



Thèse
Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de STRASBOURG
Discipline: Sciences de la Vie et de la Santé
Domaine : Pharmacologie Clinique
Présentée et soutenue publiquement par

Safir HABIB

Le 13 Avril 2010

**Mise en Évidence d'une Hyperactivité
Sympathique chez des Patients Présentant un Risque
de Développer un Syndrome Métabolique**

JURY

**Professeur Xavier GIRERD, Paris,
Professeur Atul PATHAK, Toulouse
Professeur Jean-Frédéric BLICKLE, Strasbourg
Professeur Philippe VAN DE BORNE, Bruxelles
Docteur Christian BRANDT, Strasbourg
Professeur Pascal BOUSQUET, Strasbourg**

**Rapporteur externe
Rapporteur externe
Rapporteur interne
Examineur
Examineur
Directeur de Thèse**

*A mes parents,
avec toute mon affection et ma gratitude*

*A ma chère et tendre, Ghaidaa,
pour sa patience et ses encouragements et pour tout le reste*

*A mes petits anges : Ali, Hadi et Nour,
avec tout mon amour et ma compassion*

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier **le Professeur P. BOUSQUET** de m'avoir accueilli dans son équipe et de me donner la possibilité de réaliser ce travail. Je le remercie également pour sa disponibilité, sa clairvoyance, sa patience et ses encouragements. Je tiens encore une fois à lui présenter toute ma reconnaissance pour son aide et ses précieux conseils.

Un remerciement tout particulier au **Docteur Ch. BRANDT** pour sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'ont beaucoup aidé tout au long de ces années.

Messieurs les Professeurs :

Ph. VAN DE BORNE

X. GIRERD

J-F. BLICKLE

A. PATHAK

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens également à remercier :

Tous ceux qui ont participé, de loin ou de près, à cette étude, et qui m'ont permis de mener à bien ce travail de recherche :

Bernadette HUTH, Christine ZEISSLOFF, Alexandre BOLLE, Renée LEININGER-KOPFF, Céline LAPP, Florence HURTREL, Estelle AYME, Stéphanie DEBOSCKER et surtout Alban SIMON, sans qui rien n'aurait été possible.

Ainsi que Hakim TAYEBI, Sengul DEVECI, Christina GONCALVES, Laila JABBARI, Jamila FARISS et Ali MOKADAM pour leurs aides et surtout leurs encouragements.

Lyne FELLMANN et Walid MOKNI pour leur participation dans l'analyse biologique

Docteur Vincent FRICK pour les programmes informatiques

Docteur Erik SAULEAU pour ses conseils statistiques

Et je n'oublie pas de remercier le Professeur Ph. VAN DE BORNE et toute son équipe à l'Hôpital Erasme à Bruxelles, notamment Dr. M. GUJIC et Dr. J-F. ARGACHA pour leur accueil et leur soutien pendant mon stage de formation en Belgique.

Sommaire:

1. TABLE DES MATIERES	5
2. ABREVIATIONS ET DEFINITIONS	7
3. RESUME DE L'ETUDE	10
4. ETAT DE LA QUESTION :	16
<i>4.1. Système nerveux autonome : généralités</i>	17
<i>4.2. Syndrome métabolique</i>	22
<i>4.3. Système nerveux sympathique et maladies cardiovasculaires</i>	37
<i>4.4. Système nerveux sympathique et Hypertension Artérielle (HTA)</i>	39
<i>4.4.1. Tachycardie et système sympathique</i>	40
<i>4.4.2. Risque thrombo-embolique et système sympathique</i>	41
<i>4.4.3. Hypertrophie vasculaire et cardiaque et système sympathique</i>	42
<i>4.5. Obésité, sédentarité et système nerveux sympathique</i>	45
<i>4.6. Diabète et système sympathique</i>	51
<i>4.7. Apnée du sommeil et système sympathique</i>	53
5. OBJECTIFS GENERAUX DE LA RECHERCHE	57
6. PROTOCOLE D'ETUDE	60
6.1. Critères de jugement	61
6.1.1. Critère principal	61
6.1.2. Critères secondaires	61
6.2. Sélection des patients	61
6.2.1. Nombre de patients	61
6.2.2. Recrutement des patients	62
6.2.3. Critères d'inclusion	62
6.2.3.1. Recrutement des volontaires à risque	62
6.2.3.1. Recrutement des volontaires sains	63
6.2.4. Critères de non inclusion	63
6.2.5. Liste des médicaments exclus	64
6.3. Méthodologie	64
6.3.1. Calendrier	64
6.3.2. Déroulement de l'étude	64

6.3.2.1. <i>Recrutement des volontaires</i>	64
6.3.2.2. <i>V1 : visite de sélection</i>	64
6.3.2.3. <i>V2 : visite d'inclusion</i>	65
6.3.3. <i>Paramètres mesurés et méthodes de mesure</i>	65
6.3.3.1. <i>Microneurographie</i>	65
6.3.3.2. <i>Variabilité sinusale (Holter-ECG)</i>	68
6.3.3.3. <i>Variabilité tensionnelle</i>	71
6.3.3.4. <i>Dosage des catécholamines plasmatiques et urinaires</i>	73
6.4. <i>Méthodes statistiques</i>	78
7. RESULTATS DE L'ETUDE	80
7.1. <i>Caractéristiques des deux groupes</i>	81
7.2. <i>Activité sympathique et facteurs du risque cardiovasculaires</i>	84
7.3. <i>Activité sympathique et syndrome métabolique</i>	91
7.4. <i>Variabilité sinusale et facteurs de risque cardiovasculaires</i>	95
7.5. <i>Variabilité sinusale et syndrome métabolique</i>	102
7.6. <i>Variabilité tensionnelle (Portapres)</i>	106
7.7. <i>Dosage des catécholamines et des métanéphrines</i>	110
7.6.1. <i>Dosage plasmatiques</i>	110
7.6.2. <i>Dosage urinaire</i>	112
7.8. <i>Syndrome métabolique et catécholamines</i>	115
7.9. <i>Activité sympathique selon le genre</i>	118
7.10. <i>Activité sympathique et les différentes composantes du syndrome métabolique</i>	123
7.10.1. <i>Activité sympathique et HTA</i>	123
7.10.2. <i>Activité sympathique et hyperglycémie</i>	128
7.10.3. <i>Activité sympathique et HDL cholestérol</i>	130
7.11. <i>Activité sympathique et l'obésité</i>	133
7.12. <i>Corrélation multivariée</i>	136
8. DISCUSSION	138
8.1. <i>Hyperactivité sympathique et syndrome métabolique</i>	140
8.2. <i>Hyperactivité sympathique et différentes composantes du syndrome métabolique</i>	140
8.3. <i>Hyperactivité sympathique et syndrome métabolique non constitué</i>	141
8.4. <i>Hyperactivité sympathique et facteurs de risques cardiovasculaires et métaboliques</i>	143
8.5. <i>Syndrome métabolique et variabilité sinusale</i>	144
8.6. <i>Syndrome métabolique et variabilité tensionnelle</i>	147
8.7. <i>Syndrome métabolique et catécholamines</i>	148
9. PERSPECTIVES	150
10. BIBLIOGRAPHIE	153

2. Abréviations et définitions :

A : Adrénaline

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

ALAT : Alanine Amino-Transferase.

ANSM (MSNA en anglais): Activité Nerveuse Sympathique Musculaire

ASAT : Aspartate Amino-Transferase.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BF : Basse Fréquence

BF/HF : Basse Fréquence/ Haute Fréquence

CPP : Comité de Protection des Personnes

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance.

CO : Central Obesity (Obésité centrale)

COMT : Catéchol-O-méthyltransférase

CRP : C- Reactive Protein

DA : Dopamine

DBH : Dopamine- β -hydroxylase

DESIR : Données Épidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino Résistance

DM : Diabetes Mellitus (Diabète)

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

ECG : Electrocardiogramme

EGIR : European Group for the study of Insulin Resistance

EHT : Essential Hypertension (Hypertension essentielle)

ETM : Erreur Type Moyenne

ESC : European Society of Cardiology

FID : Fédération Internationale du Diabète

Gamma-GT : Gamma-glutamyl-transpeptidase

HDL : High Density Lipoprotein

HF : Haute Fréquence

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance

HTA : Hypertension Artérielle

HVA : Acide homovanilique

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de la Conversion

IM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé.

MAPA : la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MAO : Monoamine oxydase

MBP : Mean Blood Pressure

MN : Métanéphrine

MS-EHT : Normotensive Metabolic Syndrome

MS+EHT : Hypertensive Metabolic Syndrome

3-MT : 3- Méthoxytyramine

NC : Normotensive Controls

NCEP-ATP III : the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

NA (NE) : Noradrénaline (Norepinephrine)

NFS : Numération et Formule Sanguine.

NHANES : the National Health and Nutrition Examination Survey

NMN : Normétanéphrine

NT : Normotendu

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PNMT : Phényléthanolamine-N-méthyltransférase

PNN50 : le pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms.

PO : Peripheral Obesity (Obésité périphérique)

PRIME : Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction

RMSSD : Racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs

SDANN : Déviation Standard des moyennes des intervalles Normal-Normal.

SDNN : Déviation Standard des intervalles R-R normalisés

SEM : the Standard Error of the Mean

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

SM : Syndrome Métabolique

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

SNS : Système Nerveux Sympathique

TBF : Très Basse Fréquence

TG : Triglycérides

VIH : Virus de l'immuno-déficience humaine

VMA : Acide vanillyl-mandélique

3. Résumé de l'étude

Le syndrome métabolique (S.M) est constitué d'un ensemble de facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques comme l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), les hyperlipidémies et l'intolérance au glucose. Depuis la première description par Reaven en 1988, plusieurs définitions ont été proposées pour décrire le syndrome métabolique. Récemment, la fédération internationale du diabète (FID) a proposé une nouvelle définition, plus universelle, selon laquelle le syndrome métabolique est défini par la présence d'une obésité abdominale (mesurée par le tour de taille et propre à chaque groupe de population) et deux de critères suivants :

- taux élevé de triglycérides (≥ 150 mg/dl) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.
- faible taux de HDL cholestérol (< 50 mg/dl chez les femmes ou < 40 mg/dl chez les hommes) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.
- HTA ($\geq 130 / 85$ mmHg) ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment.
- glycémie veineuse à jeun ≥ 100 mg/dl ou diabète type 2 diagnostiqué précédemment.

L'importance du syndrome métabolique vient de sa prévalence croissante partout dans le monde (20 à 30 % de la population adulte) et son association avec une augmentation remarquable de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Les personnes présentant un S.M ont un risque cinq fois plus élevé de développer un diabète de type 2 (si elles ne l'ont pas déjà), un risque trois fois plus élevé de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral et un risque de décès deux fois plus élevé que les sujets normaux.

L'hyperactivité sympathique est associée à plusieurs composantes du syndrome métabolique comme l'obésité abdominale, HTA et l'hyperinsulinémie. A ce jour, on a peu tiré avantage de ces informations sur le plan thérapeutique, puisque les drogues sympatho-inhibitrices d'action centrale et les alpha- et bêta- bloquants sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Les bêta-bloquants sont connus pour aggraver le diabète. En revanche, de façon tout à fait intéressante, les médicaments ayant une action sympatho-inhibitrice centrale, comme la clonidine et la rilménidine, sont neutres ou même légèrement bénéfiques sur le diabète et le syndrome métabolique. Cette observation renforce nos hypothèses selon lesquelles i) il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre l'hyperactivité sympathique et le S.M, ii) des médicaments nouveaux bien tolérés, en tout cas mieux que les substances de première et deuxième générations, pourraient être intéressants dans le traitement de patients ayant des risques cardiovasculaires associés au syndrome métabolique.

Une approche globale de la responsabilité d'un dysfonctionnement sympathique dans la genèse ou l'aggravation de désordres cardiovasculaires et/ou métaboliques n'a pas encore été tentée.

Afin de vérifier notre hypothèse, une étude pilote a été conçue et réalisée au CIC (Centre d'Investigation Clinique) de Strasbourg dans le cadre d'un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique). Nous cherchons à nous rapprocher de situations où nous pourrions décrire les conséquences cardiovasculaires et métaboliques d'une hyperactivité sympathique primitive. L'hyperactivité sympathique ne serait plus un caractère simplement associé à des pathologies cardiovasculaires et/ou métaboliques mais pourrait devenir une cause de certaines d'entre elles.

L'activité sympathique peut être mesurée directement par la technique de microneurographie qui mesure l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) par l'insertion des électrodes dans un nerf (en général, le nerf péronier). Cette technique est très précise et faiblement invasive. En revanche, la mesure du «spill over» des catécholamines est fiable mais n'est pas applicable facilement en raison de son caractère très invasif. Nous pouvons également, mesurer les catécholamines et leurs métabolites (méthanéphrines) dans le sang périphérique ou dans les urines de 24 heures.

L'activité sympathique peut être également mesurée de façon indirecte en étudiant la variabilité du rythme cardiaque (par un Holter ECG) et la variabilité de la pression artérielle (par la mesure continue, non-invasive de la pression artérielle).

Objectifs:

- mettre en évidence une hyperactivité sympathique chez des patients présentant un syndrome métabolique ou une forme incomplète de ce syndrome (S.M non constitué) selon la définition de la FID.
- comparer les différentes méthodes de mesure indirecte de l'activité sympathique avec la méthode de référence (la microneurographie) pour proposer une méthode fiable et, si possible non invasive, de dépistage de l'hyperactivité sympathique

Matériels et méthodes:

40 volontaires sains et 40 patients présentant plusieurs composantes du syndrome métabolique selon la définition de la FID, ont été inclus dans cette étude. Le groupe des patients est composé de deux sous-groupes : 17 patients avec un S.M et 23 patients avec deux composantes du S.M (S.M non constitué).

L'activité sympathique a été mesurée par plusieurs méthodes:

- mesure de l'activité nerveuse sympathique musculaire post-ganglionnaire (ANSM) par la technique de la microneurographie, comme méthode de référence.
- variabilité sinusale par un Holter ECG de 24 heures.
- variabilité tensionnelle (mesure continue de la pression artérielle pendant 2 heures).
- mesure des catécholamines et des métanéphrines plasmatiques et urinaires.

La réalisation de cette étude a nécessité l'installation d'un poste de microneurographie au CIC de Strasbourg (le premier dans la région) et un stage de formation de trois mois à l'Université Libre de Bruxelles.

Résultats :

L'étude a montré une augmentation significative de l'activité sympathique chez les patients en comparaison avec les volontaires sains (ANSM = $34,25 \pm 0,52$ pics de décharges/min et $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min, $P < 0,001$). En plus, l'analyse des données dans les deux sous-groupes a montré que cette augmentation de l'activité sympathique était significative même chez les patients avec un syndrome métabolique non constitué (ANSM = $32,95 \pm 0,5$ pics de décharges/min chez les patients et $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min chez les volontaires sains, $P < 0,001$) avec une augmentation plus importante chez les patients avec un S.M constitué (ANSM = $36 \pm 0,88$ pics de décharges/min chez les patients et $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min chez les volontaires sains, $P < 0,001$).

D'autre part, l'analyse des données de l'activité sympathique en fonction de la présence ou non de l'hypertension artérielle a montré que l'activité sympathique était élevée même chez les patients avec une tension artérielle normale (ANSM = $32,9 \pm 0,47$ pics de décharges/min chez les patients normotendus et $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min chez les volontaires sains, $P < 0,001$). L'augmentation de l'activité sympathique était bien entendu, plus importante chez les patients hypertendus (ANSM = $37,4 \pm 0,68$ pics de décharges/min chez les patients hypertendus et $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min chez les volontaires sains, $P < 0,001$).

Nous avons trouvé également une corrélation significative entre l'activité sympathique, mesurée par ANSM, et les différents facteurs de risque cardiovasculaires comme la pression artérielle systolique ($r = 0,58$; $P < 0,001$), la pression artérielle diastolique ($r = 0,58$; $P < 0,001$), l'obésité abdominale (mesurée par le tour de taille) ($r = 0,56$; $P < 0,001$), les triglycérides ($r = 0,53$; $P < 0,001$), la fréquence cardiaque ($r = 0,48$; $P < 0,001$), le cholestérol total ($r = 0,40$, $P < 0,001$), le HDL cholestérol ($r = - 0,40$; $P < 0,001$), l'insulinémie ($r = 0,42$; $P < 0,001$), HOMA-IR ($r = 0,41$; $P < 0,001$) et la glycémie ($r = 0,28$; $P = 0,01$).

L'analyse des données du Holter ECG a montré une augmentation du rythme cardiaque chez les patients ($72,85 \pm 1,42$ battements/min et $69,31 \pm 1,3$ battements/min, $P = 0,025$), alors que

la variabilité sinusale est, généralement, plus élevée chez les volontaires sains. Les paramètres qui reflètent la variabilité cardiaque globale (SD, Puissance totale) diminuent de façon significative chez les patients en comparaison des volontaires sains (SD = $77,88 \pm 4,32$ ms et $92,01 \pm 4,34$ ms, P = 0,032). De même, les paramètres de l'activité para-sympathique ou vagale (RMSSD, PNN50, HF) sont aussi plus bas chez les patients par rapport aux volontaires sains (RMSSD = $37,25 \pm 4$ ms et $49,21 \pm 3,41$ ms, P = 0,006). Par contre, la puissance partielle dans la bande à basse fréquence BF (généralement considérée comme un reflet de l'activité sympathique avec une composante parasympathique) et le rapport BF/HF (qui reflète la balance sympatho-vagale) ne montrent pas des différences significatives. D'une manière générale, les variations observées des différents paramètres de la variabilité sinusale sont plus importantes chez les patients avec un S.M constitué.

En revanche, nous n'avons pas observé de modifications significatives de la variabilité tensionnelle mesurée par Portapres (mesure continue de la pression artérielle).

Le dosage des catécholamines et méthanéphrines plasmatiques ne montre pas de différences significatives entre les patients et les volontaires sains, alors que le dosage des catécholamines et méthanéphrines dans les urines de 24 heures montre une augmentation significative de la dopamine chez les patients en comparaison des volontaires sains ($311,9 \pm 17,6$ µg/24h et $258,7 \pm 12,8$ µg/24h, P = 0,034). En plus, nous observons une légère augmentation mais non significative de la noradrénaline et de la norméthanéphrine chez les patients par rapport aux volontaires sains.

L'analyse des données dans les sous-groupes montre que l'augmentation des catécholamines urinaires n'est significative que chez les patients présentant un S.M constitué. Cette augmentation concerne la noradrénaline ($57,68 \pm 5,83$ µg/24h chez les patients avec un S.M et $38,69 \pm 2,32$ µg/24h chez les volontaires sains, P = 0,004), la dopamine ($338,8 \pm 29,7$ µg/24h chez les patients avec un S.M et $258,7 \pm 12,8$ µg/24h chez les volontaires sains, P = 0,013) et la norméthanéphrine ($329,8 \pm 38,3$ µg/24h chez les patients avec un S.M et $223,7 \pm 12,4$ µg/24h chez les volontaires sains, P = 0,008)

Du toute façon, nous avons observé que la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM est corrélée significativement avec la noradrénaline urinaire (r = 0,43; P < 0,001), la norméthanéphrine urinaire (r = 0,44; P < 0,001) et la dopamine urinaire (r = 0,32; P = 0,004).

Conclusion :

Le principal résultat de cette étude est la présence d'une hyperactivité sympathique chez les patients qui présentent des facteurs du risque cardiovasculaires et métaboliques alors que le syndrome métabolique n'est pas encore constitué. La présence de cette hyperactivité

sympathique dans les formes incomplètes (S.M non constitué) et son aggravation chez les patients avec un syndrome métabolique légitime la vérification de l'hypothèse d'une possible relation de cause à effet entre une hyperactivité sympathique primitive et certaines formes du syndrome métabolique.

Le deuxième résultat de cette étude montre que l'hyperactivité sympathique n'est pas liée qu'à l'hypertension artérielle.

Le troisième résultat de notre étude montre la discordance entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et la mesure indirecte par les variations du rythme cardiaque indiquant que les paramètres de la variabilité sinusale ne reflètent pas de façon suffisamment sensible l'activité sympathique globale.

Le quatrième résultat concerne le dosage plasmatique et urinaire des catécholamines et de leurs métabolites. L'étude montre que les taux plasmatiques de catécholamines ne constituent pas des marqueurs sensibles de l'activité sympathique. Nous montrons également, que les catécholamines urinaires ne sont pas suffisamment sensibles pour estimer l'activité sympathique dans les formes incomplètes du syndrome métabolique (S.M non constitué).

En prenant en compte les différents résultats de cette étude nous pouvons conclure qu'une hyperactivité sympathique significative peut-être objectivée chez des sujets présentant un risque de développer un syndrome métabolique, alors même que celui-ci n'est pas encore constitué et que la microneurographie reste pour l'instant, la seule méthode de mesure de l'activité sympathique, suffisamment sensible pour être utilisée dans ce type d'étude.

Perspectives :

Cette étude sera prolongée par une étude pilote de ségrégation familiale visant à identifier une entité physiopathologique définie par un dysfonctionnement du système nerveux sympathique. Les conséquences métaboliques et fonctionnelles d'une dysfonction sympathique pourraient être variables selon les caractéristiques génotypiques des individus et leur environnement.

Ces résultats peuvent également conduire à la proposition d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité de médicaments sympatho-inhibiteurs d'action centrale chez des patients présentant un tel syndrome métabolique afin de réduire les conséquences cardiovasculaires et métaboliques et peut-être mieux encore dans les phases non constituées du S.M en espérant réduire la probabilité d'évolution vers le S.M constitué.

4. État de la question

4.1. Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle les activités inconscientes, végétatives de l'organisme. Il assure le fonctionnement normal des fonctions végétatives (respiration, rythme cardiaque, pression artérielle, digestion, sécrétions, température corporelle, équilibre hydrique, ..) et répond instantanément à toutes les sollicitations physiques et émotionnelles. C'est un système d'adaptation de l'organisme à son environnement.

Le système nerveux autonome comprend deux parties fonctionnellement et, en grande partie, morphologiquement distinctes [figure 1(a)]:

- le système orthosympathique (ou sympathique) qui intervient dans les activités involontaires des situations de stress et d'éveil. Il est prépondérant dans les conflits de l'organisme avec son milieu extérieur, lorsque la vie est menacée. Le système sympathique stimule l'ensemble des organes qui jouent un rôle dans la réaction de défense. Les centres nerveux sympathiques sont essentiellement bulbo-spinaux et leur organisation est segmentaire. Les fibres pré-ganglionnaires sortent par la racine ventrale du nerf rachidien correspondant. Elles s'en séparent pour former le rameau communicant blanc qui rejoint le ganglion para-vertébral correspondant. Ces ganglions para-vertébraux sont réunis en une chaîne par des fibres inter-ganglionnaires. Les fibres qui sortent des ganglions para-vertébraux rejoignent le nerf rachidien correspondant par le rameau communicant gris pour se diriger vers l'organe cible.
- le système parasympathique qui se charge des activités involontaires des situations de détente et de repos. Ses centres nerveux sont situés au niveau du tronc cérébral et de la moelle sacrée. Les fibres pré-ganglionnaires suivent le trajet des nerfs correspondants. Elles font synapse dans un ganglion pré-viscéral ou intra-viscéral. Le système parasympathique ne présente donc pas de structure équivalente à la chaîne des ganglions para-vertébraux sympathiques.

L'existence de fibres végétatives afférentes est acceptée par certains auteurs et rejetée par d'autres. Les premiers admettent que les stimuli de la sensibilité viscérale sont transmis par des fibres végétatives qui remontent le long des vaisseaux pour atteindre les racines dorsales des nerfs rachidiens. Les seconds pensent que les fibres de la sensibilité intéroceptive font partie du système somatique. Cette sensibilité viscérale ne devient consciente que lorsqu'elle est douloureuse. Les influx végétatifs qui arrivent au système nerveux central (SNC) se trouvent alors plus ou moins confondus avec ceux de la sensibilité du système somatique. Ces interrelations entre les sensibilités viscérales et somatiques expliqueraient les douleurs rapportées ou qu'une souffrance viscérale peut être interprétée par les centres supérieurs comme une douleur somatique. Ainsi, l'angine de poitrine (souffrance cardiaque) induit une

douleur brachiale gauche et une affection des ovaires ou des testicules provoque une douleur lombaire.

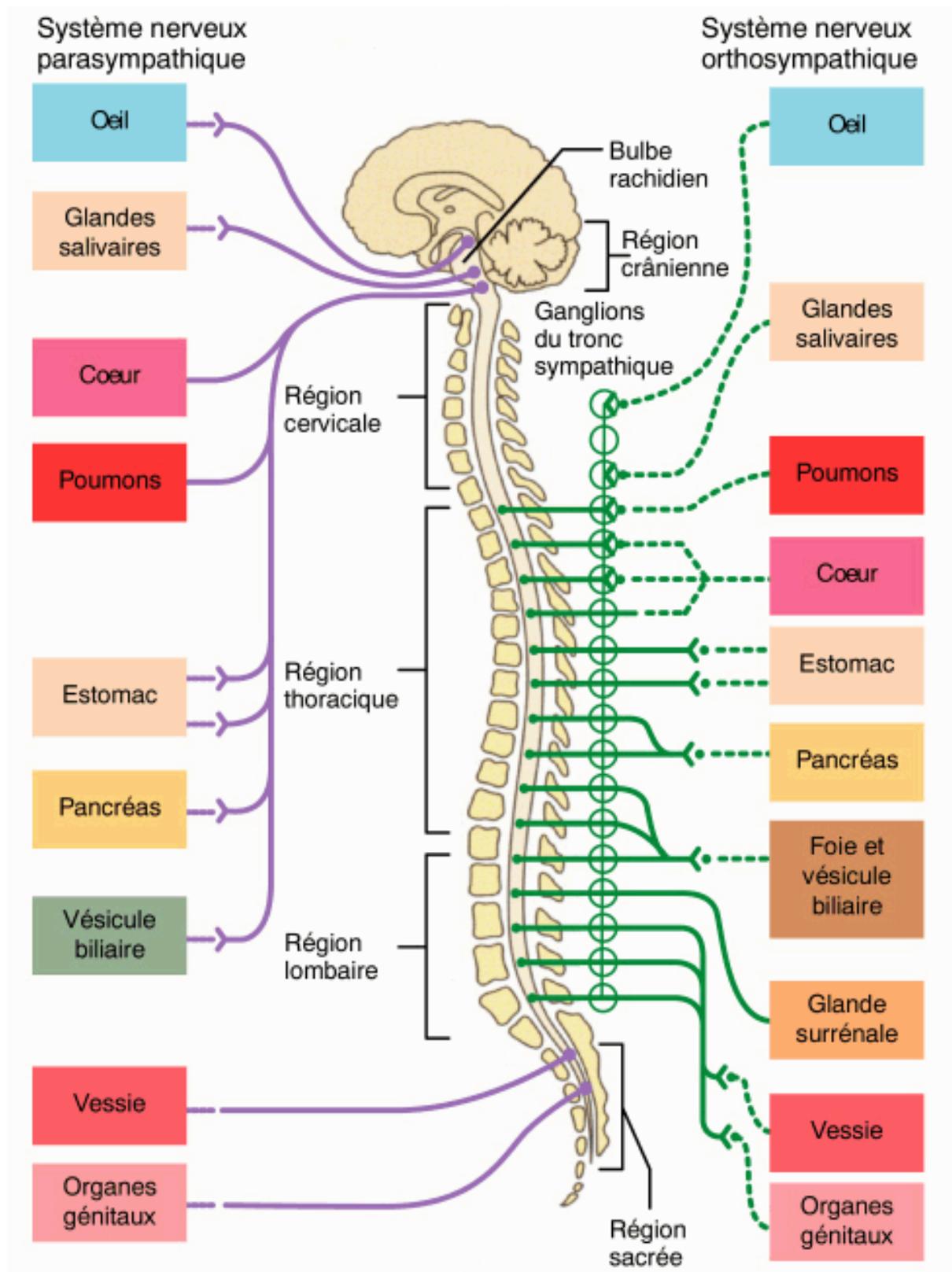


Figure 1 (a) : Organisation du système nerveux autonome (SNA) [d'après Goodman and Gilman's pharmacology].

Le système nerveux autonome ou végétatif est composé de plusieurs niveaux [figure 1(b)]:
a) des centres nerveux localisés au sein du système nerveux central (bulbe rachidien, thalamus et hypothalamus.) et dans la moelle épinière, constituent le «moteur» du système nerveux autonome.

Système nerveux autonome

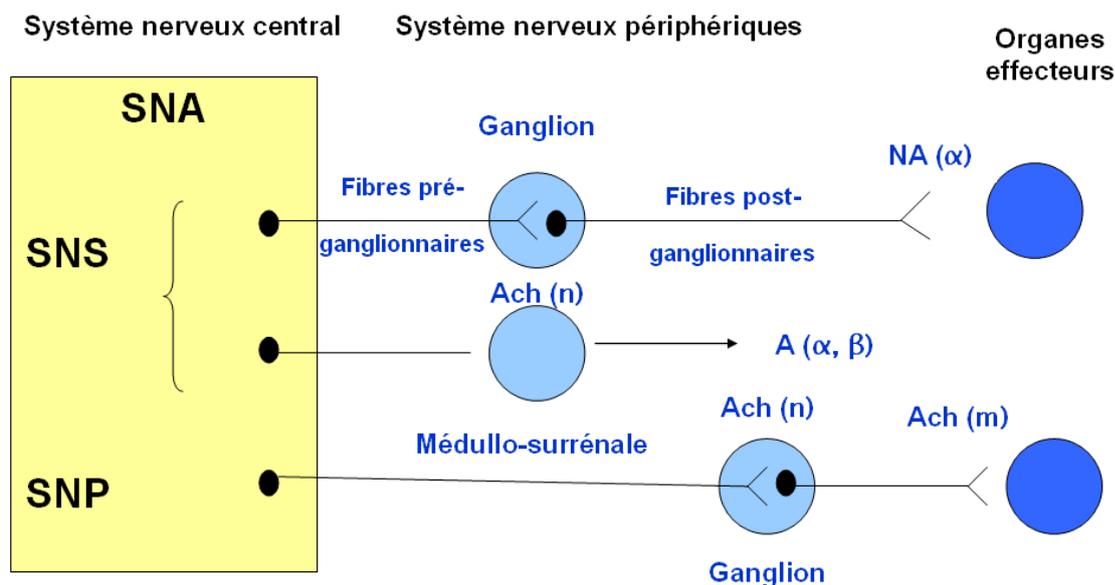


Figure 1 (b) : Représentation schématique des voies efférentes du système nerveux autonome (SNA). A : adrénaline, Ach : acétylcholine, α , β : α - et β - adrénergiques récepteurs, m : récepteurs muscariniques, n : récepteurs nicotiniques, SNP : système nerveux parasympathique, SNS : système nerveux sympathique.

b) des ganglions périphériques situés à trois étages : le premier étage ganglionnaire comprend la chaîne sympathique para-vertébrale. Cette chaîne se situe latéralement à la colonne vertébrale et s'étend de la fin du segment cervical au segment coccygien. Elle comprend trois ganglions cervicaux, supérieur, moyen et inférieur) par lesquels passent les fibres sympathiques du segment cervical.

Un second étage ganglionnaire est constitué des ganglions ou plexus pré-viscéraux. Ils sont moins nombreux que les ganglions para-vertébraux. Ce sont davantage des plexus ganglionnaires que des ganglions. Ils sont appariés et latéraux dans le cou (plexus carotidiens,

pharyngiens...) et le bassin mais uniques et médians dans le thorax (plexus cardiaque, pulmonaire) et l'abdomen (plexus solaire, lombo-aortique). Au niveau cervical, ce second étage est associé au premier étage.

Un troisième étage ganglionnaire comprend les ganglions viscéraux ou terminaux situés à la surface ou dans l'épaisseur de l'organe cible.

c) des fibres qui relient ces niveaux entre eux et aux viscères. Entre le centre nerveux et l'organe cible, la voie nerveuse autonome est toujours interrompue par au moins une synapse située dans un ganglion. Une voie nerveuse autonome est donc constituée d'au minimum deux fibres : la fibre pré-ganglionnaire et la fibre post-ganglionnaire. Les fibres nerveuses du système autonome cheminent soit en compagnie des fibres du système somatique (nerfs mixtes) soit indépendamment, le long des vaisseaux sanguins.

La noradrénaline est le neuromédiateur à tous les étages du système sympathique, sauf au niveau ganglionnaire (acétylcholine), alors que l'acétylcholine est le médiateur du système parasympathique ou vagal.

Il existe une interaction forte entre le système nerveux autonome et le système endocrinien, surtout l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'hyperactivité sympathique est incriminée dans différents symptômes ou pathologies comme l'hypertension artérielle essentielle [Huggett et coll. 2004], l'obésité [Grassi et coll. 1995], la tachycardie permanente de repos, les hyperlipidémies, le diabète de type 2 [Huggett et coll. 2003], les apnées du sommeil [Grassi et coll. 2005] ou la sédentarité (figure 2).

Le système nerveux sympathique joue un rôle important dans la régulation des fonctions métaboliques et cardiovasculaires et l'hyperactivité sympathique peut jouer un rôle dans l'étiologie ou les complications de l'obésité, mais, à l'heure actuelle, on ignore si le déséquilibre sympathique est une cause ou une conséquence de l'obésité.

Jusque-là, une hyperactivité sympathique a été associée à plusieurs composantes du syndrome métabolique comme l'obésité abdominale [Grassi et coll. 2004], l'hypertension artérielle (HTA) [Huggett et coll. 2004, Grassi et coll. 1998], l'hyperinsulinisme et l'intolérance au glucose mais jamais, on n'a cherché à identifier une maladie du sympathique (hyperactivité sympathique) qui pourrait préexister à tout ou partie du syndrome métabolique.

Sympathetic overactivity : long term disadvantage

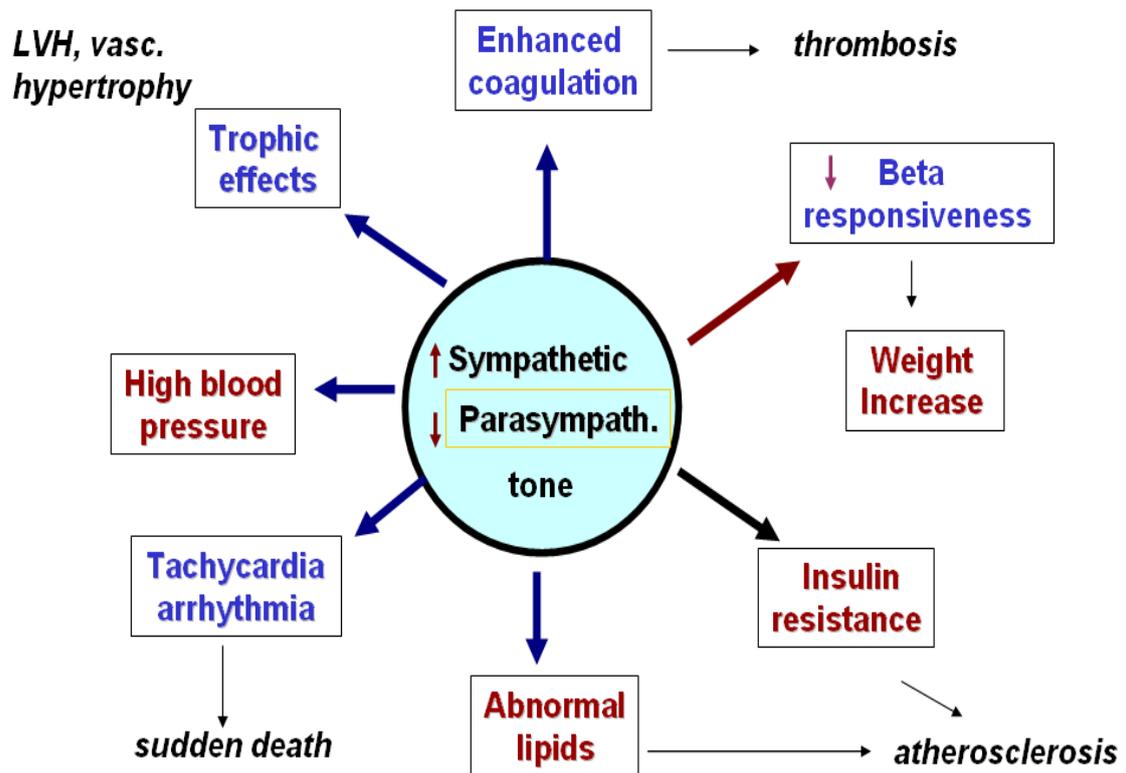


Figure 2* : Représentation schématique de l'association entre l'hyperactivité sympathique et les différentes pathologies métaboliques et cardiovasculaires.

* Julius S. [2009].

4.2. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un ensemble de plusieurs facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires comme l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), l'intolérance au glucose, et les hyperlipidémies. Ce syndrome apparaît comme une de dernières « épidémies » mondiales. Pourtant, le concept du syndrome métabolique n'est pas nouveau. Ce syndrome a été pressenti dès 1923, par Kylin E. qui avait décrit pour la première fois un syndrome défini comme étant l'association d'anomalies métaboliques comme l'hyperglycémie ou la goutte et l'hypertension artérielle. Ce concept est resté longtemps dans l'oubli avant qu'il ne soit réactivé par Jean Vague qui a associé ce syndrome à, d'une part, l'obésité dite androïde, et d'autre part, l'athérosclérose, deux éléments clés du syndrome métabolique.

En 1947, Vague a décrit les différents aspects cliniques de l'obésité en attirant l'attention sur l'adiposité de la partie supérieure du corps (obésité androïde ou masculine) [Vague J. 1947]. Dès 1950, Vague a également mis l'accent sur la relation étroite entre obésité « masculine », diabète sucré, goutte et athérosclérose associés aux anomalies métaboliques observées dans le diabète type 2 et les maladies cardiovasculaires [Vague J. 1950, 1956].

Le lien entre ce syndrome et l'hyperinsulinémie n'a été évoqué que 30 ans plus tard lorsque Modan *et coll.* [1985] ont reconnu dans l'hyperinsulinémie un lien entre l'obésité, l'hypertension artérielle et l'intolérance au glucose.

En 1988, Reaven GM. a utilisé le terme syndrome X pour décrire un syndrome métabolique caractérisé par l'intolérance au glucose, l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et une maladie coronarienne. Un an plus tard, Kaplan NM. [1989] a défini la combinaison d'une obésité tronculaire, d'une hypertension artérielle, d'une diminution de la tolérance au glucose et d'une hypertriglycémie, le « *deadly quartet* ».

Ferrannini *et coll.* [1987] ont défini, dans la même période, le phénomène d'insulino-résistance chez des patients hypertendus alors que Haffner a établi le lien entre syndrome X et l'insulino-résistance [Haffner *et coll.* 1992].

Plusieurs noms ont été attribués à ce syndrome dans le passé (syndrome d'insulino-résistance, syndrome pluri-métabolique ou syndrome cardiovasculaire métabolique [Reaven 1988, Kaplan 1989] mais il est maintenant, connu universellement sous le nom « Syndrome Métabolique ».

L'importance du syndrome métabolique vient de sa prévalence croissante partout dans le monde et de son association avec une augmentation remarquable de la morbidité et la mortalité cardiovasculaire [Lakka *et coll.* 2002].

Le congrès mondial du diabète en 2000 à Mexico avait mis un accent particulier sur le

syndrome métabolique en tirant la sonnette d'alarme sur l'impact d'une telle prévalence sur la population. Cela place le syndrome métabolique et le diabète loin devant le VIH-SIDA en terme de morbidité et mortalité.

Les personnes présentant un syndrome métabolique ont un risque cinq fois plus élevé de développer un diabète de type 2 (si elle ne l'ont pas déjà) [Stern et coll. 2002], un risque trois fois plus élevé de présenter un infarctus du myocarde (IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) et un risque de décès deux fois plus élevé [Raoux F. 2006]. Il est donc, essentiel de connaître la prévalence de ce syndrome, mais l'analyse comparative des données épidémiologiques révèle des différences importantes selon les critères utilisés pour définir un syndrome métabolique. Rantala et coll. [1999] ont analysé les variations de prévalence en fonction de dix définitions du syndrome métabolique et rapporté des différences considérables dans les prévalences variant de 0,8 à 35,3 %.

Toutefois, les données disponibles à l'échelle mondiale indiquent que 20 à 30 % de la population adulte présente un syndrome métabolique [Grundty SM. 2008]. Aux États-Unis, ce syndrome affecte plus d'un tiers de la population adulte [Ford ES. 2005].

Définition du syndrome métabolique :

La première définition officielle du syndrome métabolique est apparue en 1999, elle émanait d'un groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (tableau 1) [World Health Organisation, 1999], et a été suivie par un grand nombre d'autres définitions.

Tableau 1. Critères cliniques de définition du syndrome métabolique selon l'OMS

A- Insulino-résistance identifiée par un des critères suivants :

- 1- diabète type 2
- 2- hyperglycémie à jeun
- 3- intolérance au glucose

B- Plus 2 de ces critères :

- 1- HTA (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg) ou traitement antihypertenseur.
- 2- Triglycérides \geq 150 mg/dl (\geq 1,7 mmol/L)
- 3- HDL cholestérol $<$ 35 mg/dl ($<$ 0,9 mmol/L) pour les hommes
et $<$ 39 mg/dl ($<$ 1 mmol/L) pour les femmes.
- 4- IMC $>$ 30 kg/m² ou rapport taille:hanche $>$ 0,9 chez les hommes
et $>$ 0,85 chez les femmes.
- 5- albuminurie \geq 20 mg/min ou albumine/créatine \geq 30 mg/g

La définition établie par le groupe de travail américain NCEP-ATP III (the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults) est largement utilisée (tableau 2) [NCEP, 2002]. Elle est plutôt orientée sur des paramètres cliniques, sur l'hypertension artérielle et les lipides, et très évocateurs pour les cardiologues dans le but de prévenir les événements cardiovasculaires, alors que la définition de l'OMS est plutôt orientée sur les troubles de la régulation glucidique, l'insulino-résistance et l'obésité et donc plus parlante pour les endocrinologues et les diabétologues pour prévenir le passage au diabète de type 2.

Tableau 2. Critères cliniques du syndrome métabolique selon NCEP ATP III

Présence de 3 des critères suivants :

- Obésité abdominale mesurée par le tour de taille	
Hommes	> 102 cm
Femmes	> 88 cm
- Triglycérides	≥ 150 mg/dl (≥1,7 mmol/L)
- HDL cholestérol	
Hommes	< 40 mg/dl (<1 mmol/L)
Femmes	< 50 mg/dl (<1,3 mmol/L)
- Pression artérielle	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
- Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dl (≥ 6,1 mmol/L)

Le groupe européen EGIR (European Group for the study of Insulin Resistance) a établi en 2002 une nouvelle définition en apportant quelques modifications à la définition de L'OMS (tableau 3) [EGIR 2002].

Tableau 3. Critères cliniques du syndrome métabolique selon EGIR

A- Insulino-résistance identifiée par un des critères suivants :

- 1- diabète type 2
- 2- hyperglycémie à jeun (>110 mg/dl)

B- Plus 2 de ces critères :

- 1- HTA (PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg) ou traitement antihypertenseur.
- 2- Triglycérides ≥ 180 mg/dl
- 3- HDL cholestérol < 40 mg/dl
- 4- Obésité abdominale mesurée par le tour de taille: Hommes > 94 cm
Femmes > 80 cm

Enfin, l'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) a proposé en 2003 une définition qui semble être un compromis entre la définition de l'OMS et celle de NCEP (tableau 4) [Einhorn et coll. 2003].

Tableau 4. Critères cliniques du syndrome métabolique selon AACE

<u>Facteurs de risque</u>	<u>Valeurs</u>
- Obésité ou surpoids	IMC \geq 25 kg/m ²
- Triglycérides	\geq 150 mg/dl (\geq 1,7 mmol /L)
- HDL cholestérol	
Hommes	< 40 mg/dl (< 1 mmol/L)
Femmes	< 50 mg/dl (< 1,3 mmol/L)
- Pression artérielle	\geq 130 / 85 mmHg
- Glycémie à jeun	entre 110 et 126 mg/dl
- 2h après charge orale de glucose	> 140 mg/dl
- d'autres facteurs de risque :	
1- histoire familiale de diabète type 2, d'hypertension ou des maladies cardiovasculaires.	
2- syndrome des ovaires polykystiques	
3- sédentarité	
4- personnes âgées	
5- groupes de populations avec un risque élevé de diabète type 2 ou des maladies cardiovasculaires.	

Toutefois, les critères cliniques diffèrent quelque peu entre les organisations [WHO 1999, NCEP 2002]. Pour NCEP ATP III, la présence de 3 des 5 critères mentionnés en tableau (2) suffit pour établir un diagnostic du syndrome métabolique. Il utilise le tour de taille pour évaluer le niveau de l'adiposité. Dans cette définition, une démonstration explicite de la résistance à l'insuline n'est pas nécessaire. En revanche, pour l'OMS la résistance à l'insuline est un élément indispensable au diagnostic. En plus de la résistance à l'insuline, deux autres facteurs de risque sont nécessaires au diagnostic du syndrome métabolique. La microalbuminurie a été également ajoutée comme un critère.

Les critères de l'AACE semblent être un compromis entre la définition de NCEP ATP III et celle de l'OMS. Bien que les critères cliniques soient mentionnés, le nombre de facteurs de

risque nécessaire pour établir le diagnostic n'est pas spécifié et laissé à l'appréciation du clinicien.

La résistance à l'insuline est comprise dans les critères de l'OMS et de l'AACE comme facteur de risque pour le syndrome métabolique. La mesure de l'insulino-résistance, qui ne relève pas de la routine dans la pratique quotidienne, nous donne des informations supplémentaires mais elles ajoutent aussi du temps et du coût pour le diagnostic. La définition de NCEP ATP III semble donc plus appropriée sur le plan clinique.

Toutefois, les définitions ne diffèrent pas seulement par les composantes proposées mais également, par les valeurs de normalité utilisées pour définir chaque composante. Ces divergences constituent une source de confusion et limitent l'évaluation et les comparaisons des populations présentant un syndrome métabolique, limitant ainsi les analyses cliniques et épidémiologiques. En plus, l'évaluation de paramètres cliniques simples, comme le tour de taille, est soumise à des variations de répartition du tissu adipeux entre les différentes populations. Afin de standardiser les définitions et aboutir à un consensus, la Fédération Internationale du Diabète (FID) a demandé, en 2005, à son groupe de travail sur l'épidémiologie de rassembler des experts du monde entier (en diabète, en cardiologie, en santé publique, en épidémiologie, en génétique, en métabolisme et en nutrition) en vue de formuler une nouvelle définition globale du syndrome métabolique [Backgrouner, IDF 2005]. Ce consensus a abouti à la création d'un ensemble de critères pouvant être utilisé aussi bien pour des études épidémiologiques que dans la pratique clinique à l'échelle mondiale, notamment en incluant pour la première fois des définitions du seuil d'obésité spécifiques aux différents groupes de population (tableaux 5 et 6).

En effet, la définition de la fédération internationale de diabète (FID) est proche de celle de NCEP ATP III mais avec une différence majeure : l'obésité abdominale est considérée non pas comme un simple critère mais comme un élément indispensable pour le diagnostic du syndrome métabolique (tableau 5). En plus, les valeurs de tour de taille sont définies selon les populations (tableau 6).

Tableau 5. Critères cliniques du syndrome métabolique selon la FID

A - Obésité abdominale mesurée par le tour de taille (propre à la population).

B - Plus deux des facteurs suivants :

- 1- Taux élevé de triglycérides (TG \geq 150 mg /dl (1,7 mmol/L) ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.
- 2- Faible taux de cholestérol HDL: < 40 mg /dl (1,03 mmol/L) pour les hommes et < 50 mg /dl (1,3 mmol/L) pour les femmes ou traitement spécifique de ce trouble lipidique.
- 3- Hypertension \geq 130 / 85 mmHg ou traitement d'une hypertension diagnostiquée précédemment.
- 4- Glycémie veineuse à jeun \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/L) ou diabète type 2 diagnostiqué précédemment.

Tableau 6. Valeurs du tour de taille selon l'origine la population

<u>Pays / Population</u>	<u>Tour de taille</u>	
	<u>Homme</u>	<u>Femme</u>
- Européens	\geq 94	\geq 80
- Asie de sud*	\geq 90	\geq 80
- Chinois	\geq 90	\geq 80
- Japonais	\geq 90	\geq 80
- Amérique de sud et Amérique centrale : on utilise les recommandation de la population sud-asiatique en attendant d'avoir des données spécifiques.		
- Afrique sub-saharienne : on utilise les recommandation de la population européenne en attendant d'avoir des données spécifiques.		
- Moyen Orient et l'est de la méditerranéen : on utilise les recommandation de la population européenne en attendant d'avoir des données spécifiques.		

* base : les données de la population chinoise, japonaise et indo-asiatique

Prévalence du syndrome métabolique :

Il semble que le syndrome métabolique soit en train de devenir une « épidémie » mondiale. Les données disponibles indiquent que 20 à 30 % de la population adulte sont atteints du syndrome métabolique dans le plupart de pays [Grundy SM. 2008]. La prévalence de ce syndrome augmente de façon continue en parallèle avec la prévalence croissante de l'obésité. Toutefois, il faut noter que l'estimation de la prévalence du syndrome métabolique dans les différentes régions du monde est dépendante des critères utilisés pour diagnostiquer un syndrome métabolique. La plupart des études ont utilisé la définition de NCEP ATP III sans ou avec ajustement du tour de taille selon la population.

Aux États-Unis, selon les données NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) de 1988 à 1994, plus de 20 % de la population avaient un syndrome métabolique [Ford et coll. 2002]. La prévalence de ce syndrome était fortement corrélée à l'âge. Le pourcentage augmente de 6,7 % parmi les jeunes (20 à 29 ans) à plus de 40 % chez les personnes âgées de plus de 60 ans (figure 3). Les prévalences chez les hommes et les femmes sont quasiment identiques (figure 3).

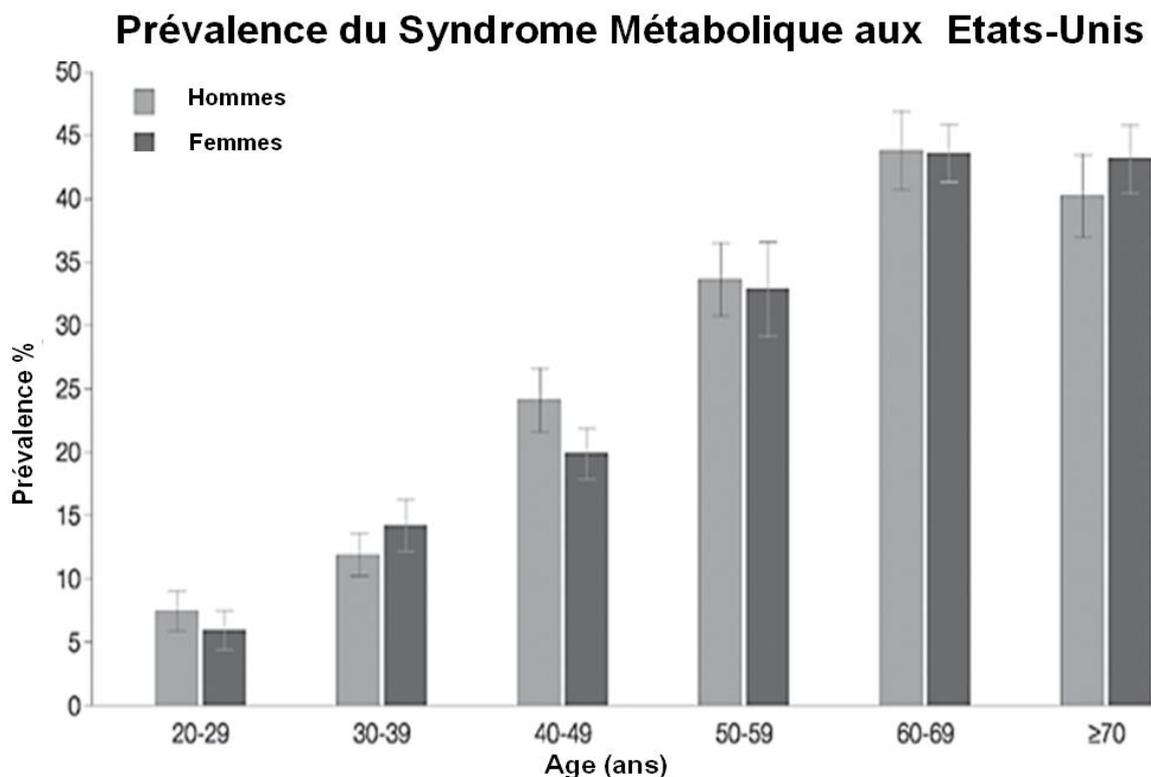


Figure (3)* : Représentation de la prévalence du syndrome métabolique aux États-Unis selon l'âge et le genre selon les données NHANES III. Les données sont présentées en pourcentage (Erreur type).

* Ford et coll. [2002]

Le pourcentage des sujets atteints d'un syndrome métabolique varie selon le groupe [Ford et coll. 2002]. La prévalence est plus élevée chez les américains d'origine mexicaine (31,9 %). De façon générale, la prévalence du syndrome métabolique est similaire chez les hommes (24%) et les femmes (23,4%) [Ford et coll. 2002]. En revanche, parmi les afro-américains et les américains d'origine mexicaine, la prévalence est plus élevée chez les femmes (figure 4).

Les données NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) de 1999 à 2002, montrent une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique pour atteindre 34,5 % (selon la définition NCEP ATP III) et 39 % (selon la définition de la FID) de la population adulte des États-Unis [Ford ES. 2005]. Cette hausse peut-être expliquée par deux facteurs : l'augmentation de la prévalence de l'obésité et le vieillissement de la population [Grundy SM. 2008].

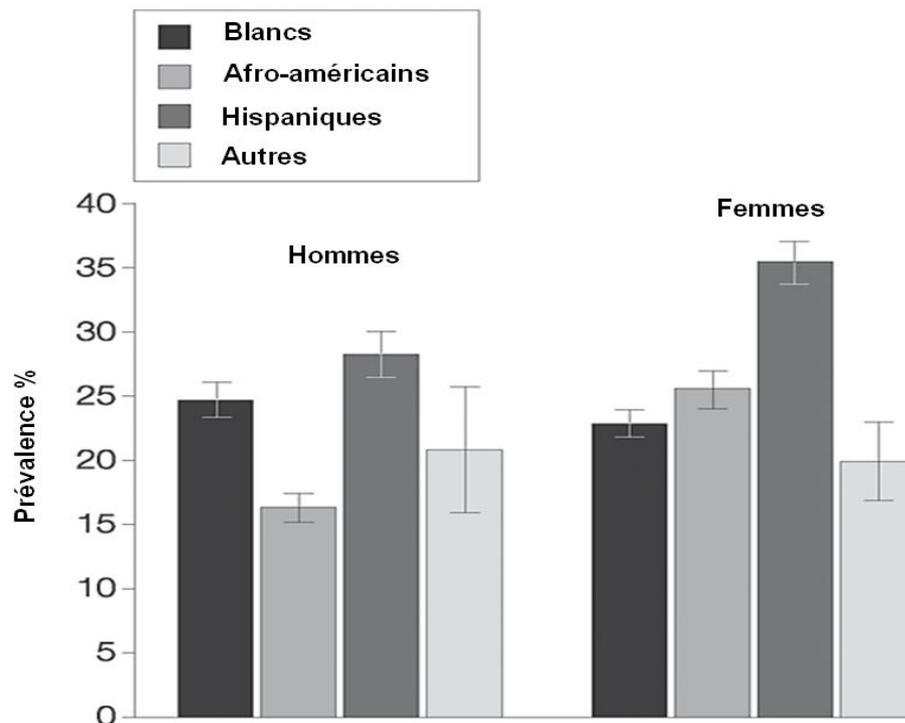


Figure (4)* : Représentation de la prévalence du syndrome métabolique aux États-Unis selon les groupes.

* Ford et coll. [2002]

En Europe, les études épidémiologiques montrent que près d'un quart de la population adulte présente un syndrome métabolique [Grundy SM. 2008]. Toutefois, la prévalence varie

d'une certaine manière, selon la définition utilisée, l'âge de groupe étudié, la localisation géographique et les caractéristiques de la population étudiée. En général, la définition de la FID conduit à des prévalences plus élevées que la définition de la NCEP ATP III.

En France, l'étude DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'InsulinoRésistance) a regroupé plus de 4000 hommes et femmes âgés de 30 à 64 ans étudiés par des bilans de santé systématiques tous les trois ans [Balkau et coll. 2003]. Dans cette population, la prévalence du syndrome métabolique était estimée à 16,3 % pour les hommes et 11,4 % pour les femmes, selon les critères de la NCEP ATP III.

Dallongeville et coll. [2005] ont trouvé que 23 % des hommes et 16,9 % des femmes présentent un syndrome métabolique selon les critères de la NCEP ATP III, dans une population de 3359 sujets âgés de 35 à 64 ans, dans trois régions de France (Bas-Rhin, Haute-Garonne et la communauté urbaine de Lille).

Toutefois, Bataille et coll. [2006] ont étudié la fréquence du syndrome métabolique dans une population de 836 hommes âgés de 50 à 59 ans à l'inclusion, et issue de la cohorte PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction), menée conjointement en France (Lille, Strasbourg et Toulouse) et en Irlande du Nord (Belfast). Cette population, est composée de 296 cas de maladie coronaire (infarctus du myocarde ou angor) et 540 témoins, demeurés indemnes de maladie coronaire durant les 5 ans de suivi de la cohorte. La prévalence du syndrome métabolique chez les sujets recrutés en France varie selon les critères de 22 % (NCEP) à 26 % (OMS) et 35 % (FID) chez les témoins, et de 29 % (NCEP) à 32 % (OMS) et 44 % (FID) chez les sujets avec une maladie coronaire.

Enfin, les données épidémiologiques obtenues en utilisant les différentes définitions, peuvent être résumées en trois points [Mancia et coll.2007] :

1- Le syndrome métabolique est très fréquent; il touche environ une cinquième de la population adulte.

2- ce syndrome affecte de la même façon les deux sexes et les différents groupes dans les pays développés et les pays en cours de développement.

3- la prévalence est étroitement liée à l'âge avec un pic de 40 % chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées.

Bien qu'il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique, il est convenu qu'il y a 6 composantes de ce syndrome et qu'elles sont toutes en lien avec les maladies cardiovasculaires. Ces composantes sont les suivantes [Grundy et coll. 2004] :

- Obésité abdominale.
- Dyslipidémie athérogène.

- Pression artérielle élevée.
- Insulino-résistance et/ou intolérance au glucose
- État pro-inflammatoire.
- État pro-thrombotique.

La séquence selon laquelle ces troubles s'installent peut être variable. Mais il est assez fréquent que la suralimentation conduise à l'hyperinsulinémie, elle-même, cause d'une hyperactivité sympathique. Il se peut également que l'on ait affaire à une insulino-résistance initiale provoquant une hyperinsulinémie, une augmentation des acides gras libres ou un surpoids, tous facteurs qui peuvent aussi mener à une hyperactivité sympathique [Bonadonna et coll. 1990]. Celle-ci joue un rôle clé dans cette mosaïque syndromique, quelle que soit précisément la séquence chronologique des événements. Il se peut même que l'on observe une hyperactivité sympathique chez des patients hypertendus non obèses mais présentant une insulino-résistance et une dyslipémie. L'hyperactivité sympathique peut même précéder l'installation de l'hypertension artérielle et de l'insulino-résistance. Il a été démontré expérimentalement que l'activation de récepteurs adrénergiques, en particulier β -adrénergiques, peut transformer le phénotype des cellules musculaires en cellules insulino-résistantes. L'adrénaline peut également réduire la capture de glucose induite par l'insuline [Day et coll. 1982]. Les anomalies métaboliques pré-citées sont associées à une raréfaction des capillaires qui réduit l'apport en nutriments des muscles [Noon et coll. 1997, Masuo et coll. 1996]. Les muscles squelettiques interviennent pour une très large part dans l'insulino-résistance chez les patients hypertendus. A nouveau, la question de savoir si l'insulino-résistance précède l'hypertension artérielle, ou vice-versa, n'est pas réglée [Lillioja et coll. 1987]; la raréfaction capillaire pouvant être le plus grand dénominateur commun de ces deux événements physiopathologiques.

La diminution du HDL (High Density Lipoprotein) cholestérol et l'augmentation des triglycérides (TG) sont généralement considérées comme des conséquences de l'insulino-résistance. Il est néanmoins possible que la réduction du catabolisme des triglycérides par les muscles squelettiques chez les patients hypertendus contribue largement à la mise en place de ces troubles métaboliques. Il est intéressant de noter que l'hyperactivité sympathique peut produire les mêmes anomalies sans qu'il y ait obésité ou insulino-résistance. On peut rencontrer ce genre de situation chez des malades présentant des hypertensions bénignes et même non permanentes.

Les différentes composantes du syndrome métabolique sont des facteurs de risque indépendants pour les maladies cardiovasculaires. C'est le cas du tour de taille et de l'obésité

abdominale [Katzmarzyk et coll. 2006, Kim et coll. 2004], l'insulino-résistance [Pyörälä et coll. 2000], l'intolérance au glucose [Borch-Johnsen et coll. 1999] ou le diabète [Stamler et coll. 1993], l'hypertriglycéridémie [Patsch et coll. 1992], l'hypercholestérolémie [Lamarche et coll. 1997] et l'hypertension artérielle [Lewington et coll. 2002]. Il n'est donc pas surprenant que l'accumulation de ces anomalies soit accompagnée d'une augmentation substantielle de l'incidence et de la mortalité des maladies cardiovasculaires. Il semble, néanmoins, que l'impact du syndrome métabolique sur l'augmentation de risque cardiovasculaire soit plus grand que la somme de ses composants [Reilly et coll. 2003]. En effet, le syndrome métabolique multiplie par deux le risque cardiovasculaire [Tong et coll. 2005].

Plusieurs composantes du syndrome métabolique sont associées à une hyperactivité sympathique comme l'obésité et l'hypertension artérielle. Ces dernières décennies, plusieurs techniques utilisées pour quantifier l'activité sympathique ont montré l'existence d'une hyperactivité sympathique chez les malades hypertendus. Une méta-analyse de toutes les données publiées montre que les patients avec hypertension artérielle essentielle présentent des valeurs plasmatiques de la noradrénaline plus élevées de celles de sujets normaux [Goldstein DS. 1983].

D'autres techniques biochimiques et neurophysiologiques plus sophistiquées telles que la technique de la noradrénaline radio-marquée [Esler et coll. 1989] et la microneurographie (ANSM : mesure de l'activité nerveuse sympathique musculaire) [Vallbo 1968, Anderson 1989, Floras 1993, Grassi 1998, 1999] ont fourni des preuves encore plus solides de l'augmentation de l'activité sympathique chez les malades hypertendus en comparaison avec les sujets normotendus. En outre, il a été démontré que l'obésité est associée avec une hyperactivité sympathique [Grassi 1995, Scherrer 1994]. Jones PP. [1997] et puis Alvarez GE. [2002] ont suggéré que le tour de taille (c'est-à-dire, l'obésité abdominale) joue un rôle déterminant dans l'augmentation de l'activité sympathique (mesurée par ANSM) liée à l'âge.

D'autres études ont montré, en utilisant la microneurographie, que le syndrome métabolique est associé avec une hyperactivité sympathique [Huggett 2004, Grassi 2005]. Cette augmentation n'a pas été exclusivement associée à la présence d'une hypertension puisqu'on la retrouve même après exclusion des patients ayant une pression artérielle élevée (figure 5). Par contre, cette augmentation de l'activité sympathique est liée directement au tour de taille, ce qui confirme le lien avec l'obésité abdominale.

Syndrome métabolique, HTA et activité sympathique

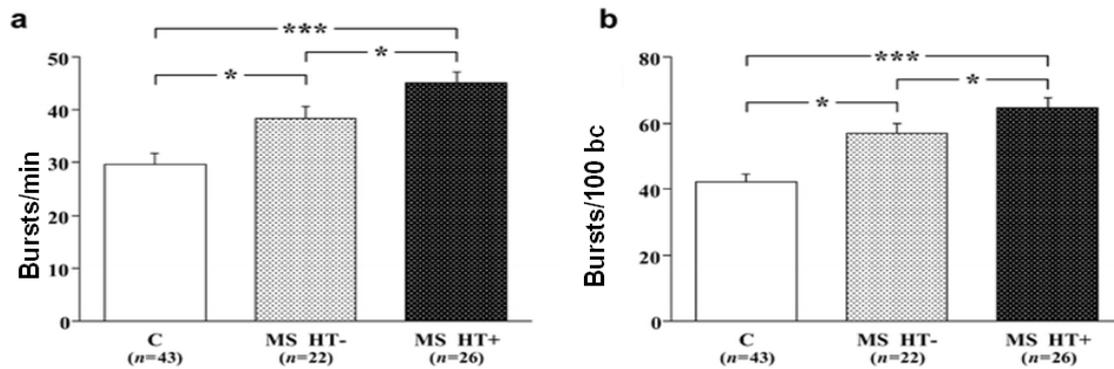


Figure 5* : Valeurs (moyenne ±ETM) de l'activité sympathique mesurée par ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire) au repos, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (bursts/min) (a) et le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (bursts/100 bc) (b) chez les sujets normaux (c) et chez les sujets présentant un syndrome métabolique avec (MS HT+) ou sans (MS HT-) hypertension. ETM : erreur type moyenne, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ (comparaison entre groupes)

* Grassi et coll. [2005]

Syndrome métabolique et baroréflexe :

Les barorécepteurs représentent le point de départ de l'arc baroréflexe [figures 6 (a) et 6 (b)]. Cet arc constitue un mécanisme de contrôle hémodynamique permettant de maintenir la pression artérielle et la fréquence cardiaque dans les limites normales. Les barorécepteurs vasculaires sont situés au niveau des sinus carotidiens et de l'arc aortique, alors que les barorécepteurs cardiaques sont localisés au niveau des oreillettes, des ventricules et de grosses veines. Le baroréflexe répond à toute augmentation de la pression artérielle par une diminution de la fréquence cardiaque et une baisse de la résistance vasculaire périphérique. Dans le cas d'une chute de la pression artérielle, les variations vont dans le sens opposé (augmentation de la fréquence cardiaque et vasoconstriction).

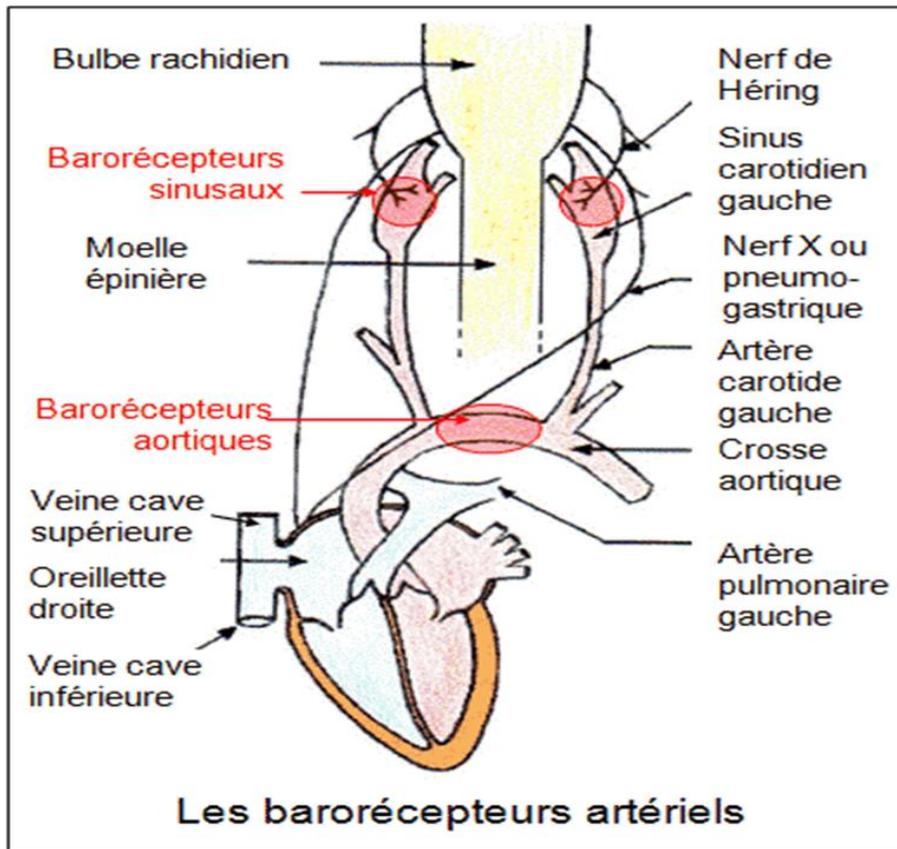


Figure 6 (a) : Représentation schématique de barorécepteurs artériels

Arc de baroréflexe

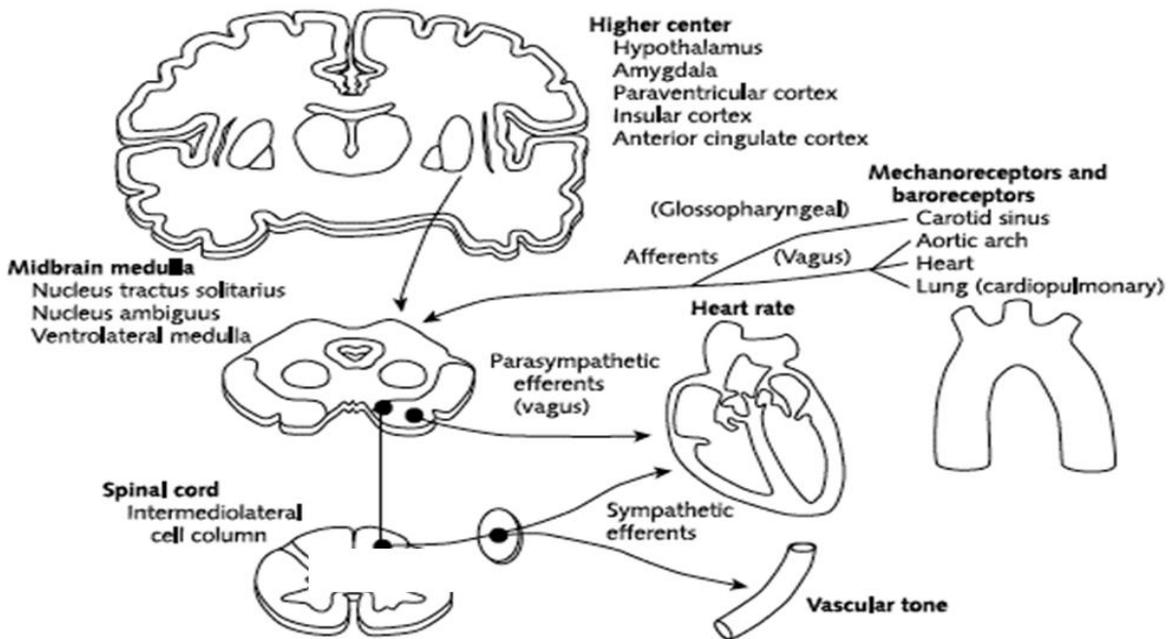


Figure 6 (b) : Représentation schématique de l'arc baroréflexe.

D'autre part, les chémorécepteurs périphériques sont localisés au niveau de l'aorte et des carotides. Ils répondent à l'hypoxie par une hyperventilation et une augmentation de l'activité du système sympathique (augmentation de l'ANSM). Le système du chémoréflexe est riche en récepteurs dont la stimulation provoque différentes réponses biologiques, parmi lesquelles l'activation des récepteurs β -adrénergiques [Gonzalez et coll. 1994]. Pathak et coll. [2006] ont montré que l'utilisation d'un agoniste de β -adrénergique augmente la sensibilité des chémorécepteurs. Despas F. [2009] a observé que l'activation du chémoréflexe contribue à l'augmentation de l'activité sympathique chez les malades présentant une insuffisance cardiaque associée à une insuffisance rénale chronique. L'activation du chémoréflexe contribue aussi à hyperactivité sympathique observée en cas d'anémie liée à l'insuffisance cardiaque [Franchitto et coll. 2010].

Il semble que les métarécepteurs et les chémorécepteurs exercent des effets différents sur la régulation du baroréflexe pendant l'activation musculaire qui suit l'exercice. L'activation des métarécepteurs est le déterminant principal de la sensibilité sympathique du baroréflexe alors que le chémoréflexe est principalement responsable de la fréquence cardiaque (Houssière A. 2005 et 2006, Gujic M. 2007).

Les barorécepteurs artériels peuvent aussi moduler la sensibilité des chémorécepteurs. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mesurer la sensibilité du baroréflexe (BRS); les 2 les plus classiques sont :

- 1- l'utilisation de médicaments vasoactifs surtout la phényléphrine (agoniste des récepteurs α -adrénergiques).
- 2- le manœuvre de Valsalva qui mime le processus naturel du déclenchement du baroréflexe par une augmentation volontaire de la pression intra-thoracique et intra-abdominale par une expiration forcée contre une obstruction.

Plus récemment, deux méthodes basées sur les oscillations spontanées de la pression artérielle systolique et de l'intervalle NN, ont été proposées pour étudier les fluctuations spontanées battement par battement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ce sont des méthodes simples, non invasives qui permettent l'évaluation détaillée de l'interaction entre la fonction des barorécepteurs et la modulation quotidienne des paramètres cardiovasculaires. Les variations sont analysées dans le domaine temporel et le domaine spectral à l'aide des logiciels spécifiques [La Rovere et coll. 2008].

Le baroréflexe artériel exerce une grande influence inhibitrice sur l'activation sympathique, ce qui explique le dysfonctionnement de baroréflexe observé en association avec l'hyperactivité sympathique dans les études expérimentales et chez l'homme [Mancia et coll.

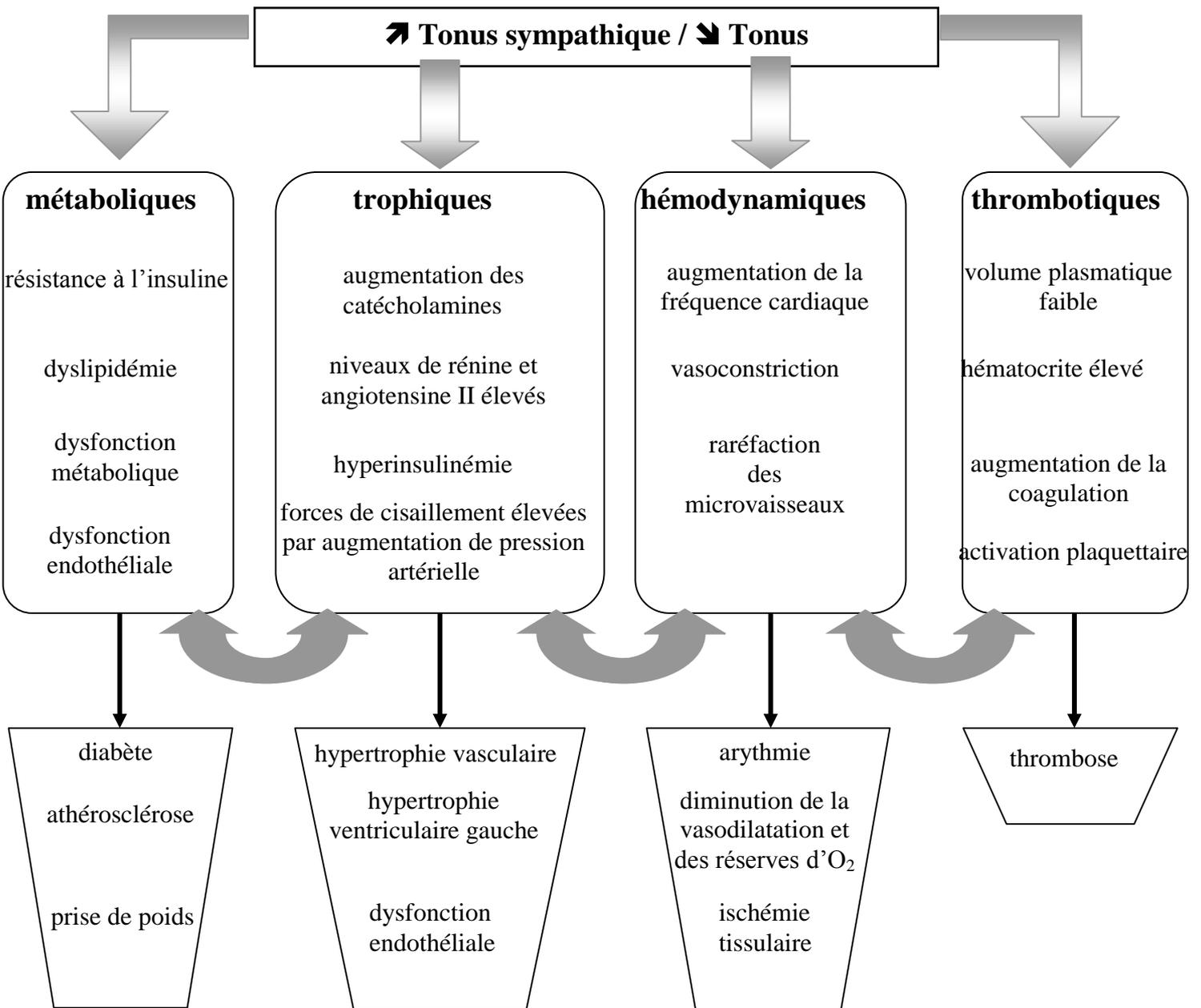
1999]. C'est également le cas pour le syndrome métabolique [Grassi et coll. 2005] ou les composantes de ce syndrome comme l'hypertension artérielle [Pikkujämsä et coll. 1995], l'obésité, surtout l'obésité abdominale [Beske et coll. 2002], et le diabète [Dell'Oro et coll. 2005]. Ce dysfonctionnement du baroréflexe est plus important en cas d'obésité associée à une hypertension artérielle [Grassi et coll. 2000].

La relation inverse entre l'hyperactivité sympathique et l'altération du baroréflexe oriente vers une relation de cause à effet, c'est à dire que l'atteinte du baroréflexe pourrait jouer un rôle causal dans la détermination de l'hyperactivité sympathique typique du syndrome métabolique [Mancia et coll. 2007].

La cause de cette altération du baroréflexe dans le syndrome métabolique et ses composantes est difficile à préciser chez l'Homme. A l'heure actuelle, les preuves sont en faveur d'une réduction de la distensibilité artérielle, ce qui atténue la capacité de grosses artères à modifier leur volume à la suite de changements de la pression artérielle. Une relation entre le degré de rigidité artérielle et l'altération de baroréflexe n'a pas été documentée dans le syndrome métabolique, mais il se produit dans l'insuffisance cardiaque [Grassi et coll. 1995].

4.3. Système sympathique et maladies cardiovasculaires

Depuis le début des années 1990, plusieurs méta-analyses ont montré que, certes, la prise en charge médicale de l'hypertension artérielle peut protéger très efficacement contre le risque d'accidents vasculaires cérébraux mais malheureusement, nous ne parvenons pas encore, malgré les thérapeutiques efficaces sur la pression artérielle - c'est-à-dire qui la normalisent - à maîtriser la morbidité qui lui est associée et à fortiori à restaurer une espérance de vie «normale». De nombreuses études démontrent qu'en tous cas un contrôle insuffisant de la pression artérielle conduit à une action protectrice inefficace [SHEP 1991]. La prise en charge thérapeutique souvent insuffisante contribue assurément, pour une part assez large, au déficit d'efficacité protectrice de nos thérapeutiques anti-hypertensives [Burt 1995, Hansson 1998]. On a cependant incriminé un autre facteur plus directement lié aux médicaments eux-mêmes, à savoir l'action délétère d'un certain nombre d'entre eux sur le plan cardiovasculaire. C'est ainsi que, parmi les drogues les plus anciennes, les diurétiques et les bêta-bloquants ont été incriminés dans le déclenchement et l'aggravation de certaines dyslipémies et de la résistance à l'insuline. Ils sont donc susceptibles d'aggraver des facteurs métaboliques, eux-mêmes associés à des troubles cardio-vasculaires [Sleight P. 1998]. Pour ce qui est des médicaments plus récents, les choses sont encore en débat [Hansson 1999, Cushman 1995]. Il semble bien que, par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne présentent pas ce risque de dysfonction métabolique. Il est néanmoins légitime à ce stade de s'interroger sur le fait de savoir si le risque cardiaque des malades hypertendus est exclusivement lié à l'hypertension elle-même. N'y aurait-il pas un ou plusieurs processus physiopathologique(s), associé(s) mais indépendant(s) de l'hypertension qui pourrai(en)t expliquer ce paradoxe apparent qui veut qu'en contrôlant la pression artérielle on ne parvienne pas à être très efficacement cardio-protecteur. Nous avançons, avec quelques autres, l'hypothèse selon laquelle l'hyperactivité sympathique, pratiquement toujours associée à l'hypertension artérielle essentielle et même à certaines formes d'hypertensions secondaires, pourrait être l'intrus méconnu, ou en tout cas le processus dont le rôle est sous-estimé, dans la détermination du risque cardiaque chez les malades hypertendus. Il y a donc un intérêt à passer en revue l'ensemble des troubles du système nerveux autonome qui, chez les patients hypertendus, pourraient avoir comme conséquences des dysfonctions hémodynamiques bien sûr mais aussi trophiques, rhéologiques voire métaboliques. Et puisque ceux-ci sont fortement impliqués dans les événements qui conduisent à la morbidité et à la mortalité cardiaques, nous discuterons l'intérêt de cibler le système nerveux autonome pour, non seulement traiter l'hypertension artérielle, mais aussi prévenir ces risques.



4.4 Système sympathique et hypertension artérielle (HTA)

On le sait depuis longtemps déjà, tant sur le plan expérimental que clinique, une hyperactivité sympathique est le plus souvent associée à l'hypertension artérielle essentielle [Esler 1991, Mark 1996]. Le rat spontanément hypertendu, c'est-à-dire présentant une forme d'hypertension artérielle génétiquement transmissible, nous en apporte la démonstration directe. De nombreuses études cliniques prouvent que, chez les malades hypertendus, il en va généralement de même [Grassi 1998, Julius 1998]. Ceci est mesurable par l'augmentation des taux plasmatiques de catécholamines, le taux de renouvellement de la noradrénaline radio-marquée, la noradrénaline étant le médiateur du système nerveux sympathique, au niveau de différents organes - cœur, rein et même cerveau - et par la mesure de cette activité sympathique par la technique de microneurographie.

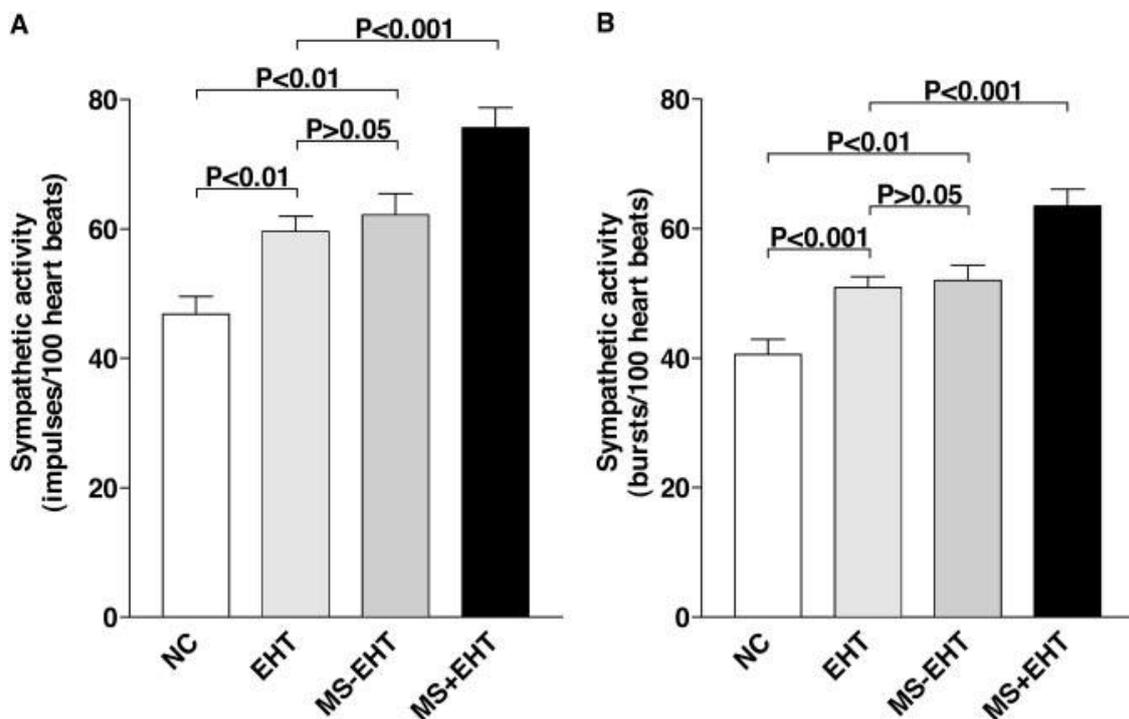


Figure 7* : La fréquence moyenne de l'enregistrement unique ou multi-unités de l'activité sympathique mesurée par ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire) dans les différents groupes : sujets avec une pression artérielle normale (NC), hypertension artérielle essentielle (EHT), syndrome métabolique sans hypertension (MS-EHT) et syndrome métabolique avec hypertension (MS HT+) exprimée par la moyenne et l'erreur type moyenne (ETM). *P* reflète les comparaisons entre les différents groupes.

* Huggett et coll. [2004]

Huggett RJ [2004] a montré que l'hypertension artérielle est associée avec une hyperactivité sympathique (mesurée par la microneurographie) et que cette activation du système sympathique est plus importante chez les malades qui présentent un syndrome métabolique associé à une hypertension que chez les hypertendus ou les malades présentant un syndrome métabolique sans hypertension (figure 7).

Il existe des index plus indirects de mesure de l'activité sympathique, comme la variabilité de la fréquence cardiaque dont on peut faire l'analyse spectrale de façon à avoir une approche quantitative de cette activité sympathique. La littérature médicale permet de conclure à propos de l'hyperactivité sympathique:

- elle est objectivable très tôt chez des malades hypertendus jeunes, alors même que la maladie hypertensive en est encore au stade de l'hypertension artérielle limite ou non permanente
- elle constitue un marqueur plus fiable de l'hypertension artérielle essentielle que de l'hypertension artérielle secondaire;
- dans l'hypertension artérielle essentielle, elle est d'autant plus marquée que l'hypertension artérielle est plus sévère;
- il est possible qu'elle soit génétiquement transmissible, comme l'est parfois l'hypertension artérielle elle-même.

S'il est donc démontré que, chez beaucoup de malades hypertendus, on peut mettre en évidence une hyperactivité sympathique et une réduction concomitante de l'activité vagale, il convient de s'interroger sur le rôle de ces dysfonctionnements autonomes dans les facteurs de risque associés à l'hypertension artérielle et ce, éventuellement, indépendamment de l'hypertension artérielle elle-même.

L'objectif de ce qui suit est de discuter de la façon dont un dysfonctionnement de l'équilibre sympatho-vagal peut contribuer à une majoration du risque cardio-vasculaire dû à l'hypertension elle-même.

4.4.1. Tachycardie et système nerveux sympathique

De nombreuses études de cohortes ont montré que la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont positivement corrélées dans tous les segments d'âge et dans les deux sexes. Il est même démontré que la tachycardie est un facteur prédictif d'une hypertension artérielle à venir [Selby 1990, Gillum 1999]. Encore plus convaincant de ce point de vue: l'augmentation de la fréquence cardiaque est corrélée à la mortalité cardio-vasculaire et même à la mortalité toutes causes [Anderson et coll. 1989]. C'est bien une dysautonomie d'origine centrale qui

semble être à l'origine de la tachycardie observée au cours de l'hypertension. Plus précisément, c'est une hyperactivité du système sympathique et une inhibition du système para-sympathique qui contribuent à élever la fréquence cardiaque dans l'hypertension artérielle. L'augmentation des catécholamines plasmatiques, entre autres, vient confirmer l'origine neurogène de cette tachycardie [Schwartz et coll. 1992]. La tachycardie, par elle-même, augmente la morbidité et la mortalité par différents mécanismes.

Elle n'est donc pas seulement un marqueur d'un dysfonctionnement de l'équilibre entre le système sympathique et le système para-sympathique. De nombreuses études expérimentales et cliniques démontrent qu'un dérèglement de cet équilibre, au détriment du para-sympathique et en faveur du sympathique, a pour conséquence la génération d'arythmies [Fossum et coll. 1999]. On a même pu décrire une corrélation entre le risque de mort subite et la tachycardie. Par ailleurs, cette dernière provoque une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde, ce que fait également l'hypertrophie ventriculaire gauche associée à l'hypertension. Sur un terrain qui comprend souvent de l'athérosclérose coronaire, de la dysfonction endothéliale et une diminution de la réserve coronaire, cette augmentation de la consommation d'oxygène expose au risque d'ischémie, de façon majeure. Il a également été démontré qu'une tachycardie due ou associée à une hyperactivité sympathique pouvait être à l'origine d'athérosclérose ou aggraver des lésions athérosclérotiques. Tout moyen thérapeutique qui viserait à rétablir une activité du système nerveux autonome normale réduirait également la fréquence cardiaque et, chez les malades hypertendus, protégerait clairement leur cœur des risques associés à ceux de tachycardie.

4.4.2. Risque thrombo-embolique et système sympathique

Dans l'hypertension, on observe en général une diminution de la volémie avec pour conséquence une élévation de l'hématocrite. On a pu montrer, chez les patients hypertendus, un passage significatif de plasma dans l'espace interstitiel et une augmentation de la viscosité sanguine, le tout résultant en une augmentation du risque thrombotique coronaire et du risque général de rupture de plaques d'athérome [O'Brien JR. 1963]. Il est bien connu que l'adrénaline induit une agrégation plaquettaire par activation des récepteurs α_2 -adrénergiques [Savage et coll. 1987]; à un moindre degré, la noradrénaline le fait également. Chez les malades hypertendus, l'adrénaline active les plaquettes de façon très significative. On observe

également, au cours de l'hypertension artérielle, une augmentation de la thromboglobuline circulante qui est un marqueur de la production de plaquettes.

La dyslipémie qui peut résulter d'une hyperactivité sympathique est un facteur d'hypercoagulabilité. Il apparaît donc clairement qu'une dysfonction du système nerveux autonome en faveur de l'activité sympathique peut augmenter le risque thrombo-embolique chez les patients hypertendus. Il n'y a pas, pour l'instant, d'essais cliniques qui aient été dessinés pour vérifier que des médicaments sympatho-inhibiteurs pourraient prévenir spécifiquement ce risque thrombo-embolique chez les malades hypertendus.

4.4.3. Hypertrophie vasculaire et cardiaque et système sympathique

L'augmentation de la pré- et de la post-charge et l'activation de divers systèmes hormonaux circulants ou intra-tissulaires coopèrent pour provoquer l'hypertrophie des cellules musculaires vasculaires et du muscle cardiaque, conduisant à l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il est bien connu que l'hypertrophie ventriculaire gauche est un marqueur prédictif de la morbi-mortalité cardiaque [Koren 1991, Verdecchia 1998]. Certaines hormones ont des actions hypertrophiques vasculaires et myocardiques qui semblent opérer indépendamment de la pression artérielle. Le dysfonctionnement du système nerveux autonome peut déclencher la surproduction de beaucoup de ces facteurs trophiques au cours de l'hypertension artérielle. Chez les malades hypertendus, l'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur de risque de mortalité s'ajoutant à celui lié à l'hypertension elle-même. Il est à noter que cette hypertrophie ventriculaire gauche se retrouve dans toutes les formes d'hypertension artérielle, même bénignes ou non permanentes. L'indépendance du risque peut paraître curieuse dans la mesure où l'hypertension elle-même est la cause la plus habituelle de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Mais il est vrai qu'on sait aujourd'hui que l'hyperactivité sympathique peut provoquer des hypertrophies cardiaques, en particulier du ventricule gauche, indépendamment des niveaux de pression. Et d'ailleurs, sur le plan expérimental, on a même pu montrer que des catécholamines provoquaient une hypertrophie des cardiomyocytes sur cœur normal et ceci à des doses trop faibles pour augmenter la pression artérielle. Non seulement les catécholamines ont des effets hypertrophiques mais l'angiotensine II également. Celle-ci est souvent élevée dans les hypertensions artérielles neurogènes. On incrimine souvent l'augmentation de la production de rénine due à l'activation de récepteurs β -adrénergiques de l'appareil juxtaglomérulaire rénal. Il semble donc que l'hyperactivité sympathique a également pour conséquence la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Pour

autant que l'on s'intéresse aux effets des médicaments sur l'hypertrophie ventriculaire gauche, il a été amplement démontré que la réduction de ce risque par des thérapeutiques appropriées pouvait jouer un rôle indépendant de celui directement lié à la diminution de pression artérielle [Dahlof et coll. 1992]. Parmi les médicaments testés dans cette perspective, ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui se sont révélés les plus actifs [Schmieder 1996, Julius 1989]. Ils inhibent l'hyperplasie et l'hypertrophie des cardiomyocytes. Ils réduisent la production de fibrose interstitielle et préviennent le remodelage ventriculaire en s'opposant aux effets de l'angiotensine II intra-myocardique. Des observations analogues, mais moins nombreuses, ont été effectuées à propos des effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur la paroi vasculaire. Il reste à confirmer la réalité de ces effets dans des essais portant sur des traitements au très long cours. Les effets combinés du blocage pharmacologique du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'inhibition du système nerveux autonome n'ont été étudiés, ni chez l'Homme, ni chez l'animal. Il y aurait pourtant une certaine logique à le faire.

En effet, il y a diverses études expérimentales qui ont montré, dans des modèles d'hypertension et d'insuffisance cardiaque chez l'animal, que l'inhibition du système sympathique pourrait constituer, à elle seule, un traitement prophylactique ou curatif des dysfonctions ventriculaires, et peut-être plus généralement dans l'insuffisance cardiaque chronique. Il reste à valider ce concept thérapeutique chez l'Homme. Le remodelage de la paroi artériolaire chez l'Homme suit un cheminement voisin du remodelage cardiaque. Il intéresse de nombreux lits vasculaires, entre autres, le territoire cérébral et le territoire myocardique. A nouveau, la question de savoir si ce remodelage vasculaire est une cause de l'hypertension ou si c'est l'hypertension qui est la cause du remodelage a peu d'importance au regard de la réalité qui veut que ce remodelage vasculaire, en tous les cas, est de nature à aggraver l'hypertension artérielle et ses conséquences délétères sur différents organes cibles.

La conséquence fonctionnelle et mesurable de ce remodelage dans les vaisseaux de plus grand calibre, c'est la perte de compliance dont on a montré qu'elle constituait en elle-même un facteur de risque associé à l'hypertension artérielle. On se souviendra que ce remodelage vasculaire peut constituer un point de départ pour la génération de lésions athéro-sclérotiques et de plaques d'athérome. Le système rénine-angiotensine et le système sympathique ont donc des actions convergentes qui contribuent à augmenter le remodelage des artères de résistance et à diminuer la compliance des gros vaisseaux. On a, par exemple, pu montrer qu'une dénervation artériolaire dans un territoire particulier, comme le cerveau, prévient ce remodelage vasculaire induit par des augmentations de pression artérielle [Hart et coll. 1980].

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, les IEC en particulier, préviennent ce remodelage dans les vaisseaux de résistance. Cela a été montré chez l'animal et lors de biopsies chez les patients hypertendus. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine améliorent même la circulation coronaire chez l'Homme et la réserve vasodilatatrice [Viridis et coll. 1996]. Il est vraisemblable que ces améliorations fonctionnelles et les effets morphologiques des inhibiteurs du système rénine-angiotensine interviennent de façon interactive et convergente. Là encore, il reste à démontrer chez les malades hypertendus que l'inhibition du système sympathique pourrait apporter un surcroît d'efficacité à l'inhibition du système rénine-angiotensine dans le remodelage cardiaque et vasculaire associé à l'hypertension artérielle.

4.5. Obésité, sédentarité et système nerveux sympathique

L'incidence de l'obésité a augmenté à un rythme spectaculaire au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, par exemple, la prévalence de l'obésité chez les adultes a augmenté de 23 % environ dans les années quatre-vingt à plus de 30 % en 2004 [Ogden et coll. 1999], conduisant à une augmentation de l'incidence du diabète type 2, de l'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique [Hall et coll. 2002]. En France, la prévalence de l'obésité a passé de 5 à 10 % pour les hommes et de 6 à 10 % pour les femmes entre 1992 et 2003 [De Saint Pol 2007]. En plus, la dernière enquête épidémiologique réalisée par ObEpi-Roche (Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité) en 2009 montre que près de 32 % des Français sont en situation de surpoids et 14,5 % sont obèses [Eschwège et coll. 2009]. Cette enquête indique que l'obésité augmente régulièrement avec l'âge, chez l'homme comme chez la femme pour atteindre un pic dans la tranche 55-64 ans (20,1 % chez les hommes, et 19,5 % chez les femmes).

Ce problème ne concerne pas seulement les pays occidentaux, il touche aussi les pays en voie de développement. Au Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, les pays de l'Europe Centrale et l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine et l'Amérique Centrale, le pourcentage de femmes obèses est même plus élevé que celui des Etats-Unis. Dans certaines régions près de 50 % de la population sont obèses ou en surpoids [Martorell et coll. 2000]. Manifestement, cette épidémie mondiale de l'obésité représente avec ses conséquences, un des plus importants défis médicaux auxquels nous sommes confrontés au XXI ème siècle.

Les raisons de cette situation sont complexes, mais le mode de vie moderne et la diminution de l'activité physique sont soupçonnés d'avoir joué un rôle majeur [Zimmet et coll. 2001]. Il est bien évident que le manque d'activité physique peut avoir de graves conséquences pour la santé. On lui attribue environ deux millions de morts par an, ce qui a amené l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à lancer un avertissement : la sédentarité pourrait bien figurer parmi les 10 principales causes de mortalité et d'incapacité dans le monde. La sédentarité renforce toutes les causes de mortalité, elle double le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète et de l'obésité, elle augmente le risque d'hypertension artérielle, de troubles lipidiques, de cancer du colon, d'ostéoporose, de dépression et de l'anxiété.

Selon l'OMS, 60 à 85 % de la population mondiale, dans les pays développés comme dans ceux en développement, ont un mode de vie sédentaire, ce qui en fait l'un des problèmes de santé publique les plus sérieux de notre époque, même s'il ne retient pas encore suffisamment l'attention. On estime aussi que deux tiers des enfants n'ont pas une activité physique suffisante, ce qui aura des conséquences graves pour leur santé à l'avenir.

Il n'y a pas de réel consensus sur la définition de la sédentarité; mais, il a été proposé de classer comme physiquement inactifs les sujets qui réalisent moins de 30 minutes par jour d'activité physique modérée à intense, c'est-à-dire provoquant un essoufflement modéré [Mark et coll. 2003]. Le seuil de 30 minutes, éventuellement fractionnées, de marche rapide par jour a ainsi été retenu en 2002 par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Dans les pays occidentaux en général, près de 25 % de la population adulte sont totalement sédentaires, 60 % des personnes ne font pas d'exercice de manière régulière et moins de 10 % pratiquent régulièrement une activité physique intense [Mark et coll. 2003]. L'inactivité est plus fréquente chez les femmes et dans les catégories sociales défavorisées. Selon l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), moins de la moitié des Français âgés de 15 à 75 ans (42.5 %) atteignent un niveau d'activité physique favorable à la santé. Plus inquiétant, les femmes sont proportionnellement moins nombreuses à atteindre ces recommandations (33,8 % vs 51,6 % des hommes). Cependant, chez les hommes, ce pourcentage varie en fonction de l'âge avec une baisse significative de 15 à 75 ans (Baromètres santé nutrition 2008) [Escalon et coll. 2009].

Chez les sédentaires, une désadaptation cardiovasculaire s'installe rapidement avec prédominance des effets de l'élévation du tonus sympathique illustrée par une tachycardie et une tendance à la vasoconstriction périphérique [Carré F. 2005].

Définition de l'obésité :

L'obésité peut être définie comme un excès de graisse corporelle. On peut estimer la graisse corporelle en calculant l'indice de masse corporelle (IMC), qui est déterminé par le poids (en kg) divisé par la taille au carré (m^2). En termes cliniques, l'obésité correspond à un $IMC \geq 30$ kg / m^2 , alors que le surpoids correspond à un IMC de 25-29,9 kg/m^2 . Une meilleure façon de définir l'obésité serait le pourcentage de graisse corporelle [Clinical guidelines 1998]. Cela peut être mesuré par plusieurs méthodes (l'épaisseur du pli de la peau, l'impédance bio-électrique, le poids sous l'eau). En pratique, on peut considérer une personne obèse si le pourcentage de graisse corporelle est supérieur ou égal à 25% chez les hommes et 35% chez les femmes [Grundy SM. 2004]. Toutefois, la mesure du pourcentage de graisse corporelle est rarement utilisée en pratique clinique, en raison des inconvénients et du coût.

La meilleure façon d'évaluer l'obésité dans la pratique clinique est de mesurer le tour de taille, car la graisse abdominale est étroitement associée aux facteurs de risque métaboliques. Aux États-Unis, l'obésité abdominale est définie comme un tour de taille de 102 cm ou plus chez les hommes et de 88 cm ou plus chez les femmes [Grundy SM. 2004]. Dans d'autres

pays, des augmentations moins importantes de tour de taille ont été associées aux facteurs de risque métaboliques, et d'autres normes sont utilisées selon la population [Backgrounder IDF 2005, NCEP 2002].

L'augmentation de la graisse viscérale, avec l'accumulation de graisse à l'intérieur du foie, du pancréas et des muscles, est fortement associée aux complications métaboliques de l'obésité [Kissebah et coll. 1982], à l'hypertension artérielle [Blair et coll. 1984] et aux maladies cardiovasculaires [Larsson et coll. 1984].

Le tour de taille fournit une mesure appropriée de l'obésité viscérale, et sa réduction devrait être la cible d'interventions cliniques pour les personnes obèses [Sharma AM. 2003].

Il est généralement accepté que l'obésité ou le surpoids conduit à l'hypertension artérielle, à l'insulino-résistance et à la dyslipémie. Ce n'est cependant pas toujours le cas puisqu'on peut observer de tels troubles métaboliques et l'hypertension artérielle chez des sujets non obèses [Haffner et coll. 1992]. Ces éléments renforcent l'hypothèse d'un rôle déterminant de l'hyperactivité du système sympathique. Il est bien clair que la compréhension de ce processus physiopathologique est essentielle puisque ces événements conduisent à l'augmentation du risque d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires, notamment. La dyslipémie, par elle-même, est une cause de dysfonction endothéliale aggravant l'hypertension artérielle, constituant un facteur de risque thrombogène et précipitant la formation de plaques d'athérome. La résistance à l'insuline constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant des autres, de la même façon que le surpoids. Est-il nécessaire de préciser que l'insulino-résistance annonce le développement d'un diabète de type II, lui-même cause d'une importante morbi-mortalité cardiovasculaire?

Une intervention médicamenteuse visant à limiter l'hyperactivité sympathique jouant un rôle clé dans l'ensemble de ces phénomènes contribuera-t-elle efficacement à la prise en charge des malades présentant un syndrome métabolique? Une active recherche, tant expérimentale que clinique, est en cours sur ce sujet pour tenter de confirmer cette hypothèse.

Les études sur les modèles expérimentaux de l'obésité suggèrent que le système nerveux sympathique joue un rôle déterminant dans le développement de l'obésité par son influence sur la régulation de la dépense énergétique. La première hypothèse suggérait qu'une diminution de l'activité sympathique induirait un gain de poids par réduction de la thermogénèse [Bray GA. 1986].

Des études plus récentes chez l'Homme ont montré que l'obésité est associée habituellement à une hyperactivité sympathique [Grassi 1995, Eikelis 2004] (figure 8) et que cette stimulation sympathique est particulièrement importante dans la pathologie de

l'hypertension artérielle liée à l'obésité [Grassi et coll. 2000]. Mais il est très intéressant de noter qu'il a été récemment démontré que l'association obésité - hyperactivité sympathique existe également indépendamment d'un contexte d'hypertension artérielle [Grassi G. 1995].

Alvarez *et coll.* [2002] ont observé une hyperactivité sympathique (mesurée par ANSM) chez les hommes qui présentent une obésité abdominale en comparaison des hommes présentant une obésité périphérique (sous cutanée). D'autre part, Grassi et coll. [2004] ont montré que l'hyperactivité sympathique est plus importante en cas d'obésité abdominale par rapport à l'obésité périphérique (figures 9 et 10). L'origine de cette activation sympathique est inconnue. Elle peut être en relation avec l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'insuline [Landsberg L. 1992] et de la leptine [Haynes et coll. 1997], par la stimulation de l'activité sympathique au niveau central. Une autre explication est possible; c'est l'apnée obstructive du sommeil qui est communément associée à l'obésité [Narkiewicz et coll. 1998]. Les épisodes apnéiques nocturnes sont caractérisés par une très forte stimulation sympathique [Somers et coll. 1995].

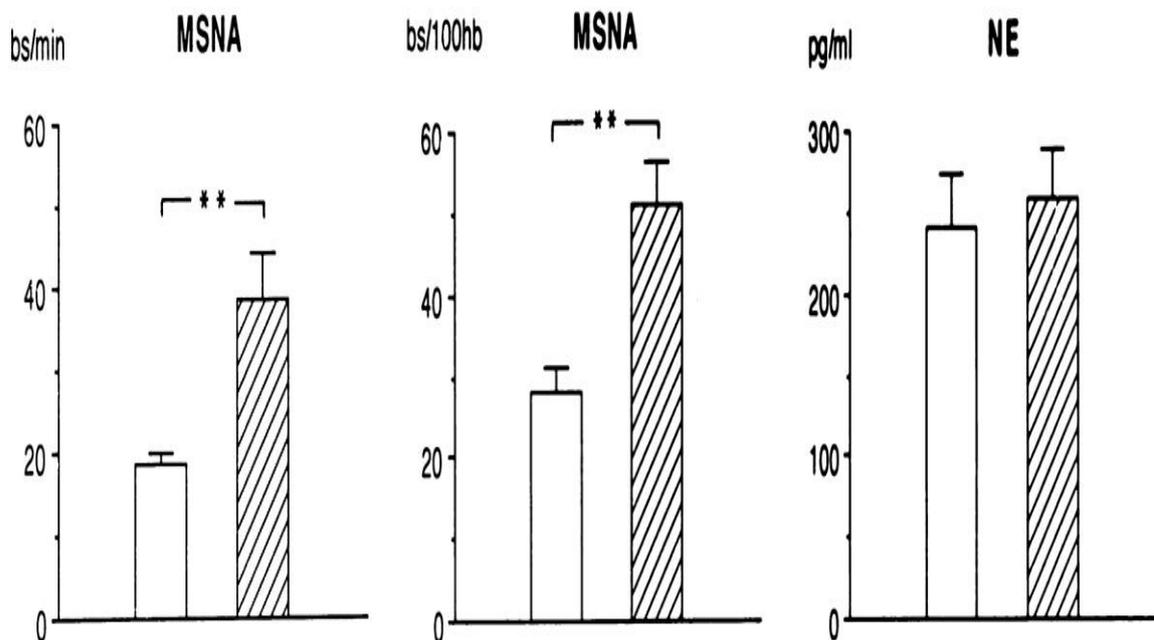


Figure 8* : Représentation de l'activité sympathique (mesurée par ANSM=MSNA) exprimée par le nombre de pics de décharges par minute (bs/min) et le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (bs/100hb) et la noradrénaline (NE) plasmatique chez les sujets obèses (barres hachurées) et les sujets non obèses (barres blanches). Les données sont exprimées en moyenne±ETM (erreur type moyenne). ** $p < 0,02$.

* Grassi et coll. [1995].

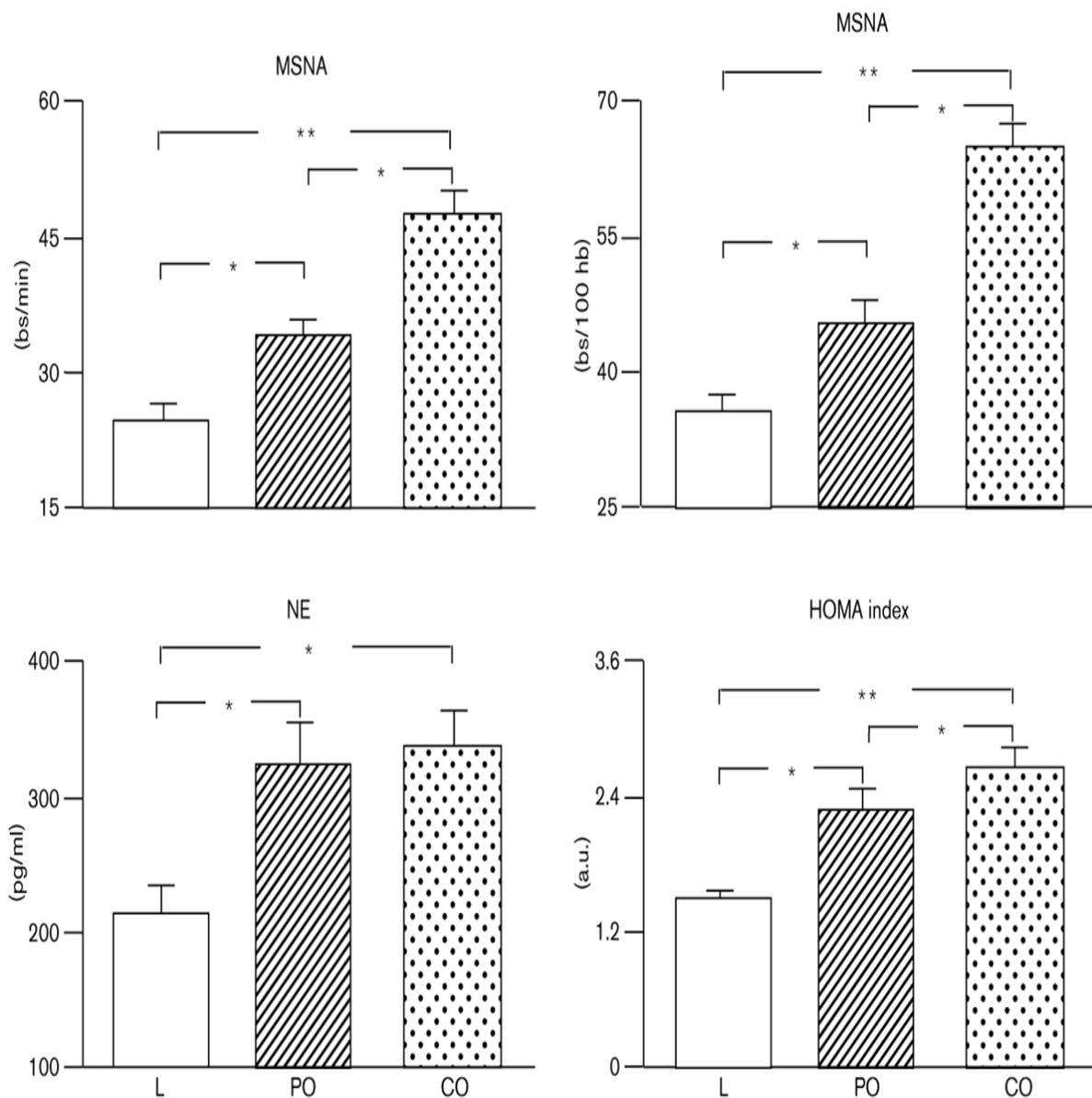


Figure 9* : Représentation de la ANSM (MSNA) (activité nerveuse sympathique musculaire) exprimée par le nombre de pics de décharges par minute (bs/min) et le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (bs/100hb), la noradrénaline (NE) plasmatique et l'HOMA -IR (homeostasis model assesement- Insulin resistance) chez les sujets non obèses (L) et les sujets avec une obésité périphérique (PO) ou centrale (CO). Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). * p < 0,05, ** p < 0,01 indique la significativité statistique entre les différents groupes.

* Grassi et coll. [2004]

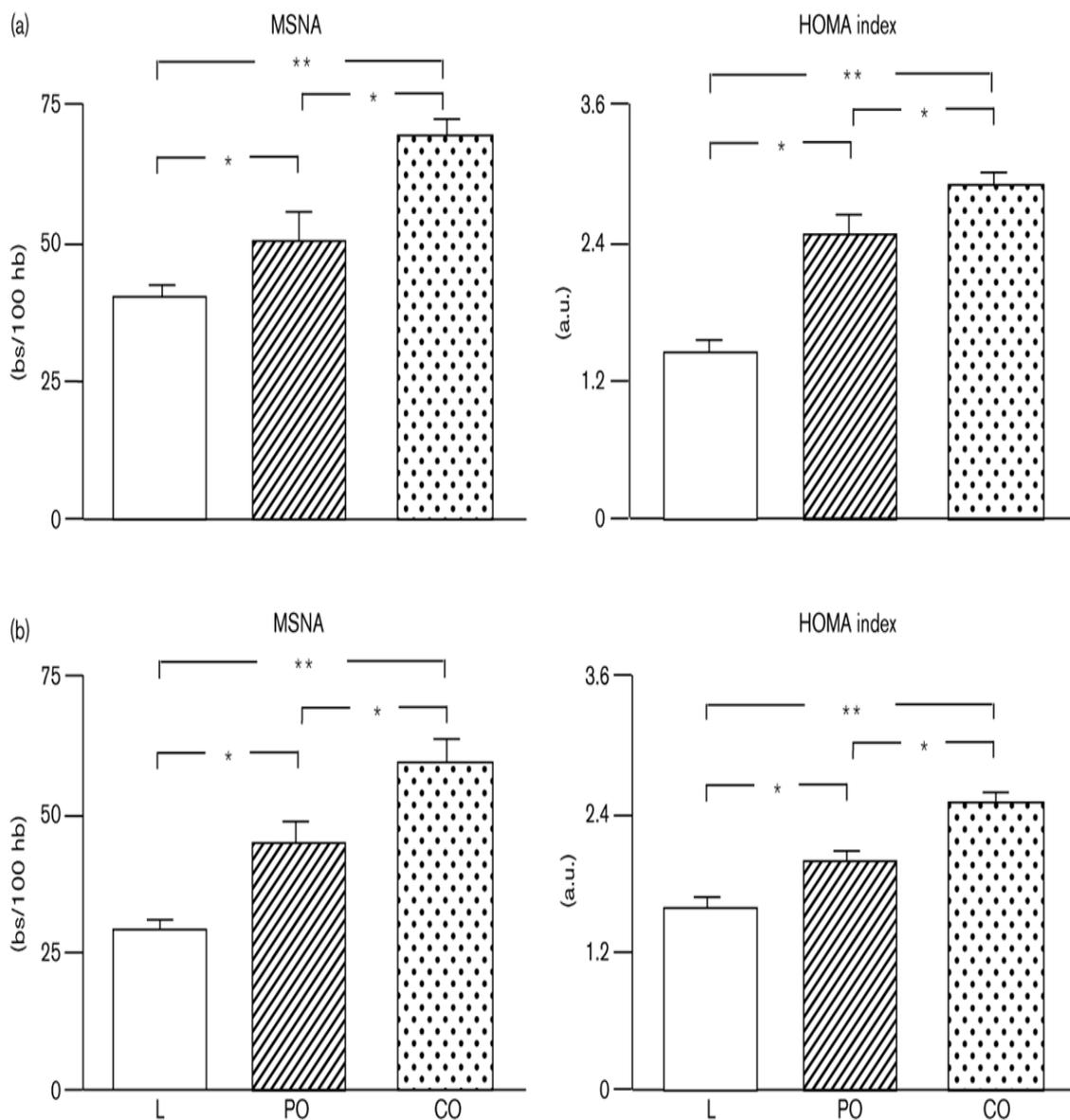


Figure 10* : Représentation de l'ANSM (MSNA = activité nerveuse sympathique musculaire) exprimée par le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (bs/100hb), et l'HOMA-IR (homeostasis model assesement- Insulin resistance) chez les sujets non obèses (L) et les sujets avec une obésité périphérique (PO) ou centrale (CO) : hommes (a) et femmes (b). Les données sont exprimées en moyenne±ETM (erreur type moyenne). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ indique la significativité statistique entre les différents groupes. au : unités arbitraires.

* Grassi et coll. [2004]

4.6. Diabète type 2 et système sympathique

Le diabète de type 2 représente un problème majeur de santé publique. Sa fréquence croît dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. En France, le diabète de type 2 concerne environ 2,2 millions d'individus, 10 % de la population au-delà de 60 ans et 15 % après 70 ans. Dans la majorité des cas, le diabète type 2 est considéré comme un composant du syndrome métabolique. Plusieurs indices de l'activité sympathique tels que l'excrétion urinaire de la noradrénaline [Lee et coll. 2001], le spill-over de la noradrénaline dans les terminaisons nerveuses noradrénergiques [Straznický et coll. 2005] et l'activité nerveuse sympathique musculaire post-ganglionnaire (ANSM) au repos [Huggett 2004, Grassi 2005], sont augmentés chez les sujets présentant un syndrome métabolique même en absence d'hypertension artérielle. L'hyperactivité sympathique pourrait contribuer à la pathogenèse [Masuo et coll. 2003] et aux complications du syndrome métabolique [Mancia et coll. 1999]. La résistance à l'insuline a été proposée comme élément clé ou mécanisme physiopathologique principal de ce syndrome et plusieurs arguments suggèrent que l'insuline a des effets sympatho-stimulants [Esler et coll. 2006].

Il existe 3 mécanismes possibles pour expliquer le lien entre l'hyperactivité sympathique et l'hyperinsulinémie. La première hypothèse suppose que l'hyperinsulinémie est à l'origine de l'hyperactivité sympathique. Landsberg L. [1978 et 1986] a observé que la suralimentation de rats stimule le système nerveux sympathique et augmente la pression artérielle, et en se basant sur ces observations, il a proposé que la réponse à cette suralimentation (hyperinsulinémie) est le premier déclencheur de la cascade (suralimentation, hyperinsulinémie, hyperactivité sympathique, thermogénèse et hypertension). Une deuxième hypothèse, opposée à la première, a la faveur de chercheurs qui considèrent l'hyperinsulinémie comme un phénomène secondaire provoqué par l'hyperactivité sympathique et causé par une vasoconstriction neurale qui diminue le flux sanguin et l'apport de glucose aux muscles squelettiques [Baron 1990, Julius 1991 et 1992]. La troisième hypothèse suggère que l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie sont les principaux événements, avec le renforcement ultérieur de l'activité sympathique [Reaven et coll. 1996].

Huggett RJ [2003] a montré la présence d'une hyperactivité sympathique chez les malades qui présentent un diabète de type 2 et que cette augmentation de l'activité sympathique était plus importante quand le diabète type 2 était associé à l'hypertension artérielle (figure 11). Bien qu'il y ait eu un grand nombre d'études pour examiner le lien entre l'activité sympathique et l'insulino-résistance, le «design» transversal des études a rendu la tâche difficile pour résoudre la question de la poule et de l'œuf. Une équipe japonaise a démontré que l'activité

sympathique semble précéder l'hyperinsulinémie dans une étude longitudinale avec 10 ans de suivi, mais ils n'ont pas examiné l'insulino-résistance [Masuo et coll. 1997].

Dans une étude longitudinale récente, Flaa A. et coll. [2008] ont étudié la relation entre l'activité sympathique et la futur insulino-résistance chez des sujets sains caucasiens avec 18 ans de suivi. Ils ont trouvé que l'activité sympathique a été un facteur prédictif de la résistance à l'insuline mesurée par HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment). Ces résultats fournissent de nouvelles informations sur les mécanismes physiopathologiques de l'insulino-résistance, suggérant que l'hyperactivité sympathique pourrait être un facteur prédisposant pour la futur insulino-résistance.

Diabète, HTA et activité sympathique

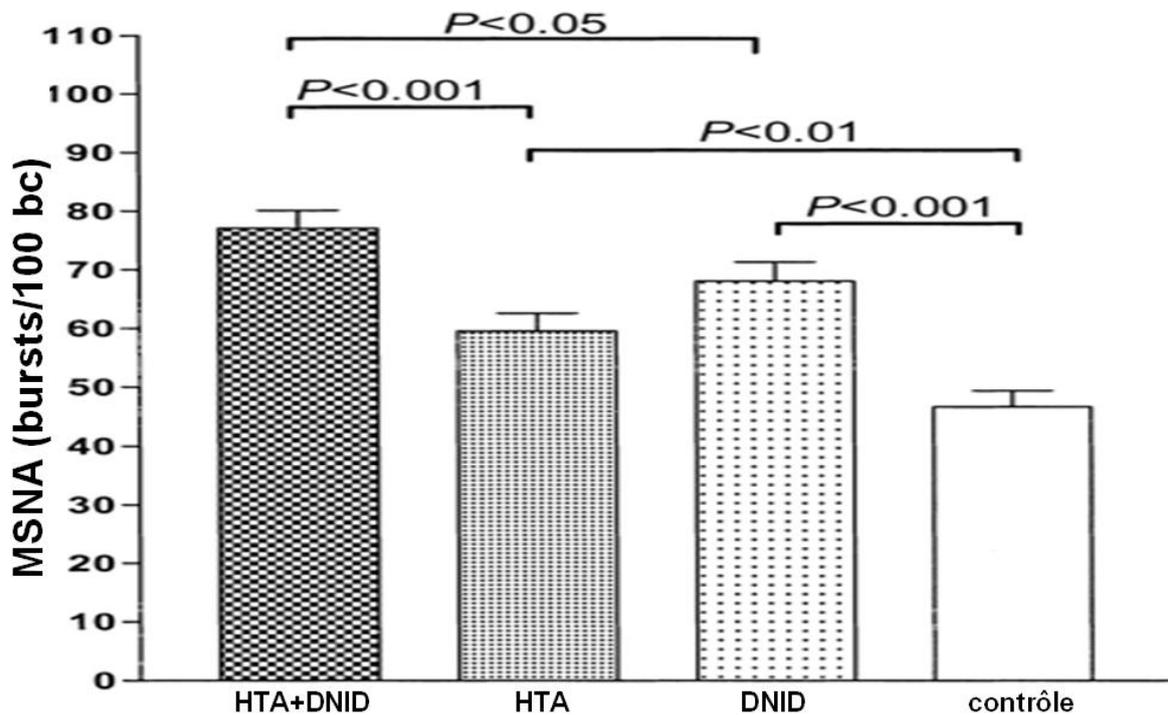


Figure 11* : Représentation de l'activité sympathique mesurée par ANSM (MSNA) en 4 groupes : hypertension artérielle (HTA), diabète type 2 (DNID), hypertension artérielle avec diabète type 2 (HTA+DNID) et un groupe contrôle. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). *P* indique la significativité statistique des différences entre les différents groupes.

* Huggett et coll. [2003]

4.7. Apnées du sommeil et système sympathique

Le Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS) est une pathologie souvent méconnue et pourtant fréquente. Par le danger qu'il fait courir au patient sur le plan cardio-respiratoire et par ses répercussions neuro-psychiatriques, sociales et professionnelles, c'est un syndrome qu'il faut savoir reconnaître et traiter à temps.

Pendant le sommeil, la personne souffrant du Syndrome d'Apnées du Sommeil subit un rétrécissement de son pharynx lié à un relâchement musculaire. Cela entraîne une circulation de l'air plus difficile et un ronflement à cause des vibrations de l'air. Si les voies aériennes se ferment complètement, la personne s'arrête temporairement de respirer : elle fait une apnée obstructive. Un tel événement peut durer 10 secondes ou plus. Il peut être fréquent et se produire jusqu'à plusieurs centaines de fois par nuit. Le sommeil est perturbé sans que le sujet en ait forcément conscience (éveils brefs après chaque apnée).

Le Syndrome d'Apnées du Sommeil peut entraîner une détérioration de la qualité de vie : somnolence excessive, risque plus élevé d'accident de la route, altération de l'humeur ou dépression, troubles sexuels. Des études cliniques récentes ont démontré l'existence d'un lien entre le SAS et plusieurs pathologies (hypertension artérielle, maladies cardiaques et le diabète).

Le Syndrome d'Apnées du Sommeil (SAS) peut s'observer à n'importe quel âge. Avant 60 ans, il touche essentiellement les hommes, au-delà les femmes sont aussi atteintes. Son incidence dans la population générale est mal connue ; elle est actuellement estimée dans une fourchette allant de 0,3 à 5 % [Durieux et Neuxirca 1990].

Les apnées du sommeil sont très fréquentes chez les sujets présentant une obésité ou un surpoids [Narkiewicz et coll. 1998]. L'importance du sujet provient du rôle possible des SAS dans les conséquences cardiovasculaires de l'obésité, plus précisément, la participation des SAS dans les conséquences cardiovasculaires de l'obésité, indépendamment de l'obésité elle-même et des autres facteurs de risque connus. Il est crucial de parvenir à différencier les conséquences du SAS de ceux de l'obésité.

L'obésité est un facteur de risque majeur pour les SAS [Grunstein 1993, Shinohara 1997, Young 2004], et la prévalence de SAS augmente avec le degré de l'obésité et surtout de l'adiposité viscérale [Somers 1995, Narkiewicz 1998]. En outre, l'obésité et les SAS affectent les mêmes voies biologiques (hyperactivité sympathique, stress oxydatif, insulino-résistance, hypoxie intermittente et état inflammatoire) (figure 12) ; toutes les conséquences pourraient être expliquées par l'obésité seule, sans faire intervenir le SAS. Le SAS apparaît donc comme un facteur de confusion possible dans des études du type de la notre, c'est pourquoi nous

avons refait l'analyse statistique des données de l'ANSM après l'exclusion des sujets présentant un SAS connu documenté ou même probable.

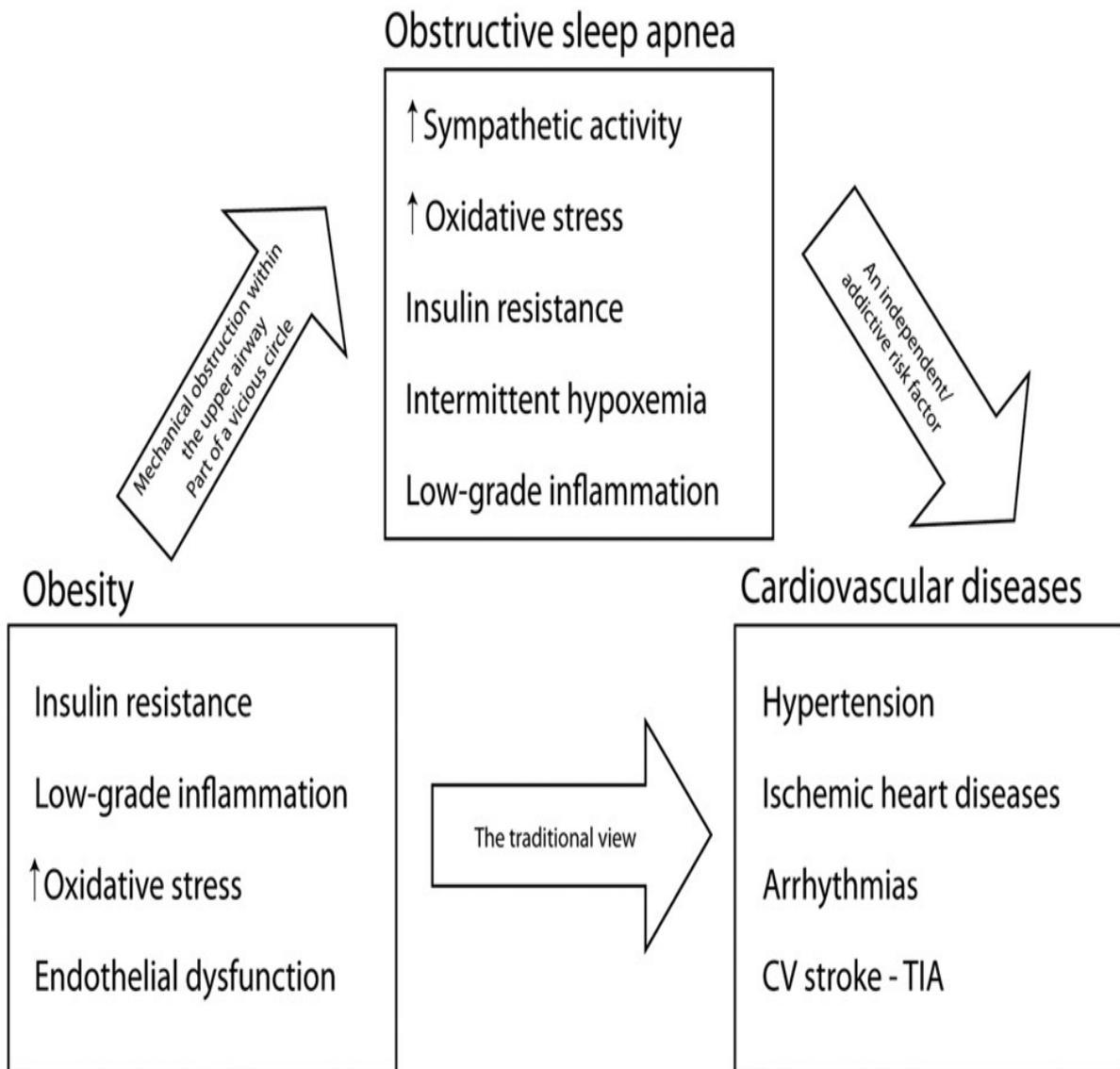


Figure 12*: Représentation schématique indiquant que l'obésité et le SAS (syndrome d'apnées du sommeil) activent les mêmes mécanismes pathologiques qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires. Parce que l'obésité est un facteur de risque majeur pour le SAS, ce dernier représente un mécanisme additionnel pour les conséquences cardiovasculaires de l'obésité.

* Pack AI. [2009].

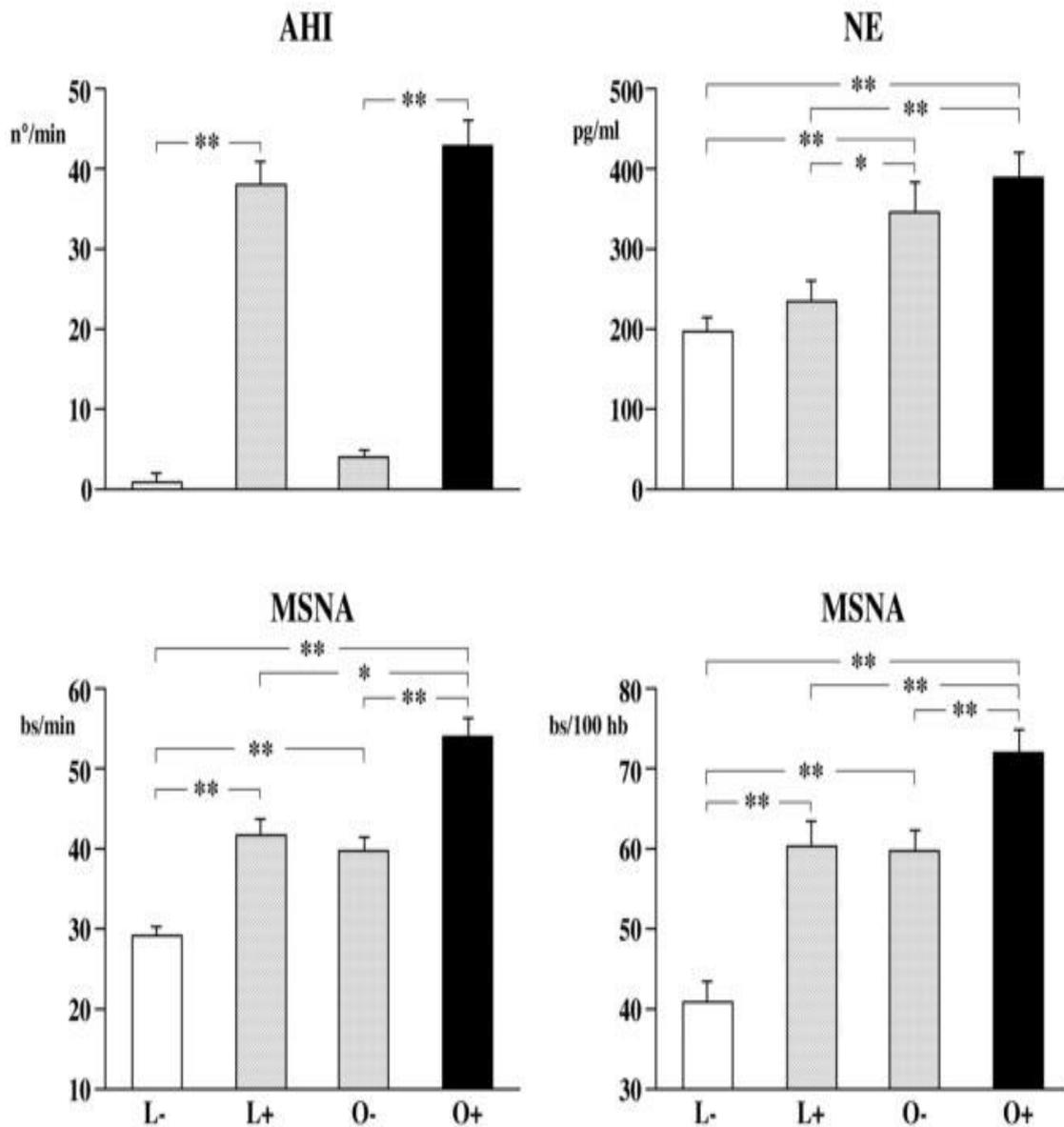


Figure 13* : Les valeurs de l'indice apnée/hypopnée (AHI), noradrénaline (NE) plasmatique et ANSM (MSNA) mesurée par le nombre de pics de décharges par minute (bs/min) et le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (bs/100 hb) chez les sujets non obèses sans SAS (L-) ou avec SAS (L+) et chez les sujets obèses avec (O+) ou sans (O-) SAS. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ indique la significativité statistique entre les différents groupes. SAS : syndrome d'apnées du sommeil.

* Grassi G [2005]

Les épisodes d'apnées du sommeil chez les patients obèses sont caractérisés par une augmentation importante de l'activité sympathique mesurée par la microneurographie [Somers 1995, Waradekar 1996, Narkiewicz 1999, Grassi 2005, Narkiewicz 1998, Pack 2009] ou par le dosage des catécholamines plasmatiques [Minemura 1998, Nieto 2000, Ziegler 2001, Heitmann 2004]. Le traitement des SAS par PPC (Pression Positive Continue) nasale a permis de diminuer l'activité sympathique [Somers 1995, Waradekar 1996, Pack 2009] et les catécholamines plasmatiques [Minemura 1998, Ziegler 2001, Heitmann 2004]. En plus, Grassi et coll.[2005] ont montré que les SAS sont associés avec une augmentation de l'activité sympathique même chez les malades non obèses (figure 13).

Des études épidémiologiques montrent l'existence d'une association entre les SAS et l'hypertension artérielle [Bixler 2000, Lavie 2000, Nieto 2000, Peppard 2000]. De plus, plusieurs essais cliniques randomisés, en utilisant PPC versus placebo, ont confirmé que le traitement diminue la pression artérielle [Becker 2003, Norman 2006, Bazzano 2007]. Il semble donc que le SAS cause directement l'hypertension artérielle et que cet effet est déterminé partiellement, par la sévérité du SAS. La question de savoir quel élément précède ou mieux génère l'autre, hyperactivité sympathique ou hypertension, n'est pas là non plus réglée.

5. Objectifs généraux de la recherche

Une hyperactivité du système nerveux orthosympathique a été observée en association avec le syndrome métabolique [Huggett 2004, Grassi 2005] ou certaines composantes de ce syndrome comme l'obésité [Grassi 1995, Scherrer 1994], l'hypertension artérielle [Huggett 2004, Anderson 1989, Grassi 1999] et le diabète [Huggett 2003, Grassi 2005]. On n'a tiré parti sur le plan thérapeutique de ces observations que dans quelques cas particuliers comme l'hypertension artérielle avec l'utilisation des inhibiteurs sympathiques centraux, des α - et des β -bloqueurs. Les bêta-bloquants sont même connus pour aggraver le diabète [Aksnes 2006, Nilsson 2006]. En revanche, de façon tout à fait intéressante, les médicaments ayant une action sympatho-inhibitrice centrale (clonidine, rilménidine,...) sont neutres ou même légèrement bénéfiques sur le diabète et le syndrome métabolique [Bousquet P. 2001]. Cette observation renforce notre hypothèse selon laquelle il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre l'hyperactivité sympathique et le syndrome métabolique ou en tout qu'elle pourrait contribuer à la pathogénèse du syndrome métabolique ou encore être un facteur de susceptibilité de ce syndrome.

Nous cherchons à nous rapprocher de situations où nous pourrions décrire les conséquences cardiovasculaires et métaboliques d'une hyperactivité sympathique primitive. L'hyperactivité sympathique ne serait plus un caractère simplement associé à des pathologies cardiovasculaires et/ou métaboliques mais pourrait devenir la cause de certaines d'entre elles.

Pour répondre à cette question, l'idéal serait de disposer d'une large cohorte permettant de mesurer et de suivre l'activité sympathique de façon prospective pour voir si les sujets avec une activité sympathique élevée présentent un risque majoré de développer un syndrome métabolique. Cette approche est malheureusement complexe et difficile à mettre en oeuvre pour une raison pratique majeure: l'absence d'un marqueur fiable, simple et non invasif de l'activité sympathique*. Nous avons, donc, réalisé cette étude pilote afin de vérifier la faisabilité de telle étude prospective de cohorte et de valider une méthode simple, sensible et non invasive pour mesurer l'activité sympathique. Elle constitue donc une première étape nécessaire dans notre stratégie de recherche clinique.

L'activité sympathique peut être mesurée directement par la technique de microneurographie qui enregistre l'activité nerveuse sympathique musculaire post-ganglionnaire (ANSM) par l'insertion d'une électrode dans un nerf (en général, le nerf

* La microneurographie (ANSM) n'est en effet pas praticable sur des grands nombres de sujets.

péronier). Cette technique est très précise mais quelque peu invasive et surtout difficile à mettre en oeuvre dans la pratique quotidienne. En revanche, la mesure du «spill over» des catécholamines est fiable mais n'est pas applicable facilement en raison de son caractère très invasif.

La microneurographie (ANSM) est la méthode de référence que nous avons retenue et donc développée. L'activité sympathique peut aussi être mesurée de façon indirecte en étudiant la variabilité du rythme cardiaque (par un Holter ECG), la variabilité de la pression artérielle (par la mesure continue, non-invasive de la pression artérielle) et par le dosage plasmatique et urinaire des catécholamines et de leurs métabolites (méтанéphrines).

Cette étude est la première étape vers une tentative d'identification d'une anomalie du système sympathique qui pourrait préexister voire générer des troubles cardiovasculaires et métaboliques qui restent souvent sans explication physiopathologique. La poursuite de cet objectif nécessite la validation d'une méthode de mesure de l'activité sympathique sensible et simple qui pourrait être proposée en médecine courante. Nous avons donc conçu et réalisé cette étude pilote au Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Strasbourg afin de répondre à deux questions:

- Y a-t-il une hyperactivité sympathique précoce, mesurable chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires et / ou métaboliques?
- Peut-on valider une méthode de mesure non invasive, sensible et fiable de l'activité sympathique applicable dans ce domaine?

Afin de répondre à ces deux questions et de vérifier notre hypothèse, nous avons inclu deux groupes:

- un groupe de patients présentant un syndrome métabolique constitué ou 2 critères de ce syndrome (syndrome métabolique non constitué) selon la définition de la FID [Backgrounder IDF 2005].
- un groupe de volontaires sains.

Nous avons, donc, deux objectifs:

- 1- quantifier l'activité sympathique chez des patients présentant un syndrome métabolique constitué ou 2 critères de ce syndrome (syndrome métabolique non constitué) et la comparer à celle de sujets sains.
- 2- comparer les différentes méthodes de mesure indirecte de l'activité sympathique avec la méthode de référence (la microneurographie) pour proposer une méthode fiable et, si possible non invasive, de dépistage de l'hyperactivité sympathique.

6. Protocole d'étude

6.1. Critères de jugement

6.1.1. Critère principal

Comparaison de l'activité sympathique de sujets sains et de patients présentant au moins 2 critères du syndrome métabolique selon la définition de la FID [Backgrounder IDF 2005]:

1- obésité abdominale mesurée par le tour de taille

2- plus un de 4 critères suivants :

- hypertension artérielle modérée

- triglycérides (TG) élevés

- HDL cholestérol bas

- hyperglycémie ou diabète type 2

En effet, nous avons inclu les patients qui présentent seulement 2 critères du syndrome métabolique afin d'étudier l'activité sympathique dans les formes incomplètes de ce syndrome (syndrome métabolique non constitué).

La mesure de l'activité sympathique a été réalisée en utilisant plusieurs méthodes (microneurographie, variabilité sinusale, variabilité de la pression artérielle et dosage plasmatique et urinaire des catécholamines et de leurs métabolites). La microneurographie est la seule méthode de mesure directe de l'activité sympathique utilisable chez l'Homme et sera donc notre méthode de référence.

6.1.2. Critères secondaires

Les méthodes de mesure non invasive de l'activité sympathique seront comparées à la méthode de référence (la mesure directe de l'activité sympathique par la technique de la microneurographie).

6.2. Sélection des patients

6.2.1. Nombre de patients

Les effectifs ont été calculés sur la base des données de la méthode de mesure directe de l'activité sympathique.

Les données de la microneurographie ou ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire) sont exprimées par le nombre de pics de décharges par minute ou le nombre de pics de décharges corrigé par la fréquence cardiaque enregistrée simultanément (nombre de

pics de décharges /100 battements cardiaques).

En prenant en compte un risque α de 5% et un risque β de 5%, les effectifs calculés pour cette étude étaient 80 personnes (40 volontaires sains et 40 patients présentant au moins 2 critères du syndrome métabolique).

6.2.2. Recrutement des patients

131 volontaires ont participé dans cette étude avec 92 inclusions, dont 80 ont été exploitables (40 volontaires sains et 40 patients). Le recrutement a eu lieu au Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Strasbourg entre août 2007 et avril 2009.

6.2.3. Critères d'inclusion

6.2.3.1. Recrutement des volontaires à risque

Nous avons inclu dans l'étude des sujets adultes (âge 18-60 ans), de sexe féminin ou masculin, présentant un syndrome métabolique ou 2 critères de ce syndrome selon la définition de la FID [Backgrounder IDF 2005]:

1- **Obésité abdominale** mesurée par le tour de taille et propre à la population (pour exemple chez les européens ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes).

2- plus un de critères suivants:

- **Hypertension artérielle modérée** avec 3 mesures sphygmomanométriques de la pression artérielle de repos (15 min de décubitus) espacées de 5 min:

pression artérielle systolique (PAS) >130 et < 160 mmHg

et/ou

pression artérielle diastolique (PAD) > 85 et < 105 mmHg

- **Triglycérides (TG) élevés** : ≥ 150 mg /dl (1,7 mM).

- **HDL cholestérol bas** : < 40 mg /dl (1,03 mM) pour les hommes
et < 50 mg/dl (1,3 mM) pour les femmes.

- **Hyperglycémie à jeun** : > 100 mg/dl (5,6 mM).

Tous les patients sont de primo-diagnostic; ils ne sont pas traités pour les symptômes précisés.

Il est important de noter que parmi les 40 patients, 3 hommes présentaient des manifestations cliniques en faveur d'un syndrome d'apnées du sommeil dont 1 diagnostiqué par un enregistrement polysomnographique et nous avons pris en compte cet effet pour l'analyse des données.

6.2.3.2. Recrutement des volontaires sains

Est considéré comme sain un volontaire dont l'examen clinique et biologique tel qu'il était pratiqué pour les patients lors de la visite de sélection était dans les limites de la normale.

Le tour de taille est ≤ 90 cm pour les hommes et ≤ 76 cm pour les femmes.

La pression artérielle de repos est : ≤ 130 mmHg pour la pression systolique et ≤ 85 mmHg pour la pression diastolique.

La fréquence cardiaque de repos est ≤ 80 battements/min.

La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été mesurées dans les mêmes conditions que pour les patients.

Ils n'avaient pas d'antécédents pathologiques médicaux ou chirurgicaux significatifs.

Tous les volontaires ont signé le consentement éclairé et étaient

- affiliés à la Sécurité Sociale ou à un régime assimilé
- capables de lire la note d'information et de comprendre le déroulement de l'étude et ses enjeux.

6.2.4. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus, les patients présentant au moins un des critères de non-inclusion suivants :

- Age > 60 ans
- Les femmes enceintes ou allaitantes.
- Dyslipidémie traitée.
- Hypertension artérielle traitée.
- Hypertension artérielle sévère ou secondaire.
- Troubles du rythme cardiaque traités, y compris stimulateurs.
- Maladie coronaire traitée
- Diabète traité
- Cardiopathie valvulaire.
- Insuffisance cardiaque.
- Dysautonomies secondaires
- Etats dépressifs et désordres psychiatriques.
- Autre pathologie chronique pouvant modifier l'espérance de vie du patient ou sa qualité de vie.
- Traitement comprenant au moins un des médicaments de la liste des médicaments exclus

(voir § 7.2.5)

- Participation à une autre étude clinique dans les 2 mois précédant cette étude
- Etat mental rendant le sujet incapable de comprendre la nature, les objectifs et les conséquences possibles de l'étude.
- Les personnes majeurs sous sauvegarde de justice.

6.2.5. Liste des médicaments exclus

Tous les médicaments hypoglycémiants, hypolipémiants, antihypertenseurs, psychotropes, anti-parkinsonniens, médicaments de la maladie d'Alzheimer. Tous les médicaments interférant avec le système nerveux autonome : α - et β - bloqueurs, β -agonistes, atropiniques.

6.3. Méthodologie

6.3.1. Calendrier

Le premier recrutement a eu lieu le 16 août 2007 alors que la dernière inclusion s'est achevée le 15 avril 2009.

6.3.2. Déroulement de l'étude

6.3.2.1 Recrutement des volontaires

Une pré-sélection a été effectuée selon les critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés ci-dessus lors d'un entretien téléphonique. Le médecin explique l'objet de la recherche et s'il en est d'accord, le volontaire vient au CIC de Strasbourg pour la visite de sélection.

6.3.2.2 V1 : Visite de sélection

Tout sujet pressenti, a fait l'objet d'une sélection dans le CIC afin de déterminer s'il peut participer à l'étude.

Au CIC, un investigateur a présenté en détails l'étude, son objectif, son déroulement, les risques inhérents à celle-ci et les bénéfices attendus. Si le sujet accepte de participer, il signe un consentement éclairé contre-signé par l'investigateur. Puis l'investigateur procède à plusieurs examens afin de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion :

- histoire médicale
- traitements concomitants

- pression artérielle (au repos pendant 15 minutes : en position couchée) et fréquence cardiaque.
- poids, tour de taille.
- ECG (électrocardiogramme)
- bilan sanguin conventionnel :
 - ♦ NFS, CRP, fibrinogène.
 - ♦ ASAT, ALAT, gamma-GT.
 - ♦ Ionogramme (Na, K), urée, créatinine, clairance de la créatinine,
 - ♦ Triglycérides (TG), cholestérol total, HDL cholestérol (HDL c).
 - ♦ Glycémie, insulïnémie et l'estimation de l'insulino-résistance par HOMA (Homeostasis Model Assessment).

Le volontaire vient, donc, au CIC à jeun à 8h. On prélève 30 ml du sang pour un bilan conventionnel. Après un repos de 15 minutes, un examen clinique est réalisé y compris la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, 3 fois à 5 minutes d'intervalle. On réalise un ECG (Électrocardiogramme), puis, le sujet prend un petit déjeuner.

6.3.2.3. V1 : Visite d'inclusion

Quand le sujet est sélectionné définitivement après l'examen clinique et le bilan biologique (pour vérifier les critères d'inclusion et non inclusion), il revient dans un délai maximum de 8 jours. Cette visite dure environ 6 heures (de 8h à 14h) pour réaliser les examens suivants :

- Microneurographie (mesure de l'activité nerveuse sympathique musculaire=ANSM).
- Holter-ECG pendant 24 heures pour étudier la variabilité sinusale.
- Mesure continue de la pression artérielle pendant 2 heures (Portapres) pour étudier la variabilité tensionnelle.
- Dosage des catécholamines et des métanéphrines plasmatiques.
- Dosage des catécholamines et des métanéphrines dans les urines de 24 heures.

6.3.3. Paramètres mesurés et méthodes de mesure

6.3.3.1. Microneurographie

La microneurographie représente la seule méthode disponible chez l'Homme pour mesurer directement l'activité nerveuse sympathique musculaire post-ganglionnaire (ANSM) du nerf péronier. Cet examen a été effectué chez les patients et les sujets sains pour obtenir un

enregistrement multi-unités ou neurogramme.

La microneurographie a été réalisée selon la méthode décrite par Grassi et Esler [1999], cette technique nécessite l'insertion des microélectrodes de tungstène dans un faisceau du nerf péronier derrière la tête péronière, après détermination du trajet sous-cutané du nerf et positionnement d'une microélectrode de référence à 1-3 cm de site d'enregistrement. Les électrodes sont connectées à un pré-amplificateur; les signaux nerveux sont amplifiés (X 100000), filtrés (300-3000 Hz), rectifiés et intégrés (0,1 sec.) pour obtenir un enregistrement de l'activité sympathique. Les variables sont enregistrées sur un ordinateur.

Protocole de la microneurographie

- La microneurographie est réalisée après 12 heures sans caféine, tabac, alcool ou exercice physique.
- Une période du repos (position semi-décubitus) de 30 minutes est respectée avant la mise en place des électrodes, pendant cette période, on met en place les différents appareils pour la mesure continue de la pression artérielle (Portapres), Holter ECG et ECG monitor (ECG à 3 pistes).
- Repérage du nerf péronier par stimulation externe : pour localiser le nerf péronier, on stimule le territoire du nerf juste derrière la tête péronière par des décharges électriques (50 à 120 V) par une électrode en forme de stylo pour produire un tremblement ou une contraction musculaire involontaire. Ces sensations sont désagréables mais non douloureuses et disparaissent dès que la stimulation est arrêtée.
- Insertion des électrodes : après la localisation du nerf, nous introduisons deux microélectrodes stériles (aiguilles) à travers la peau. La première est placée à proximité (électrode de référence), alors que, la deuxième est insérée dans le nerf.
- Stimulation interne : après l'insertion des microélectrodes, on commence la stimulation par des décharges très faibles (2 à 4 V). Quand l'électrode est insérée dans le nerf, différentes sensations peuvent se produire, comme le picotement, la chaleur ou la douleur, pour une courte durée. Dès l'entrée de l'électrode dans la fibre nerveuse, les orteils commencent à trembler. Pour localiser le meilleur site d'enregistrement, on diminue progressivement la stimulation électrique et on ajuste l'électrode de façon à ce que le tremblement des orteils continue.
- Dès qu'il y a un mouvement dans les orteils, on arrête la stimulation et on met l'appareil sur amplification pour voir le tracé sur l'écran. On ajuste l'électrode pour obtenir un tracé de bonne qualité. Si ce n'est pas le cas, on repositionne l'électrode et on recommence la

stimulation à nouveau.

- Dès que le site d'enregistrement est déterminé, on arrête le stimulateur et à ce moment, toutes les sensations s'arrêtent. On laisse l'électrode dans le nerf pendant 30 minutes pour enregistrer les décharges sympathiques pendant l'expérience.

- Chez quelques personnes, on ne parvient pas à trouver le site adéquat, ou l'activité nerveuse est trop faible, donc, on ne peut pas être sûr que le site adéquat a été localisé. Si on n'arrive pas à trouver un site satisfaisant après une heure, l'étude est arrêtée.

- La microneurographie nécessite toujours la présence de deux investigateurs, l'un insère les électrodes alors que, l'autre manipule les appareils.

Évaluation de l'ANSM

Les critères utilisés pour évaluer la microneurographie (ANSM) sont les suivants [Pozzi et coll. 2001] :

- Une faible stimulation électrique induit une contraction involontaire du muscle, mais pas de paresthésie.
- L'étirement passif du muscle augmente la pulsation mécano-réceptive.
- On enregistre les décharges spontanées, synchronisées dont la fréquence et l'amplitude augmentent au cours de l'apnée.
- Le rapport signal-bruit de base (signal-to-noise) est supérieur à 3.

Puisque les pics de décharges (bursts) sont synchronisés, la fréquence des salves peut varier avec le rythme cardiaque. L'ANSM sera exprimée par le nombre de pics de décharges en fonction de temps (pics de décharges/min), et le nombre de pics de décharges corrigé par rapport aux valeurs de rythme cardiaque (pics de décharges /100 battements cardiaques).

Equipements pour enregistrement et analyse des données

1- S48 Stimulator (GRASS product group) avec:

- SIU5 Stimulus (isolation unit), GRASS product group
- Stimulate/Record Switching Unit, GRASS product group (662-C preamp Ref 4)
- Stimulator Rod with cable : Model No. MLA 265 (ADINSTRUMENTS)

2- Amplifier IP511 A.C. Amplifir (GRASS product group).

3- ML870/P Interface d'acquisition Power Lab (ADINSTRUMENTS)

4- Ordinateur avec un logiciel (Chart 5)

5- Microélectrodes pour la microneurographie (FHC Microneurography Electrodes).

Effets indésirables

La technique utilisée de microneurographie est invasive et complexe, mais, elle peut être réalisée sans aucun risque particulier; un inconfort transitoire sur le site d'enregistrement accompagné d'une paresthésie modérée peuvent se produire dans 10% des cas environ, et ils disparaîtront, habituellement, au cours de la semaine qui suit [Hallin et Wu 1998].

Limites

- C'est une technique invasive et complexe.
- Cet examen donne des informations sur l'activité sympathique dans des conditions statiques et dynamiques mais, ces informations ne sont correctes qu'en milieu contrôlé au laboratoire, c'est-à-dire, que nous ne pouvons pas les extrapoler à la vie habituelle [Grassi et Esler 1999].

6.3.3.2. Variabilité sinusale (Holter-ECG)

L'analyse de la variabilité sinusale est basée sur le fait que le rythme cardiaque n'est pas stable, et présente des variations en réponse, principalement, aux fluctuations de la pression artérielle et du rythme respiratoire. Ces variations instantanées de la fréquence cardiaque résultent d'une activité oscillante entre le tonus sympathique et parasympathique. Ainsi la variabilité sinusale est contrôlée par l'équilibre entre les deux composantes du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique (balance sympatho-vagale).

La durée de l'enregistrement est dictée par la nature de chaque étude. Elle peut s'étendre de 5 minutes à 24 heures d'enregistrement ECG en continu. L'enregistrement de court terme (5minutes) et l'enregistrement de long terme (24h) sont les options les plus appropriées selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [Task force 1996].

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer la variabilité sinusale : analyse temporelle, analyse spectrale et les méthodes non linéaires.

Analyse temporelle

Dans un enregistrement électrocardiographique continu, chaque complexe QRS est détecté et l'intervalle dit «normal-normal» (NN intervalles) entre 2 complexes QRS consécutifs ou le rythme cardiaque instantané est déterminé. Les variables du domaine temporel qui sont calculées sont : la moyenne des intervalles NN, le rythme cardiaque moyen, la différence entre l'intervalle NN le plus long et le plus court, la différence entre le rythme cardiaque diurne et nocturne.

Les méthodes d'analyse temporelle sont pertinentes pour étudier les enregistrements de long terme, mais elles peuvent être utilisées également pour analyser les enregistrements de court terme surtout SDNN et RMSSD.

Les variables utilisées dans l'analyse temporelle sont les suivantes [Task force 1996]:

- **Déviatiion standard des intervalles R-R Normalisés (SD ou SDNN)**, c'est-à-dire, la racine carrée de la variance. Étant donné que la variance est mathématiquement égale à la puissance totale de l'analyse spectrale, SDNN reflète toutes les composantes cycliques responsable de la variabilité au cours de la période d'enregistrement. Dans de nombreuses études, SDNN est calculée sur une période de 24 heures et englobe donc les variations à court terme (haute fréquence) ainsi que les variations à long terme (basse et très basse fréquences).

Puisque la SDNN est dépendante du temps, la durée de l'enregistrement utilisée pour calculer le SDNN (idem pour d'autres mesures de la variabilité sinusale) doit être standardisée. L'enregistrement à court terme (5minutes) et l'enregistrement de 24h sont les options les plus appropriées selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. La SDNN permet d'estimer la variabilité sinusale totale [Task force 1996, Karason 1999].

- **SDANN** ou la déviatiion standard des moyennes des intervalles NN, calculée sur des courtes durées (5 minutes en générale), permet d'estimer les variations du rythme cardiaque dues aux cycles plus longs (variabilité sinusale à long terme) [Karason 1999, Ramaekers 1998].

- **L'indice de SDNN (ASDNN)** est la moyenne des déviations standard sur 5 min des intervalles NN calculés sur 24h. Cet indice mesure les variations du rythme cardiaque dues aux cycles inférieurs à 5 minutes (variabilité sinusale à court terme).

SDANN et l'indice de SDNN sont calculés à partir des segments de l'enregistrement total.

- **RMSSD** est la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs [Stein et coll. 1994].

- **PNN50**, le pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms.

Ces 2 dernières mesures (RMSSD et PNN50) des variations à court terme permettent d'estimer la variabilité sinusale à haute fréquence. Donc, elles sont, par conséquence, fortement corrélés.

Il existe aussi des mesures géométriques pour le domaine temporel, dont **l'indice triangulaire de la variabilité sinusale**, qui représente l'intégrité de la densité de la distribution, c'est-à-dire le nombre de tous les intervalles NN divisé par le maximum de la densité de la distribution. Cette mesure estime la variabilité sinusale totale [Task force 1996].

Puisque plusieurs mesures du domaine temporel sont corrélées les unes aux autres, il est recommandé d'utiliser les 4 mesures suivantes [Task force 1996] :

- SDNN qui représente la variabilité sinusale globale.
- L'indice triangulaire de la variabilité sinusale qui estime aussi la variabilité sinusale totale.
- SDANN qui estime la variabilité sinusale à long terme.
- RMSSD qui estime la variabilité sinusale à court terme.

Analyse spectrale

L'analyse spectrale est une méthode mathématique permettant de déceler les différentes oscillations d'un rythme. Ainsi la variabilité sinusale se répartit dans un domaine de fréquence de 0.04 à 0.50 Hz. On peut faire l'analyse spectrale sur un enregistrement à court terme (2 à 5 min.) ou à long terme (24 h). De ce spectre, deux composantes majeures se distinguent :

- **Une composante à basse fréquence (BF)** se situant dans la bande 0.04 à 0.15 Hz, généralement considérée comme un reflet de l'activité sympathique avec une composante parasympathique. Les fréquences inférieures à 0.04 Hz sont considérées comme des très basses fréquences (TBF).
- **Une composante à haute fréquence (HF)** se situant dans la bande 0.15 à 0.50 Hz, et reflet l'activité parasympathique. La respiration présente une rythmicité située dans cette bande de fréquence et il est connu que le rythme respiratoire influe sur le rythme cardiaque. La puissance dans la bande HF reflète, à travers la fréquence respiratoire, l'activité parasympathique.

Les différents composants du spectre sont mesurés en valeurs absolues (ms^2/Hz), mais ils peuvent être présentés en unités normalisées (u.n) en divisant BF ou HF par la puissance totale moins la très basse fréquence TBF (Bf ou $\text{HF} / \text{puissance totale} - \text{TBF}$).

Les rapports normalisés de ces indices spectraux sont classiquement acceptés pour décrire le tonus sympathique et parasympathique. Un rapport $\text{BF} / (\text{BF} + \text{HF})$ élevé illustre la prédominance de l'activité sympathique sur l'activité parasympathique, et inversement un rapport $\text{HF} / (\text{BF} + \text{HF})$ élevé, caractérise la prédominance parasympathique sur l'activité sympathique [Task force 1996, Malliani 1999].

Le tableau 7 montre, à titre indicatif, les valeurs normales des différents indices de la variabilité sinusale selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Ces valeurs ont été obtenues, parfois, à partir des études impliquant un petit nombre des sujets, donc il faut les prendre de manière approximative avec, en plus, un ajustement pour l'âge et le sexe [Task force 1996].

La pose, la dépose de l'appareil et l'analyse ont été réalisées au CIC de Strasbourg en utilisant un enregistreur Holter ECG numérique *Syne flash* (ela medical). L'analyse des

données de cet examen a été réalisée par Dr. Christian BRANDT (cardiologue et médecin délégué du CIC).

Précautions : le patient ne devait pas prendre de douche, ni de bain, pendant la durée de l'enregistrement (24 h).

<u>Variable</u>	<u>Unité</u>	<u>Valeurs normales (Moyenne ± SD)</u>
<u>Analyse temporelle d'un enregistrement de 24 h</u>		
SDNN	ms	141±39
SDANN	ms	127±35
RMSSD	ms	27±12
Indice triangulaire		37±15
<u>Analyse spectrale d'un enregistrement de 5-min</u>		
Puissance totale	ms ²	3466±1018
BF	ms ²	1170±416
HF	ms ²	975±203
BF	n.u.	54±4
HF	n.u.	29±3
BF/HF		1,5–2

Tableau 7 : Les valeurs normales de différents paramètres de la variabilité sinusale [Task force 1996])

6.3.3.3. Variabilité tensionnelle (Portapres)

La pression artérielle (PA) varie en permanence au cours de la journée; elle augmente ainsi normalement à l'effort, et diminue au repos, notamment la nuit. La variabilité de la PA est la résultante de l'interaction complexe entre plusieurs mécanismes comprenant les effets cardiaques et vasculaires induits par le système nerveux autonome via les récepteurs cardio-pulmonaires et les récepteurs artériels (baroréflexe), l'influence de certaines hormones et peptides (angiotensine II, catécholamines, opioïdes, vasopressine...), de facteurs mécaniques (notamment liés à la respiration), de facteurs comportementaux (activité physique et mentale) et environnementaux (sel, tabac, caféine, émotions.) [Parati G. 2003].

On distingue la variabilité tensionnelle à court terme englobant des fluctuations à périodicité brève allant de quelques secondes à quelques minutes et la variabilité à long terme décrivant les variations sur 24 heures et plus (rythme circadien, variations saisonnière) [Coca A. 1994].

La variabilité à court terme comprend une composante régulière propre au système cardiovasculaire et une composante irrégulière liée aux stimuli de l'environnement. La composante régulière représente 20 à 25% de la variabilité tensionnelle globale et est donc moins importante que la composante irrégulière [Coca A. 1994]. Cette variabilité spontanée de la PA, qui est oscillatoire, peut être définie par trois sortes de variations différentes. L'oscillation de premier ordre ou oscillation cardiaque de la PA est déterminée par le rythme cardiaque, l'alternance systole-diastole. L'oscillation de deuxième ordre ou oscillation respiratoire de la PA est liée à la modification du volume d'éjection systolique secondaire à l'influence mécanique de la respiration. Enfin, L'oscillation de troisième ordre est liée à la résonance du baroréflexe [Coca 1994, Pagani 1996].

Pour ce qui est de la variabilité à long terme, deux aspects sont évoqués : le rythme circadien et la variabilité selon les saisons.

Les méthodes d'enregistrement de la pression artérielle ont évolué au cours des dernières décennies passant de la mesure non-continue ambulatoire de pression artérielle sur 24 heures (MAPA) à l'enregistrement continu, battement par battement, d'abord de manière invasive par cathétérisme intra-artériel puis, récemment, de manière non-invasive des systèmes de photopléthysmographie infrarouge couplés à un ordinateur (Portapres, Finapres) [Parati G. 2003]. Ces méthodes d'enregistrement continu permettent l'étude non seulement de la variabilité à long terme, mais aussi de celle à court terme non accessible avec l'enregistrement non continu. L'enregistrement battement par battement de la PA permet une analyse de la variabilité tensionnelle dans le domaine temporel et dans le domaine spectral de la même façon comme dans l'étude de la variabilité sinusale.

L'analyse temporelle étudie les variations de la PA autour de sa moyenne et l'exprime en terme de déviation standard. Ces déviations standard sont calculées par périodes de 30 minutes pendant 24 heures. La moyenne des déviations standards sur 30 minutes représente la variabilité à court terme (fluctuations à périodicité brève allant de quelques secondes à quelques minutes) et la moyenne des 48 déviations standard mesurées sur 24 heures représente la variabilité à long terme [Mancia et Parati, 2003].

Dans l'analyse spectrale de la PA, on distingue 2 bandes : l'une aux environs de 0,1Hz (basse fréquence ou BF ou bande de Mayer) qui reflète l'activité sympathique et l'autre aux environs de 0,25Hz (haute fréquence ou HF) qui est en rapport avec les variations mécaniques

liées à la respiration. Le rapport BF/HF représente un indice de la balance sympatho-vagale [Lantelme 2002, Andréjack 1997].

Les variables calculées sont les suivantes :

Analyse temporelle

PAS moyenne: la moyenne des pressions artérielles systoliques

SD (PAS): la déviation standard de la pression artérielle systolique

PAM moyenne: la moyenne des pressions artérielles moyennes

SD (PAM): la déviation standard de la pression artérielle moyenne

PAD moyenne: la moyenne des pressions artérielles diastoliques

SD (PAD): la déviation standard de la pression artérielle diastolique

Analyse Spectrale

Puissance totale	ms ²
BF (basse fréquence)	ms ²
HF (haute fréquence)	ms ²
BF (basse fréquence)	n.u
HF (haute fréquence)	n.u.
BF/HF ratio	

La pose, la dépose de l'appareil et l'analyse ont été réalisées au CIC de Strasbourg en utilisant un Portapres Model-2 (TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, The Netherlands) avec un logiciel (BeatScope) pour l'analyse des données.

6.3.3.4. Dosage des catécholamines et des métanéphrines par chromatographie liquide haute performance (CLHP)

Les catécholamines sont des amines biogènes dérivées du noyau catéchol (phényle substitué par 2 hydroxyles en position méta et para). Elles comprennent la dopamine (DA), la noradrénaline (NA) et l'adrénaline (A). Leurs métabolites (les métanéphrines) respectives sont la 3- méthoxytyramine (3 MT), la normétanéphrine (NMN) et la métanéphrine (MN).

Les catécholamines sont synthétisées à partir de la tyrosine par les cellules de la médullo-surrénale et pour la noradrénaline par les neurones centraux et post-ganglionnaires du système nerveux sympathique. L'adrénaline et la dopamine agissent en tant que neurotransmetteurs dans le système nerveux central et comme hormones dans la circulation sanguine. La

noradrénaline est principalement un neurotransmetteur du système nerveux sympathique périphérique, mais se trouve aussi présente dans le sang.

Biosynthèse

La voie de biosynthèse des catécholamines (figure 14) débute par l'hydroxylation d'un acide aminé, la tyrosine, en DOPA (dihydroxyphénylalanine). Cette hydroxylation est catalysée par une enzyme, la tyrosine-3-hydroxylase, et constitue l'étape limitante de la synthèse des catécholamines. La DOPA est décarboxylée en dopamine par une autre enzyme, la décarboxylase. La dopamine est ainsi le premier membre de la famille des catécholamines apparaissant dans cette voie de biosynthèse. Elle peut être hydroxylée en noradrénaline par la dopamine- β -hydroxylase, qui, à son tour, est méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine-N-méthyltransférase (PNMT).

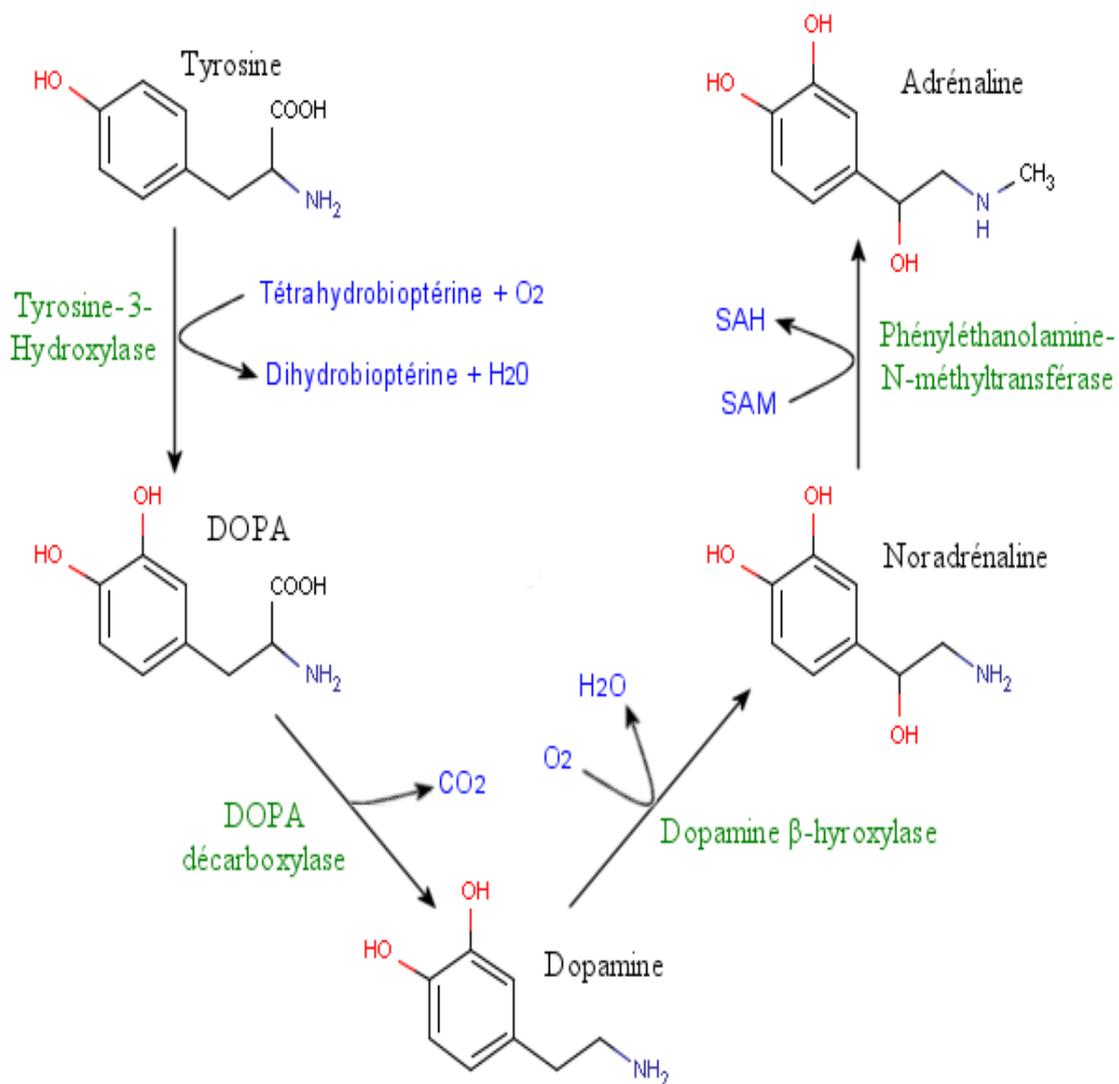


Figure 14 : La biosynthèse de différentes catécholamines.

Catabolisme

La dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes (figure 15) : la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) et la MAO (monoamine oxydase). La catéchol-O-méthyltransférase est spécifique des catécholamines, elle réalise une méthylation d'un des deux groupements hydroxyle du noyau catéchol, préférentiellement en position 3. La monoamine oxydase, qui apparaît dans les voies de catabolisme de nombreux composés, catalyse une désamination oxydative.

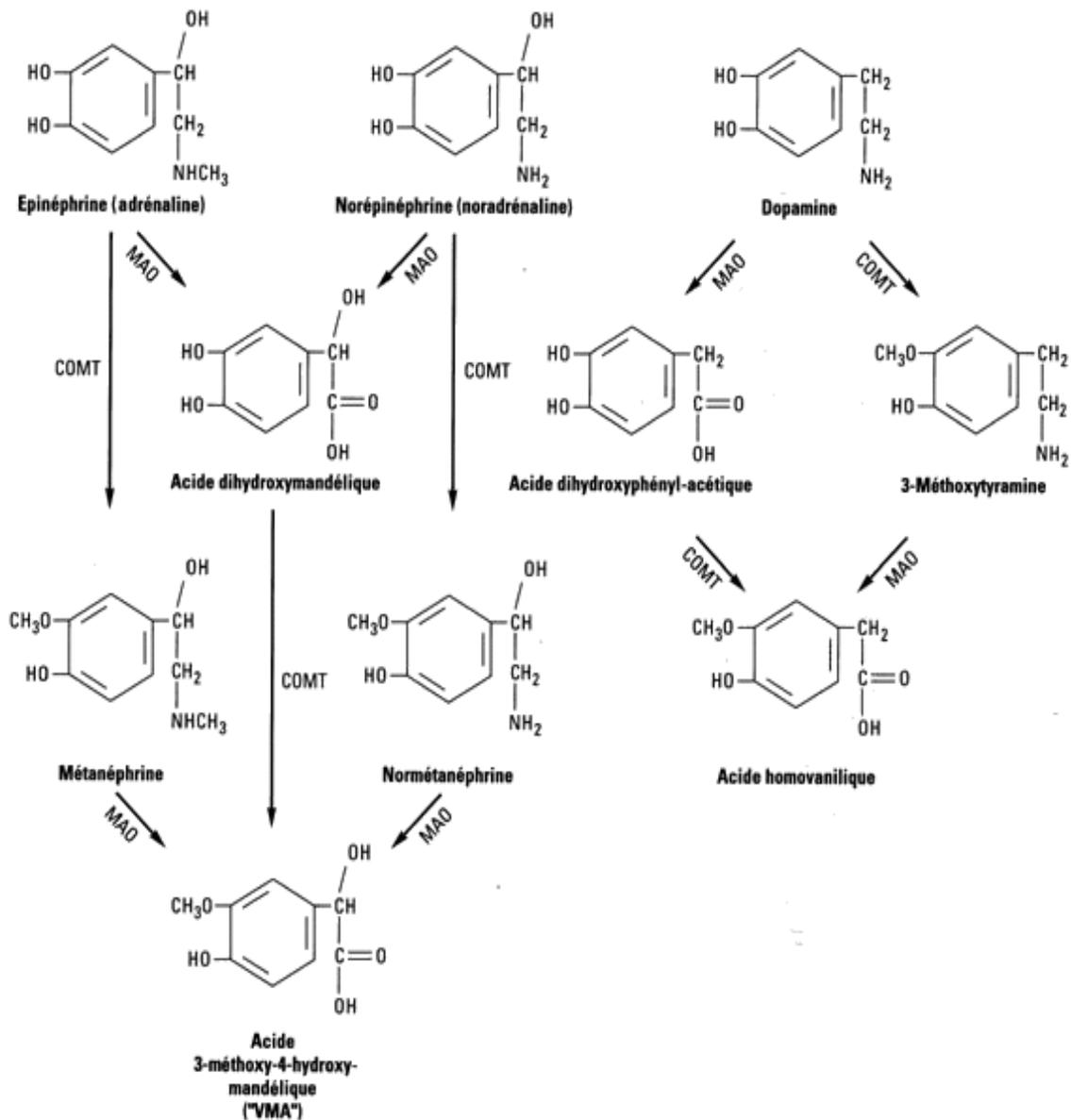


Figure 15 : Les voies de la dégradation des catécholamines.

L'action de la COMT sur l'adrénaline et la noradrénaline conduit respectivement à la métanéphrine (MN) et à la normétanéphrine (NMN). Ces deux métabolites subissent alors l'action de la MAO et sont transformés en acide vanillyl-mandélique (VMA). L'action des enzymes MAO et COMT sur la dopamine conduit à l'acide homovanilique (HVA). Finalement, seuls 2 à 3% des catécholamines libérées dans les liquides de l'organisme échappent à la destruction enzymatique et sont éliminés dans les urines, la plupart du temps sous forme conjuguée avec de l'acide glucuronique.

Méthode de dosage

Le dosage des catécholamines et des métanéphrines dans les urines de 24 heures s'est imposé comme la technique de référence car le recueil sur 24 heures tamponne et intègre les variations dans le temps et selon les situations de stress dans lesquelles se trouve le patient.

Technique rapide, spécifique, elle est souvent couplée à une détection électro-chimique en raison de la présence des groupements phénol et catéchol oxydables dans les molécules à doser. Toutefois, cette approche statique ne permet pas l'évaluation fiable des variations à court terme de l'activité sympathique. C'est, donc, les concentrations plasmatiques de la noradrénaline qui reflètent ces variations rapides. Ce dosage peut fournir des informations importantes mais, il a plusieurs limites [Grassi et Esler 1999] :

- la noradrénaline circulante ne représente qu'une petite fraction (5 à 10 %) de la quantité de neurotransmetteur secrété par les terminaisons nerveuses.
- Il existe d'autres facteurs qui influencent les taux plasmatiques de la noradrénaline comme la modulation pré-jonctionnelle de la libération du neurotransmetteur, la clairance, le métabolisme et la recapture de la noradrénaline. Le dosage plasmatique ne permet donc pas la discrimination entre les mécanismes centraux (augmentation de la sécrétion) et périphériques (diminution de la clairance) des taux élevés de ce neurotransmetteur.
- L'utilisation de la noradrénaline plasmatique est basée sur l'hypothèse que ces mesures reflètent l'activité sympathique globale. Contrairement à cette hypothèse, il existe de profondes différences régionales dans l'activité et le contrôle de la fonction sympathique.

En outre, la reproductibilité et la sensibilité des valeurs plasmatique de la noradrénaline sont inférieures à celles de la microneurographie [Grassi et coll. 1997]

Prélèvements

Sang : Le prélèvement nécessite un volume minimum de sang de 5 ml étant donnée la faible concentration des catécholamines plasmatiques. Les variations nyctémérales importantes des

catécholamines, l'impact de l'état nutritionnel, celui de l'activité physique et des conditions émotionnelles obligent à respecter des conditions de prélèvement strictes. Le sang veineux est prélevé au pli du coude sur héparine ou sur EDTA, après un repos allongé strict de 20 minutes.

Urines : les urines (acidifiées par 10 ml d'une solution d'HCl 6N) doivent être recueillies pendant 24 heures, si possible 3 jours de suite. Les prélèvements doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire où ils seront conditionnés et éventuellement congelés si le dosage doit être différé ou transféré.

Stabilité : la congélation à - 20°C permet de garder les catécholamines stables dans l'urine pendant 3 semaines.

Précautions :

- Cet examen n'a de valeur que si la totalité des urines de 24 heures est collectée.
- Le patient doit uriner dans un récipient en verre ou en plastique (ne pas utiliser de récipients métalliques) et transférer la miction dans le collecteur.
- Les boissons alcoolisées sont interdites pendant l'examen.

6.4. Méthodes statistiques

Calcul du nombre de sujets nécessaire

Nous avons calculé le nombre de sujets nécessaire (NSN) pour cette étude en prenant en compte trois objectifs différents :

- 1- comparer l'activité sympathique entre les deux groupes (volontaires sains et patients).
- 2- évaluer l'activité sympathique avec un certain niveau de précision, correspondant plus directement à l'objectif descriptif de l'étude
- 3- relier les différentes méthodes de mesure indirectes de l'activité sympathique à la méthode de référence (microneurographie).

Le calcul du NSN a été réalisé de la façon suivante :

1- en prenant les résultats des études de Grassi et Pozzi [124], on trouve une erreur standard de la moyenne d'environ 3, obtenue sur des effectifs de 20 sujets normaux. Ceci correspond à un écart-type de la mesure de l'ordre de 13,5. Une erreur standard de 3 a été également été observée sur un groupe de 28 patients, ce qui donne un écart-type de l'ordre de 15,9. Il est admis que les sujets normaux ont une valeur de 50 décharges par minutes pour l'ANSM corrigée. Cette valeur serait augmentée d'environ 30 % chez les sujets présentant une hyperactivité sympathique. Détecter une augmentation de 30% de cette valeur chez les sujets présentant une hyperactivité sympathique, revient à détecter une différence de 15 unités entre les deux groupes. En arrondissant à 16 la valeur de l'écart-type de l'ANSM corrigée (chez les patients), il faut, pour un risque $\alpha = 5 \%$, avec une puissance de 95 %, un effectif de 30 sujets par groupe pour mettre en évidence la différence attendue. En tenant compte des difficultés techniques de la microneurographie et des aléas de toute étude, il est raisonnable d'augmenter les effectifs de 10 unités par groupes pour assurer un nombre suffisant de sujets sans données manquantes. On retient donc un nombre de 80 sujets au total.

2- En prenant comme objectif une précision de la description de la moyenne de l'ANSM corrigée, le calcul du NSN s'effectue avec les considérations suivantes : pour une moyenne de 50 unités, une erreur standard de 3, sur un effectif de 28 patients, on obtient un écart-type de 15,9. L'intervalle de confiance à 95 % de cette moyenne, utilisant une loi de Student vaut [44,9 – 55,1], soit une largeur d'intervalle de 10,2 unités. Un effectif de 50 fait passer cet intervalle à [45,5 – 54,5], soit une largeur d'intervalle de 9 unités. En conservant l'objectif d'une largeur d'intervalle de 10 unités, on trouve un NSN de 40 sujets. Cette estimation est une estimation par groupe, l'estimation de la précision de la moyenne devant s'entendre pour chaque groupe. On trouve donc là aussi un total de 80 sujets nécessaires.

3- La recherche d'une combinaison des différentes mesures d'activités sympathiques maximisant la corrélation avec les résultats de la microneurographie fait appel à des techniques de statistiques descriptives multivariées. Il est particulièrement difficile de définir un NSN dans ce genre de situation car cela suppose la connaissance, au minimum, de toutes les variances et covariances de chacun des paramètres et couples de paramètres concernés par le modèle, ce qui est hors de portée. Empiriquement, un effectif d'une centaine de personnes permet souvent de construire et valider un modèle mais le chiffre est purement indicatif.

Analyses statistiques :

Les variables quantitatives ont été décrites par les indices de tendances centrales et de position (moyennes, médiane, quartiles, minimum et maximum) et les indices de dispersion (écart-types/variance, étendue, écart inter-quartile). La normalité des données a été évaluée (par le test de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov). Vu que les données pour les variables quantitatives n'étaient pas gaussiennes, nous avons utilisé des méthodes non-paramétriques (test de Mann-Whitney) pour les comparaisons entre les différents groupes.

Les corrélations entre variables ont été calculées par le coefficient de corrélation de Pearson et par le coefficient de corrélation de Spearman quand les données n'étaient pas gaussiennes.

D'autre part, nous avons utilisé une régression linéaire multiple afin de combiner les différents facteurs de risque pour expliquer l'augmentation de l'activité sympathique mesurée par la microneurographie et évaluer le rôle propre de chacun des paramètres.

7- Résultats de l'étude

7.1. Caractéristiques des deux groupes

Parmi les 131 volontaires (82 femmes et 49 hommes) qui ont participé à la visite de sélection, 92 sujets (56 femmes et 36 hommes) ont été inclus dans l'étude. Les données sont complètes chez 80 volontaires (48 femmes et 32 hommes) alors qu'aucun site convenable pour l'enregistrement de l'activité sympathique (microneurographie) n'a été trouvé chez 12 sujets (8 femmes et 4 hommes).

Les 80 sujets ont été repartis dans deux groupes :

- groupe de volontaires sains
- groupe de patients.

Les deux groupes sont homogènes pour le sexe (24 femmes et 16 hommes dans chaque groupe) et l'âge ($31,15 \pm 1,21$ ans pour les volontaires sains et $34,9 \pm 1,75$ ans pour les patients, $P = 0,16$).

Le tableau (8) et la figure (16) résument les différentes caractéristiques des deux groupes. Les patients sont obèses ou en surpoids en comparaison des volontaires sains (tour de taille = $96,78 \pm 1,4$ cm chez les patients et $78,33 \pm 0,94$ cm chez les volontaires sains, $P < 0,001$; IMC = $31,47 \pm 0,72$ kg/m² chez les patients et $22,29 \pm 0,35$ kg/m² chez les volontaires sains, $P < 0,001$, respectivement) (tableau 8).

La pression artérielle est plus élevée chez les patients en comparaison des volontaires sains. Cette augmentation concerne aussi bien la pression artérielle systolique (PAS) ($120,18 \pm 2,27$ mmHg chez les patients et $111,61 \pm 1,32$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,008$) que la pression artérielle diastolique (PAD) ($71,89 \pm 1,44$ mmHg chez les patients et $65,42 \pm 1,23$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,003$). De plus, la fréquence cardiaque est plus élevée chez les patients par rapport aux volontaires sains (FC = $69,06 \pm 1,58$ battements / min et $64,33 \pm 1,51$ battements/min, $P = 0,035$). Toutefois, il convient de noter que la pression artérielle et la fréquence cardiaque restent normales même chez les patients (tableau 8).

Nous observons également, des différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres biologiques. La glycémie à jeun et l'insulinémie sont plus élevées dans le groupe de patients (glycémie = $95,73 \pm 1,8$ mg/dl chez les patients et $86,72 \pm 1,27$ mg/dl chez les volontaires sains, $P = 0,001$; Insulinémie = $9,91 \pm 1,15$ mUI/L chez les patients et $4,69 \pm 0,36$ mUI/L chez les volontaires sains, $P < 0,001$ respectivement). De plus, l'insulino-résistance, estimée par HOMA (Homeostasis Model Assessment), est plus élevée chez les patients que chez les volontaires sains ($2,42 \pm 0,31$ et $1,01 \pm 0,08$; $P < 0,001$) (tableau 8).

Caractéristiques des deux groupes

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients</u>	<u>P</u>
N (F/H)	40 (24/16)	40 (24/16)	
Age (ans)	31,15 ± 1,21	34,9 ± 1,75	0,16
Tour de taille (cm)	78,33 ± 0,94	96,78 ± 1,4	< 0,001
IMC (kg/m ²)	22,29 ± 0,35	31,47 ± 0,72	< 0,001
Triglycérides (mg/dl)	69,95 ± 4,42	127,6 ± 12,3	< 0,001
Cholestérol (mg/dl)	172,23 ± 4,03	187,9 ± 5,47	0,057
HDL cholestérol (mg/dl)	53 ± 1,61	41,75 ± 1,79	< 0,001
Glycémie (mg/dl)	86,72 ± 1,27	95,73 ± 1,8	0,001
Insulinémie (mUI/L)	4,69 ± 0,36	9,91 ± 1,15	< 0,001
HOMA-IR	1,01 ± 0,08	2,42 ± 0,31	< 0,001
PAS (mmHg)	111,61 ± 1,32	120,18 ± 2,27	0,008
PAD (mmHg)	65,42 ± 1,23	71,89 ± 1,44	0,003
F.C (bpm)	64,33 ± 1,51	69,06 ± 1,58	0,035
CRP (mg/L)	4,54 ± 0,29	5,69 ± 0,62	0,05
ANSM (P.D/min)	28,69 ± 0,39	34,25 ± 0,52	< 0,001
ANSM (P.D/100 bc)	43,8 ± 0,69	50,85 ± 1	< 0,001

Tableau 8: Paramètres biologiques et hémodynamiques des deux groupes. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, CRP: C-Reactive Protein, F: Femme, FC: Fréquence Cardiaque, H: Homme, HDL : High Density Lipoprotein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesement -Insuline Resistance, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, P.D: pics de décharges. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

D'autre part, les triglycérides (TG) sont plus élevés chez les patients que chez les volontaires sains (TG = 127,6 ± 12,3 mg/dl et 69,95 ± 4,42 mg/dl, P < 0,001) alors que le HDL cholestérol (HDLc) est plus bas chez les patients que chez les volontaires sains (HDLc = 41,75 ± 1,79 mg/dl et 53 ± 1,61 mg/dl, P < 0,001). Le cholestérol total est également, plus élevé chez les patients que chez les volontaires sains mais la différence n'est pas significative (187,9 ± 5,47 mg/dl chez les patients et 172,23 ± 4,03 mg/dl, P = 0,057) (tableau 8).

Caractéristiques des deux groupes

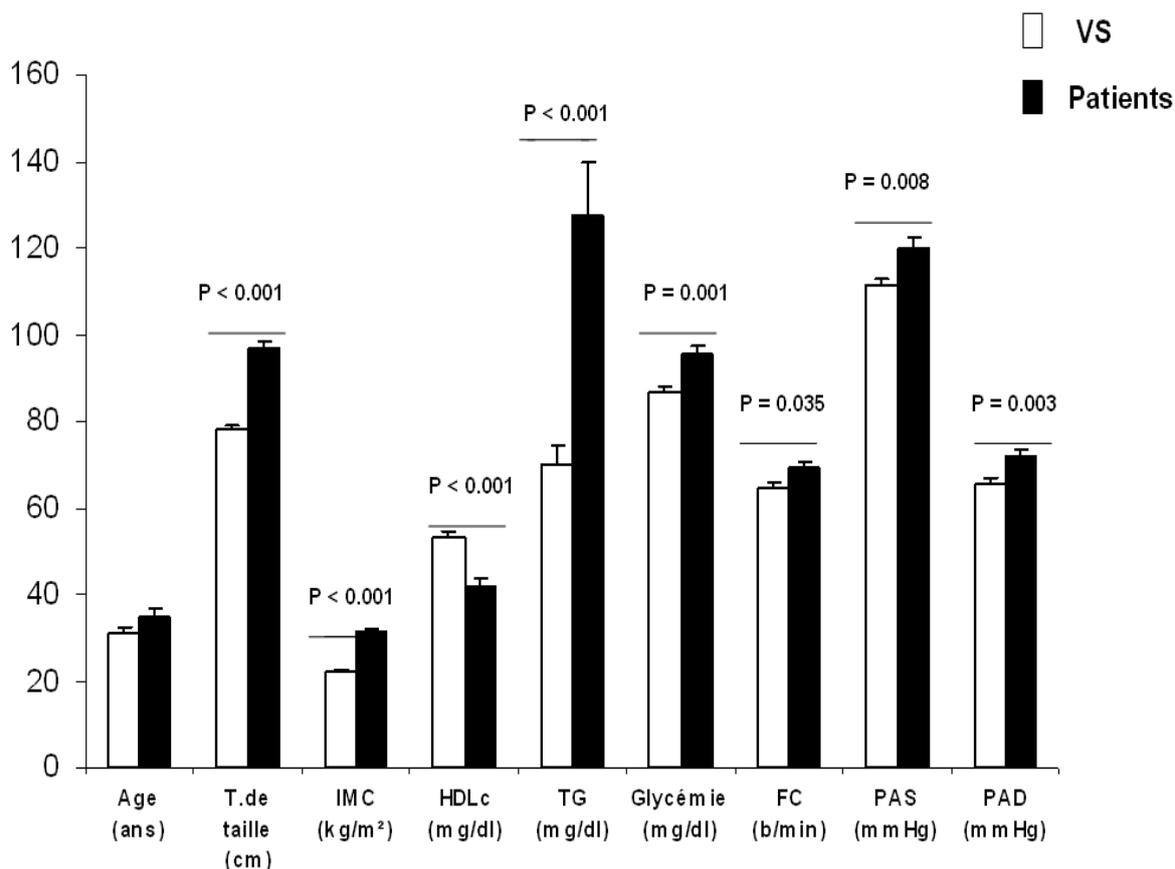


Figure 16 : Valeurs moyennes des paramètres biologiques et hémodynamiques chez les volontaires sains (VS) et les patients. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. IMC : Indice de Masse Corporelle, TG : Triglycérides, HDLc : High Density Lipoproteins Cholestérol, FC : Fréquence Cardiaque, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Pression Artérielle Diastolique, P représente la significativité de la différence entre les deux groupes (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

7.2. Activité sympathique et facteurs de risque cardiovasculaires

La mesure de l'activité sympathique par la technique de la microneurographie (ANSM) a montré l'existence d'une hyperactivité sympathique chez les sujets qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire (groupe des patients). La fréquence (nombre de pics de décharges par minute) et l'incidence (nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques) de l'activité sympathique sont plus élevées chez les patients par rapport aux volontaires sains (ANSM = $34,25 \pm 0,52$ pics de décharges/min et $50,85 \pm 1$ pics de décharges /100 battements cardiaques chez les patients en comparaison à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges /min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans les deux cas) (figure 17a).

Activité sympathique (ANSM)

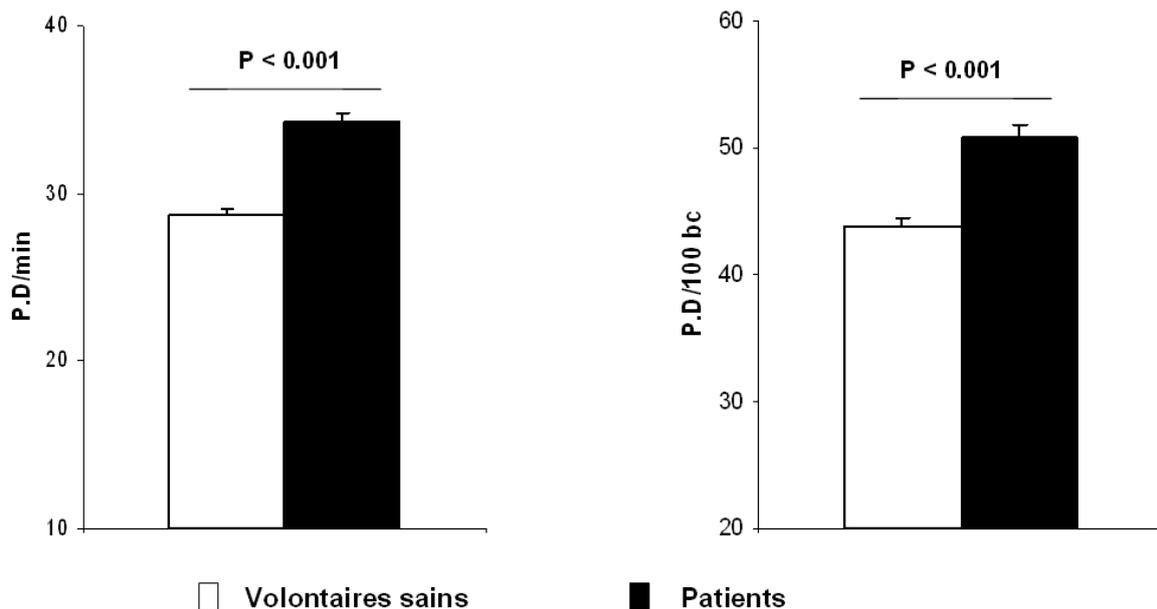


Figure 17 a: Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire), exprimée par le nombre de pics de décharges par minute (P.D./min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D./100 bc) chez les volontaires sains et les patients. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

Nous avons refait l'analyse statistique des données de l'ANSM après l'exclusion de trois patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil probable ou confirmé par un enregistrement polysomnographique. Nous avons trouvé les mêmes résultats avec une activité sympathique plus élevée chez les patients en comparaison des volontaires sains (ANSM = $33,95 \pm 0,53$ pics de décharges/min et $50,53 \pm 1,06$ pics de décharges /100 battements cardiaques chez les patients en comparaison à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges /min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans les deux cas) (figure 17b).

Activité sympathique (ANSM)

(sans apnée de sommeil)

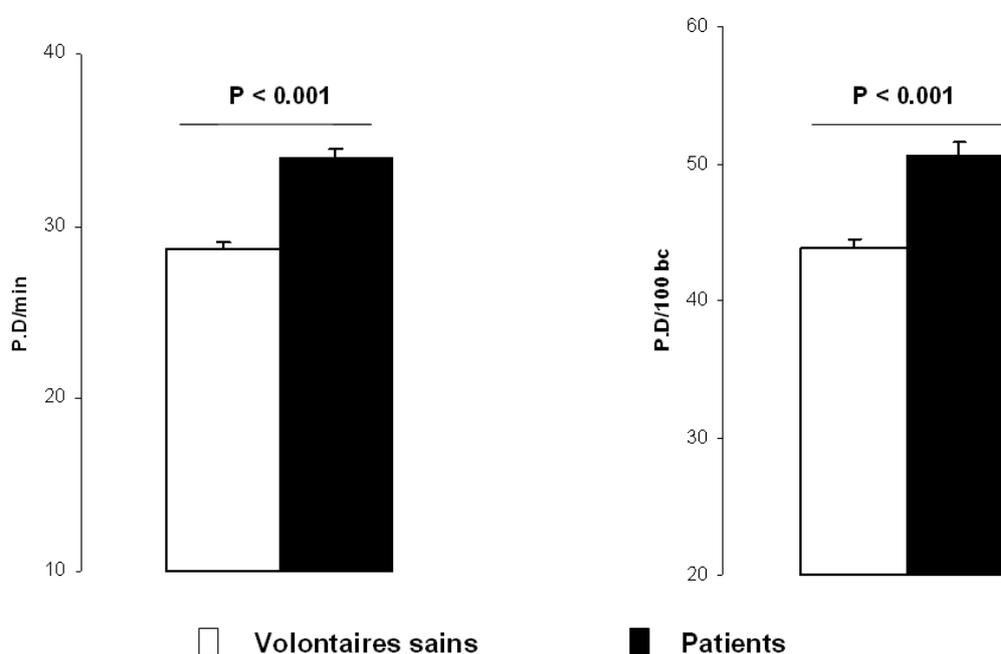
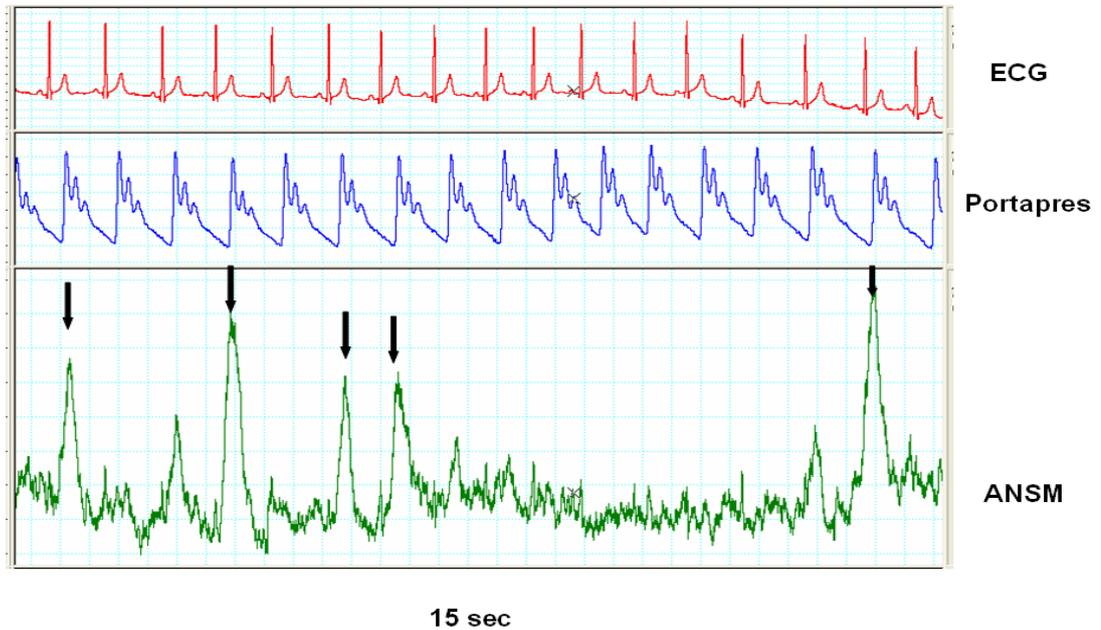


Figure 17 b: Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire), exprimée par le nombre de pics de décharges par minute (P.D./min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D./100 bc) chez les volontaires sains et les patients après exclusion des sujets présentant des apnée du sommeil. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

La figure (18) représente un enregistrement ANSM (activité nerveuse sympathique musculaire) chez un volontaire sain de 22 ans et un patient de 25 ans.

ANSM : volontaire sain de 22 ans



ANSM : patient de 25 ans

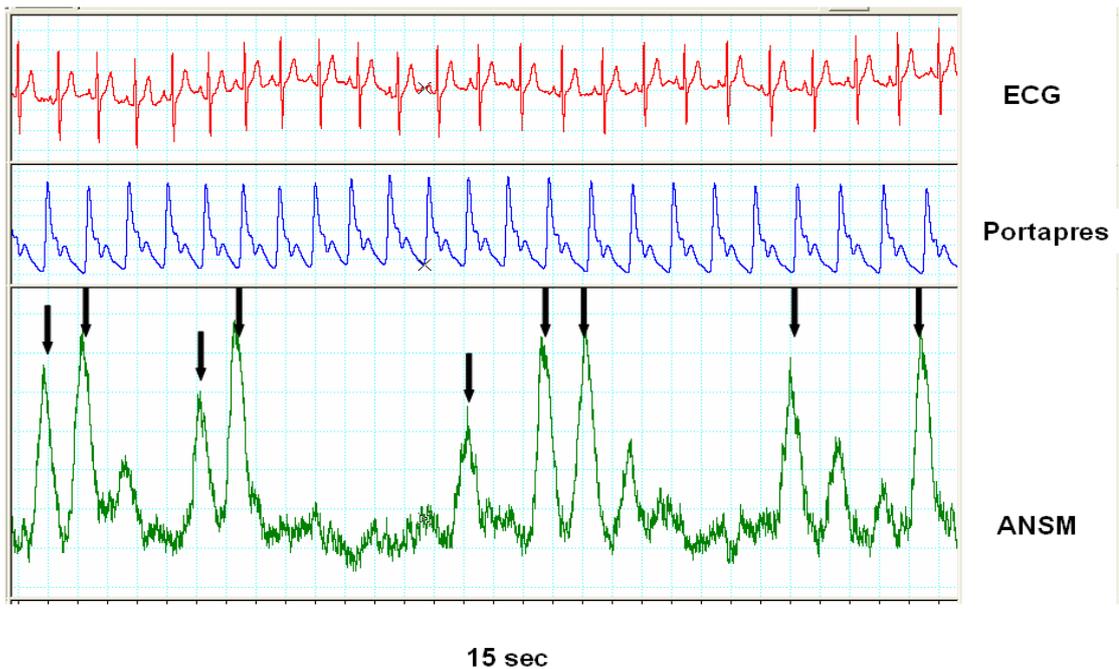


Figure 18 : Représentation d'un enregistrement de l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) par la technique de microneurographie chez un volontaire sain et un patient.

En outre, nous avons étudié le lien entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques (obésité, dyslipémie, HTA, tachycardie, hyperglycémie ou insulino-résistance) en utilisant un test paramétrique (corrélations de Pearson).

Nous avons trouvé une corrélation significative entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et l'obésité mesurée par le tour de taille ($r = 0,56$; $P < 0,001$) ou par l'indice de masse corporelle (IMC) ($r = 0,75$; $P < 0,001$) (Figure 19, tableau 9).

Nous observons également une corrélation significative entre ANSM et les taux plasmatiques des lipides : les triglycérides ($r = 0,53$; $P < 0,001$), le cholestérol total ($r = 0,40$, $P < 0,001$) et le HDL cholestérol ($r = - 0,40$; $P < 0,001$) (figure 20, tableau 9).

Corrélation ANSM / Facteurs de risque cardiovasculaires

	<u>Corrélation paramétrique</u> (Corrélation de Pearson)		<u>Corrélation non paramétrique</u> (Rho de Spearman)	
	<u>R</u>	<u>P</u>	<u>Rho</u>	<u>P</u>
N = 80				
Tour de taille	0,56	< 0,001	0,65	< 0,001
IMC	0,75	< 0,001	0,71	< 0,001
Triglycérides	0,53	< 0,001	0,41	< 0,001
Cholestérol	0,40	< 0,001	0,34	0,002
HDL cholestérol	- 0,40	< 0,001	- 0,41	< 0,001
Glycémie	0,28	0,011	0,25	0,025
Insulinémie	0,42	< 0,001	0,48	< 0,001
HOMA-IR	0,41	< 0,001	0,49	< 0,001
PAS	0,58	< 0,001	0,48	< 0,001
PAD	0,58	< 0,001	0,54	< 0,001
F.C	0,48	< 0,001	0,52	< 0,001

Tableau 9 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques. ANSM : Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, FC: Fréquence Cardiaque, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment -Insuline Resistance, IMC : Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité bilatérale de la corrélation paramétrique (R : Corrélation de Pearson) ou non-paramétrique (Rho de Spearman).

Les marqueurs biologiques qui reflètent l'intolérance au glucose ou l'insulino-résistance sont aussi bien corrélés avec l'activité sympathique mesurée par ANSM. C'est le cas de la glycémie à jeun ($r = 0,28$, $P = 0,011$), l'insulinémie ($r = 0,42$; $P < 0,001$) et L'HOMA-IR ($r = 0,41$; $P < 0,001$) (figure 20, tableau 9).

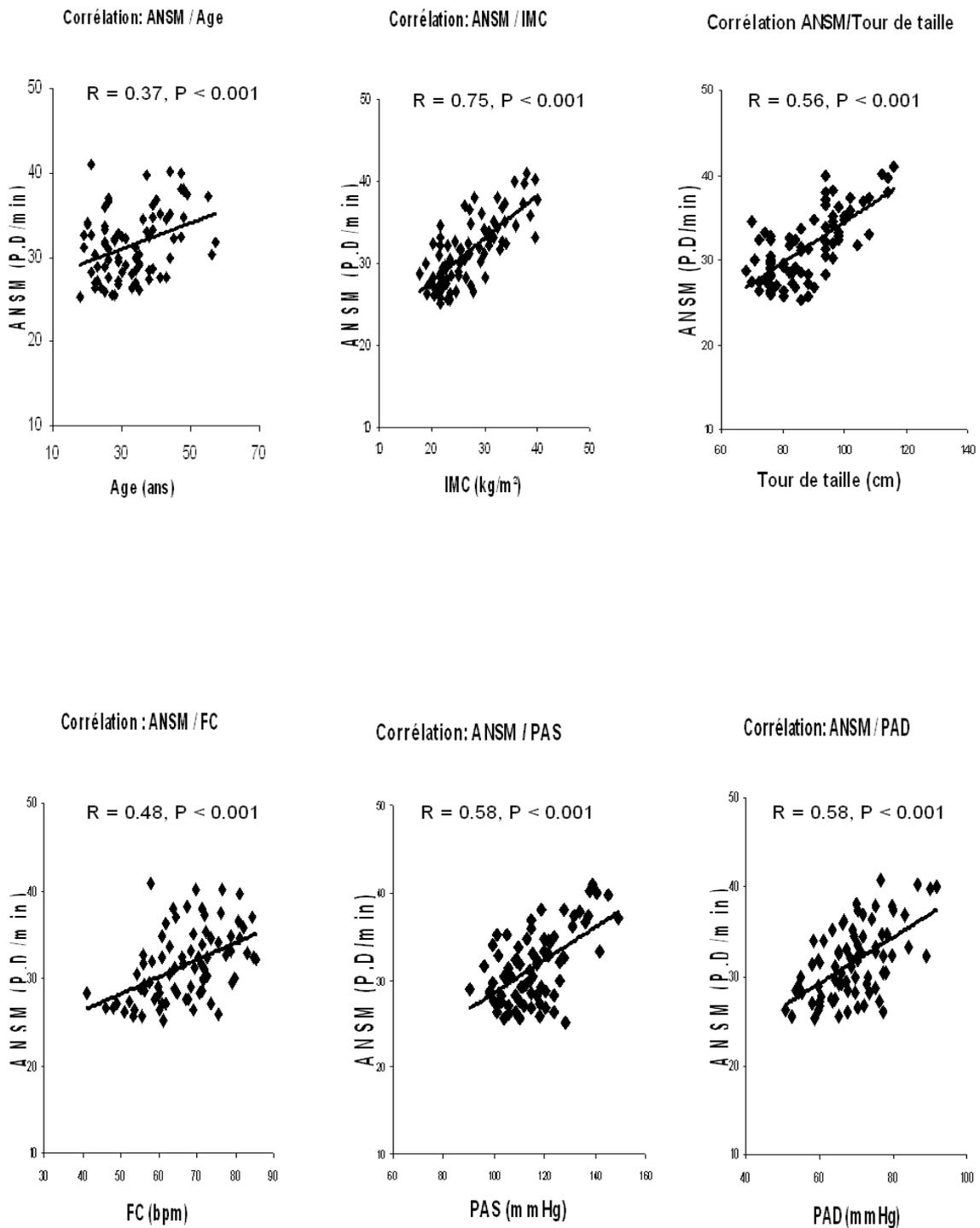


Figure 19 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD). R : coefficient de corrélation de Pearson, P : la significativité statistique.

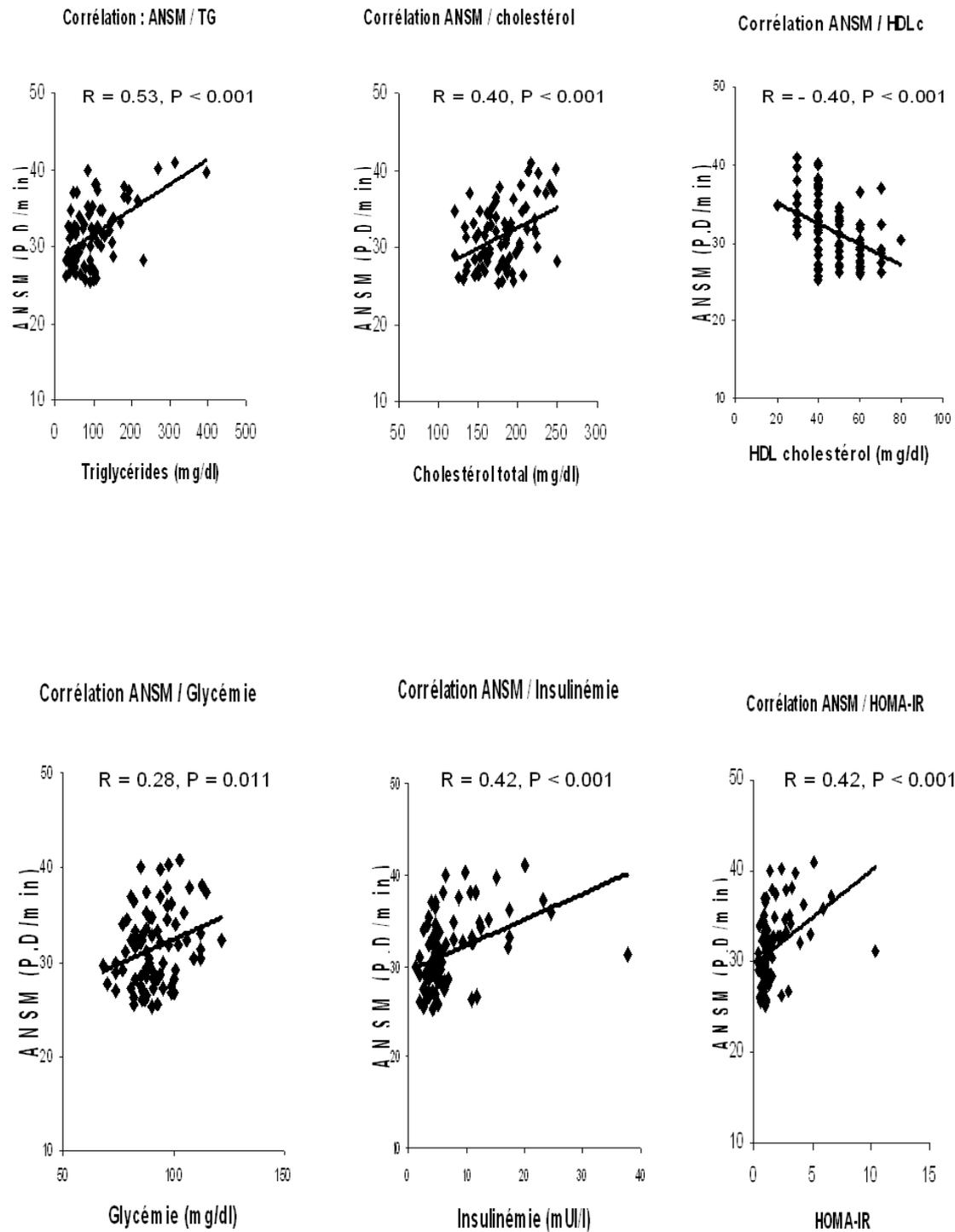


Figure 20 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les triglycérides (TG), le cholestérol total, le HDL cholestérol, la glycémie à jeun, l'insulinémie et l'insulino-résistance estimée par HOMA (homeostasis model assessment). R : le coefficient de corrélation de Pearson, P : la significativité statistique.

D'autre part, les paramètres hémodynamiques (pression artérielle, rythme cardiaque) montrent également une forte corrélation avec ANSM: la pression artérielle systolique ($r = 0,58$; $P < 0,001$), la pression artérielle diastolique ($r = 0,58$; $P < 0,001$) et la fréquence cardiaque ($r = 0,48$; $P < 0,001$) (figure 19, tableau 9).

Nous avons trouvé les mêmes corrélations en utilisant les tests non-paramétriques (corrélation de Spearman) avec une corrélation inverse entre ANSM et HDL cholestérol ($Rho = -0,41$; $P < 0,001$) et une corrélation directe entre ANSM et le tour de taille ($Rho = 0,65$; $P < 0,001$), l'indice de masse corporelle ($Rho = 0,71$; $P < 0,001$), les triglycérides ($Rho = 0,41$; $P < 0,001$), cholestérol total ($Rho = 0,34$, $P = 0,002$), la glycémie à jeun ($Rho = 0,25$; $P = 0,025$), l'insulinémie ($Rho = 0,48$; $P < 0,001$), le HOMA-IR ($Rho = 0,49$; $P < 0,001$), la fréquence cardiaque ($Rho = 0,52$; $P < 0,001$), la pression artérielle systolique ($Rho = 0,48$; $P < 0,001$) et la pression artérielle diastolique ($Rho = 0,54$; $P < 0,001$) (tableau 9).

7.3. Activité sympathique et syndrome métabolique

Parmi les 40 patients, nous avons un sous-groupe de 17 patients présentant un syndrome métabolique constitué selon la définition de la Fédération Internationale du Diabète (FID) [Backgrounder IDF 2005] et 23 patients présentant deux composantes du syndrome métabolique (syndrome métabolique non constitué).

Nous avons étudié l'activité sympathique dans ces deux sous-groupes en comparaison avec les volontaires sains. L'analyse des données montre que le syndrome métabolique est associé à une augmentation de l'activité sympathique par rapport aux volontaires sains (ANSM = $36 \pm 0,88$ pics de décharges/min et $52,1 \pm 1,53$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients présentant un syndrome métabolique constitué comparativement à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans les deux cas) (figure 21, tableau 10).

Caractéristiques des volontaires sains et des patients présentant un syndrome métabolique

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Syndrome métabolique</u>	<u>P</u>
N (F/H)	40 (24/16)	17 (8/9)	
Age (ans)	$31,15 \pm 1,21$	$36,47 \pm 2,82$	0,1
IMC (kg/m ²)	$22,29 \pm 0,35$	$34,07 \pm 1,13$	< 0,001
Triglycérides (mg/dl)	$69,95 \pm 4,42$	$185,8 \pm 20$	< 0,001
Cholestérol (mg/dl)	$172,23 \pm 4,03$	$206,41 \pm 7,04$	< 0,001
HDL cholestérol (mg/dl)	$53 \pm 1,61$	$39,41 \pm 1,81$	< 0,001
Glycémie (mg/dl)	$86,72 \pm 1,27$	$100 \pm 2,54$	< 0,001
Insulinémie (mUI/L)	$4,69 \pm 0,36$	$13,47 \pm 2,21$	< 0,001
F.C (bpm)	$66,13 \pm 1,37$	$68,08 \pm 2,57$	0,13
PAS (mmHg)	$111,61 \pm 1,32$	$125,82 \pm 3,41$	0,001
PAD (mmHg)	$65,42 \pm 1,23$	$74,27 \pm 2,16$	0,002
ANSM (P.D/min)	$28,69 \pm 0,39$	$36 \pm 0,88$	< 0,001
ANSM (P.D/100 bc)	$43,8 \pm 0,69$	$52,1 \pm 1,53$	< 0,001

Tableau 10: Paramètres biologiques et hémodynamiques des malades avec syndrome métabolique en comparaison avec les volontaires sains. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, HDL : High Density Lipoprotein, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, P.D: pics de décharges. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

ANSM et syndrome métabolique

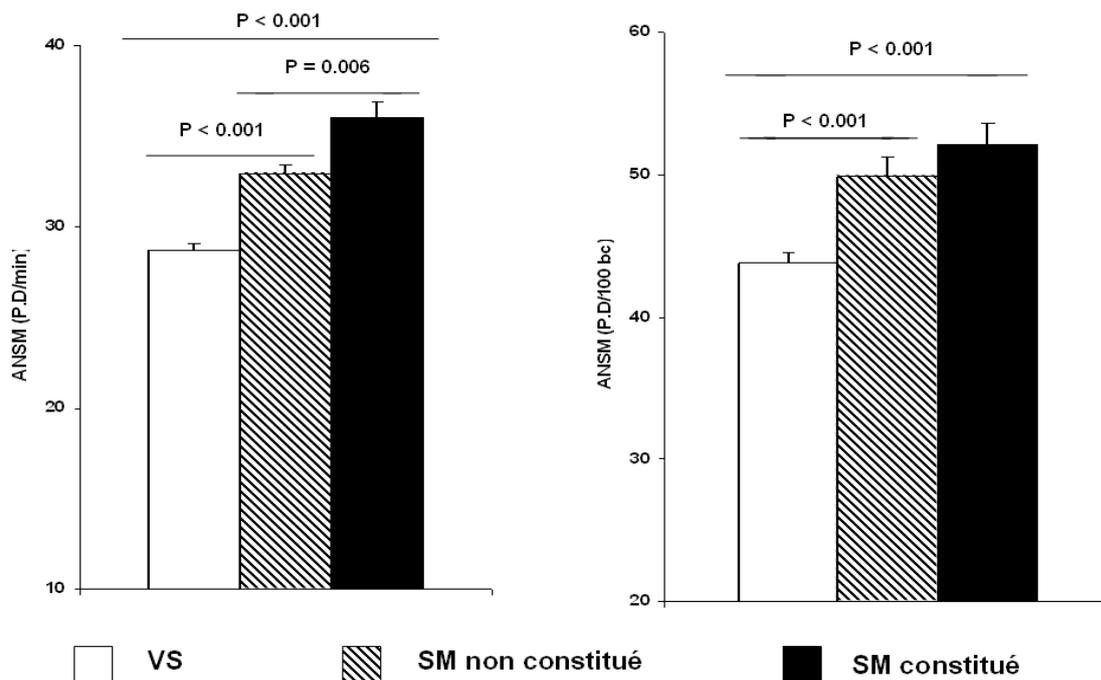


Figure 21 : Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM (Activité Nerveuse Sympathique Musculaire), exprimée par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc) chez les volontaires sains (VS), les patients présentant un syndrome métabolique (SM) constitué ou non constitué. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

Le sous-groupe de patients avec seulement 2 critères du syndrome métabolique (SM non constitué) ne présente de différences significatives par rapport aux volontaires sains, que pour l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, l'insulinémie et le HDL cholestérol (figure 22 et tableau 11). Nous observons chez ces patients une augmentation significative de l'activité sympathique en comparaison avec les volontaires sains (ANSM = 32,95 \pm 0,5 pics de décharges/min et 49,92 \pm 1,32 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients avec un syndrome métabolique non constitué comparativement à 28,69 \pm 0,39 pics de décharges/min et 43,8 \pm 0,69 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, P < 0,001 dans les deux cas) (figure 21 et tableau 11). Toutefois, cette augmentation de l'activité sympathique est plus importante chez les patients

avec un syndrome métabolique constitué que chez les patients présentant un syndrome métabolique non constitué (ANSM = $36 \pm 0,88$ pics de décharges/min et $32,95 \pm 0,5$ pics de décharges/min, $P = 0,006$) (figure 21, tableau 12).

Syndrome métabolique non constitué

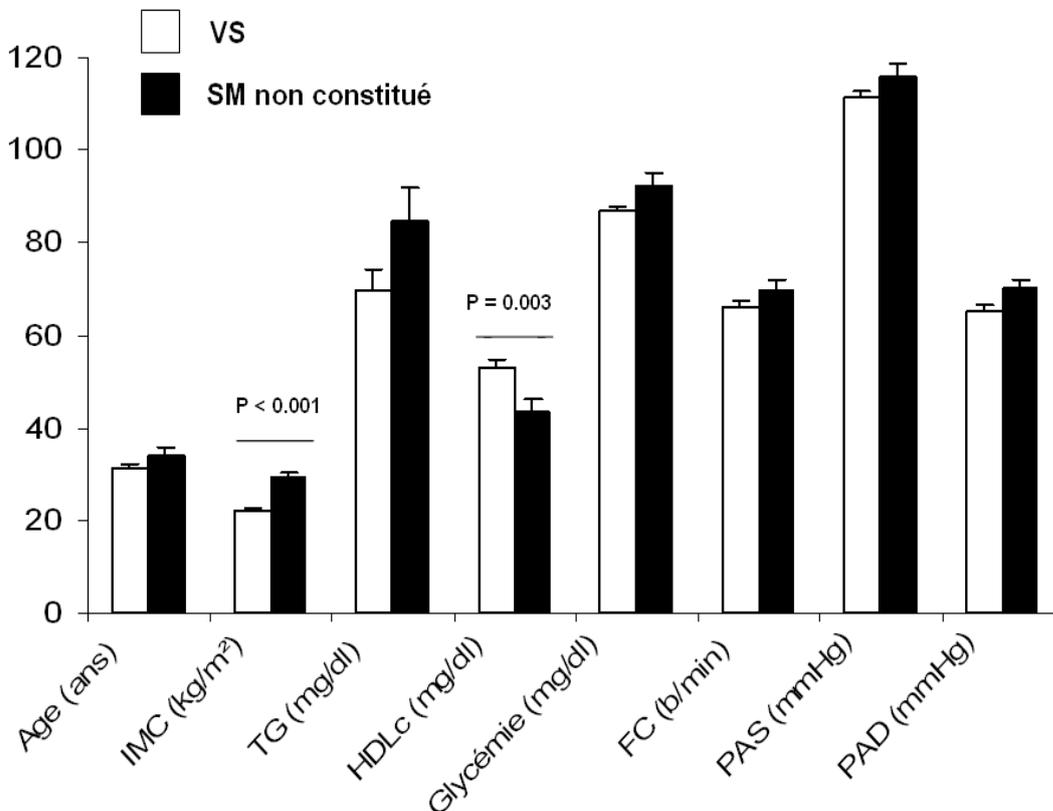


Figure 22 : Valeurs moyennes des paramètres biologiques et hémodynamiques chez les volontaires sains (VS) et les patients qui présentent un syndrome métabolique (SM) non constitué. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. IMC : Indice de Masse Corporelle, TG : Triglycérides, HDLc : High Density Lipoproteins Cholestérol, FC : Fréquence Cardiaque, PAS : Pression Artérielle Systolique, PAD : Pression Artérielle Diastolique, P représente la significativité de la différence entre les deux groupes (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Volontaires sains versus Syndrome métabolique non constitué

	<u>Volontaires sains</u>	<u>SM non constitué</u>	<u>P</u>
N (F/H)	40 (24/16)	23 (16/7)	
Age (ans)	31,15 ± 1,21	33,74 ± 2,25	0,47
IMC (kg/m ²)	22,29 ± 0,35	29,55 ± 0,72	< 0,001
Triglycérides (mg/dl)	69,95 ± 4,42	84,61 ± 7,42	0,15
HDL cholestérol (mg/dl)	53 ± 1,61	43,48 ± 2,78	0,003
Glycémie (mg/dl)	86,72 ± 1,27	92,57 ± 2,32	0,11
Insulinémie (mUI/L)	4,69 ± 0,36	7,28 ± 0,84	0,005
F.C (bpm)	66,13 ± 1,37	69,79 ± 2,02	0,06
PAS (mmHg)	111,61 ± 1,32	116 ± 2,8	0,24
PAD (mmHg)	65,42 ± 1,23	70,13 ± 1,9	0,07
ANSM (P.D/min)	28,69 ± 0,39	32,95 ± 0,5	< 0,001
ANSM (P.D/100 bc)	43,8 ± 0,69	49,92 ± 1,32	< 0,001

Tableau 11 : Paramètres biologiques et hémodynamiques des volontaires sains et des patients présentant un syndrome métabolique (SM) non constitué. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC : Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, P.D: pics de décharges. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Syndrome métabolique constitué versus Syndrome métabolique non constitué

	<u>SM. non constitué</u>	<u>SM constitué</u>	<u>P</u>
N (F/H)	23 (16/7)	17 (8/9)	
Age (ans)	33,74 ± 2,25	36,47 ± 2,82	0,49
IMC (kg/m ²)	29,55 ± 0,72	34,07 ± 1,13	0,005
Triglycérides (mg/dl)	84,61 ± 7,42	185,8 ± 20	< 0,001
HDL cholestérol (mg/dl)	43,48 ± 2,78	39,41 ± 1,81	0,39
Glycémie (mg/dl)	92,57 ± 2,32	100 ± 2,54	0,031
Insulinémie (mUI/L)	7,28 ± 0,84	13,47 ± 2,21	0,01
F.C (bpm)	69,79 ± 2,02	68,08 ± 2,57	0,73
PAS (mmHg)	116 ± 2,8	125,82 ± 3,41	0,028
PAD (mmHg)	70,13 ± 1,9	74,24 ± 2,16	0,18
ANSM (P.D/min)	32,95 ± 0,5	36 ± 0,88	0,006
ANSM (P.D/100 bc)	49,92 ± 1,32	52,1 ± 1,53	0,3

Tableau 12 : Paramètres biologiques et hémodynamiques des malades avec un syndrome métabolique (SM) constitué ou non constitué. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC : Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, P.D: pics de décharges. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

7.4. Variabilité sinusale et facteurs de risque cardiovasculaires

Un Holter ECG de 24 heures a été réalisé chez tous les volontaires afin d'étudier la variabilité du rythme cardiaque dans les deux groupes (volontaires sains et patients). L'analyse des données a été faite dans le domaine temporel et le domaine spectral sur la totalité d'enregistrement (24 heures) et sur une période standardisée de 3 heures qui correspond à la période de différents examens sur place, au Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Strasbourg, pour éviter les variations inter-individuelles liées à leurs activités et modes de vie quotidiens.

En général, nous avons observé une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la variabilité sinusale chez les patients en comparaison avec les volontaires sains quelle que soit la durée d'enregistrement (tableau 13).

Analyse temporelle

L'analyse d'enregistrement de 3 heures a montré que la fréquence cardiaque (FC) est plus élevée chez les patients que chez les volontaires sains (FC = $72,85 \pm 1,4$ battements/min et $69,31 \pm 1,3$ battements/min, $P = 0,025$). Nous avons la même tendance sur l'enregistrement de 24 heures mais la différence n'est pas significative (FC = $78,94 \pm 1,43$ battements/min et $75,07 \pm 1,55$ battements/min, $P = 0,12$).

En revanche, les différents paramètres de la variabilité sinusale sont plus bas chez les patients. La déviation standard des intervalles R-R Normalisés (SD ou SDNN) qui reflète la variabilité sinusale globale est plus basse chez les patients en comparaison avec les volontaires sains (SD = $77,88 \pm 4,32$ ms et $90,01 \pm 4,34$ ms, $P = 0,032$) sur l'enregistrement de 3 heures, mais la différence là encore n'est pas significative quand on fait l'analyse sur 24 heures (figure 23, tableau 13).

Les paramètres qui englobent les variations à court terme et reflètent la composante parasympathique ou vagale (ASDNN, PNN50, RMSSD) sont tous plus bas chez les patients par rapport aux volontaires sains, quelle que soit la durée d'enregistrement. Par exemple, sur l'enregistrement de 3 heures, nous observons une diminution significative de la RMSSD ($37,25 \pm 4$ ms chez les patients et $49,21 \pm 3,41$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,006$), la PNN50 ($13,56 \pm 2,71$ ms chez les patients et $21,31 \pm 2,3$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,006$) et la ASDNN ($58,6 \pm 3,37$ ms chez les patients et $75,55 \pm 3,65$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,001$) (figure 23, tableau 13).

Holter ECG

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients</u>	<u>P</u>
<u>Enregistrement de 24 heures :</u>			
N	35	35	
Age (ans)	31,37 ± 1,29	34,89 ± 1,89	0,24
FC (bpm)	75,07 ± 1,55	78,94 ± 1,43	0,12
SD(ms)	155,18 ± 6,46	142,43 ± 6,47	0,12
ASDNN(ms)	72,09 ± 3,63	59,9 ± 3,39	0,015
SDANN(ms)	134,37 ± 5,81	126,28 ± 5,72	0,29
PNN50(ms)	16,49 ± 1,86	11,38 ± 1,81	0,032
RMSSD(ms)	44,95 ± 2,75	37,4 ± 3,31	0,03
Puissance totale (ms ²)	5416 ± 541	3937 ± 411	0,025
BF (ms ²)	1584 ± 156	1101 ± 126	0,015
BF (U.N)	40,19 ± 1,44	37,52 ± 1,24	0,15
HF (ms ²)	551 ± 56	419,4 ± 81	0,011
HF (U.N)	14 ± 1,06	12,32 ± 1,21	0,14
BF/HF	3,91 ± 0,5	4,01 ± 0,37	0,34
<u>Enregistrement de 3 heures :</u>			
N	39	39	
Age (ans)	30,95 ± 1,22	35,26 ± 1,76	0,1
FC (bpm)	69,31 ± 1,3	72,85 ± 1,4	0,025
SD(ms)	92,01 ± 4,34	77,88 ± 4,32	0,032
ASDNN (ms)	75,55 ± 3,65	58,6 ± 3,37	0,001
SDANN (ms)	45,56 ± 2,79	44,54 ± 2,98	0,75
PNN50 (ms)	21,31 ± 2,3	13,56 ± 2,71	0,006
RMSSD (ms)	49,21 ± 3,41	37,25 ± 4	0,006
Puissance totale (ms ²)	5601 ± 495	3515 ± 379	0,001
BF (ms ²)	1698 ± 148	1010 ± 120	0,001
BF (UN)	42,02 ± 1,44	39,07 ± 1,29	0,2
HF (ms ²)	685 ± 106	426 ± 97	0,004
HF (UN)	15,27 ± 1,32	12,65 ± 1,51	0,052
BF/HF	4,06 ± 0,63	5,04 ± 0,63	0,09

Tableau 13 : Paramètres de la variabilité sinusale sur l'enregistrement de 24 heures ou de 3 heures. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. bpm: battements par minute, FC: Fréquence Cardiaque, SD: déviation standard des intervalles R-R Normalisés, ASDNN: la moyenne des déviations standard sur 5 min des intervalles NN, SDANN: la déviation standard des moyennes des intervalles NN, PNN50: le pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms., RMSSD: racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs, BF: basse fréquence, HF: haute fréquence, UN : unités normalisées. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Variabilité sinusale (Holter ECG 3h)

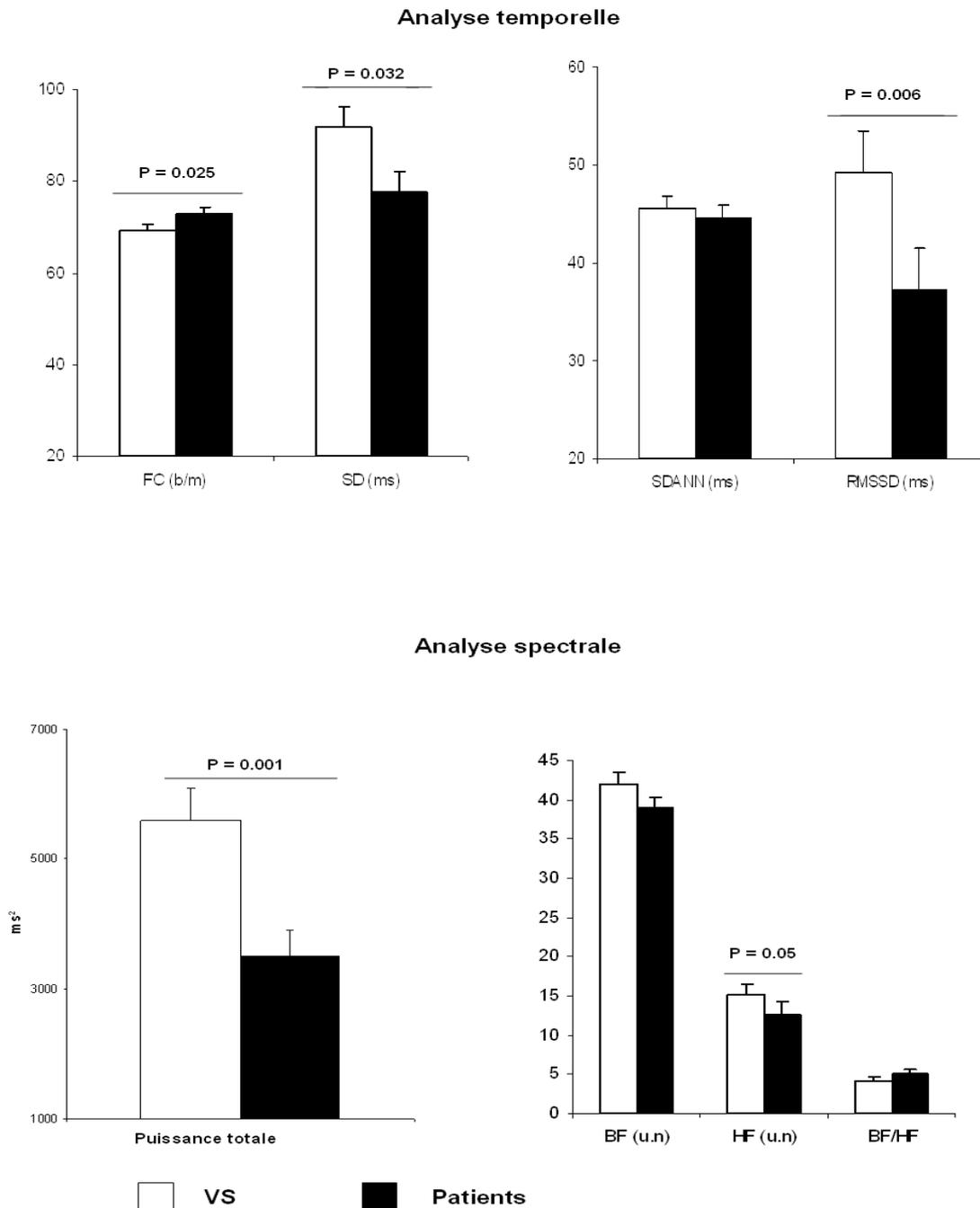


Figure 23 : Paramètres de variabilité sinusale sur un holter ECG de 3 heures chez les volontaires sains (VS) et les patients (P). FC: Fréquence Cardiaque, SD: déviation standard des intervalles R-R Normalisés, SDANN: la déviation standard des moyennes des intervalles NN, RMSSD: racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs, BF: basse fréquence, HF: haute fréquence, u.n: unités normalisées. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

Par contre, la SDANN qui englobe les variations à long terme et estime la composante sympathique ne montre pas de différence significative entre les deux groupes, ni sur la période de 3 heures ($44,54 \pm 2,98$ ms chez les patients et $45,56 \pm 2,79$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,75$), ni sur l'enregistrement total de 24 heures ($126,28 \pm 5,72$ ms chez les patients et $134,37 \pm 5,81$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,29$) (tableau 13).

Analyse spectrale

L'analyse des données dans le domaine spectral montre aussi une diminution de la variabilité du rythme cardiaque chez les patients. La puissance totale qui correspond à la variabilité sinusale globale est plus basse chez les patients que chez les volontaires sains, aussi bien sur l'enregistrement total de 24 heures (puissance totale = 3937 ± 411 ms² chez les patients et 5416 ± 541 ms² chez les volontaires sains, $P = 0,025$) que sur la période de 3 heures (puissance totale = 3515 ± 379 ms² chez les patients et 5601 ± 495 ms² chez les volontaires sains, $P = 0,001$) (tableau 13).

La puissance partielle dans la bande à basse fréquence BF (généralement considérée comme un reflet de l'activité sympathique avec une composante parasympathique) et la puissance partielle dans la bande à haute fréquence HF, qui reflète l'activité parasympathique, sont également plus basses chez les patients par rapport aux volontaires sains quand ces paramètres sont mesurés en valeurs absolues (ms²/Hz) quelle que soit la durée de l'enregistrement. Par exemple sur l'enregistrement de 3 heures : BF = 1010 ± 120 ms² chez les patients et 1698 ± 148 ms² chez les volontaires sains, $P = 0,001$ et HF = 426 ± 97 ms² chez les patients et 685 ± 106 ms² chez les volontaires sains, $P = 0,004$ respectivement (tableau 13).

En revanche, les résultats sont différents quand les deux paramètres sont présentés en unités normalisées (u.n) en divisant BF ou HF par la puissance totale moins la très basse fréquence TBF (Bf ou HF / puissance totale-TBF). Dans ce cas, la composante à haute fréquence (HF) de spectre est toujours plus basse chez les patients que chez les volontaires sains ($12,65 \pm 1,51$ u.n et $15,27 \pm 1,32$ u.n, $P = 0,05$) sur l'enregistrement de 3 heures, alors que la différence n'est pas significative sur l'enregistrement de 24 heures. Par ailleurs, la composante à basse fréquence (BF) ne montre pas une différence significative entre les patients et les volontaires sains (par exemple sur l'enregistrement de 3 heures, BF = $39,07 \pm 1,29$ u.n chez les patients et $42,02 \pm 1,44$ u.n chez les volontaires sains, $P = 0,2$) (figure 23, tableau 13).

Le rapport BF/HF, qui reflète la balance sympatho-vagale, est plus élevé chez les patients que chez les volontaires sains, mais cette augmentation n'est pas significative (par exemple

sur l'enregistrement de 3 heures, BF/HF = $5,04 \pm 0,63$ chez les patients et $4,06 \pm 0,63$ chez les volontaires sains, $P = 0,09$) (figure 23, tableau 13).

Corrélation entre ANSM et variabilité sinusale

Nous avons étudié la corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents paramètres de la variabilité cardiaque sur l'enregistrement Holter ECG de 3 heures, en utilisant un test paramétrique (corrélation de Pearson) et un test non-paramétrique (corrélation de Spearman) (tableau 14, figures 24 et 25).

ANSM est corrélée positivement à la fréquence cardiaque ($r = 0,40$; $P < 0,001$ et $Rho = 0,47$; $P < 0,001$) et le rapport BF/HF qui reflète la balance sympatho-vagale ($r = 0,28$; $P = 0,013$ et $Rho = 0,30$; $P = 0,008$), alors que la corrélation est négative entre ANSM et les autres paramètres de la variabilité sinusale.

Corrélation ANSM / Variabilité sinusale

	<u>Corrélation paramétrique</u> (Corrélation de Pearson)		<u>Corrélation non-paramétrique</u> (Rho de Spearman)	
	<u>R</u>	<u>P</u>	<u>Rho</u>	<u>P</u>
N = 78				
FC	0,40	< 0,001	0,47	< 0,001
SD	- 0,39	< 0,001	- 0,42	< 0,001
ASDNN	- 0,47	< 0,001	- 0,54	< 0,001
SDANN	- 0,08	0,5	- 0,10	0,4
PNN50	- 0,40	< 0,001	- 0,50	< 0,001
RMSSD	- 0,42	< 0,001	- 0,49	< 0,001
Puissance totale	- 0,42	< 0,001	- 0,49	< 0,001
BF (ms ²)	- 0,46	< 0,001	- 0,53	< 0,001
BF (UN)	- 0,10	0,4	- 0,07	0,53
HF (ms ²)	- 0,35	0,002	- 0,51	< 0,001
HF (UN)	- 0,30	0,008	- 0,32	0,005
BF/HF	0,28	0,013	0,30	0,008

Tableau 14 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents paramètres de la variabilité sinusale. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire FC: Fréquence Cardiaque, SD: déviation standard des intervalles R-R Normalisés, ASDNN: la moyenne des déviations standard sur 5 min des intervalles NN, SDANN: la déviation standard des moyennes des intervalles NN, PNN50 : le pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms, RMSSD: racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs, BF: basse fréquence, HF: haute fréquence, UN : unités normalisées. P représente la significativité bilatérale de la corrélation paramétrique (R : Corrélation de Pearson) ou non-paramétrique (Rho de Spearman).

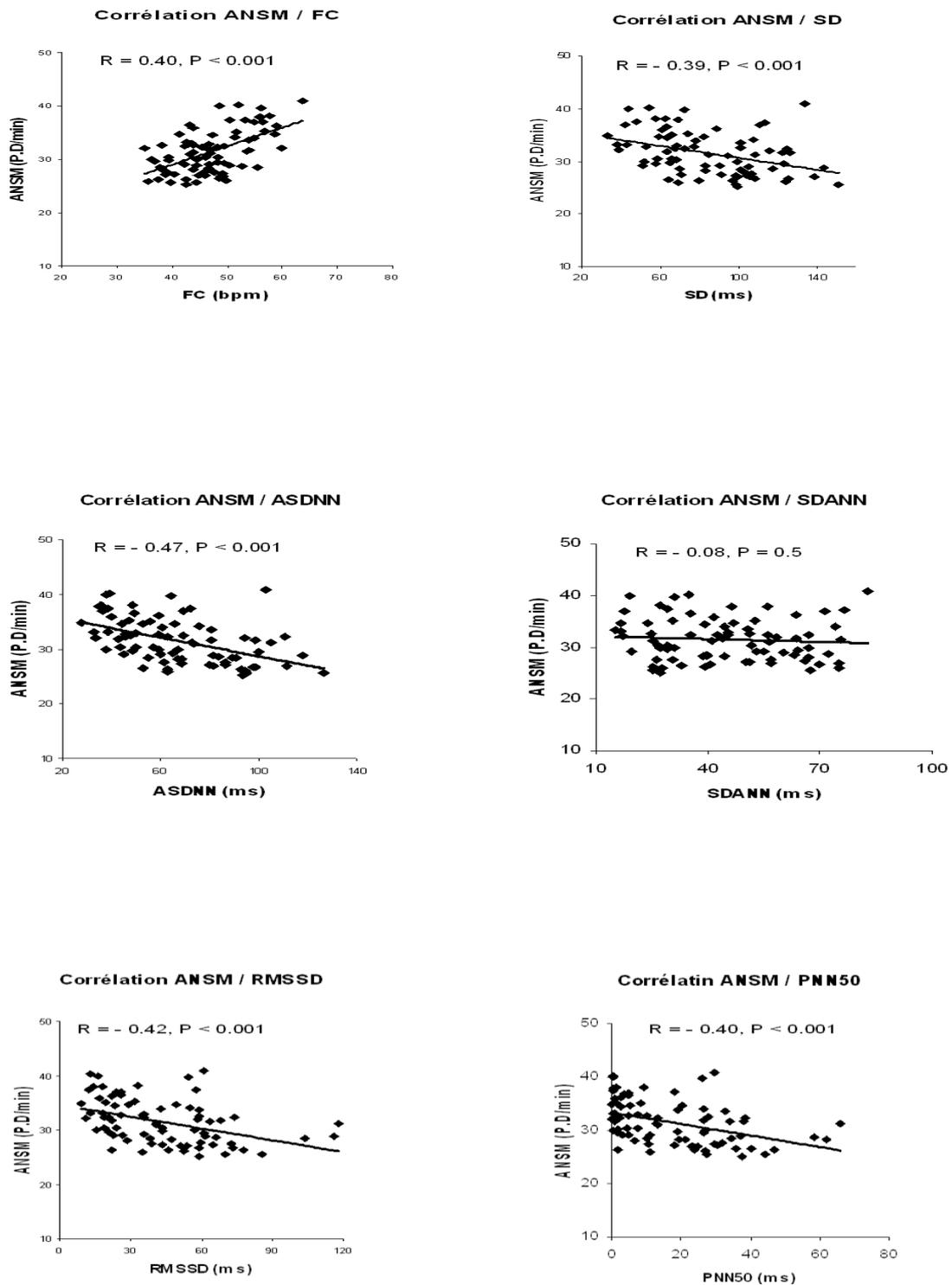


Figure 24 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et la fréquence cardiaque (FC), SD (déviations standard des intervalles R-R Normalisés), ASDNN (la moyenne des déviations standard sur 5 min des intervalles NN), SDANN (la déviations standard des moyennes des intervalles NN), RMSSD (racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs) et PNN50 (le pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms). R : coefficient de corrélation de Pearson, P : la significativité statistique.

Nous observons que la corrélation inverse entre ANSM et les paramètres qui englobent la variabilité sinusale globale (SD et puissance totale) est toujours significative (par exemple pour SD : $r = -0,39$; $P < 0,001$ et $Rho = -0,42$; $P < 0,001$). De même, les corrélations entre ANSM et les paramètres qui reflètent l'activité parasympathique (ASDNN, PNN50, RMSSD, HF) sont toujours inverses et significatives (par exemple pour RMSSD : $r = -0,42$; $P < 0,001$ et $Rho = -0,49$; $P < 0,001$). Par contre, la corrélation entre ANSM et SDANN, qui reflète généralement l'activité sympathique, n'est pas significative ($r = -0,08$; $P = 0,5$ et $Rho = -0,1$; $P = 0,4$). En outre, la corrélation entre BF est ANSM n'est pas significative quand elle est présentée en unités normalisées ($r = -0,10$; $P < 0,4$ et $Rho = -0,07$; $P = 0,53$) alors qu'elle est significative quand elle est exprimée en valeurs absolues ($r = -0,46$; $P < 0,001$ et $Rho = -0,53$; $P < 0,001$) (tableau 14).

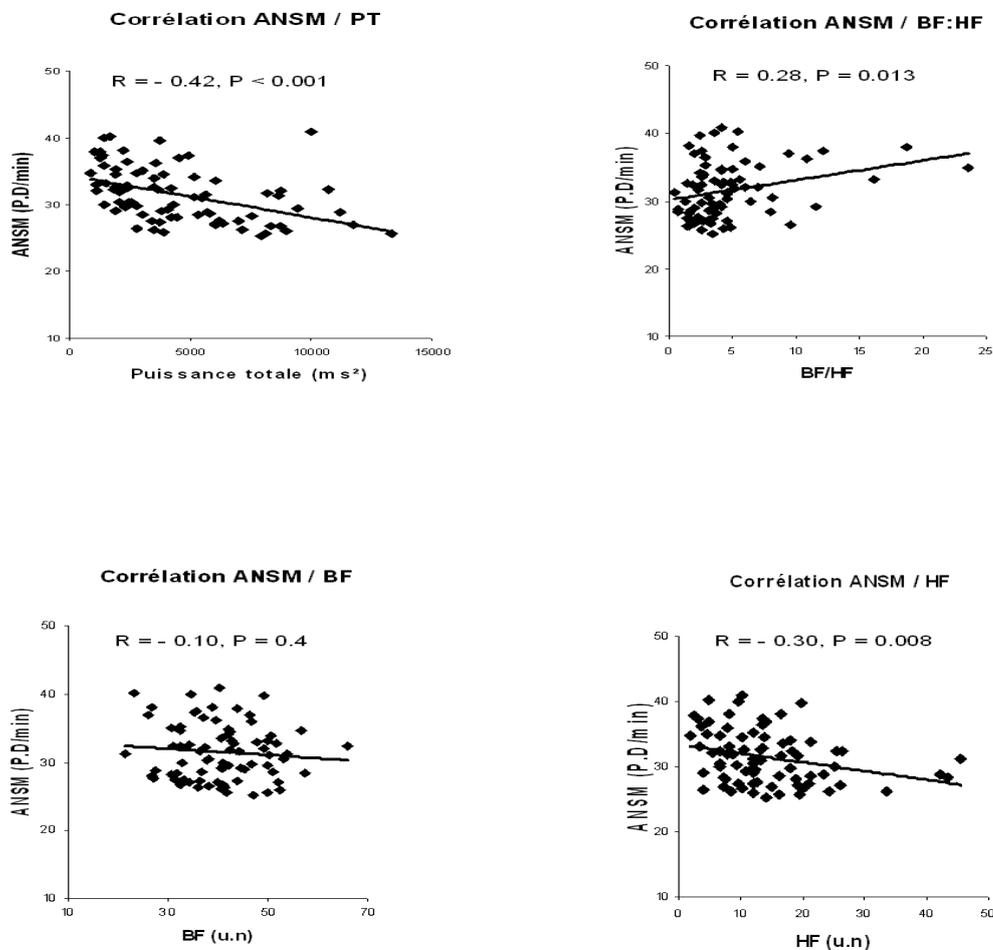


Figure 25 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et paramètres de l'analyse spectrale: la puissance totale, BF Basse Fréquence), HF (Haute fréquence) et le ratio BF/HF. R : coefficient de corrélation de Pearson, P : significativité statistique.

7.5. Variabilité sinusale et Syndrome Métabolique

Nous avons analysé les données de la variabilité sinusale sur l'enregistrement de 3 heures dans les deux sous-groupes de patients (syndrome métabolique constitué ou pas) afin d'étudier l'influence du syndrome métabolique sur les différents paramètres de la variabilité cardiaque. Nous observons la même tendance dans les deux sous-groupes avec une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la variabilité cardiaque globale en comparaison des volontaires sains mais l'ampleur de l'altération de la variabilité sinusale est toujours plus importante chez les patients qui présentent un syndrome métabolique constitué (tableau 15). Par exemple, l'augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et la diminution de la déviation standard (SD) en comparaison avec les volontaires sains, ne sont significatives que chez les patients avec un syndrome métabolique (FC = $74,04 \pm 1,71$ battements/min chez les patients avec un syndrome métabolique constitué et $69,31 \pm 1,3$ battements/min chez les volontaires sains, $P = 0,03$; SD = $74,12 \pm 6,9$ ms chez les patients avec un syndrome métabolique constitué et $92,01 \pm 4,34$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,04$ respectivement) (tableau 15, figure 26).

Les paramètres qui reflètent la composante para-sympathique (ASDNN, PNN50, RMSSD) sont tous plus bas chez les patients dans les deux sous-groupes par rapport aux volontaires sains mais la diminution là encore est plus importante en cas du syndrome métabolique constitué (RMSSD = $35,84 \pm 7,08$ ms chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $49,21 \pm 3,41$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,002$; la PNN50 = $12,78 \pm 4,5$ ms chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $21,31 \pm 2,3$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,02$ et la ASDNN = $56,48 \pm 5,75$ ms chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $75,55 \pm 3,65$ ms chez les volontaires sains, $P = 0,006$) (tableau 15, figure 26).

En revanche, la SDANN qui englobe les variations à long terme et estime la composante sympathique ne montre pas des différences significatives quel que soit le statut de patients (SDANN = $41,85 \pm 4,99$ ms chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $46,41 \pm 3,72$ ms chez les patients avec SM non constitué respectivement en comparaison à $45,56 \pm 2,79$ ms chez les volontaires sains, P non significatif dans tous les cas) (tableau 15).

Analyse spectrale

La puissance totale qui correspond à la variabilité sinusale globale est plus basse chez les patients dans les deux sous-groupes en comparaison avec les volontaires sains, mais la diminution est plus importante en cas du syndrome métabolique constitué (puissance totale = 3362 ± 681 ms² chez les patients avec syndrome métabolique constitué et 5601 ± 495 ms²

chez les volontaires sains, $P = 0,005$). Néanmoins, la différence entre les deux sous-groupes des patients n'est pas significative (Tableau 15).

La puissance à basse fréquence BF et la puissance partielle à haute fréquence HF sont également plus basses dans les deux sous-groupes de patients par rapport aux volontaires sains quand ces paramètres sont mesurés en valeurs absolues (ms^2/Hz) avec une diminution plus importante chez les patients avec un syndrome métabolique constitué (BF = $891 \pm 172 \text{ ms}^2$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $1698 \pm 148 \text{ ms}^2$ chez les volontaires sains, $P = 0,002$ et HF = $436 \pm 196 \text{ ms}^2$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $685 \pm 106 \text{ ms}^2$ chez les volontaires sains, $P = 0,009$ respectivement) mais là-encore, la différence entre les deux sous-groupes des patients n'est pas significative (Tableau 15, figure 26).

Holter ECG (3h)

	<u>Volontaires sains</u>	<u>SM non constitué</u>	<u>SM constitué</u>
N (H/F)	39 (16/23)	23 (7/16)	16 (8/8)
Age (ans)	$30,95 \pm 1,22$	$33,74 \pm 2,25$	$37,44 \pm 2,82$
FC (bpm)	$69,31 \pm 1,3$	$72,02 \pm 2,1$	$74,04 \pm 1,71 \#$
SD (ms)	$92,01 \pm 4,34$	$80,49 \pm 5,59$	$74,12 \pm 6,9 \#$
ASDNN (ms)	$75,55 \pm 3,65$	$60,07 \pm 4,16^*$	$56,48 \pm 5,75 \#$
SDANN (ms)	$45,56 \pm 2,79$	$46,41 \pm 3,72$	$41,85 \pm 4,99$
PNN50 (ms)	$21,31 \pm 2,3$	$14,11 \pm 3,43^*$	$12,78 \pm 4,5 \#$
RMSSD (ms)	$49,21 \pm 3,41$	$38,24 \pm 4,79^*$	$35,84 \pm 7,08 \#$
Puissance totale (ms^2)	5601 ± 495	$3622 \pm 447^*$	$3362 \pm 681 \#$
BF (ms^2)	1698 ± 148	$1093 \pm 165^*$	$891 \pm 172 \#$
BF (UN)	$42,02 \pm 1,44$	$39,67 \pm 1,51$	$38,2 \pm 2,33$
HF (ms^2)	685 ± 106	$419 \pm 96^*$	$436 \pm 196 \#$
HF (UN)	$15,27 \pm 1,32$	$13,24 \pm 1,84$	$11,8 \pm 2,63$
BF/HF	$4,06 \pm 0,63$	$4,18 \pm 0,44$	$6,27 \pm 1,36$
* $P < 0,05$ entre VS et syndrome métabolique non constitué.			
# $P < 0,05$ entre VS et syndrome métabolique constitué.			
§ $P < 0,05$ entre syndrome métabolique constitué et syndrome métabolique non constitué.			

Tableau 15 : Paramètres de variabilité sinusale sur l'enregistrement de 3 heures dans les deux sous-groupes de patients (syndrome métabolique constitué ou non constitué) en comparaison des volontaires sains. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. SM: Syndrome Métabolique, bpm: battements par minute, FC: Fréquence Cardiaque, SD: déviation standard des intervalles R-R Normalisés, ASDNN: la moyenne des déviations standard sur 5 min des intervalles NN, SDANN: déviation standard des moyennes des intervalles NN, PNN50: pourcentage de différences d'intervalles RR de plus de 50 ms, RMSSD: la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs, BF : basse fréquence, HF : haute fréquence, UN : unités normalisées. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Syndrome métabolique et variabilité sinusale

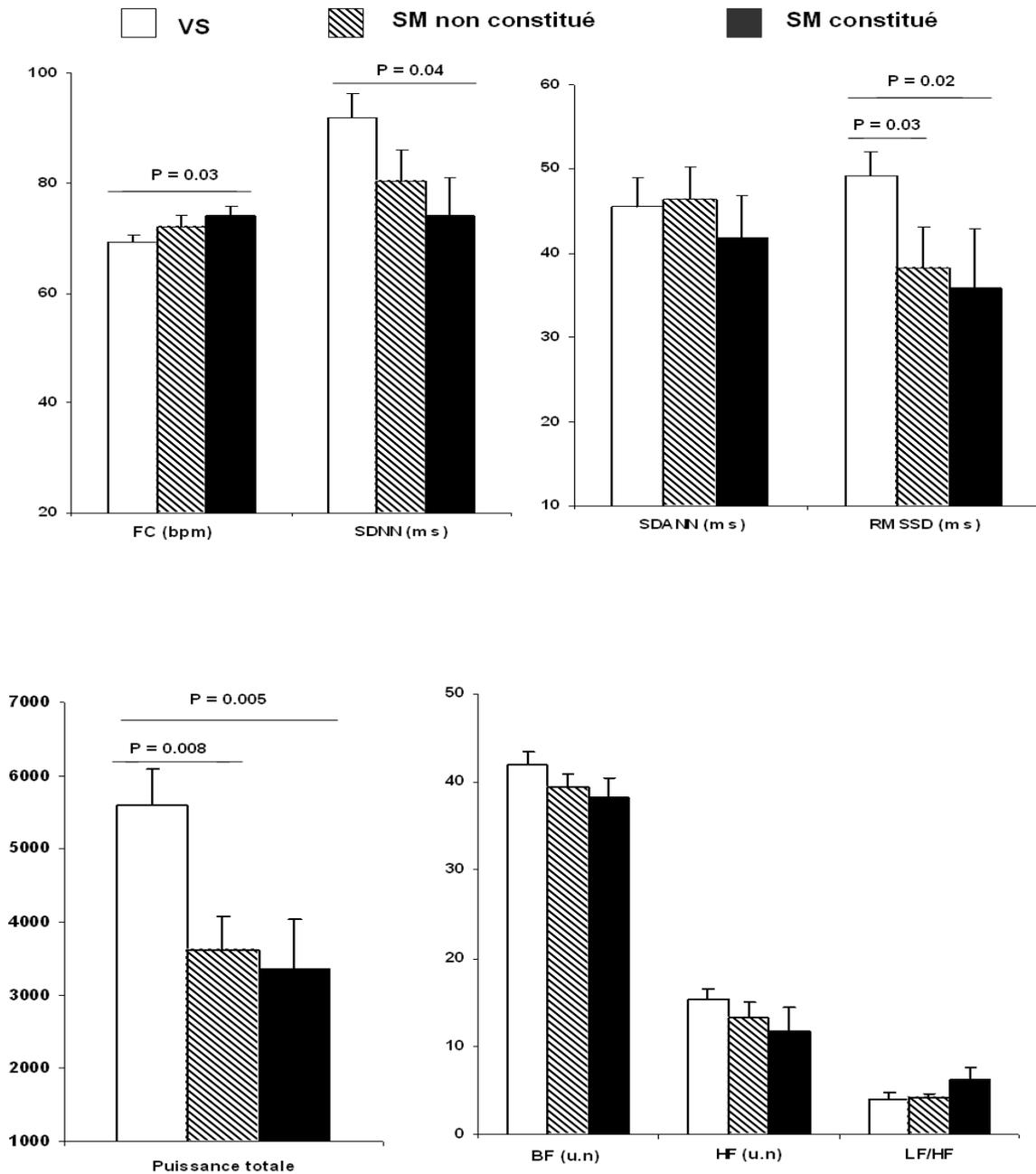


Figure 26 : Principaux paramètres de la variabilité sinusale sur un holter ECG de 3 heures chez les volontaires sains (VS) et les patients présentant un syndrome métabolique (SM) constitué ou non constitué. FC: Fréquence Cardiaque, SD : déviation standard des intervalles R-R normalisés, RMSSD: racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs, BF : basse fréquence, HF : haute fréquence, U.N : unités normalisées. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

En revanche, quand ces deux paramètres (BF et HF) sont présentés en unités normalisées (u.n), nous n'observons pas de différence significative entre les deux sous-groupes de patients et les volontaires sains même si la composante à haute fréquence (HF) de spectre est plus basse chez les patients en comparaison des volontaires sains (BF = $11,8 \pm 2,63$ u.n chez les patients avec un syndrome métabolique constitué et $15,27 \pm 1,32$ u.n chez les volontaires sains, $P = 0,06$).

Le rapport BF/HF, qui reflète la balance sympatho-vagale, est plus élevé chez les patients que chez les volontaires sains surtout en cas du syndrome métabolique constitué mais cette augmentation n'est pas significative (BF/HF = $6,27 \pm 1,36$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $4,06 \pm 0,63$ chez les volontaires sains, $P = 0,2$) (tableau 15).

7.6. ANSM et variabilité tensionnelle (Portapres)

Nous avons étudié la variabilité tensionnelle par la mesure continue de la pression artérielle (Portapres) pendant 2 heures chez 47 sujets seulement (26 patients et 21 volontaires sains) parce que l'appareil est tombé en panne au cours de l'étude et il n'était, donc, pas disponible pendant 4 mois.

Le tableau (16) résume les résultats de cet examen. Les deux sous-groupes ne sont pas différents pour l'âge ($35,88 \pm 2,37$ ans pour les patients et $30,33 \pm 1,54$ ans pour les volontaires sains avec $P = 0,13$).

Variabilité tensionnelle (Portapres)

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients</u>	<u>P</u>
N	21	26	
Age (ans)	$30,33 \pm 1,54$	$35,88 \pm 2,37$	0,13
PAS (mmHg)	$119,96 \pm 2,8$	$130,55 \pm 2,91$	0,014
SD (PAS) (mmHg)	$8,72 \pm 0,56$	$9,31 \pm 0,43$	0,26
PAD (mmHg)	$61,99 \pm 1,63$	$71,75 \pm 2,18$	0,002
SD (PAD) (mmHg)	$5,25 \pm 0,4$	$5,77 \pm 0,42$	0,33
PAM(mmHg)	$79,82 \pm 1,96$	$90,24 \pm 2,3$	0,002
SD (PAM) (mmHg)	$6,13 \pm 0,57$	$6,46 \pm 0,43$	0,35

Tableau 16 : Résultats de la mesure continue de la pression artérielle (Portapres). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. PAS : Pression Artérielle Systolique, SD (PAS) : déviation standard de la pression artérielle systolique, PAD : Pression Artérielle Diastolique, SD (PAD) : déviation standard de la pression artérielle diastolique, PAM : Pression Artérielle Moyenne, SD (PAM) : déviation standard de la pression artérielle moyenne. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

L'analyse des données montre que la pression artérielle est plus élevée chez les patients que chez les volontaires sains. Cette augmentation concerne la pression artérielle systolique (PAS = $130,55 \pm 2,91$ mmHg chez les patients et $119,96 \pm 2,8$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,014$), la pression artérielle diastolique (PAD = $71,75 \pm 2,18$ mmHg chez les patients et $61,99 \pm 1,63$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,002$), et la pression artérielle moyenne (PAM = $90,24 \pm 2,3$ mmHg chez les patients et $79,82 \pm 1,96$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,002$) (figure 27, tableau 16). Par contre, nous n'observons aucune différence

significative pour la variabilité tensionnelle mesurée par la déviation standard (SD) de la pression artérielle. Le tableau (16) montre que les patients présentent une légère augmentation de la déviation standard de la pression artérielle systolique ($9,31 \pm 0,43$ mmHg chez les patients et $8,72 \pm 0,56$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,26$), la déviation standard de la pression artérielle diastolique ($5,77 \pm 0,42$ mmHg chez les patients et $5,25 \pm 0,4$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,33$) et la déviation standard de la pression artérielle moyenne ($6,46 \pm 0,43$ mmHg chez les patients et $6,13 \pm 0,57$ mmHg chez les volontaires sains, $P = 0,35$), mais cette augmentation n'est significative dans aucun cas (figure 27, tableau 16).

Variabilité tensionnelle (Portapres)

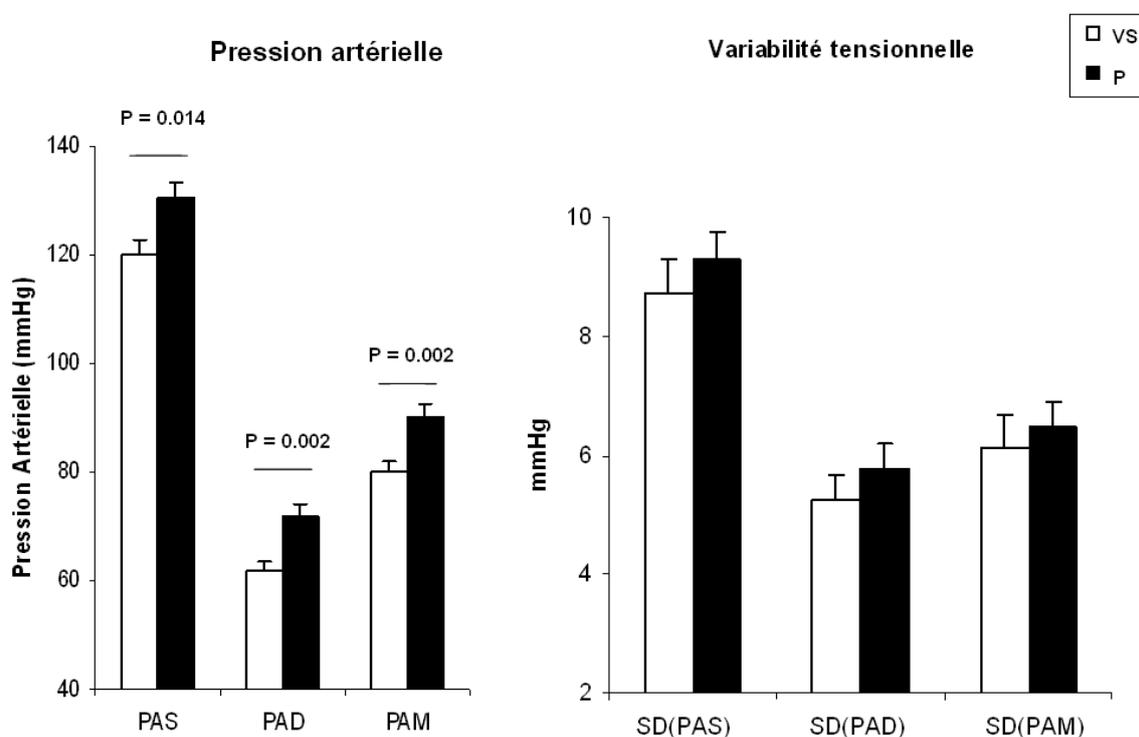


Figure 27 : Paramètres de la variabilité tensionnelle mesurée par Portapres chez les volontaires sains (VS) et les patients (P). PAS: Pression Artérielle Systolique, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAM: Pression Artérielle Moyenne, SD (PAS): déviation standard de la pression artérielle systolique, SD (PAD): déviation standard de la pression artérielle diastolique, SD (PAM): déviation standard de la pression artérielle moyenne. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

Nous avons également, étudié le lien entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et les différents paramètres de la mesure continue de la pression artérielle (Portapres), en utilisant un test paramétrique (corrélation de Pearson) et un test non-paramétrique (corrélation de Spearman) (tableau 17).

Corrélation ANSM / Variabilité tensionnelle

	<u>Corrélation paramétrique</u> (Corrélation de Pearson)		<u>Corrélation non-paramétrique</u> (Rho de Spearman)	
	<u>R</u>	<u>P</u>	<u>Rho</u>	<u>P</u>
N = 38				
PAS	0,49	0,002	0,46	0,004
SD (PAS)	0,08	0,62	0,17	0,32
PAD	0,65	< 0,001	0,61	< 0,001
SD (PAD)	0,20	0,23	0,20	0,22
PAM	0,64	< 0,001	0,61	< 0,001
SD (PAM)	0,22	0,19	0,29	0,07

Tableau 17: Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents paramètres de la variabilité tensionnelle. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, PAS: Pression Artérielle Systolique, SD (PAS): déviation standard de la pression artérielle systolique, PAD: Pression Artérielle Diastolique, SD (PAD): déviation standard de la pression artérielle diastolique, PAM: Pression Artérielle Moyenne, SD (PAM): déviation standard de la pression artérielle moyenne. P représente la significativité bilatérale de la corrélation paramétrique (R : Corrélation de Pearson) ou non-paramétrique (Rho de Spearman).

Nous observons une corrélation fortement significative entre la ANSM et les différents indices de la pression artérielle: la pression artérielle systolique ($r = 0,49$; $P = 0,002$ et $Rho = 0,46$; $P = 0,004$), la pression artérielle diastolique ($r = 0,65$; $P < 0,001$ et $Rho = 0,61$; $P < 0,001$), et la pression artérielle moyenne ($r = 0,64$; $P < 0,001$ et $Rho = 0,61$; $P < 0,001$). Par contre, la corrélation entre ANSM et les mesures de la variabilité tensionnelle n'est pas significative, c'est le cas de la déviation standard de la pression artérielle systolique ($r = 0,08$; $P = 0,62$ et $Rho = 0,17$; $P = 0,32$), la déviation standard de la pression artérielle diastolique ($r = 0,20$; $P = 0,23$ et $Rho = 0,20$; $P = 0,22$) et la déviation standard de la pression artérielle moyenne ($r = 0,22$; $P = 0,19$ et $Rho = 0,29$; $P = 0,07$) (tableau 17, figure 28).

Corrélation ANSM / Portapres

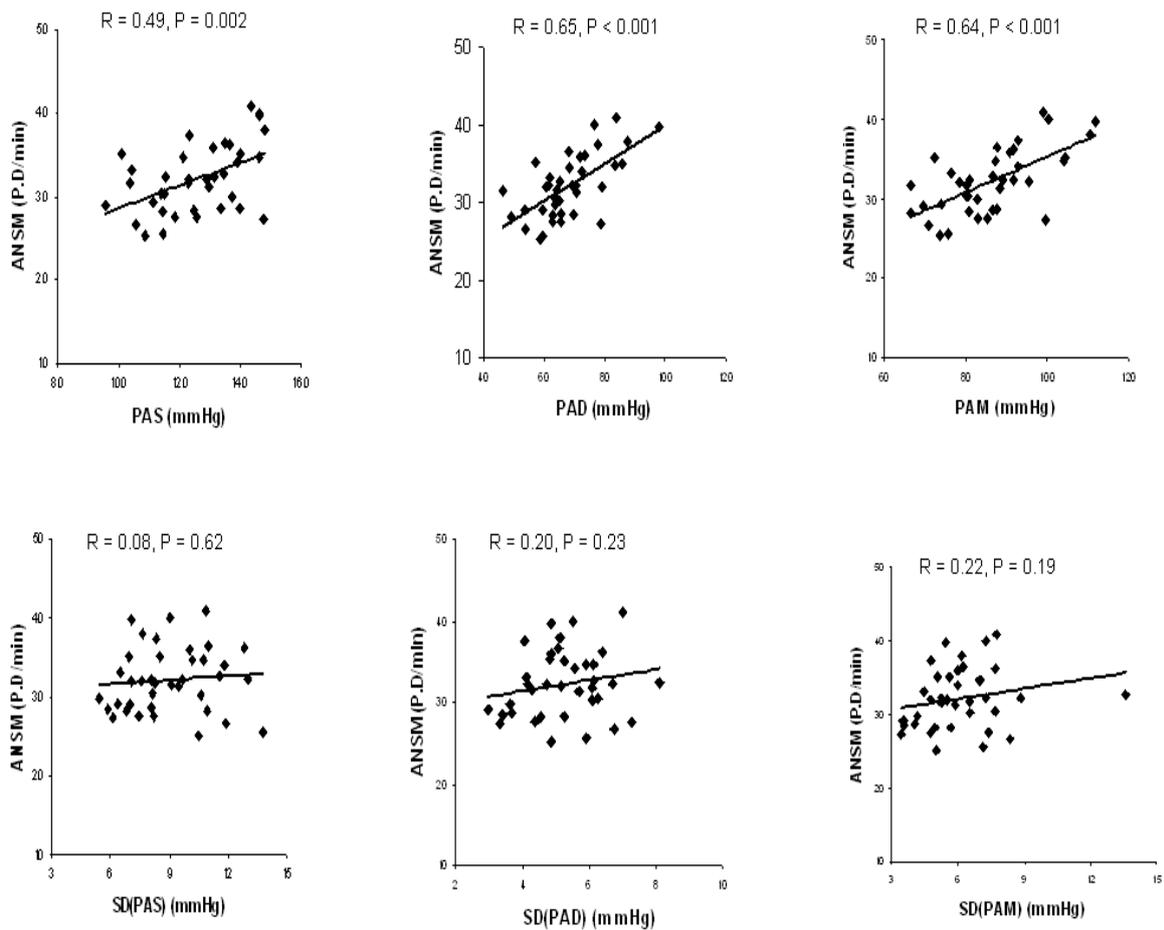


Figure 28 : Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents paramètres de la variabilité tensionnelle. PAS: Pression Artérielle Systolique, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAM: Pression Artérielle Moyenne, SD (PAS): déviation standard de la pression artérielle systolique, SD (PAD): déviation standard de la pression artérielle diastolique, SD (PAM): déviation standard de la pression artérielle moyenne. R : coefficient de corrélation de Pearson, P : significativité statistique.

7.7. Dosage des catécholamines et des métanéphrines

7.7.1. Dosage plasmatique

Le dosage des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) et de leurs métabolites (normétanéphrine et métanéphrine) plasmatiques ne montre aucune différence significative entre les deux groupes (tableau 18). Nous observons une légère augmentation de la normétanéphrine (NMT) chez les patients en comparaison des volontaires sains ($1,08 \pm 0,07 \mu\text{g/l}$ et $0,99 \pm 0,06 \mu\text{g/l}$, $P = 0,23$). Par contre, les autres marqueurs sont plus bas chez les patients que chez les volontaires sains, c'est le cas de la noradrénaline ($239,7 \pm 14,1 \text{ ng/l}$ chez les patients et $260,3 \pm 15,8 \text{ ng/l}$ chez les volontaires sains, $P = 0,37$), l'adrénaline ($27,7 \pm 2,36 \text{ ng/l}$ chez les patients et $30,3 \pm 1,98 \text{ ng/l}$ chez les volontaires sains, $P = 0,17$), la dopamine ($20,32 \pm 1,31 \text{ ng/l}$ chez les patients et $22,32 \pm 2,77 \text{ ng/l}$ chez les volontaires sains, $P = 0,9$) et la métanéphrine (MN) ($0,29 \pm 0,02 \mu\text{g/l}$ chez les patients et $0,34 \pm 0,04 \mu\text{g/l}$ chez les volontaires sains, $P = 0,53$) (figure 29, tableau 18).

Catécholamines plasmatiques et urinaires

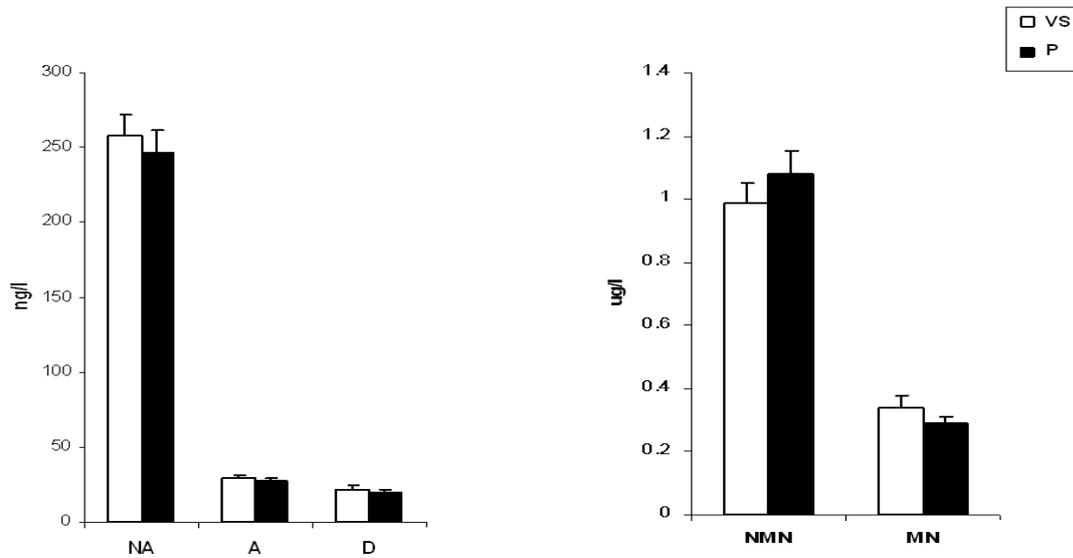
	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients</u>	<u>P</u>
<u>Plasma :</u>			
Noradrénaline (ng/l)	$260,3 \pm 15,8$	$239,7 \pm 14,1$	0,37
Adrénaline (ng/l)	$30,3 \pm 1,98$	$27,7 \pm 2,36$	0,17
Dopamine (ng/l)	$22,32 \pm 2,77$	$20,32 \pm 1,31$	0,9
Normétanéphrine ($\mu\text{g/l}$)	$0,99 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,07$	0,23
Métanéphrine ($\mu\text{g/l}$)	$0,34 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,02$	0,53
<u>Urines de 24h :</u>			
U- Noradrénaline ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	$38,69 \pm 2,32$	$47,31 \pm 3,65$	0,12
U- Adrénaline ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	$10,36 \pm 0,68$	$9,71 \pm 0,72$	0,49
U- Dopamine ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	$258,7 \pm 12,8$	$311,9 \pm 17,6$	0,034
U- Normétanéphrine ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	$223,7 \pm 12,4$	$274,6 \pm 21,5$	0,16
U- Métanéphrine ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	$118,4 \pm 11,2$	$115,12 \pm 8,66$	0,98

Tableau 18: Taux plasmatiques et urinaires (24h) des catécholamines et de leurs métabolites. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

De toute façon, nous n'avons pas trouvé de corrélations significatives entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et les taux plasmatiques des catécholamines (tableau 19, figure 30). Par exemple, nous observons une corrélation directe entre ANSM et la normétanéphrine plasmatique ($r = 0,15$; $P = 0,19$) et la noradrénaline plasmatique ($r = 0,09$; P

= 0,42), alors que la corrélation est inverse entre ANSM et la métanéphrine plasmatique ($r = -0,21$; $P = 0,07$).

Catécholamines plasmatiques



Catécholamines urinaires

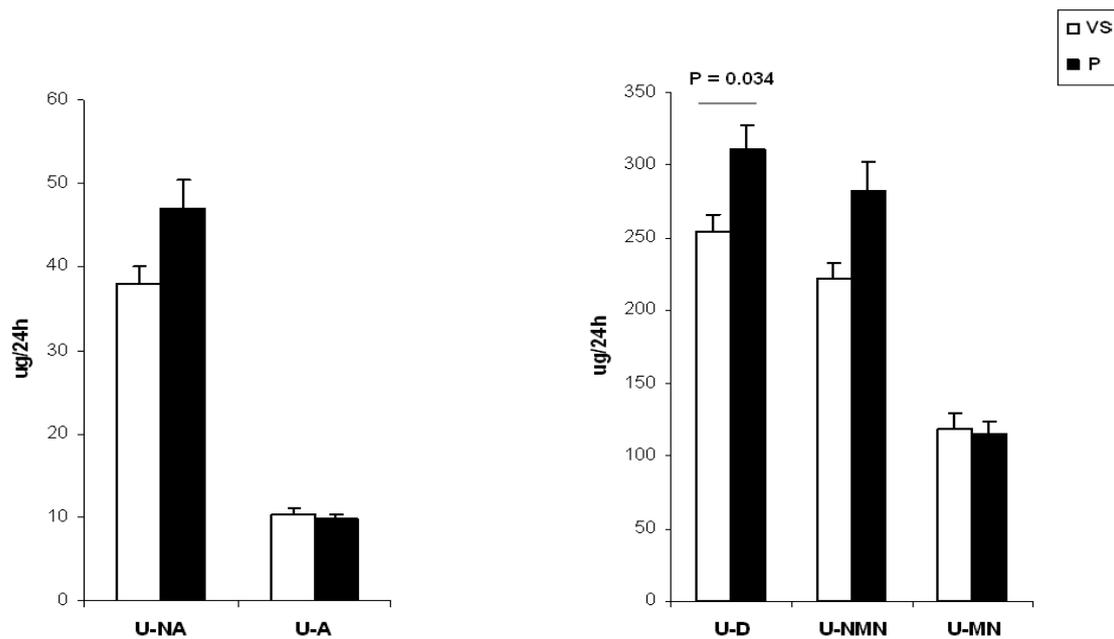


Figure 29 : Taux plasmatiques et urinaires des catécholamines et de leurs métabolites chez les volontaires sains (VS) et les patients (P). NA: noradrénaline, A: adrénaline, D: dopamine, NMN: normétanéphrine, MN: métanéphrine. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

Corrélation ANSM / Catécholamines

	<u>Corrélation paramétrique</u> (Corrélation de Pearson)		<u>Corrélation non-paramétrique</u> (Rho de Spearman)	
	<u>R</u>	<u>P</u>	<u>R</u>	<u>P</u>
N = 80				
<u>Plasma :</u>				
Noradrénaline	0,09	0,42	0,08	0,5
Adrénaline	0,02	0,86	-0,01	0,95
Dopamine	-0,12	0,31	0,001	0,99
Normétanéphrine	0,15	0,19	0,12	0,3
Métanéphrine	-0,21	0,07	-0,19	0,09
<u>Urines de 24h :</u>				
U - Noradrénaline	0,43	< 0,001	0,32	0,004
U - Adrénaline	-0,04	0,71	-0,05	0,66
U - Dopamine	0,32	0,004	0,20	0,09
U - Normétanéphrine	0,44	< 0,001	0,29	0,009
U - Métanéphrine	-0,001	0,99	-0,02	0,87

Tableau 19: Corrélation entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les taux plasmatiques et urinaires (24h) des catécholamines et de leurs métabolites : ANSM, Activité Nerveuse Sympathique Musculaire. P représente la significativité bilatérale de la corrélation paramétrique (R : Corrélation de Pearson) ou non-paramétrique (Rho de Spearman).

7.7.2. Dosage urinaire

Le dosage des catécholamines et de leurs métabolites dans les urines de 24 heures montre une augmentation significative de la dopamine (DA) chez les patients en comparaison avec les volontaires sains ($311,9 \pm 17,6 \mu\text{g}/24\text{h}$ et $258,7 \pm 12,8 \mu\text{g}/24\text{h}$, $P = 0,034$). En outre, nous observons une légère augmentation de la noradrénaline ($47,31 \pm 3,65 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients et $38,69 \pm 2,32 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,12$) et de la normétanéphrine ($274,6 \pm 21,5 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients et $223,7 \pm 12,4 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,16$), mais cette augmentation n'est pas significative (tableau 18). Par contre, nous n'avons aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'adrénaline ($9,71 \pm 0,72 \mu\text{g}/24\text{h}$ et $10,36 \pm 0,68 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,49$) et la métanéphrine ($115,12 \pm 8,66 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients et $118,4 \pm 11,2 \mu\text{g}/24\text{h}$, $P = 0,98$) (tableau 18, figure 29).

Nous avons également, étudié le lien entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et les taux urinaires des catécholamines et des métanéphrines (tableau 19, figure 31). Nous observons que ANSM est corrélée significativement avec la noradrénaline urinaire ($r =$

0,43; $P < 0,001$ et $Rho = 0,32$; $P = 0,004$), la normétanéphrine urinaire ($r = 0,44$; $P < 0,001$ et $Rho = 0,29$; $P = 0,009$) et la dopamine urinaire ($r = 0,32$; $P = 0,004$ et $Rho = 0,20$; $P = 0,09$). En revanche, les corrélations de l'ANSM avec l'adrénaline urinaire ($r = - 0,04$; $P = 0,71$ et $Rho = - 0,05$; $P = 0,66$) et la métanéphrine urinaire ($Rho = - 0,02$; $P = 0,87$) sont quasiment inexistantes (tableau 19, figure 31).

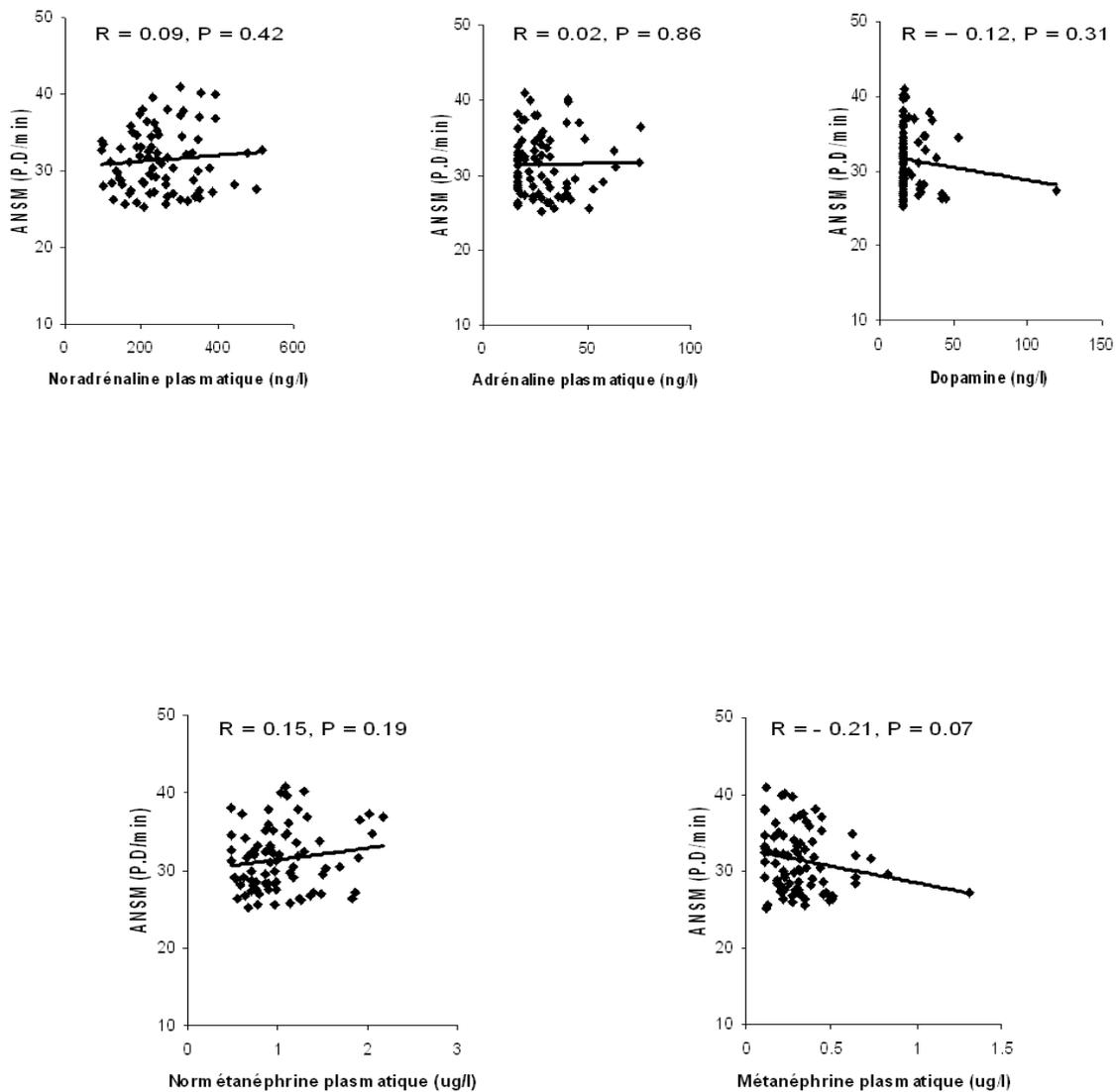


Figure 30 : Corrélations entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et les taux plasmatiques des catécholamines et de leurs métabolites. R : coefficient de corrélation de Pearson, P : significativité statistique.

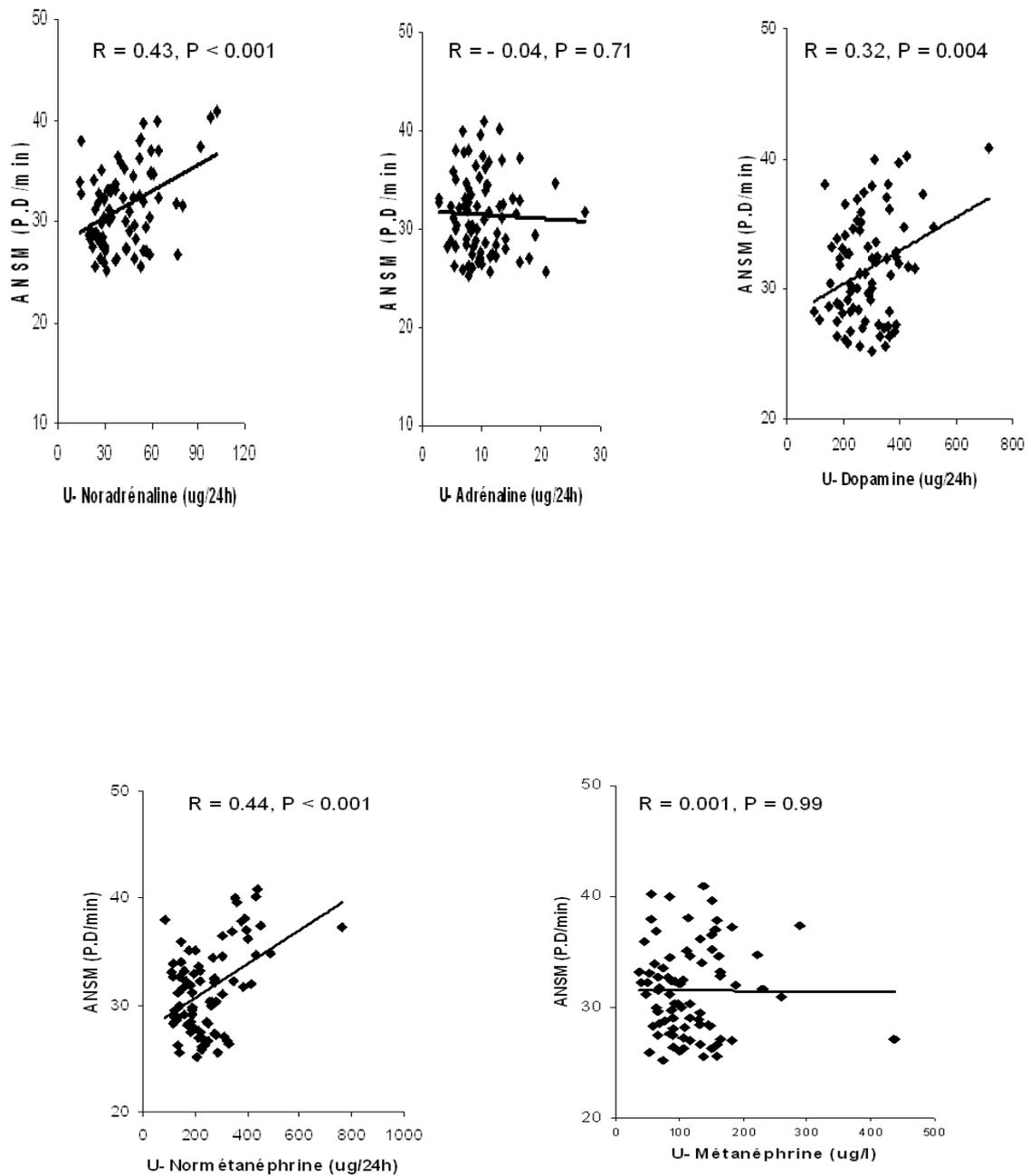


Figure 31 : Corrélations entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et les taux urinaires (u) des catécholamines et de leurs métabolites. R : coefficient de corrélation de Pearson, P : significativité statistique.

7.8. Syndrome métabolique et catécholamines

Nous avons analysé les résultats des catécholamines et de leurs métabolites dans les deux sous-groupes des patients afin d'étudier le lien entre le syndrome métabolique et le dosage des catécholamines.

Les taux plasmatiques des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et de leurs métabolites (méтанéphrine et norméтанéphrine) ne montrent pas de différences significatives entre les patients et les volontaires sains quel que soit le statut des patients (syndrome métabolique constitué ou pas) (tableau 20).

Comparaisons de sous-groupes

	<u>Volontaires sains</u>	<u>SM non constitué</u>	<u>SM constitué</u>
N (H/F)	40 (16/24)	23 (7/16)	17 (9/8)
Age (ans)	31,15 ± 1,21	33,74 ± 2,25	36,47 ± 2,82
<u>Plasma :</u>			
Noradrénaline	260,3 ± 15,8	229,3 ± 20	253,6 ± 19,3
Adrénaline	30,3 ± 1,98	27,65 ± 3,2	27,76 ± 3,61
Dopamine	22,32 ± 2,77	21,83 ± 2,04	18,29 ± 1,29
Norméтанéphrine	0,99 ± 0,06	1,08 ± 0,09	1,08 ± 0,1
Méтанéphrine	0,34 ± 0,04	0,33 ± 0,04	0,24 ± 0,03
<u>Urines :</u>			
U- Noradrénaline	38,69 ± 2,32	39,64 ± 4,06	57,68 ± 5,83 #§
U- Adrénaline	10,36 ± 0,68	10,69 ± 1,08	8,38 ± 0,8
U- Dopamine	258,7 ± 12,8	292 ± 21	338,8 ± 29,7 #
U- Norméтанéphrine	223,7 ± 12,4	233,8 ± 21,6	329,8 ± 38,3 #§
U- Méтанéphrine	118,4 ± 11,2	109,3 ± 10,3	123 ± 15,1
* P < 0,05 entre VS et syndrome métabolique non constitué			
# P < 0,05 entre VS et syndrome métabolique constitué			
§ P < 0,05 entre syndrome métabolique constitué et syndrome métabolique non constitué			

Tableau 20: Taux plasmatiques et urinaires (24h) des catécholamines et de leurs métabolites dans les deux sous-groupes de patients (syndrome métabolique constitué ou non constitué) en comparaison avec les volontaires sains. SM: Syndrome Métabolique, Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Catécholamines et syndrome métabolique

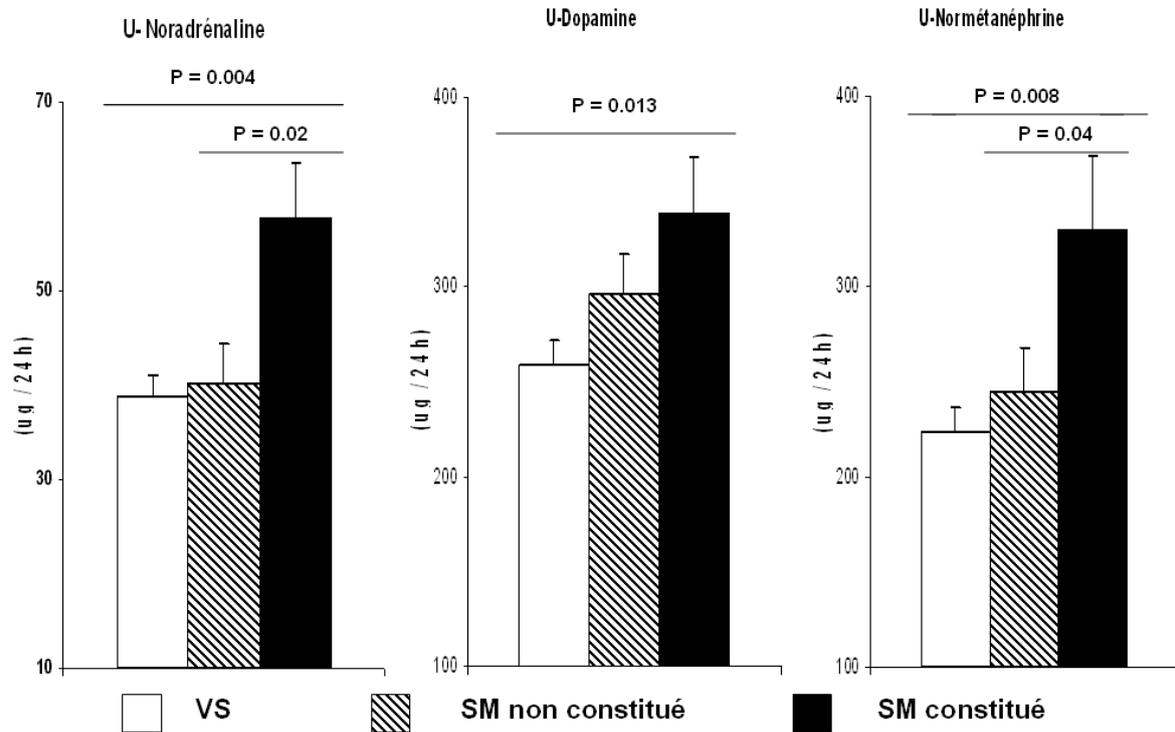


Figure 32 : Taux urinaires (U) de la noradrénaline, dopamine et normétanéphrine chez les volontaires sains (VS) et les patients présentant un syndrome métabolique (SM) constitué ou non constitué. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

En revanche, le dosage des catécholamines et de leurs métabolites dans les urines de 24 heures montre une augmentation de la noradrénaline (NA), de la normétanéphrine (NMN) et de la dopamine (DA) dans les deux sous-groupes en comparaison avec les volontaires sains, mais cette augmentation n'est significative que chez les patients avec un syndrome métabolique constitué (noradrénaline = $57,68 \pm 5,83 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $38,69 \pm 2,32 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,004$; dopamine = $338,8 \pm 29,7 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $258,7 \pm 12,8 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,013$ et normétanéphrine = $329,8 \pm 38,3 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $223,7 \pm 12,4 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les volontaires sains, $P = 0,008$ respectivement). En plus, nous observons une augmentation significative de la noradrénaline ($57,68 \pm 5,83 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec un syndrome métabolique

constitué et $39,64 \pm 4,06 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec un syndrome métabolique non constitué, $P = 0,02$) et de la normétanéphrine ($329,8 \pm 38,3 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec un syndrome métabolique constitué et $233,8 \pm 21,6 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec un syndrome métabolique non constitué, $P = 0,04$) (tableau 20, figure 32).

En revanche, la dopamine ne montre pas de différence significative entre les deux sous-groupes ($338,8 \pm 29,7 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec syndrome métabolique constitué et $292 \pm 21 \mu\text{g}/24\text{h}$ chez les patients avec un syndrome métabolique non constitué, $P = 0,22$).

D'autre part, nous n'avons pas observé de différences significatives entre les patients et les volontaires sains en ce qui concerne l'adrénaline et la métanéphrine quel que soit le statut des patients (tableau 20).

7.9. Activité sympathique et le genre

La répartition des volontaires selon le genre est identique dans les deux groupes avec 24 femmes et 16 hommes dans chaque groupe. Toutefois, nous avons étudié l'influence du genre sur l'activité sympathique chez les volontaires sains. Le tableau 21 résume les différents paramètres biologiques et hémodynamiques des volontaires sains selon le genre. Les femmes sont un peu plus âgées que les hommes ($32,08 \pm 1,77$ ans et $29,75 \pm 1,44$ ans respectivement, $P = 0,54$) mais la différence n'est pas significative. De plus, la fréquence cardiaque est plus élevée chez les femmes ($67,81 \pm 1,65$ battements /min et $59,12 \pm 2,36$ battements /min respectivement, $P = 0,006$) alors que la pression artérielle systolique est plus élevée chez les hommes ($115,64 \pm 1,64$ mmHg et $108,93 \pm 1,73$ mmHg respectivement, $P = 0,012$). L'indice de masse corporelle (IMC) est plus élevé chez les hommes ($23,38 \pm 0,57$ kg/m² et $21,56 \pm 0,38$ kg/m² respectivement, $P = 0,012$) (tableau 21).

Comparaison entre Femmes et Hommes

<u>Volontaires sains :</u>	<u>Femmes</u>	<u>Hommes</u>	<u>P</u>
N	24	16	
Age (ans)	$32,08 \pm 1,77$	$29,75 \pm 1,44$	0,54
IMC (kg/m ²)	$21,56 \pm 0,38$	$23,38 \pm 0,57$	0,012
Triglycérides (mg/dl)	$69,71 \pm 6,07$	$70,31 \pm 6,5$	0,9
Cholestérol (mg/dl)	$169,67 \pm 5,71$	$176,06 \pm 5,35$	0,38
HDL cholestérol (mg/dl)	$56,67 \pm 1,77$	$47,5 \pm 2,5$	0,003
Glycémie (mg/dl)	$84,58 \pm 1,66$	$89,94 \pm 1,77$	0,037
Insulinémie (mUI/L)	$4,83 \pm 0,43$	$4,5 \pm 0,65$	0,25
F.C (bpm)	$67,81 \pm 1,65$	$59,12 \pm 2,36$	0,006
PAS (mmHg)	$108,93 \pm 1,73$	$115,64 \pm 1,64$	0,012
PAD (mmHg)	$65,49 \pm 1,68$	$65,33 \pm 1,82$	0,97
ANSM (P.D/min)	$29,14 \pm 0,5$	$28 \pm 0,61$	0,11
ANSM (P.D/100 bc)	$43,07 \pm 0,93$	$44,89 \pm 0,97$	0,2

Tableau 21: Paramètres biologiques et hémodynamiques des volontaires sains selon le genre. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC : Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS : Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Nous n'observons pas de différences significatives en ce qui concerne les triglycérides ($70,31 \pm 6,5$ mg/dl chez les hommes et $69,71 \pm 6,07$ mg/dl chez les femmes, $P = 0,9$), le cholestérol total ($176,06 \pm 5,35$ mg/dl chez les hommes et $169,67 \pm 5,71$ mg/dl chez les femmes, $P = 0,38$) et l'insulinémie ($4,5 \pm 0,65$ mUI/L chez les hommes et $4,83 \pm 0,43$ mUI/L chez les femmes, $P = 0,25$) alors que la glycémie est plus élevée chez les hommes ($89,94 \pm 1,77$ mg/dl chez les hommes et $84,58 \pm 1,66$ mg/dl chez les femmes, $P = 0,037$) et le HDL cholestérol est plus élevé chez les femmes ($56,67 \pm 1,77$ mg/dl chez les femmes et $47,5 \pm 2,5$ mg/dl chez les hommes, $P = 0,003$) (tableau 21).

L'analyse des données de l'enregistrement de l'activité sympathique par microneurographie ne montre pas de différence significative entre les volontaires sains de sexe masculin ou féminin (ANSM = $29,14 \pm 0,5$ pics de décharges/min et $43,07 \pm 0,93$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les femmes en comparaison à $28 \pm 0,61$ pics de décharges/min et $44,89 \pm 0,97$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les hommes, $P = 0,11$ et $0,2$ respectivement) (tableau 21, figure 33).

Nous avons également comparé les données des volontaires sains et des patients selon le genre (tableau 22).

1- chez les femmes

Nous observons une augmentation de l'activité sympathique chez les patients de sexe féminin en comparaison des femmes saines (ANSM = $33,41 \pm 0,58$ pics de décharges/min et $49,25 \pm 1,25$ pics de décharges /100 battements cardiaques chez les patients en comparaison à $29,14 \pm 0,5$ pics de décharges/min et $43,07 \pm 0,93$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains, $P < 0,001$ et $0,001$ respectivement) (figure 33).

Les femmes malades sont un peu plus âgée que les femmes saines mais la différence n'est pas significative ($34,17 \pm 2,34$ ans et $32,08 \pm 1,77$ ans, $P = 0,58$) (tableau 22).

La fréquence cardiaque ($70,07 \pm 1,82$ battements /min chez les femmes malades et $67,81 \pm 1,65$ battements /min chez les femmes saines, $P = 0,45$), la pression artérielle systolique ($114,6 \pm 2,42$ mmHg chez les femmes malades et $108,93 \pm 1,73$ mmHg chez les femmes saines, $P = 0,1$) et diastolique ($68,88 \pm 1,84$ mmHg chez les femmes malades et $65,49 \pm 1,68$ mmHg chez les femmes saines, $P = 0,33$), les triglycérides ($97,8 \pm 10,1$ mg/dl chez les femmes malades et $69,71 \pm 6,07$ mg/dl chez les femmes saines, $P = 0,07$) et le cholestérol total ($177,38 \pm 5,46$ mg/dl chez les femmes malades et $169,67 \pm 5,71$ mg/dl chez les femmes saines, $P = 0,54$) sont plus élevés chez les femmes malades en comparaison des femmes saines mais les différences ne sont pas significatives (tableau 22).

En revanche, nous observons des différences significatives concernant la glycémie ($95,58 \pm 2,57$ mg/dl chez les femmes malades et $84,58 \pm 1,66$ mg/dl chez les femmes saines, $P = 0,007$), l'insulinémie ($9,5 \pm 1,65$ mUI/L chez les femmes malades et $4,83 \pm 0,43$ mUI/L chez les femmes saines, $P = 0,01$) et le HDL cholestérol ($43,75 \pm 2,15$ mg/dl chez les femmes malades et $56,67 \pm 1,77$ mg/dl chez les femmes saines, $P < 0,001$). Par ailleurs, les femmes malades sont obèses comparativement aux femmes saines ($IMC = 31,25 \pm 0,94$ kg/m² et $21,56 \pm 0,38$ kg/m², $P < 0,001$) (tableau 22).

MSNA et genre

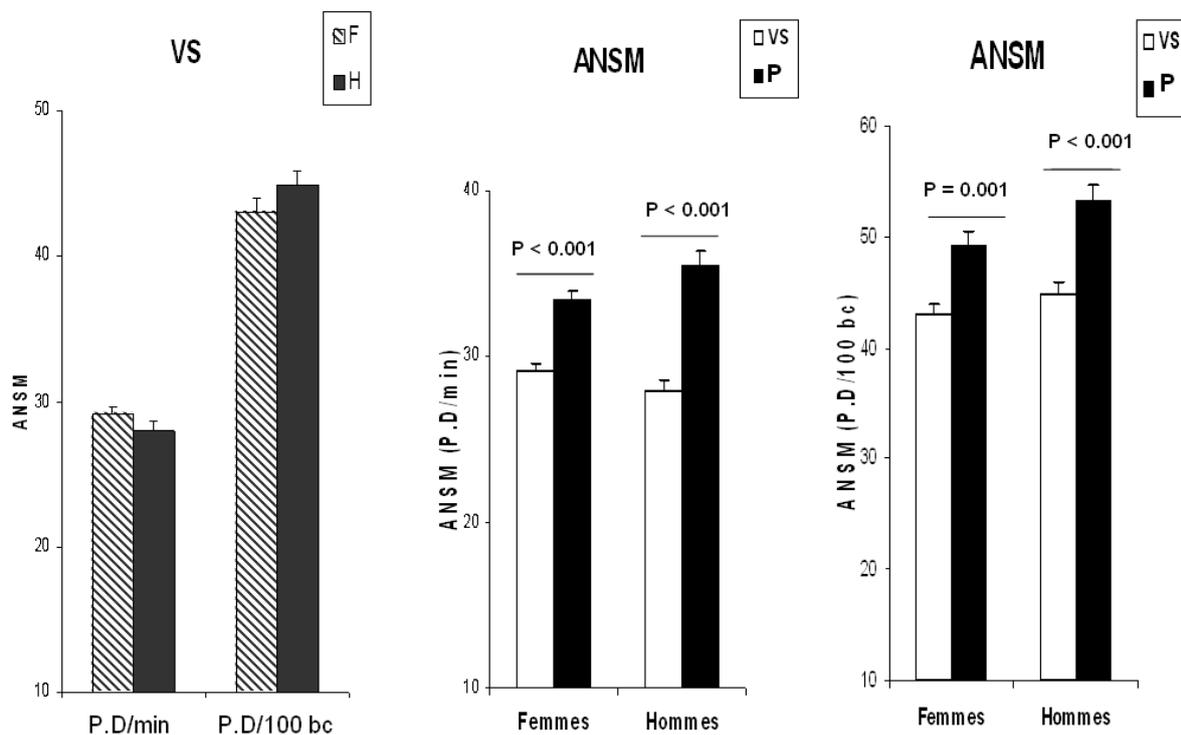


Figure 33 : Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc), chez les volontaires sains (VS) et les patients (P) selon le genre. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

Analyse des résultats selon le genre

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients</u>	<u>P</u>
<u>Femmes :</u>			
N	24	24	
Age (ans)	32,08 ± 1,77	34,17 ± 2,34	0,58
ANSM (P.D/min)	29,14 ± 0,5	33,41 ± 0,58	< 0,001
ANSM (P.D/100 bc)	43,07 ± 0,93	49,25 ± 1,25	0,001
IMC (kg/m ²)	21,56 ± 0,38	31,25 ± 0,94	< 0,001
Triglycérides (mg/dl)	69,71 ± 6,07	97,8 ± 10,1	0,07
Cholestérol (mg/dl)	169,67 ± 5,71	177,38 ± 5,46	0,54
HDL cholestérol (mg/dl)	56,67 ± 1,77	43,75 ± 2,15	< 0,001
Glycémie (mg/dl)	84,58 ± 1,66	95,58 ± 2,57	0,007
Insulinémie (mUI/L)	4,83 ± 0,43	9,5 ± 1,65	0,01
F.C (bpm)	67,81 ± 1,65	70,07 ± 1,82	0,45
PAS (mmHg)	108,93 ± 1,73	114,6 ± 2,42	0,1
PAD (mmHg)	65,49 ± 1,68	68,88 ± 1,84	0,33
<u>Hommes :</u>			
N	16	16	
Age (ans)	29,75 ± 1,44	36 ± 2,69	0,13
ANSM (P.D/min)	28 ± 0,61	35,51 ± 0,91	< 0,001
ANSM (P.D/100 bc)	44,89 ± 0,97	53,24 ± 1,53	< 0,001
IMC (kg/m ²)	23,38 ± 0,57	31,8 ± 1,16	< 0,001
Triglycérides (mg/dl)	70,31 ± 6,5	172,4 ± 22,9	< 0,001
Cholestérol (mg/dl)	176,06 ± 5,35	203,69 ± 9,9	0,02
HDL cholestérol (mg/dl)	47,5 ± 2,5	38,75 ± 3,01	0,01
Glycémie (mg/dl)	89,94 ± 1,77	95,94 ± 2,41	0,13
Insulinémie (mUI/L)	4,5 ± 0,65	10,53 ± 1,5	< 0,001
F.C (bpm)	59,12 ± 2,36	67,56 ± 2,89	0,022
PAS (mmHg)	115,64 ± 1,64	128,54 ± 3,53	0,007
PAD (mmHg)	65,33 ± 1,82	76,41 ± 1,87	< 0,001

Tableau 22: Paramètres biologiques et hémodynamiques de deux groupes selon le genre. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC : Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS : Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

2- chez les hommes

Nous observons une augmentation de l'activité sympathique chez les patients de sexe masculin en comparaison des hommes sains (ANSM = 35,51 ± 0,91 pics de décharges /min et 53,24 ± 1,53 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients en comparaison à

28 ± 0,61 pics de décharges/min et 44,89 ± 0,97 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, P < 0,001 dans les deux cas) (figure 33).

Les hommes malades sont plus âgés que les hommes sains mais la différence n'est pas significative (36 ± 2,69 ans et 29,75 ± 1,44 ans, P = 0,13). La glycémie ne montre pas non plus de différence significative (95,94 ± 2,41 mg/dl chez les hommes malades et 89,94 ± 1,77 mg/dl chez les hommes sains, P = 0,13) (tableau 22).

En revanche, nous observons des différences significatives concernant les autres paramètres biologiques et hémodynamiques : la fréquence cardiaque (67,56 ± 2,89 battements /min chez les patients et 59,12 ± 2,36 battements /min chez les hommes sains, P = 0,022), la pression artérielle systolique (128,54 ± 3,53 mmHg chez les patients et 115,64 ± 1,64 mmHg chez les hommes sains, P = 0,007) et diastolique (76,41 ± 1,87 mmHg chez les patients et 65,33 ± 1,82 mmHg chez les hommes sains, P < 0,001), les triglycérides (172,4 ± 22,9 mg/dl chez les patients et 70,31 ± 6,5 mg/dl chez les hommes sains, P < 0,001), le cholestérol total (203,69 ± 9,9 mg/dl chez les patients et 176,06 ± 5,35 mg/dl chez les hommes sains, P = 0,02), le HDL cholestérol (38,75 ± 3,01 mg/dl chez les patients et 47,5 ± 2,5 mg/dl chez les hommes sains, P = 0,01) et l'insulinémie (10,53 ± 1,5 mUI/L chez les patients et 4,5 ± 0,65 mUI/L chez les hommes sains, P < 0,001) (tableau 22).

De plus, les patients de sexe masculin sont obèses comparativement aux hommes sains (IMC = 31,8 ± 1,16 kg/m² et 23,38 ± 0,57 kg/m², P < 0,001)

7.10. Activité sympathique et les différentes composantes du syndrome métabolique

Nous avons étudié l'activité sympathique chez les patients présentant un syndrome métabolique en prenant en compte l'effet de l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie afin de déterminer le rôle de chaque composante du syndrome métabolique dans l'hyperactivité sympathique.

7.10.1. Activité sympathique et hypertension artérielle

Parmi les 40 patients, nous avons un sous-groupe de 12 patients présentant une hypertension artérielle selon la définition de la FID (PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg) [Backgrounder IDF 2005] et 28 patients avec une pression artérielle normale.

Activité sympathique et HTA

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients sans HTA</u>	<u>Patients av. HTA</u>
N (H/F)	40 (16/24)	28 (7/21)	12 (9/3)
Age (ans)	31,15 \pm 1,21	33,29 \pm 2,01	38,67 \pm 2,82
IMC (kg/m ²)	22,29 \pm 0,35	30,3 \pm 0,74*	34,22 \pm 1,48#§
Triglycérides (mg/dl)	69,95 \pm 4,42	103,17 \pm 9,29*	182,1 \pm 30,6#§
Cholestérol (mg/dl)	172,23 \pm 4,03	176,8 \pm 6,1	213,8 \pm 7,88#
HDL cholestérol (mg/dl)	53 \pm 1,61	41,43 \pm 2,05*	42,5 \pm 3,77#
Glycémie (mg/dl)	86,72 \pm 1,27	95,5 \pm 2,28*	96,2 \pm 2,72#
Insulinémie (mUI/L)	4,69 \pm 0,36	9,18 \pm 1,4*	11,62 \pm 1,87#
F.C (bpm)	66,13 \pm 1,37	67 \pm 1,89	73,9 \pm 2,62#§
PAS (mmHg)	111,61 \pm 1,32	112,7 \pm 1,79	137,7 \pm 1,67#§
PAD (mmHg)	65,42 \pm 1,23	68,2 \pm 1,42	80,6 \pm 2,43#§
ANSM (P.D/min)	28,69 \pm 0,39	32,9 \pm 0,47*	37,4 \pm 0,68#§
ANSM (P.D/100 bc)	43,8 \pm 0,69	50,4 \pm 1,17*	51,9 \pm 1,87#
* P < 0,05 entre VS et patients sans HTA			
# P < 0,05 entre VS et patients avec HTA			
§ P < 0,05 entre patients sans HTA et patients avec HTA			

Tableau 23 : Paramètres biologiques et hémodynamiques des volontaires sains et des patients avec ou sans hypertension artérielle (HTA). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. ANSM : Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Activité sympathique et HTA

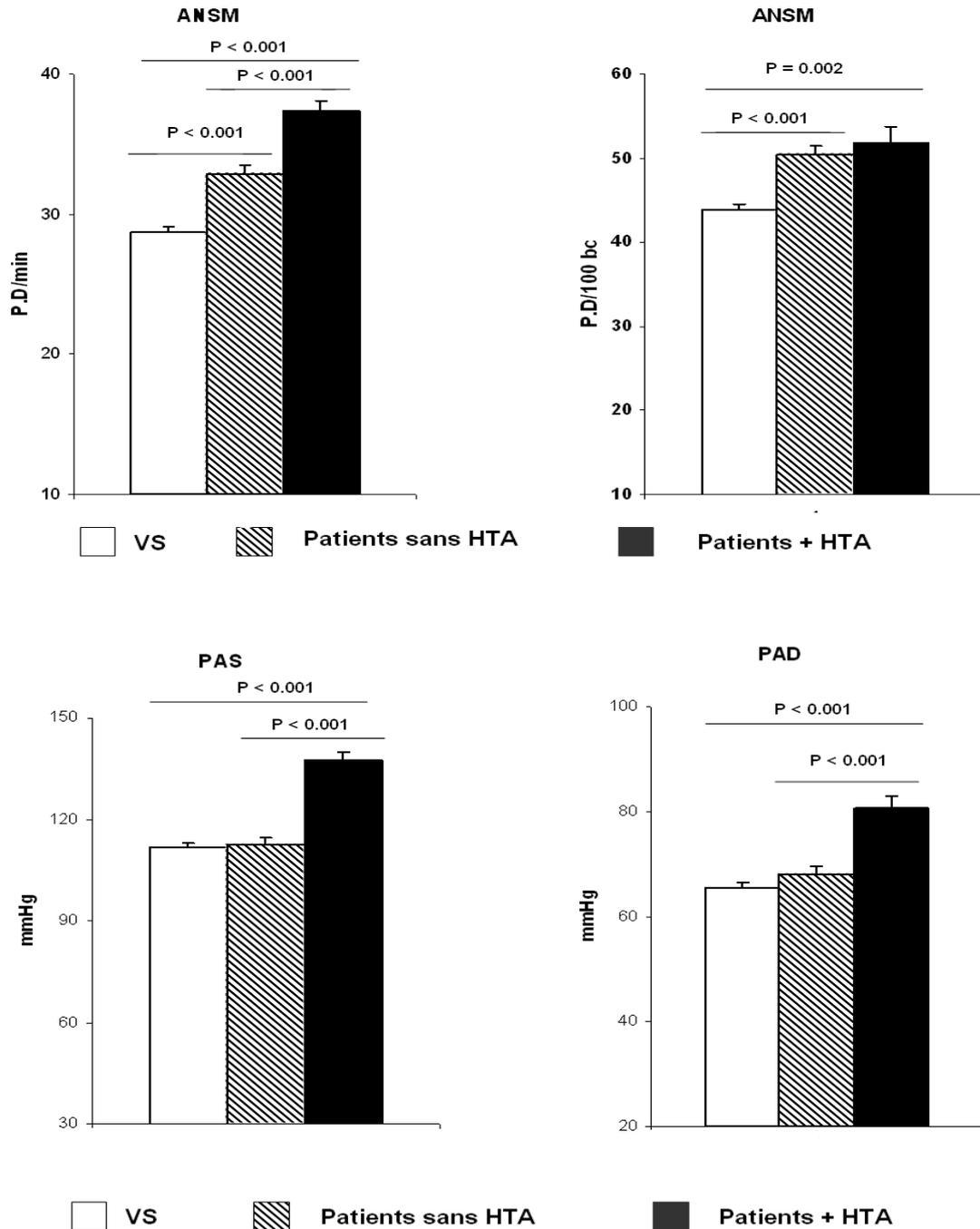


Figure 34 : Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc) et de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) chez les volontaires sains (VS) et les patients avec (P+HTA) ou sans hypertension artérielle (P-HTA). Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

Nous avons étudié l'activité sympathique dans ces deux sous-groupes en comparaison des volontaires sains. L'analyse des données montre que l'hypertension artérielle est associée à une augmentation de l'activité sympathique par rapport aux volontaires sains (ANSM = $37,4 \pm 0,68$ pics de décharges/min et $51,9 \pm 1,67$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients hypertendus en comparaison à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans les deux cas) (figure 34, tableau 23).

Nous observons également, une augmentation de cette activité sympathique même chez les patients qui ne présentent pas d'hypertension artérielle en comparaison des volontaires sains (ANSM = $32,9 \pm 0,47$ pics de décharges/min et $50,4 \pm 1,17$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients normotendus en comparaison à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans les deux cas) (figure 30, tableau 23). Toutefois, cette augmentation de l'activité sympathique est plus importante chez les patients avec une hypertension artérielle comparativement aux patients qui n'ont pas cette maladie (ANSM = $37,4 \pm 0,68$ pics de décharges/min chez les patients hypertendus et $32,9 \pm 0,47$ pics de décharges/min chez les patients normotendus, $P < 0,001$) (figure 34, tableau 23).

Le tableau (23) ne montre pas des différences significatives entre les deux sous-groupes (patients avec ou sans HTA) concernant l'âge, le cholestérol total, le HDL cholestérol, la glycémie et l'insulinémie. En revanche, les deux sous-groupes présentent des différences significatives pour l'indice de masse corporelle ($34,22 \pm 1,48$ kg/m² chez les patients hypertendus et $30,3 \pm 0,74$ kg/m² chez les patients normotendus, $P < 0,05$), les triglycérides ($182,1 \pm 30,6$ mg/dl chez les patients hypertendus et $103,17 \pm 9,29$ mg/dl chez les patients normotendus, $P < 0,05$), la fréquence cardiaque ($73,9 \pm 2,62$ bpm chez les patients hypertendus et $67 \pm 1,89$ bpm chez les patients normotendus, $P < 0,05$) et bien évidemment la pression artérielle systolique ($137,7 \pm 1,67$ mmHg chez les patients hypertendus et $112,7 \pm 1,79$ mmHg chez les patients normotendus, $P < 0,001$) et diastolique ($80,6 \pm 2,43$ mmHg chez les patients hypertendus et $68,2 \pm 1,42$ mmHg chez les patients normotendus, $P < 0,001$) (tableau 23, figure 34).

Syndrome métabolique et hypertension artérielle

Nous avons également étudié l'activité sympathique chez les patients présentant un syndrome métabolique en fonction de la présence ou non d'une hypertension artérielle (HTA). Le tableau (24) résume les paramètres biologiques et hémodynamiques de ces patients. Les

deux sous-groupes sont comparables pour l'âge ($40,67 \pm 3,72$ ans pour le syndrome métabolique avec HTA et $31,75 \pm 3,83$ ans pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,09$), l'indice de masse corporelle (IMC = $35,37 \pm 1,5$ kg/m² pour le syndrome métabolique avec HTA et $32,61 \pm 1,64$ kg/m² pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,31$), la glycémie ($95,67 \pm 3,35$ mg/dl pour le syndrome métabolique avec HTA et $104,88 \pm 3,24$ mg/dl pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,09$), l'insulinémie ($13,05 \pm 2,11$ mUI/L pour le syndrome métabolique avec HTA et $13,94 \pm 4,23$ mUI/L pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,74$), les triglycérides ($213,2 \pm 32,5$ mg/dl pour le syndrome métabolique avec HTA et $154,9 \pm 18$ mg/dl pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,16$), le cholestérol total ($212,89 \pm 8,99$ mg/dl pour le syndrome métabolique avec HTA et $199,1 \pm 11,1$ mg/dl pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,36$), le HDL cholestérol ($38,89 \pm 3,09$ mg/dl pour le syndrome métabolique avec HTA et $40 \pm 1,89$ mg/dl pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,5$) et la fréquence cardiaque ($71,09 \pm 2,92$ battements/min pour le syndrome métabolique avec HTA et $64,69 \pm 4,35$ battements/min pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,31$) (tableau 24).

Syndrome Métabolique et hypertension artérielle

	<u>SM – HTA</u>	<u>SM + HTA</u>	<u>P</u>
N (H/F)	8 (2/6)	9 (7/2)	
Age (ans)	$31,75 \pm 3,83$	$40,67 \pm 3,72$	0,09
IMC (kg/m ²)	$32,61 \pm 1,64$	$35,37 \pm 1,5$	0,31
Glycémie (mg/dl)	$104,88 \pm 3,24$	$95,67 \pm 3,35$	0,09
Insulinémie (mUI/L)	$13,94 \pm 4,23$	$13,05 \pm 2,11$	0,74
Cholestérol (mg/dl)	$199,1 \pm 11,1$	$212,89 \pm 8,99$	0,36
HDLc (mg/dl)	$40 \pm 1,89$	$38,89 \pm 3,09$	0,5
Triglycérides (mg/dl)	$154,9 \pm 18$	$213,2 \pm 32,5$	0,16
F.C (bpm)	$64,69 \pm 4,35$	$71,09 \pm 2,8$	0,31
PAS (mmHG)	$113,18 \pm 3,25$	$137,07 \pm 1,48$	< 0,001
PAD (mmHg)	$68,94 \pm 1,99$	$79,01 \pm 2,92$	0,021
ANSM (P.D/min)	$33,23 \pm 1,13$	$38,46 \pm 0,59$	0,003
ANSM (P.D/100 bc)	$50,37 \pm 2,33$	$53,65 \pm 1,99$	0,6

Tableau 24: Paramètres biologiques et hémodynamiques des patients présentant un syndrome métabolique avec (SM+HTA) ou sans hypertension artérielle (SM–HTA) Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, SM: syndrome métabolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Les deux sous-groupes sont différents évidemment pour la pression artérielle systolique ($137,07 \pm 1,48$ mmHg pour le syndrome métabolique avec HTA et $113,18 \pm 3,25$ mmHg pour le syndrome métabolique sans HTA, $P < 0,001$) et diastolique ($79,01 \pm 2,92$ mmHg pour le syndrome métabolique avec HTA et $68,94 \pm 1,99$ mmHg pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,021$) (tableau 24).

Nous observons que l'activité sympathique mesurée par ANSM est plus élevée en cas de syndrome métabolique avec hypertension que lorsqu'il y a syndrome métabolique sans hypertension (ANSM = $38,46 \pm 0,59$ pics de décharges/min et $33,23 \pm 1,13$ pics de décharges/min, $P = 0,003$). En revanche, quand l'ANSM est corrigée pour la fréquence cardiaque, la différence entre les deux sous-groupes n'est pas significative (ANSM = $53,65 \pm 1,99$ pics de décharges /100 battements cardiaques pour le syndrome métabolique avec HTA et $50,37 \pm 2,33$ pics de décharges/100 battements cardiaques pour le syndrome métabolique sans HTA, $P = 0,6$) (tableau 24, figure 35).

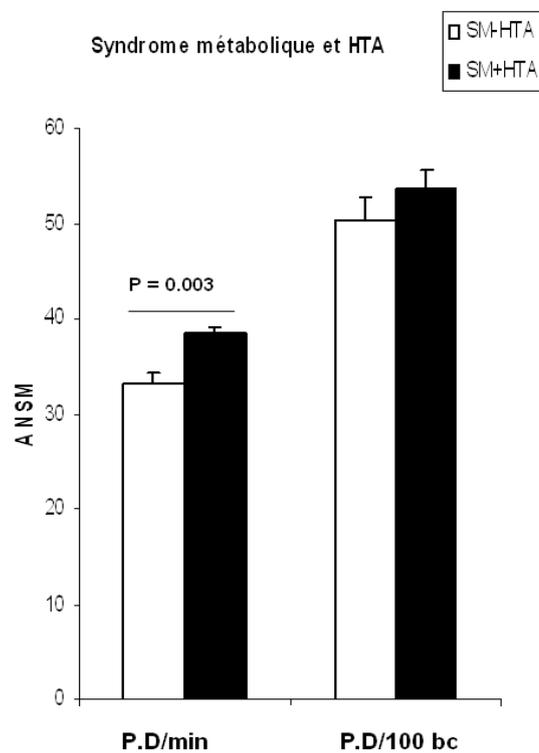


Figure 35 : Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc), chez les patients qui présentent un syndrome métabolique avec (SM+HTA) ou sans (SM-HTA) hypertension artérielle. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

7.10.2. Activité sympathique et hyperglycémie

Nous avons étudié l'activité sympathique chez les patients présentant un syndrome métabolique avec ou sans hyperglycémie. Le tableau (25) résume les données biologiques et hémodynamiques de ces patients.

Activité sympathique et Hyperglycémie

	<u>SM – Hyperglycémie</u>	<u>SM + Hyperglycémie</u>	<u>P</u>
N (H/F)	9 (5/4)	8 (4/4)	
Age (ans)	37,78 ± 3,38	35 ± 4,82	0,5
IMC (kg/m ²)	34,68 ± 1,6	33,38 ± 1,65	0,53
Glycémie (mg/dl)	92 ± 2,11	109 ± 1,95	< 0,001
Insulinémie (mUI/L)	11,57 ± 2,16	15,61 ± 4,06	0,6
Cholestérol (mg/dl)	207,78 ± 9,93	204,9 ± 10,7	0,96
HDLc (mg/dl)	38,89 ± 3,09	40 ± 1,89	0,5
Triglycérides (mg/dl)	207,1 ± 28,7	161,8 ± 26,9	0,16
F.C (bpm)	72,72 ± 2,79	62,85 ± 3,84	0,08
PAS (mmHG)	131, 33 ± 3,9	119,63 ± 5,16	0,11
PAD (mmHg)	77, 86 ± 3,25	70,24 ± 2,16	0,18
ANSM (P.D/min)	37,49 ± 0,74	34,32 ± 1,52	0,14
ANSM (P.D/100 bc)	51,51 ± 1,82	52,78 ± 2,64	0,6

Tableau 25: Paramètres biologiques et hémodynamiques des patients présentant un syndrome métabolique (SM) avec (SM + hyperglycémie) ou sans (SM – hyperglycémie) hyperglycémie. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Les deux sous-groupes sont comparables pour l'âge (35 ± 4,82 ans pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et 37,78 ± 3,38 ans pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, P = 0,5), l'indice de masse corporelle (IMC = 33,38 ± 1,65 kg/m² pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et 34,68 ± 1,6 kg/m² pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, P = 0,53), les triglycérides (161,8 ± 26,9 mg/dl pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et 201,1 ± 28,7 mg/dl pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, P = 0,16), le cholestérol total (204,9 ± 10,7 mg/dl pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et 207,78 ± 9,93 mg/dl pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, P = 0,96), le HDL cholestérol (40 ± 1,89 mg/dl pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et 38,89 ± 3,09 mg/dl pour le syndrome

métabolique sans hyperglycémie, $P = 0,5$), la pression artérielle systolique ($119,63 \pm 5,16$ mmHg pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et $131,33 \pm 3,9$ mmHg pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, $P = 0,11$) et diastolique ($70,24 \pm 2,16$ mmHg pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et $77,86 \pm 3,25$ mmHg pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, $P = 0,18$), la fréquence cardiaque ($62,85 \pm 3,84$ battements/min pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et $72,72 \pm 2,79$ battements/min pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, $P = 0,08$) et l'insulinémie ($15,61 \pm 4,06$ mUI/L pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et $11,57 \pm 2,16$ mUI/L pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, $P = 0,6$)(tableau 25).

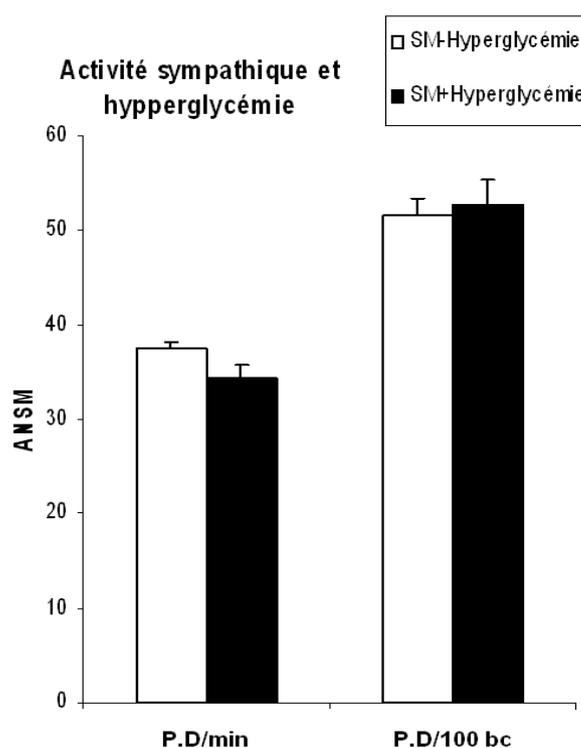


Figure 36 : Valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc), chez les patients qui présentent un syndrome métabolique avec (SM+Hyperglycémie) ou sans (SM-Hyperglycémie) hyperglycémie. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

Les deux sous-groupes sont évidemment différents pour la glycémie ($109 \pm 1,95$ mg/dl pour le syndrome métabolique avec hyperglycémie et $92 \pm 2,11$ mg/dl pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie, $P < 0,001$) (tableau 25).

Nous n'observons pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant l'activité sympathique (ANSM = $34,32 \pm 1,52$ pics de décharges/min et $52,78 \pm 2,64$ pics de décharges/100 battements cardiaques en cas du syndrome métabolique avec hyperglycémie en comparaison à $37,49 \pm 0,74$ pics de décharges/min et $51,51 \pm 1,82$ pics de décharges/100 battements cardiaques pour le syndrome métabolique sans hyperglycémie respectivement, $P = 0,14$ et $0,6$ respectivement) (tableau 25, figure 36).

7.10.3. Activité sympathique et HDL cholestérol

Nous avons étudié l'activité sympathique chez les patients présentant un syndrome métabolique en prenant en compte le taux de HDL cholestérol. Le tableau (26) résume les données biologiques et hémodynamiques de ces patients.

Activité sympathique et HDL cholestérol

	<u>SM + HDLc normal</u>	<u>SM + HDLc bas</u>	<u>P</u>
N (H/F)	8 (7/1)	9 (2/7)	
Age (ans)	$38,25 \pm 3,99$	$34,89 \pm 4,11$	0,56
IMC (kg/m^2)	$32,88 \pm 1,94$	$35,13 \pm 1,25$	0,36
Glycémie (mg/dl)	$100,75 \pm 4,19$	$99,33 \pm 3,26$	0,7
Insulinémie (mUI/L)	$11,69 \pm 2,4$	$15,05 \pm 3,65$	0,6
Cholestérol (mg/dl)	$215 \pm 10,9$	$198,78 \pm 8,89$	0,41
HDLc (mg/dl)	$43,75 \pm 2,63$	$35,56 \pm 1,76$	0,02
Triglycérides (mg/dl)	$187,3 \pm 17$	$184,4 \pm 35,8$	0,47
F.C (bpm)	$65,54 \pm 4,51$	$70,33 \pm 2,79$	0,47
PAS (mmHG)	$127,54 \pm 4,04$	$124,3 \pm 5,54$	0,89
PAD (mmHg)	$74,45 \pm 2,39$	$74,11 \pm 3,63$	0,77
ANSM (P.D/min)	$34,92 \pm 1,41$	$36,95 \pm 1,07$	0,31
ANSM (P.D/100 bc)	$50,64 \pm 2,1$	$53,41 \pm 2,22$	0,36

Tableau 26: Paramètres biologiques et hémodynamiques des patients présentant un syndrome métabolique (SM) avec HDLc bas ou normal. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Les deux sous-groupes sont comparables pour l'âge ($34,89 \pm 4,11$ ans pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $38,25 \pm 3,99$ ans pour le syndrome métabolique avec HDLc

normal, $P = 0,56$), l'indice de masse corporelle ($IMC = 35,13 \pm 1,25 \text{ kg/m}^2$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $32,88 \pm 1,94 \text{ kg/m}^2$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,36$), les triglycérides ($184,4 \pm 35,8 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $187,3 \pm 17 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,47$), le cholestérol total ($198,78 \pm 8,89 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $215 \pm 10,9 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,41$), la glycémie ($99,33 \pm 3,26 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $100,75 \pm 2=4,19 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,7$), l'insulinémie ($15,05 \pm 3,65 \text{ mUI/L}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $11,69 \pm 2,4 \text{ mUI/L}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,6$), la pression artérielle systolique ($124,3 \pm 5,54 \text{ mmHg}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $127,54 \pm 4,04 \text{ mmHg}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,89$) et diastolique ($74,11 \pm 3,63 \text{ mmHg}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $74,45 \pm 2,39 \text{ mmHg}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,77$) et la fréquence cardiaque ($70,33 \pm 2,79$ battements/min pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $65,54 \pm 4,51$ battements/min pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,47$)(tableau 26).

Les deux sous-groupes sont évidemment différents pour le HDL cholestérol ($35,56 \pm 1,76 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc bas et $43,75 \pm 2,63 \text{ mg/dl}$ pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,02$), (tableau 26).

Nous n'observons pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant l'activité sympathique ($ANSM = 36,95 \pm 1,07$ pics de décharges/min et $53,41 \pm 2,22$ pics de décharges/100 battements cardiaques en cas du syndrome métabolique avec HDLc bas en comparaison à $34,92 \pm 1,41$ pics de décharges/min et $50,64 \pm 2,1$ pics de décharges/100 battements cardiaques pour le syndrome métabolique avec HDLc normal, $P = 0,31$ et $0,36$ respectivement) (tableau 26, figure 37).

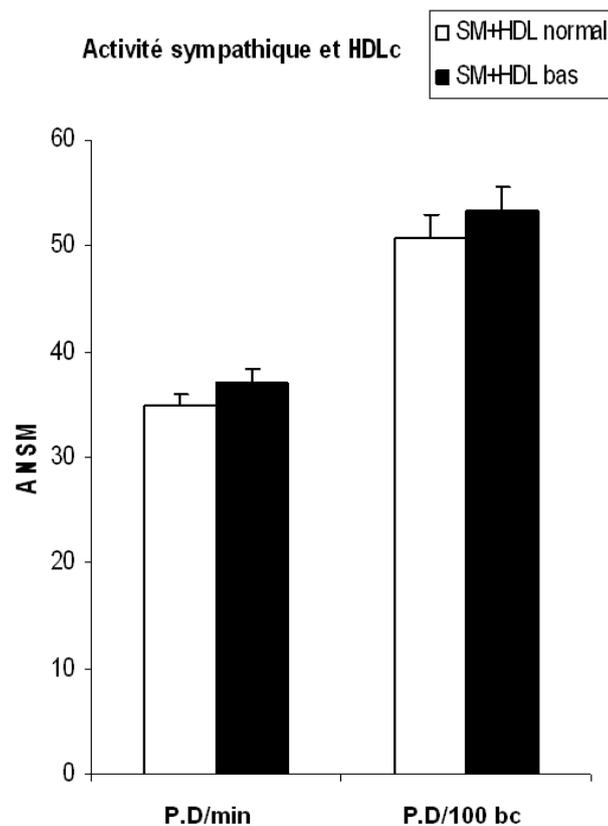


Figure 37 : valeurs moyennes de l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc), chez les patients qui présentent un syndrome métabolique avec HDL normal (SM+HDL normal) ou HDL bas (SM+HDL bas). Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les deux groupes (test de Mann-Whitney).

7.11. Activité sympathique et l'obésité

Parmi les 40 volontaires à risque, 24 sont obèses (IMC > 30 kg/m²) et 16 sont en surpoids (25 < IMC < 30). Le tableau (27) résume les paramètres biologiques et hémodynamiques de ces deux sous-groupes.

Activité sympathique et obésité :

	<u>Volontaires sains</u>	<u>Patients en surpoids</u>	<u>Patients obèses</u>
N (H/F)	40 (16/24)	16 (7/9)	24 (9/15)
Age (ans)	31,15 ± 1,21	31,12 ± 2,17	37,42 ± 2,44#
IMC (kg/m ²)	22,29 ± 0,35	27,11 ± 0,5*	34,38 ± 0,66 #§
Triglycérides (mg/dl)	69,95 ± 4,42	97,3 ± 12,8	147,8 ± 17,7 #§
Cholestérol (mg/dl)	172,23 ± 4,03	178,31 ± 4,03	194,29 ± 7,41 #
HDL cholestérol (mg/dl)	53 ± 1,61	46,88 ± 3,26*	38,33 ± 1,77 #§
Glycémie (mg/dl)	86,72 ± 1,27	97,25 ± 23,09*	94,71 ± 2,2 #
Insulinémie (mUI/L)	4,69 ± 0,36	8,55 ± 2,16*	10,82 ± 1,26 #§
F.C (bpm)	66,13 ± 1,37	66,66 ± 2,22	70,66 ± 2,15#
PAS (mmHg)	111,61 ± 1,32	116,75 ± 3,69	122,46 ± 2,85#
PAD (mmHg)	65,42 ± 1,23	68,47 ± 2,18	74,17 ± 1,81 #
ANSM (P.D/min)	28,69 ± 0,39	32,63 ± 0,73*	35,33 ± 0,65 #§
ANSM (P.D/100 bc)	43,8 ± 0,69	50,87 ± 1,46*	50,83 ± 1,39 #
Surpoids : 25 < IMC < 30			
Obésité : IMC ≥ 30			
* P < 0,05 entre VS et les patients en surpoids			
# P < 0,05 entre VS et			
§ P < 0,05 entre les patients obèses et les patients en surpoids			

Tableau 27 : Paramètres biologiques et hémodynamiques des volontaires sains et des patients obèses ou en surpoids. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± erreur type moyenne. ANSM: Activité Nerveuse Sympathique Musculaire, bc: battements cardiaques, FC: Fréquence Cardiaque, IMC: Indice de Masse Corporelle, PAD: Pression Artérielle Diastolique, PAS: Pression Artérielle Systolique, S.M: syndrome métabolique. P représente la significativité du test statistique (test non-paramétrique de Mann-Whitney).

Nous avons étudié l'activité sympathique dans ces deux sous-groupes en comparaison avec les volontaires sains. L'analyse des données montre que les deux sous-groupes (obésité et surpoids) sont associés à une augmentation de l'activité sympathique par rapport aux volontaires sains (ANSM = 35,33 ± 0,65 pics de décharges/min et 50,83 ± 1,39 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients obèses, 32,63 ± 0,73 pics de décharges/min et 50,87 ± 1,46 pics de décharges/100 battements cardiaques chez les patients

avec surpoids en comparaison à $28,69 \pm 0,39$ pics de décharges/min et $43,8 \pm 0,69$ pics de décharges/100 battements cardiaques chez les volontaires sains respectivement, $P < 0,001$ dans tous les cas) (figure 38, tableau 27). Néanmoins, l'augmentation de l'activité sympathique (exprimée par le nombre de pics de décharges par minute) est plus importante chez les patients obèses comparativement aux patients en surpoids (ANSM = $35,33 \pm 0,65$ pics de décharges/min et $32,63 \pm 0,73$ pics de décharges/min, $P = 0,006$). Par contre, quand l'activité sympathique est corrigée pour le rythme cardiaque (nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques), nous n'observons pas de différence entre les patients obèses et les patients en surpoids (figure 38).

Obésité et ANSM

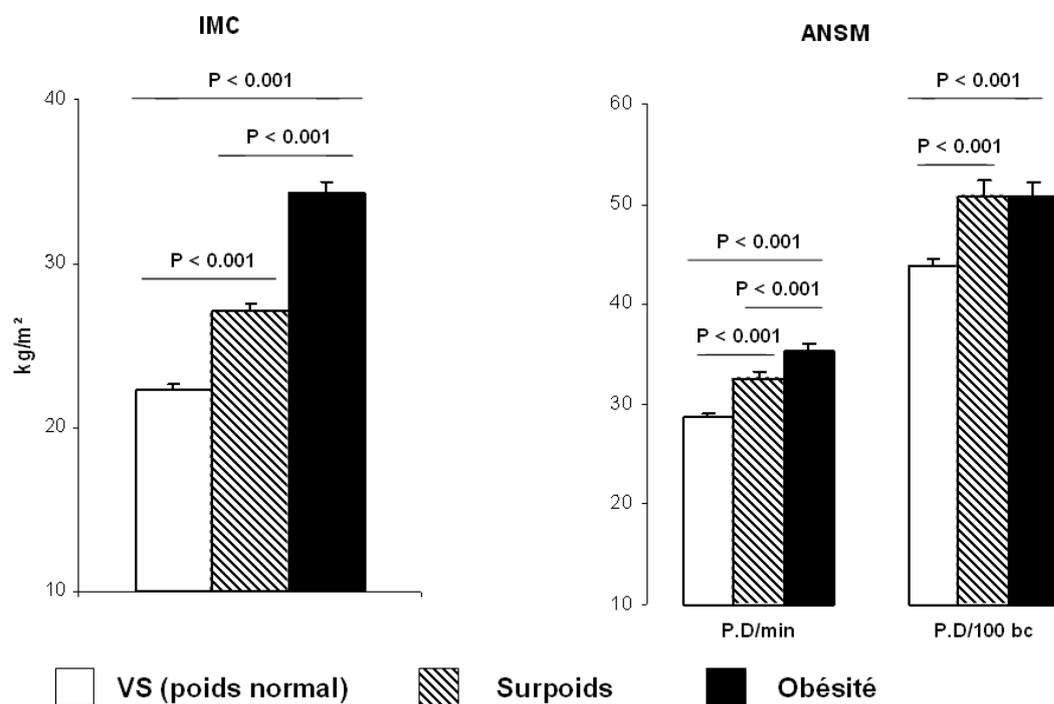


Figure 38 : Valeurs moyennes de l'indice de masse corporelle (IMC) et l'activité sympathique mesurée par ANSM, exprimées par le nombre de pics de décharges par minute (P.D/min) ou le nombre de pics de décharges par 100 battements cardiaques (P.D/100 bc) chez les volontaires sains (VS) et les patients avec un surpoids ou une obésité. Les données sont exprimées en moyenne \pm ETM (erreur type moyenne). P est la significativité statistique de la différence entre les différents groupes (test de Mann-Whitney).

Le tableau (27) ne montre pas des différences significatives entre les deux sous-groupes (patients obèses ou en surpoids) concernant l'âge, le cholestérol total, la glycémie, la fréquence cardiaques et la pression artérielle systolique et diastolique. En revanche, les deux sous-groupes présentent des différences significatives pour l'indice de masse corporelle ($34,38 \pm 0,66$ kg/m² chez les patients obèses et $27,11 \pm 0,5$ kg/m² chez les patients en surpoids, $P < 0,05$), le HDL cholestérol ($38,33 \pm 1,77$ mg/dl chez les patients obèses et $46,88 \pm 3,26$ mg/dl chez les patients en surpoids, $P < 0,05$), les triglycérides ($147,8 \pm 17,7$ mg/dl chez les patients obèses et $97,3 \pm 12,8$ mg/dl chez les patients en surpoids, $P < 0,05$) et l'insulinémie ($10,82 \pm 1,26$ mUI/L chez les patients obèses et $8,55 \pm 2,16$ mUI/L chez les patients en surpoids, $P < 0,05$) (tableau 27).

7.12. Corrélation multivariée

Puisque les différents facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques sont liés entre eux, nous avons utilisé une régression linéaire multiple (analyse pas à pas) afin de déterminer les facteurs de risque prédictifs de l'hyperactivité sympathique mesurée par la technique de microneurographie (ANSM). Nous avons étudié l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, le profil lipidique (HDL cholestérol et triglycérides), la glycémie à jeun, l'insulinémie, l'insulino-résistance estimée par le HOMA, la fréquence cardiaque (FC), le genre (femme = 0, homme = 1), la pression artérielle systolique (PAS), la pression artérielle diastolique (PAD) et la pression artérielle moyenne (PAM) comme variables indépendantes (tableau 28).

<u>Variable dépendante : ANSM</u>		
<u>Variables indépendantes</u>	<u>β</u>	<u>P</u>
<u>Population totale :</u> $R^2 = 0,69$ $F = 36,46$		
Tour de taille (cm)	0,15	< 0,001
Pression artérielle Moyenne (mmHg)	0,16	< 0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	0,09	0,003
HDL cholestérol (mg/dl)	- 0,06	0,05
<u>Hommes :</u> $R^2 = 0,84$ $F = 54,43$		
Tour de taille (cm)	0,38	< 0,001
Fréquence cardiaque (bpm)	0,14	0,001
<u>Femmes :</u> $R^2 = 0,70$ $F = 37,21$		
Indice de masse corporelle (kg/m²)	0,20	0,004
Pression artérielle diastolique (mmHg)	0,17	< 0,001
HDL cholestérol (mg/dl)	- 0,12	0,001

Tableau 28 : Analyse linéaire multivariée entre la variable dépendante (ANSM : Activité Nerveuse Sympathique Musculaire) et les variables indépendantes qui restent significatives (l'obésité mesurée par le tour de taille ou l'indice de masse corporelle, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le HDL cholestérol) en utilisant une régression linéaire multiple. Bêta (pente Bêta) représente l'augmentation de variable dépendante (ANSM) quand la variable indépendante augmente d'une unité.

Dans le modèle final, quatre variables restent significatives (le tour de taille, la pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque et le HDL cholestérol). Nous avons observé que 69 % de la variabilité de l'ANSM peuvent être expliquées par ces 4 variables (tableau 28).

L'analyse montre que si le tour de taille augmente d'un cm, l'activité sympathique (ANSM) augmente de 0,15 pics de décharges / min ($P < 0,001$), alors qu'une augmentation d'un mmHg de la pression artérielle moyenne est associée à une augmentation de 0,16 pics de décharges / min ($P < 0,001$) de l'ANSM (tableau 28).

En réalité, les résultats sont différents selon le genre. Chez les hommes, deux variables (le tour de taille et la fréquence cardiaque) restent significatives dans le modèle final (tableau 28). Elles expliquent 80 % de l'augmentation de l'activité sympathique. En revanche, trois variables restent significatives chez les femmes (l'indice de masse corporelle, la pression artérielle diastolique et le HDL cholestérol) et expliquent 70 % de l'augmentation de l'activité sympathique (tableau 28).

8- Discussion

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- 1- la mesure directe de l'activité sympathique par la microneurographie (ANSM) montre une augmentation de l'ANSM chez les patients présentant au moins 2 composantes du syndrome métabolique selon la définition de la FID (Fédération Internationale du Diabète). Cette augmentation de l'activité sympathique est donc déjà détectable quand le syndrome métabolique n'est pas encore constitué (forme incomplète de ce syndrome avec seulement deux critères). Par ailleurs, l'augmentation de l'ANSM est d'autant plus importante que le syndrome métabolique est plus marqué (figures 17a, 17b et 21).
- 2- l'hyperactivité sympathique est détectable même chez les patients qui ne présentent pas d'hypertension artérielle (HTA). Toutefois, quand il y a hypertension artérielle l'activation sympathique est plus importante (figure 34).
- 3- l'analyse des données du Holter ECG montre une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de différents paramètres de la variabilité sinusale (SD, RMSSD, puissance totale, BF et HF) chez les patients en comparaison des volontaires sains (figure 23). En général, ces modifications de la variabilité sinusale ne sont significatives que chez les patients ayant un syndrome métabolique constitué (figure 26).
- 4- la mesure continue de la pression artérielle par Portapres ne montre pas de différences significatives concernant les paramètres de la variabilité tensionnelle entre patients et volontaires sains (figure 27).
- 5- la mesure indirecte de l'activité sympathique par le dosage plasmatique des catécholamines et leurs métabolites (méтанéphrines) ne montre pas de différence significative entre les patients et les volontaires sains (figure 29). En revanche, le dosage urinaire de catécholamines et de leurs métabolites montre une augmentation de la noradrénaline, la norméтанéphrine et la dopamine chez les patients qui présentent un syndrome métabolique constitué et seulement dans ce cas (figure 32).
- 6- La mesure directe de l'activité sympathique par ANSM est la seule méthode, actuellement disponible, suffisamment sensible pour détecter des variations modérées de l'activité sympathique comme celles que l'on observe dans les formes incomplètes du syndrome métabolique.

8.1. Hyperactivité sympathique et syndrome métabolique

Le premier résultat de notre étude est la présence d'une hyperactivité sympathique mesurée par ANSM chez les patients qui présentent un syndrome métabolique constitué ou une forme incomplète de ce syndrome (syndrome métabolique non constitué avec seulement 2 critères).

Plusieurs études ont déjà démontré que le syndrome métabolique est associé à une hyperactivité sympathique (augmentation de l'ANSM). Huggett et coll. [2004] ont observé une hyperactivité sympathique chez les malades qui présentent un syndrome métabolique avec ou sans hypertension artérielle avec une augmentation plus importante de l'ANSM en cas de syndrome métabolique associé avec une hypertension artérielle essentielle.

L'équipe de G. Grassi [2005] a également montré la présence d'une augmentation de l'ANSM chez les patients présentant un syndrome métabolique même en l'absence d'hypertension artérielle. En plus, ils ont observé que l'hyperactivité sympathique est plus importante chez des patients présentant un syndrome métabolique que chez les sujets obèses ou les malades hypertendus [Grassi et coll. 2009].

D'autre part, la présence du syndrome métabolique renforce l'hyperactivité sympathique déjà observée chez les malades avec une insuffisance cardiaque congestive [Grassi et coll. 2007].

8.2. Hyperactivité sympathique et différentes composantes du syndrome métabolique

Plusieurs auteurs ont démontré l'existence d'une hyperactivité sympathique en association avec certaines pathologies figurant parmi les composantes du syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle, l'obésité ou le diabète type 2.

Greenwood et coll. [1999] ont observé une augmentation de l'ANSM dans les différentes phases de l'hypertension artérielle (modérée, moyenne ou sévère) et même chez les sujets avec une pression artérielle à la limite supérieure de la normale (PAS = 130-139 mmHg et PAD = 85-89 mmHg) par rapport à des sujets avec une pression artérielle normale. EA. Anderson [1989] a montré une augmentation de l'ANSM chez des sujets avec une légère hypertension artérielle en comparaison avec des sujets normotendus.

L'obésité est associée avec une hyperactivité sympathique [Ribeiro 2001, Grassi 2009] avec une activation plus importante si l'obésité est associée à une hypertension artérielle [Larsson et coll. 1984]. Grassi et coll. [2004] ont observé que l'hyperactivité sympathique est plus importante en cas d'obésité abdominale (centrale) que lorsqu'il y a une obésité périphérique

ou sous cutanée. En revanche, GE. Alvarez [2002 et 2004] a montré que seule l'obésité abdominale et non pas l'obésité périphérique, est associée à une augmentation de l'activité sympathique.

D'autre part, RJ. Huggett [2005] a observé une augmentation de l'ANSM chez les malades qui présentent un diabète de type 2 en comparaison avec les sujets normaux ou en surpoids. De plus, il a montré que l'hyperactivité sympathique est plus importante chez les diabétiques hypertendus que chez les diabétiques ou les hypertendus [Huggett RJ. 2003].

Il est important de noter que dans les études citées ci-dessus, à l'exception de l'étude de JP. Greenwood [1999], les pathologies (diabète de type 2, HTA ou obésité) sont diagnostiquées et bien constituées depuis des années alors que dans notre étude les malades sont de primo-diagnostic. En plus, pour le sous-groupe du syndrome métabolique non constitué, les patients ne présentent qu'un surpoids ou une obésité modérée associée à un deuxième critère (HDL cholestérol bas, une hyperglycémie légère ou une pression artérielle à la limite supérieure de la normale).

8.3. Hyperactivité sympathique et syndrome métabolique non constitué

Une des originalités de notre étude réside dans le fait que nous avons détecté une hyperactivité sympathique dans les formes incomplètes et modérées du syndrome métabolique, c'est-à-dire, chez des sujets qui présentent un surpoids (ou obésité modérée) associé à un autre critère du syndrome métabolique (HDLc bas, hyperglycémie, hypertension artérielle modérée ou une hypertriglycéridémie).

Le tableau (11) et la figure (22) qui résument les différents paramètres biologiques et hémodynamiques de ces sujets, montrent que ce sous-groupe ne présente de différences significatives par rapport aux volontaires sains, que pour l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille, l'insulinémie et le HDL cholestérol. Nous observons chez ces patients une augmentation significative de l'ANSM ($\approx 15\%$ d'augmentation) et l'ANSM corrigée pour la fréquence cardiaque ($\approx 14\%$ d'augmentation) par rapport aux volontaires sains (figure 21 et tableau 11).

L'analyse des données chez les patients qui présentent un syndrome métabolique en prenant en compte les différentes composantes de ce syndrome (HTA, hyperglycémie, HDLc bas) montre que seule l'hypertension artérielle renforce l'activation sympathique (figure 35, tableau 24) alors que la présence d'une hyperglycémie (figure 36, tableau 25) ou un HDLc bas (figure 37 et tableau 26) n'entraîne pas des modifications significatives dans l'activité sympathique.

Nous pouvons, donc constater, en accord avec précédentes études [Huggett 2004, Grassi 2005 et 2009], que le syndrome métabolique est associé à une hyperactivité sympathique même en absence d'hypertension artérielle.

De plus, quand nous avons étudié l'effet de l'hypertension artérielle sur l'activité sympathique dans l'ensemble de patients (tableau 23), nous avons observé une augmentation de l'activité sympathique même chez les patients qui ne présentent pas d'hypertension artérielle en comparaison des volontaires sains (figure 34), mais là-encore, la présence de l'hypertension artérielle renforce l'activation sympathique.

La deuxième originalité de cette étude provient du fait que nous avons détecté une hyperactivité sympathique chez de patients normotendus.

D'autre part, nous avons observé une augmentation de l'activité sympathique chez les patients obèses ou en surpoids par rapport aux volontaires sains (tableau 27, figure 38). Cette augmentation est plus importante en cas d'obésité.

En bref, nous avons détecté une augmentation significative de l'activité sympathique chez des patients présentant seulement un surpoids associé à une légère dyslipidémie ou à une glycémie à la limite supérieure de la normalité.

La présence de l'hyperactivité sympathique avant que le syndrome métabolique soit déclaré et chez des patients qui ne sont ni obèses, ni hypertendus renforce l'intérêt de l'hypothèse selon laquelle cette hyperactivité sympathique pourrait contribuer à la genèse de ces troubles cardiovasculaires et/ou métaboliques.

Mancia et coll. [2007] ont proposé que l'hyperactivité sympathique pourrait être le facteur initial qui induit l'insulino-résistance et déclenche ainsi la cascade d'événements aboutissant au syndrome métabolique. De plus, Masuo et coll. [1997] ont montré que l'hyperactivité sympathique, mesurée par la noradrénaline plasmatique, semble précéder l'hyperinsulinémie et l'augmentation consécutive de la pression artérielle dans une étude longitudinale avec 10 ans de suivi.

Plus récemment, l'équipe norvégienne de Flaa A. [2008] a montré que la réactivité sympathique (mesurée par la réponse de la noradrénaline plasmatique au test du froid) prédit la future insulino-résistance qui survient après 18 ans de suivi. Ils ont démontré aussi que l'activité sympathique, mesurée par les taux plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline, pendant le stress mental prédit une hypertension artérielle à venir [Flaa 2008]. En revanche, la diminution de la réponse de l'adrénaline au stress mental prédit la future prise de poids (IMC, tour de taille) alors que la réponse de la noradrénaline prédit, mais d'une manière faible, la

future augmentation du tour de taille et ne prédit pas significativement celle de l'indice de masse corporelle (IMC) après 18 ans de suivi [Flaa 2008].

8.4. Hyperactivité sympathique et facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques

Notre étude a montré l'existence de corrélations significatives entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et les différents facteurs de risque cardiovasculaires ou métaboliques (IMC, tour de taille, pression artérielle, fréquence cardiaque, triglycérides, HDL cholestérol, l'insulinémie et l'insulino-résistance estimée par HOMA-IR) (tableau 9, figures 19 et 20). La corrélation de l'ANSM est particulièrement forte ($r > 0.50$ et $P < 0.001$) avec l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille et la pression artérielle (tableau 9, figure 19).

Ces résultats sont, généralement, en concordance avec des études précédentes. Grassi et coll. ont observé que l'ANSM est corrélée de façon significative avec l'indice de masse corporelle (IMC) [Grassi 2009], le tour de taille [Grassi 2005] ou le rapport taille/hanche [Grassi 2004], la pression artérielle moyenne (PAM) [Grassi 2009] et la résistance à l'insuline estimée par HOMA-IR [Grassi 2004 et 2005].

GE. Alvarez [2002] a montré également que l'ANSM est corrélée de façon significative avec le tour de taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et le rapport taille/hanche. D'autre part, une corrélation forte a été observée entre l'ANSM et le taux de graisse abdominale [Alvarez 2002 et 2004].

En revanche, R.J. Huggett [2004] n'a pas trouvé de corrélations significatives entre l'ANSM et le tour de taille, le rapport taille/hanche, le HDL cholestérol, les triglycérides (TG) ou la glycémie à jeun. Néanmoins, il a observé une corrélation significative entre l'ANSM et l'insulinémie et la résistance à l'insuline (HOMA-IR).

Plusieurs études ont démontré que l'activité sympathique mesurée par ANSM augmente légèrement avec l'âge [Matsukawa 1998, Tank 2008] et que l'ANSM est, généralement, plus élevée chez les hommes en comparaison avec les femmes [Matsukawa 1998, Hogarth 2007].

Dans notre étude, les deux groupes (volontaires sains et patients) sont comparables pour l'âge et le sexe (24 femmes et 16 hommes dans chaque groupe) (tableau 18). Nous observons, comme prévu, une corrélation directe entre l'ANSM et l'âge dans l'ensemble des participants (figure 19). En revanche, l'analyse des données de l'ANSM selon le genre ne montre pas de différences significatives entre les hommes et les femmes, ni chez les volontaires sains, ni chez les patients (tableaux 21 et 22, figure 33).

En effet, la plupart des études ont montré que l'ANSM est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [Ng 1993, Jones 1996, Matsukawa 1998, Hogarth 2007]. Néanmoins, il y a quelques études qui n'ont pas trouvé des différences significatives entre les hommes et les femmes concernant l'ANSM [Ray 2000, Fu 2005]. Tank et coll. [2005] ont même rapporté que l'ANSM est plus élevée chez les femmes.

8.5. Syndrome métabolique et variabilité sinusale

L'analyse des données de l'Holter ECG montre une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et une diminution globale de la variabilité du rythme cardiaque chez les patients par rapport aux volontaires sains (figure 23). Cette diminution de la variabilité sinusale est plus importante chez les patients présentant un syndrome métabolique constitué (figure 26).

Nous avons observé une diminution significative des paramètres qui reflètent la variabilité globale (SD, puissance totale) et les paramètres qui reflètent la composante parasympathique ou vagale (RMSSD, PNN50 et le spectre à haute fréquence HF) alors que la SDANN qui englobe la partie sympathique ne montre pas de différence significative (tableau 13). La bande à basse fréquence (BF) qui reflète l'activité sympathique avec une composante parasympathique montre une diminution significative quand elle est exprimée en valeur absolue alors que la différence n'est pas significative quand les valeurs sont exprimées en unités normalisées (tableau 13). En revanche, nous avons trouvé une légère augmentation mais non significative du rapport BF/HF qui reflète la balance sympatho-vagale (tableau 13 et figure 23).

De toute façon, ces résultats montrent la discordance entre la mesure directe de l'activité sympathique par l'ANSM et la variabilité sinusale qui reflète d'une façon indirecte l'activité sympathique régionale au niveau de cœur. Les corrélations entre l'ANSM et les paramètres qui reflètent la variabilité cardiaque globale (SD, puissance totale) sont inverses (figures 24 et 25).

Les résultats de notre étude (diminution de la variabilité sinusale et sa corrélation inverse avec ANSM) sont, généralement, en accord avec ceux des études antérieures. La présence du syndrome métabolique chez 2359 patients de l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) était associée à une diminution de BF et HF [Liao et coll. 1998]. Koskinen et coll [2009] ont étudié le lien entre syndrome métabolique et variabilité sinusale à court terme (3 min) chez les jeunes adultes (entre 24 et 39 ans). Ils ont trouvé que le syndrome métabolique est associé à une diminution de BF, HF et la puissance totale chez les hommes et les femmes et une augmentation du rapport BF/HF chez les femmes. De plus, la BF exprimée

en unités normalisée était plus élevée chez les femmes qui présentent un syndrome métabolique en comparaison avec les femmes normales. KB. Min [2008] a étudié l'impact des composantes du syndrome métabolique sur la variabilité sinusale à court terme (5 min) chez les adultes coréens. Il a observé une diminution de la SD, BF et HF chez les patients présentant un syndrome métabolique en comparaison avec des sujets sans syndrome métabolique. De plus, il a trouvé une corrélation inverse entre le nombre de composantes du syndrome métabolique et les paramètres de la variabilité cardiaque.

D'autres auteurs ont utilisé un Holter ECG de 24 heures pour mesurer la variabilité du rythme cardiaque. EJ. Brunner [2002] a montré une diminution des différents paramètres de variabilité sinusale (SD, puissance totale, BF et HF) chez les patients présentant un syndrome métabolique en comparaison avec des volontaires sains. L'équipe de AK. Gehi [2009] a trouvé aussi une association entre la présence du syndrome métabolique et la diminution de la variabilité sinusale (puissance totale, BF et TBF) dans un groupe de jumeaux.

Stein et coll. [2007] ont étudié le lien entre la variabilité sinusale et l'hyperglycémie en présence ou non d'un syndrome métabolique. Ils ont trouvé une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la variabilité sinusale (SD, SDANN, ASDNN, puissance totale, HF et BF) chez les diabétiques par rapport aux sujets avec une glycémie normale. De plus, la présence du syndrome métabolique renforce la diminution de la variabilité sinusale chez les malades qui présentent un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose.

JP. Singh [2000] a montré aussi une diminution de la variabilité sinusale (SD, BF et HF) chez les malades qui présentent un diabète de type 2 (glycémie ≥ 126 mg/dl) ou une intolérance au glucose (glycémie = 110 -125 mg/dl) en comparaison avec les sujets avec une glycémie normale (< 110 mg/dl).

Perciaccante et coll [2006] ont trouvé les mêmes résultats (diminution de SD et de la puissance totale) chez les patients avec une insulino-résistance en comparaison à des sujets normaux. En revanche, la BF montre des résultats contradictoires selon les valeurs utilisées. Quand la BF est exprimée en unités normalisées (u.n), les patients présentant une insulino-résistance (mais pas chez les diabétiques) montrent une augmentation significative de la BF par rapport aux sujets normaux alors que la BF exprimée en valeur absolue montre une diminution significative en cas d'insulino-résistance.

Pikkujämsä et coll. [1998] ont étudié la variabilité sinusale chez les patients qui présentent une hypertension artérielle associée ou non à l'insulino-résistance. Ils ont observé une diminution de la variabilité sinusale (SD, BF et TBF) chez les malades hypertendus qui présentent une insulino-résistance en comparaison avec les malades hypertendus sans

insulino-résistance. De plus, les sujets hypertendus sans insulino-résistance ne montrent pas des différences significatives par rapport aux sujets normaux.

RJ. Huggett [2005] n'a pas trouvé de différence significative dans l'analyse spectrale de la variabilité sinusale (puissance totale, BF et HF) chez les diabétiques par rapport aux volontaires sains avec poids normal ou un surpoids.

L'obésité est associée à une diminution de la variabilité sinusale (puissance totale, BF et HF) et une augmentation du rapport BF/HF en comparaison avec les sujets non obèses [Skrapari et coll. 2007]. D'autre part, Molfino et coll. [2009] ont observé que l'indice de masse corporelle (IMC) est corrélé de façon inverse avec BF et surtout HF.

La discordance entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et l'estimation indirecte (variabilité sinusale) de la modulation sympathique du rythme cardiaque a été observée par CF. Notarius [1999] chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque et par CL. McGowan [2009] chez les patients qui présentent une hypertension artérielle pulmonaire.

Il semble que la microneurographie et la variabilité sinusale examinent différents aspects des mécanismes de l'activation sympathique. La microneurographie est la mesure directe du trafic du nerf sympathique, même si dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'obtenir d'enregistrement d'une fibre unique. En plus, l'enregistrement dans une fibre post-ganglionnaire ne reflète pas nécessairement l'activité sympathique cardiaque. La variabilité du rythme cardiaque représente la réponse ultime au niveau de l'organe (le cœur) et cette réponse est déterminée par l'excitation nerveuse, le couplage électrochimique, la sensibilité des récepteurs adrénergiques, la transduction post-synaptique du signal et plusieurs réflexes.

8.6. Syndrome métabolique et variabilité tensionnelle

La mesure continue de la pression artérielle par Portapres montre que la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) sont plus élevées chez les patients que chez les volontaires sains (tableau 16, figure 27). En revanche, nous n'observons pas de différences significatives concernant la variabilité de la pression artérielle, mesurée par la déviation standard, entre les deux groupes malgré une légère augmentation de différents paramètres: SD (PAS), SD (PAD) et SD (PAM) (tableau 16, figure 27). D'autre part, l'activité sympathique mesurée par ANSM est corrélée d'une manière significative avec la pression artérielle (PAS, PAD et PAM) alors que la corrélation entre ANSM et la variabilité de la pression artérielle n'est pas significative (tableau 17, figure 28).

Plusieurs études ont montré que l'augmentation de la variabilité tensionnelle contribue de façon indépendante aux lésions des organes cibles et aux complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle [Parati 1987, Kikuya 2000, Sega 2002]. De plus, dans une étude longitudinale, A. Frattola [1993] a observé que la variabilité élevée de la pression artérielle était associée à une progression plus rapide des lésions des organes cibles.

Mussalo et coll. [2003] ont étudié la variabilité de pression artérielle à court terme (pendant 10 min) chez les malades hypertendus. Ils ont montré que la variabilité de la pression artérielle est caractérisée par différents aspects selon la forme et la sévérité de l'hypertension artérielle. La variabilité globale mesurée par la puissance totale dans l'analyse spectrale est plus élevée, principalement pour la pression diastolique, chez les malades présentant une hypertension artérielle essentielle sévère en comparaison à des sujets normaux. En revanche, l'hypertension artérielle réno-vasculaire et l'hypertension artérielle essentielle modérée sont associées à une diminution de la variabilité dans la bande à basse fréquence (BF) pour la pression systolique et diastolique en comparaison à des sujets normaux. De plus, l'hypertension artérielle essentielle modérée est associée à une diminution de la variabilité tensionnelle dans la bande à haute fréquence (HF) pour la pression diastolique par rapport à des sujets normaux.

D'autre part, JP. Siché [1995] a observé une augmentation de la variabilité dans la bande à basse fréquence (BF) chez les malades hypertendus sans hypertrophie ventriculaire gauche en comparaison à des sujets normaux et à des malades hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche qui peut être considérée comme un indice de la sévérité de l'hypertension.

La puissance totale et la puissance dans la bande à basse fréquence de la variabilité de la pression artérielle représentent la modulation sympathique de la régulation cardiovasculaire [Laitinen et coll. 1999].

Dans notre étude, il y avait très peu de malades hypertendus dans le groupe des patients (7 malades sur 23). De plus, l'hypertension artérielle était modérée dans tous les cas (PAS =130-150 mmHg et PAD = 80-90 mmHg) ce que peut expliquer la discordance de nos résultats par rapport à ceux des études antérieures.

L'équipe de K. Narkiewicz [2002] a étudié le lien entre l'activité sympathique mesurée par ANSM et le profil diurne de la pression artérielle chez les sujets normaux (uniquement des hommes). Les participants ont été divisés en trois groupes selon le niveau de l'ANSM. La variabilité diurne, mais pas la variabilité nocturne, de la pression artérielle systolique et diastolique était plus élevée chez les sujets avec une ANSM élevée par rapport aux sujets avec l'ANSM la plus basse, alors que la pression artérielle moyenne sur 24 heures ne présentait pas des différences significatives entre les trois groupes.

8.7. Syndrome métabolique et catécholamines

La mesure indirecte de l'activité sympathique par le dosage plasmatique des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et de leurs métabolites (métanéphrine et normétanéphrine) ne montre pas de différences significatives entre les patients et les volontaires sains (tableau 18, figure 29) alors que le dosage urinaire de catécholamines et métanéphrines montre une augmentation significative de la dopamine et une légère augmentation mais non significative de la noradrénaline et de la normétanéphrine chez les patients par rapport aux volontaires sains (tableau 18, figure 29).

D'autre part, l'analyse des données dans les deux sous-groupes de patients (syndrome métabolique constitué ou non) ne montre aucune différence significative concernant les taux plasmatiques de catécholamines et de leurs métabolites (tableau 20). En revanche, le dosage urinaire montre une augmentation significative de la noradrénaline, de la dopamine et de la normétanéphrine chez les patients présentant un syndrome métabolique constitué par rapport aux volontaires sains (tableau 20, figure 32) alors que les patients qui présentent un syndrome métabolique non constitué ne montrent pas des différences significatives en comparaison avec les volontaires sains (tableau 20, figure 32).

Nous avons observé une corrélation significative entre la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM et le dosage urinaire de la noradrénaline, de la normétanéphrine et de

la dopamine (tableau 19, figure 31). Par contre, nous n'avons pas trouvé des corrélations entre l'ANSM et les taux plasmatiques de catécholamines (tableau 19, figure 30).

L'équipe de Grassi [2009] a montré une augmentation significative de la noradrénaline plasmatique chez les malades présentant un syndrome métabolique en comparaison avec les sujets normaux alors que la différence n'était pas significative chez les malades hypertendus et les sujets obèses par rapport aux sujets normaux. Cependant, les résultats des dosages plasmatiques de noradrénaline sont contradictoires [Larsson 1984, Young 1992, Grassi 1995 et 2004,]. En effet, le dosage plasmatique de la noradrénaline est une mesure indirecte et peu sensible de l'activité sympathique car une grande partie de la noradrénaline sécrétée est détruite ou re-capturée dans les terminaisons nerveuses sympathiques et seulement, une petite fraction peut être détectée dans le plasma [Esler et coll. 2003]. D'autre part, le dosage plasmatique de la noradrénaline est peu reproductible par rapport à la mesure directe de l'activité sympathique par ANSM [Grassi 1997 et 2009].

Nos résultats sur les catécholamines urinaires sont en accord avec les résultats de Z. Lee [2001] qui a observé qu'un nombre croissant des composantes du syndrome métabolique est associé à une augmentation progressive de la noradrénaline et une diminution progressive de l'adrénaline dans les urines de 24 heures.

9. Perspectives

Cette étude pilote a permis de mettre en évidence une hyperactivité sympathique dès les phases précoces du syndrome métabolique. En plus, cette hyperactivité sympathique était détectable même en l'absence d'hypertension artérielle. Ces résultats légitiment l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre l'hyperactivité sympathique et le syndrome métabolique et ouvrent la voie vers une étude de ségrégation familiale visant à objectiver une dysrégulation de la balance sympatho-vagale en faveur du système sympathique qui pourrait être une cause possible de tout ou partie du syndrome métabolique. Nous cherchons à nous rapprocher de situations où nous pourrions décrire les conséquences cardiovasculaires et métaboliques d'une hyperactivité sympathique primitive. L'hyperactivité sympathique ne serait pas simplement dans ce cas associée à certains désordres cardiovasculaires et/ou métaboliques, mais pourrait devenir une cause de certains entre eux.

Cette étude de ségrégation familiale pourra servir aussi à valider des méthodes de mesure sensibles, fiables et non invasives de l'activité sympathique (marqueurs biologiques ou d'autres)

Une approche globale de la responsabilité d'un dysfonctionnement sympathique dans la genèse de désordres cardiovasculaires et/ou métaboliques n'a pas encore été testée. Les bêta-bloquants sont connus pour aggraver le diabète [Aksnes 2006, Nilsson 2006]. En revanche, de façon tout à fait intéressante, les médicaments ayant une action sympatho-inhibitrice centrale, comme la clonidine ou la rilménidine, sont neutres ou même légèrement bénéfiques sur le diabète et le syndrome métabolique [Bousquet P. 2001].

Ceci semble indiquer qu'une inhibition globale du système sympathique pourrait avoir des conséquences radicalement différentes sur le syndrome métabolique, comparativement à des médicaments qui ne bloquent qu'une classe d'effecteurs périphériques de ce système sympathique, en l'occurrence les récepteurs bêta-adrénergiques. Cette observation renforce nos hypothèses selon lesquelles i) il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre l'hyperactivité sympathique et le syndrome métabolique, ii) des médicaments nouveaux bien tolérés, en tout cas mieux que les substances de première et deuxième générations, pourraient être intéressants dans le traitement de patients ayant des risques cardiovasculaires associés au syndrome métabolique. Les conséquences métaboliques et fonctionnelles d'une dysfonction sympathique pourraient être variables selon les caractéristiques génotypiques des individus et leur environnement. Nous pouvons, donc, proposer un essai clinique pour évaluer l'efficacité de médicaments sympatho-inhibiteurs d'action centrale chez des patients présentant un syndrome métabolique afin d'en réduire les conséquences cardiovasculaires et métaboliques ou mieux encore d'en prévenir d'aggravation.

Il serait intéressant de revoir les patients qui ont participé à cette étude dans 5 ans pour voir si ceux qui avaient une forme incomplète du syndrome métabolique (SM non constitué) l'a complétée.

Nous pouvons également envisager une étude épidémiologique de large échelle de type confrontation génotype/phénotype, ayant pour but la mesure de l'incidence de l'hyperactivité sympathique dans la population générale et son association aux différentes composantes du syndrome métabolique. Il faudra néanmoins pour cela qu'un marqueur de l'activité sympathique facile d'accès et de dosage soit préalablement validé.

10. Bibliographie

- Aksnes, T.A., Kjeldsen, S.E., and Mancia, G., The effect of antihypertensive agents on new-onset diabetes mellitus: time to amend the guidelines? *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006; 6(3):139-47.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002 Nov 12;106(20):2533-6.
- Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):414-8.
- Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recording. *Hypertension* 1989;14:177-83.
- Andréjack M, Asmar R, Chanudet X et al. Variabilité à court terme de la pression artérielle : mesure, variations, interprétations, recommandations. Publications du Comité Français de Lutte contre l'HTA, Société française d'HTA, Groupe évaluation et mesure. Editions Imotep Médecine Science, Maloigne, décembre 1997, chapitre 6, 105-28.
- Backgrounder 1 : the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. available from :
www.idf.org/webdata/IDF_metasyndrome_definition.pdf.
- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novac M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwège E. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The french D.E.S.I.R. Study. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 526-532.
- Baron AD, Laakso M, Brechtel G, Hoit b, Watt C, Edelman SV. Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:1525-33.
- Battaille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetière P, Ferrières J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Meatb*. 2006; 32(5 Pt 1): 475-9.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. : Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417-23.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. : Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.

- Bescke SD, Alvarez GE, Ballard TP, Davy KP. Reduced cardiovascular baroreflex gain in visceral obesity : implications for the metabolic syndrome. *AM J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(2):630-5.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. : Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
- Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol.* 1984;119:526-40.
- Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in man: a dose-response study. *Metabolism.* 1990;39:452-9.
- Borch-Johnsen K, Neil A, Balkau B, Larsen S. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
- Bousquet, P., II receptors, cardiovascular function, and metabolism. *Am J Hypertens*, 2001. **14**(11 Pt 2):317S-321S.
- Bray GA. Autonomic and endocrine factors in the regulation of energy balance. *Fed proc.* 1986;45:1404-10.
- Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome : Nested case-control study. *Circulation* 2002;106:2659-65.
- Burt VL, Whelton P, Rocella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Study. *Hypertension.* 1995;25:305-13.
- Carré F. La sédentarité. *Cardinale.* Octobre 2005; 2-9.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Traitement of Overweight, and Obesity in Adults-the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6(suppl 2):51S-209S.
- Coca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J Hypertens Suppl.* 1994 Jul;12(5):S13-21. Review

- Cushman WC, for ALLHAT Research Group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT): design and initial characteristics (abstract). *Hypertension*. 1995;25:4.
- Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5:95-110.
- Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Ducimetière P, Amouyel P. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care*. 2005; 28: 409-15.
- Day JL, Metbalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *Br Med J*. 1982;284:1145-8.
- Dell'Oro R, Paleari F, Gamba PL, Quatri Trevano F, Scaranna C, Ilardo V, *et al*. Early neuroadrenergic alterations in subjects with a family history of diabetes [abstract]. *J Hypertens* 2005;23:S275.
- De Saint Pol Th. L'obésité en France : les écarts entre catégories sociales s'accroissent. INSEE PREMIERE 2007 Février;1123
- Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, Franchitto N, Galinier M, Senard JM, Pathak A. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens*. 2009 Sep;27(9):1849-54.
- Durieux P., Neuxirca F. Epidémiologie du syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Resp* 1990;7:441- 449.
- EGIR : The European Group for the Study of Insulin Resistance. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002 ; 28 : 364-76.
- Eikelis N, Lambert G, Weisner G, Kaye D, Schlaich M, Morris M, Hastings G, Socratous F, and Esler M. Extra-adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. *Am J Physiol Endocrin Metab* 2004 ;286: E744-E752.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* . 2003;9:237-52.
- Escalon H., Bossard C., Beck F. dir. *Baromètre santé nutrition 2008*. Saint-Denis, coll. Baromètres santé, 2009: 424 p.

- Eschwège E, Charles MA, Dasdevant A. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. ObEpi-Roche 2009.
- Esler MD, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1989;11(suppl 1):75-89.
- Esler M, Ferrier C, Lambert G, Eisenhofer G, Cox H, Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension*. 1991;17(suppl III):III-29–III-35.
- Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Kaye D. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans : translation from physiopathology into clinical practice. *Acta Physiol Scand* 2003;177:275-84.
- Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006;48:787-96.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, *et al*. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 350-7.
- Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism*. 2008;57(10):1422-7.
- Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, Rostrup M. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study. *Hypertension*. 2008;52(2):336-41.
- Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Eide IK, Rostrup M. Does sympathoadrenal activity predict changes in body fat? An 18-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1596-1601.
- Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:647–655.
- Ford ES, Giles W, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the USA. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11) : 2745-9.
- Fossum E, Hoiieggen A, Moan A, Rostrup M, Kjeldsen SE. Insulin sensitivity is related to physical fitness and exercise blood pressure to structural vascular properties in young men. *Hypertension*. 1999;33:781-6.

- Franchitto N, Despas F, Labrunée M, Roncalli J, Boveda S, Galinier M, Senard JM, Pathak A. Tonic chemoreflex activation contributes to increased sympathetic nerve activity in heart failure-related anemia. *Hypertension* 2010 Apr;55(4):1012-7.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 h BP variability. *J. Hypertens* 1993;11:1133-7.
- Fu Q, Witkowski S, Okazaki K, Levine BD. Effects of gender and hypovolemia on sympathetic neural responses to orthostatic stress. *Am. J. Physiol Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2005;289:109-16.
- Gehi AK, Lampert R, Veledar E, Lee F, Goldberg J, Jones L, Murrah N, Ashraf A, Vaccarino V. A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. *J Cardiovascular Electrophysiology* 2009;20:421-428.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am Heart J.* 1991;121:171–177.
- Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension.* 1983;5:86–99.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, and Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-563.
- Grassi G, Giannattasio C, Failla M, Pesenti A, Marinoni E, Frascini N, *et al.* Sympathetic modulation of radial artery compliance in congestive heart failure. *Hypertension* 1995;26:348-54.
- Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci* 1997;92(3):285-9.
- Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16:1979–1987.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31:68 -72.
- Grassi G, Dell’Oro R, Bertinieri G, Turri C, Stella ML, Mancia G. Sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in systodiastolic and isolated systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens.* 1999;17(suppl 3):s45–s46. Abstract.

- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J. Hypertens.* 1999;17(6): 719-34.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000 Oct;36(4):538-42.
- Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quatri-Trevano F, Battista Bolla G, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J.Hypertension.* Dec 2004 ;22(12):2363-2369.
- Grassi G, Dell'Oro R, Quarti Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleri F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48:1359–1365.
- Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, and Mancia G. Obstructive sleep apnea-dependent adrenergic activation in obesity. *Hypertension.* 2005;46:321-325.
- Grassi G, Seravalle G, Quatri-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G, Mancia G. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension.* 2007 Mar;49(3):535-41.
- Grassi G, Quatri-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R, Dubini A, Mancia G. Differential sympathetic activation in muscle and skin neural districts in the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2009 oct 58(10):1446-51.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Arenare F, Facchetti R, Mancia G. Reproducibility patterns of plasma norepinephrine and muscle sympathetic nerve traffic in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(7):469-75.
- Greenwood JP, Stoker JB, Mary DA. Single-unit sympathetic discharge : quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation.* 1999 Sep 21;100(12):1305-10.
- Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2595-2600. Review.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C et al. Definition of metabolic syndrome : Report of the National Heart, Lung, and Blood Institut/American Heart Association Conference on Sceintifique Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004;109:433-438
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, et al. : Snoring and sleep apnoea in men: Association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:533-540.

- Gujic M, Laude D, Houssière A, Beloka S, Argacha JF, Adamopoulos D, Xhaët O, Elghozi JL, van de Borne P. Differential effects of metaboreceptor and chemoreceptor activation on sympathetic and cardiac baroreflex control following exercise in hypoxia in human. *J Physiol*. 2007 Nov 15;585(Pt 1):165-74.
- Haffner S, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension*. 1992; 20:38-45.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992 ; 41 : 715-22.
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002 Sep;324(3):127-37. Review.
- Hallin RG, Wu G. Protocol for microneurography with concentric needle electrodes. *Brain Res Protoc*. 1998 Jan;2(2):120-32.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof K, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;252:611–616.
- Hart MN, Heistad DD, Brody MJ. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels. *Hypertension*. 1980;2:419-428.
- Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, and Marc AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*. 1997;30:619-623.
- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, et al. : Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255-62.
- Hogarth AJ, Mackintosh AF, Mary DA. Gender-related differences in the sympathetic vasoconstrictor drive of normal subjects. *Clinical Science* 2007;112, 353-61.
- Houssiere A, Najem B, Cuylyts N, Cuypers S, Naiije R & van de Borne P (2006a). Hyperoxia enhances metaboreflex sensitivity during static exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291, H210–H215.

- Houssiere A, Najem B, Pathak A, Xhaet O, Naeije R & van deBorne P (2006b). Chemoreflex and metaboreflex response to static hypoxic exercise in aging humans. *Med Sci Sports Exerc* 38, 305–312.
- Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3097-101. Epub 2003 Dec 15.
- Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary D. Sympathetic neural activation in non diabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44:847–852.
- Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Bannister J, Mackintosh AF, Mary DA. Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):172-9.
- Jones PP, Snitker S, Skinner JS, Ravussin E. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: effect of body fat distribution. *Am. J. Physiol*. 1996;270:363-6.
- Jones PP, Davy KP, Alexander S, et al. Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity. *Am J Physiol*. 1997;272:E976–E980.
- Jones PP, Davy KP, Seals DR. Relations of total and abdominal adiposity to muscle sympathetic nerve activity in healthy older males. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:1053–1057.
- Julius S, Li Y, Brant D. Neurogenic pressor episodes fail to cause hypertension, but do induce cardiac hypertrophy. *Hypertension* 1989;13:422-429.
- Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991;9:983-6.
- Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Andersson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation and insulin resistance in hypertension. *Blood Pressure*. 1992;1:9-19.
- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J*. 1998;19(suppl F):F14–F18.
- Julius S. Tachycardia in hypertension: a saga of progress despite prejudice, confusion, and inertia. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;52(1):26-30.
- Karason K, Molgaard H, Wikstrand J. and Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol*. 1999;83(8):1272-1247.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern med* 1989; 149 :1514-1520.

- Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 2006;29:404-409.
- Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variability: The Ohasama Study. *Hypertension* 2000;36(5):901-6.
- Kim SK, Kim JH, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SH, *et al.* Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004;79:593-599.
- Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 ;54:254–260.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:345–352.
- Koskinen T, Kähönen M, Julat A, Mattsson N, Laitinen T, Keltikangas-Järvinen L, Viikari J, Välimäki I, Rönnemaa T, Raitakari OT. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. *Diabetic Medecine.* 2009; 26:354-61.
- Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka 1 Kylin E. Studien ueber das hypertonie-Hyperglyka “mie-Hyperurika” miesyndrom. “mie-Hyperurika” miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin. Medizin* 1923 ; 44 : 105-27.
- Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol.* 1999;276(4 Pt 2):H1245-52.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomiletho J, Salonen JT. Metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 : 2709-2716.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation.* 1997 Jan 7;95(1):69-75.
- Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978;298:1295-1301.

- Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med.* 1986;236:1081-1090.
- Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 1992 ;19:161-166.
- Lantelme P, Custaud MA, Vincent M, Milon H. Implications Cliniques de la variabilité tensionnelle. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2002 Sep;95(9):787-92.
- La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity : measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(2):191-207.
- Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ.* 1984; 288:1401–1404.
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V: Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
- Lee ZSK, Critchley AJH, Tomlinson B, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism* 2001;50:135–43.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002; 360:1903-1913.
- Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:2116-22.
- Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK, Yki-Jarvinen H, Christin L, Secomb TW, Bogardus C. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest.* 1987;80:415-424.
- Malliani A. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain. *News Physiol Sci* 1999 Jun;14:111-117.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio G, Servalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and the progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34:724-8.
- Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertension.* 2003, 21, S17-23.

- Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zweiten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertension*. 2007 May;25(5):909-920.
- Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens*. 1996;14(suppl 5):S159–S165.
- Mark D, Lauer MS. Exercise capacity : the prognostic variable that doesn't get enough respect. *Circulation*. 2003; 108:1534-1536.
- Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Obesity in women from developing countries. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Mar;54(3):247-52.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Do reduced insulin sensitivity and dyslipidemia exist in borderline hypertensive patients? *Am J Hypertens*. 1996;9:566–569.
- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997;10:77-83.
- Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474–80.
- Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 1998;275:1600-1604.
- McGowan CL, Swiston JS, Notarius CF, Mak S, Morris BL, Picton PE, Granton JT, Floras JS. Discordance between microneurographic and heart-rate indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2009;95:754-8.
- Min KB, Min JY, Paek D, Cho SI. The impact of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *PACE*. 2008;31:584-91.
- Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, et al. : Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998;37:1009-13.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia : a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985 ; 75 : 807-17.

- Molfino A, Fiorentini A, Tubani L, Martuscelli M, Rossi Fanelli F, Laviano A. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;63(10):1263-5.
- Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R, Laitinen T, Hartikainen J. Short-term blood pressure variability in renovascular hypertension and in severe and mild essential hypertension. *Clin. Sci.* 2003;105:609-14.
- Narkiewicz K, de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, and Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772-6.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. : Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-2335.
- Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, Phillips BG, Kato M, Cwalina E, Somers VK. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension*. 2002;39:168-172.
- NCEP : Third Report of The National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. . 2002;106:3143-3421.
- Ng AV, Callister R, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993;21:498-503.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. : Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- Nilsson, P.M., Cifkova, R., Kjeldsen, S.E., and Mancia, G., Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *Blood Press*, 2006; **15**(4):253-254.
- Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest*. 1997;99:1873–1879.
- Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, et al. : Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:840-45.

- Notarius CF, Butler GC, Ando SI, Pollard MJ, Senn BL, Floras JS. Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clinical Science* 1999;96:557-65.
- O'Brien JR. Some effects of adrenaline and anti-adrenaline compounds on platelets in vitro and in vivo. *Nature*. 1963;200:763-764.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
- Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Mar-Apr;51(5):434-51. Review
- Pagani M, Lucini D, Rimoldi O, Furlan R, Piazza S, Porta A, Malliani A. Low and high frequency components of blood pressure variability. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Aug 15;783:10-23. Review.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24 h BP mean and variability to severity of target organ damage. *J Hypertens*. 1987;5:93-8.
- Parati G. Blood pressure variability, target organ damage and antihypertensive treatment. *J Hypertension*, 2003, 21, 1827-1830.
- Parati G. Blood pressure variability and cardiovascular control mechanisms in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Nov;105(5):545-7.
- Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*. 1992 Nov;12(11):1336-1345.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. : Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- Perciaccante A, Fiorentini A, Paris A, Serra P, Tubani L. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006;6:19.
- Pikkujämsä SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens*. 1998;11(5):523-31.

- Pozzi M, Grassi G, Redaelli E, Dell'oro R, Ratti L, Foglia G, Di Lelio A, Mancina G. Patterns of regional sympathetic nerve traffic in preascitic and ascitic cirrhosis. *Hepatology*. Dec. 2001; 34(6):1113-8.
- Pyörälä M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyörälä K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:538-544.
- Ramaekers D, Ector H, Aubert A.E, Rubens A, and Van de Werf F. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers : is the female autonomic nervous system cardioprotective?. *Europ. Heart J*. 1998;19:1334-1341.
- Rantala AO, Kauma H, Lilja M, *et al*. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999; 245: 163-174.
- Raoux F. Syndrome métabolique : définition et épidémiologie. *MT Cardio* 2006;2(2):174-82.
- Ray CA. Effect of gender on vestibular sympathoexcitation. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2000;279:1330-3.
- Reaven GM, Banting lecture 1988. rôle of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 : 1595-1607.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
- Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. *Circulation*. 2003;108:1546-1551.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3d, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75(suppl 1):I26–I33.
- Scherrer U, Randin D, Tappy L, *et al*. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89:2634–2640.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996;275:1507–1513.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden death. *Circulation*. 1992;85(suppl 1):77–91.

- Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrario M, Mancia G. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002;39:710-4.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Ciucci A, Gattobigio R, Zarupi I, Reboldi G, Porcellati C. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol.* 1990;131:1017-1027.
- Sharma AM. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13[Suppl A]:S10–S17
- SHEP Cooperative Research Group : Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension : final results of the systolic hypertension in the elderly program. *JAMA.* 1991;265:3255–3264.
- Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, et al. : Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997;241:11-18.
- Siché JP, Tremel F, Comparat V, de Gaudemaris R, Mallion JM. Examination of variability in arterial blood pressure at rest using spectral analysis in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995;13(1):147-53.
- Singh JP, Larson MJ, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309-12.
- Skrapari I, Tentolouris N, Perrea D, Bakoyiannis C, Papazafiropoulou A, Kastilambros N. Baroreflex sensitivity in obesity : relationship with cardiac autonomic nervous system activity. *Obesity* 2007;15:1685-93.
- Sleight P. The sympathetic nervous system in hypertension: differing effects of drug treatment. *Eur Heart J.* 1998;19(suppl F):F39–F44.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, and Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96:1897-1904.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993 Feb;16(2):434-444.

- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, and Conger BM. Heart rate variability : a measure of cardiac autonomic tone. *Am. Heart J.* 1994;127:1376-1381.
- Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, Chavest PM, Gottdiener JS, Heckbert SR, Kronmal RA. The relationship of heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome : The Cardiovascular Study. *Diabetic Medecine* 2007;24:855-863.
- Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, *et al.* Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-2681.
- Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5998–6005.
- Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. *Hypertension* 2005;45:1159-64.
- Tank J, Heusser K, Diedrich A, Hering D, Luft FC, Busjahn A, Narkiewicz K, Jordan J. Influence of gender on the interaction between sympathetic nerve traffic and central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4974-8.
- Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043-1065.
- Tong W, Lai H, Yang C, Ren S, Dai S, Lai S. Age, gender and metabolic syndrome-related coronary heart disease in U.S. Adults. *Int J Cardiol.* 2005;104(3):288-291.
- Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. *Forms of Obesity. Presse Med* 1947 ; 30 : 339-40.
- Vague J. Clinical aspects of obesity. *Vie Med* 1950 : 9-15.
- Vague J. Importance of the measurement of fat distribution in pathology. *Bull Mem Soc Med Hop* 1950 ; 66 : 1572-4.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956 ; 4 : 20-8.
- Vallbo AB, Hagbarth KE. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol.* 1968;21:270-89.

- Verdecchia P, Schillaci G, Borgiono C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:48-54.
- Virdis A, Ghiadoni L, Lucarini A, Di Legge V, Taddei S, Salvetti A. Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment. *Am J Hypertens*. 1996;9:361-369.
- Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. : Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1333-1338.
- World Health Organisation. Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.
- Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes* 1992; 16:959-67.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. : Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291:2013-2016.
- Ziegler MG, Mills PJ, Loreda JS, et al. : Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001;120:887-93.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.