.
28. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478-84.
29. Ishida S, Nakagawa M, Fujino T, Yonemochi H, Saikawa T, Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J Electrocardiol* 1997; 30:205-10.
30. Figueredo EJ, Ohnishi Y, Yoshida A, Yokoyama M. Usefulness of beat-to-beat QT dispersion fluctuation for identifying patients with coronary heart disease at risk for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2001; 88:1235-9.

31. Molnar J, Rosenthal JE, Weiss JS, Somberg JC. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment. *Am J Cardiol* 1997; 79:1190-3.
32. Berger RD. QT variability. *J Electrocardiol* 2003; 36 Suppl:83-7.
33. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96:1557-65.
34. Atiga WL, Fananapazir L, McAreavey D, Calkins H, Berger RD. Temporal repolarization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by beta-myosin heavy-chain gene mutations. *Circulation* 2000; 101:1237-42.
35. Haigney MC, Zareba W, Gentlesk PJ, et al. QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1481-7.
36. Extramiana F, Maison-Blanche P, Badilini F, Pinoteau J, Deseo T, Coumel P. Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences. *J Electrocardiol* 1999; 32:33-43.
37. Valensi PE, Johnson NB, Maison-Blanche P, Extramania F, Motte G, Coumel P. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25:918-23.
38. Pellerin D, Maison-Blanche P, Extramiana F, et al. Autonomic influences on ventricular repolarization in congestive heart failure. *J Electrocardiol* 2001; 34:35-40.
39. Lande G, Kyndt F, Baro I, et al. Dynamic analysis of the QT interval in long QT1 syndrome patients with a normal phenotype. *Eur Heart J* 2001; 22:410-22.
40. Nemeč J, Buncova M, Bulkova V, et al. Heart rate dependence of the QT interval duration: differences among congenital long QT syndrome subtypes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:550-6.
41. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol* 2003; 36 Suppl:89-93.
42. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353:1390-6.
43. Koyama J, Watanabe J, Yamada A, et al. Evaluation of heart-rate turbulence as a new prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2002; 66:902-7.
44. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17:354-81.
45. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-Domain Measurements of Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability: Futura Publishing Company, 1995:33-40.*
46. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060-74.

47. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81:537-47.
48. Kautzner J, Hnatkova K. Correspondence of different methods for heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*: Futura Publishing Company, 1995:119-126.
49. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68:626-30.
50. Kautzner J. Reproducibility of heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*: Futura Publishing Company, 1995:165-172.
51. Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37:99-106.
52. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482-92.
53. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol* 1999; 276:H1273-80.
54. Houle MS, Billman GE. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999; 276:H215-23.
55. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77:1037-44.
56. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympathovagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32:208-16.
57. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation* 1996; 93:1388-95.
58. Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1263-75.
59. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:296-304.
60. Doven O, Sayin T, Guldal M, Karaoguz R, Oral D. Heart rate variability in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: association with functional classification and left ventricular outflow gradients. *Int J Cardiol* 2001; 77:281-6.
61. 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; 88:1682-90.

62. Szabo 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; 76:713-6.
63. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79:1645-50.
64. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, et al. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2003; 24:2061-9.
65. Perkiomaki JS, Zareba W, Couderc JP, Moss AJ. Heart rate variability in patients with congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6:298-304.
66. 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; 41:633-40.
67. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-79.
68. Ursell PC, Ren CL, Danilo P, Jr. Anatomic distribution of autonomic neural tissue in the developing dog heart: I. Sympathetic innervation. *Anat Rec* 1990; 226:71-80.
69. Pickoff AS, Stolfi A. Postnatal maturation of autonomic modulation of heart rate. Assessments of parasympathetic and sympathetic efferent function in the developing canine heart. *J Electrocardiol* 1996; 29 Suppl:215-22.
70. Mace SE, Levy MN. Autonomic nervous control of heart rate: sympathetic-parasympathetic interactions and age related differences. *Cardiovasc Res* 1983; 17:547-52.
71. Haddad C, Armour JA. Ontogeny of canine intrathoracic cardiac nervous system. *Am J Physiol* 1991; 261:R920-7.
72. Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility--an immunohistochemical and histochemical analysis. *Anat Rec* 2001; 264:169-82.
73. Drouin E, Gournay V, Calamel J, Mouzard A, Roze JC. Assessment of spontaneous baroreflex sensitivity in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F108-12.
74. Longin E, Schaible T, Lenz T, Konig S. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations. *Early Hum Dev* 2005; 81:663-71.
75. Mehta SK, Super DM, Connuck D, et al. Heart rate variability in healthy newborn infants. *Am J Cardiol* 2002; 89:50-3.
76. Heragu NP, Scott WA. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol* 1999; 83:1654-7.

77. Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol* 2001; 81:169-74.
78. Massin MM. Heart rate variability in healthy and cardiac children. *Am J Cardiol* 1999; 84:1278.
79. Massin M, von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 1997; 18:297-302.
80. Lenard Z, Studinger P, Mersich B, Kocsis L, Kollai M. Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age. *Circulation* 2004; 110:2307-12.
81. 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.
82. Ramaekers D, Ector H, Aubert AE, Rubens A, Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? *Eur Heart J* 1998; 19:1334-41.
83. Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation* 1996; 94:122-5.
84. Ohuchi H, Suzuki H, Yasuda K, Arakaki Y, Echigo S, Kamiya T. Heart rate recovery after exercise and cardiac autonomic nervous activity in children. *Pediatr Res* 2000; 47:329-35.
85. Dykes FD, Ahmann PA, Baldzer K, Carrigan TA, Kitney R, Giddens DP. Breath amplitude modulation of heart rate variability in normal full term neonates. *Pediatr Res* 1986; 20:301-8.
86. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; 22:702-11.
87. Slotkin TA, Seidler FJ. Adrenomedullary catecholamine release in the fetus and newborn: secretory mechanisms and their role in stress and survival. *J Dev Physiol* 1988; 10:1-16.
88. Finley JP, Nugent ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51:103-8.
89. Goto M, Nagashima M, Baba R, et al. Analysis of heart rate variability demonstrates effects of development on vagal modulation of heart rate in healthy children. *J Pediatr* 1997; 130:725-9.
90. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cosco C, Mattioli PL. Heart rate variability and sudden infant death syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13:2096-9.
91. Edner A, Katz-Salamon M, Lagercrantz H, Ericson M, Milerad J. Heart rate variability in infants with apparent life-threatening events. *Acta Paediatr* 2000; 89:1326-9.
92. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81:1803-10.

93. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65:391-3.
94. Fallen E, Kamath M. Circadian Rhythms of Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability: Armonk*, 1995:293-309.
95. Muller JE, Tofler GH. Circadian variation and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991; 325:1038-9.
96. Ariagno RL, Mirmiran M, Adams MM, Saporito AG, Dubin AM, Baldwin RB. Effect of position on sleep, heart rate variability, and QT interval in preterm infants at 1 and 3 months' corrected age. *Pediatrics* 2003; 111:622-5.
97. Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gerard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch Dis Child* 2000; 83:179-82.
98. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996; 32:234-7.

**MATURATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME :  
APPORT DE L'ETUDE DE LA VARIABILITE SINUSALE .**

---

**RESUME**

Le rôle du système nerveux autonome est prépondérant dans la genèse des arythmies cardiaques. Son évolution, de la naissance à l'âge adulte, reste mal connue. La mesure de la variabilité sinusale à partir d'enregistrements électrocardiographiques de 24 heures en permet l'évaluation de façon fiable et non invasive. A partir d'une population de 70 sujets sains âgés de 1 jour à 35 ans, nous décrivons une maturation régulière, débutant dès le deuxième trimestre de vie et prédominant sur la période nocturne pour le système parasympathique, précédant le système sympathique qui ne devient prépondérant, en période diurne, qu'après l'âge de la marche et surtout après la puberté. Ces résultats peuvent contribuer à expliquer la survenue d'évènements rythmiques à certains âges.

---

**MOTS-CLES**

Variabilité sinusale ; Système Nerveux Autonome ; Analyse Spectrale ; Analyse Temporelle ;  
Maturation ; Enfance.