



HAL
open science

Déterminants cliniques de l'hyperactivité sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque

Angelica Vaccaro

► **To cite this version:**

Angelica Vaccaro. Déterminants cliniques de l'hyperactivité sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque. Pharmacologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2015. Français. NNT : 2015TOU30087 . tel-01326885

HAL Id: tel-01326885

<https://theses.hal.science/tel-01326885>

Submitted on 6 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Angelica VACCARO

le mardi 29 septembre 2015

Titre :

DETERMINANTS CLINIQUES DE L'HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE AU COURS DE
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

INSERM/UPS UMR 1048 - I2MC, Équipe 8

Directeur/trice(s) de Thèse :

Pr. Atul PATHAK

Dr. Fabien DESPAS

Jury :

Pr. Atul PATHAK (Directeur de Thèse)

Pr. Pascal BOUSQUET (Rapporteur)

Pr. Pierre BOUTOUYRIE (Examineur)

Pr. Philippe MARQUE (Examineur)

Dr. Fabien DESPAS (Membre invité)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jean-Michel SENARD.

Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe même quand je ne connaissais que quelques mots de français et encore moins à l'égard de la grande complexité du système nerveux autonome. Pour votre rigueur scientifique et votre gentillesse, pour m'avoir donné l'opportunité et aidée à grandir comme chercheur et dans la connaissance du système nerveux autonome.

A Monsieur le Professeur Atul PATHAK.

Merci d'être le « responsable » de notre venue à Toulouse. Sans toi, Atul, tout cela n'aurait pas été possible. Pour m'avoir initiée aux mystères du système nerveux autonome, m'avoir soutenue dans ce projet, m'avoir appris que les problèmes n'existent pas. Merci pour les bons moments partagés ensemble.

A Monsieur le Docteur Fabien DESPAS

Merci Fabien pour ton sourire infatigable, ta patience et tes qualités humaines et scientifiques. Merci pour m'avoir soutenue depuis le tout début, pour avoir passé des heures pour m'expliquer et apprendre les secrets de la microneurographie. Merci de tout mon cœur pour m'avoir aidée, motivée et avoir permis de garder toujours la bonne humeur.

Aux chercheurs de l'Équipe 8 de l'Unité Inserm 1048.

A tous les membres de l'équipe 8, merci de votre accueil, vos qualités scientifiques et votre sympathie. Un merci particulier à Madame Marine Lebrin pour m'avoir aidée dans de longues heures pendant la réalisation des microneurographies, pour avoir contribué à la mise en place de chaque étude présentée ici.

A Monsieur le Professeur Michel GALINIER

Merci de m'avoir accueillie dans votre service et m'avoir supportée dans le monde de la recherche clinique et de la cardiologie. Merci de votre disponibilité, gentillesse et de tout le savoir que vous m'avez transmis avec toujours beaucoup d'enthousiasme pour notre travail de médecins.

A Madame le Docteur Claire THALAMAS

Merci de m'avoir offert la possibilité de travailler au sein du CIC et d'apprendre en première ligne la recherche clinique. Merci Claire pour tout le savoir et savoir-faire que vous m'avez transmis, pour votre soutien, vos qualités et votre amitié.

A mes collègues du CIC Ranguel : Madame Sandrine Bonnet, Madame Dominique Bassanetti, Madame Marianne Lassignardie.

Merci de votre soutien, de votre engagement dans le travail de notre petite équipe mais surtout merci pour votre générosité, bonne humeur, partage et amitié.

A toute l'équipe du CIC Purpan.

Merci à chacun d'entre vous, qui a su m'apprendre plein de choses différentes, merci pour votre professionnalité votre sympathie et tous les bons moments partagés.

A toute l'Équipe du MEDES : Monsieur le Docteur Laurent BRAAK, Monsieur le Docteur Arnaud BECK, Madame le Docteur Anne PAVY-LE TRAON, Madame le Docteur Marie Claude COSTES-SALON, Madame le Docteur Marie Pierre BAREILLE, Madame Véronique RAYJAL, Madame Pascale VASSEUR, Madame Anne DELAFOURCADE, Madame le Docteur Martha WARD, Monsieur Dominique BAILLET.

Merci de votre accueil chaleureux, de nous avoir fait sentir comme chez nous, de la qualité de votre travail.

Un grazie del tutto speciale alla mia Mamma, al mio Papà, a Beatrice e Nausicaa, che conoscono tutte le piccole e grandi fatiche di questi anni, le delusioni, le gioie e le soddisfazioni. Grazie per avermi dato la possibilità di seguire il mio cammino, di avermi supportato nella caduta e di aver gioito con me dei successi.

Un grazie speciale ai miei nonni che da lontano sono sempre molto vicini nel mio cuore e mi permettono di riconsiderare le cose in modo sempre diverso. Vi porto sempre con me.

Un grazie anche a Chiara, Ornella, Dino e Luigia per il loro sostegno ed aiuto nelle piccole e grandi difficoltà.

Merci encore à tous nos amis de l'AmicA&L.

Mon expérience toulousaine a été magnifique aussi du fait qu'elle m'a donné la chance de vous rencontrer.

Grazie anche ai miei amici 'de toda la vida': chi ho incrociato, perso, ritrovato, chi c'è sempre stato e sempre ci sarà.

Luca.

Al di sopra di tutto.

Per essere la mia casa, il mio mare, il mio viaggio e molto altro ancora.

TABLE DE MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
I. RESUME DES TRAVAUX	10
II. INTRODUCTION	14
1. PREAMBULE.....	14
2. SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE (SNS). ANATOMIE, PHYSIOLOGIE, ET INTERACTION AVEC LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.....	15
2A. Système nerveux autonome : anatomie et physiologie.....	15
2A.1 Définition et organisation générale.....	15
2A.2 Système des efférences.....	16
2A.2.a Système des efférences parasympathiques.....	17
2A.2.b Système des efférences sympathiques.....	17
2A.3 Système des afférences.....	18
2A.4 Régulation nerveuse centrale.....	19
2A.5 Neurotransmetteurs du système nerveux autonome.....	20
2A.6 Les récepteurs adrénergiques.....	20
2B. Interaction physiologique entre système nerveux sympathique et système cardiovasculaire.....	23
2B.1 Innervation cardiaque.....	23
2B.2 Contrôle du système cardiovasculaire par le SNS.....	24
2C. Les modulateurs du système nerveux sympathique.....	25
2C.1 Le baroréflexe carotidien et aortique.....	25
2C.2 Le réflexe cardio-pulmonaire.....	27
2C.3 Ergoréflex et mechanoreflex musculaires.....	28
2C.4 Chémoréflexe.....	29
2C.5 Le réflexe d'étirement pulmonaire.....	34
3. ROLE DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE DANS LA PHYSIOPATOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	35
3A. L'insuffisance cardiaque.....	35
3B. L'insuffisance cardiaque chronique.....	38
3B.1 Physiopathologie et rôle du système nerveux sympathique.....	38
3B.1.a Effets de l'activation du SNS.....	39
3B.1.b Preuves en faveur de l'activation du SNS.....	40
3B.1.c Mécanismes déterminant l'hyperactivation sympathique.....	41

3C. Comorbidités au cours de l'insuffisance cardiaque chronique	46
3C.1 <i>Rôle des comorbidités</i>	46
3C.2 <i>Syndrome cardio-rénal</i>	47
3C.3 <i>Syndrome de l'anémie cardio-rénale (CRAS)</i>	51
3C.3.a <i>Définition</i>	51
3C.3.b <i>Physiopathologie du CRAS et rôle du SNS</i>	52
3D. Les cardiomyopathies de stress : le cas de la cardiomyopathie de Tako Tsubo (TTC)	55
3D.1 <i>Définition</i>	55
3D.2 <i>Epidémiologie</i>	56
3D.3 <i>Présentation clinique et pronostic</i>	57
3D.4 <i>Physiopathologie de la TTC et rôle du SNS</i>	58
3E. La sténose aortique	65
3E.1 <i>Définition</i>	65
3E.2 <i>Physiopathologie de la sténose aortique</i>	67
3E.3 <i>Rôle du SNS dans la sténose aortique</i>	71
3E.4 <i>Options thérapeutiques</i>	73
4. TECHNIQUES EXPLORATOIRES DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE ET DES ARCS REFLEXES	77
4A. Techniques exploratoires du SNS	77
4A.1 <i>Mesure des catécholamines plasmatiques et urinaires</i>	77
4A.2 <i>Analyse spectrale de la variabilité sinusale</i>	79
4A.3 <i>« Spillover » de la noradrénaline</i>	80
4A.4 <i>Scintigraphie myocardique à la Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine</i>	82
4A.5 <i>La microneurographie</i>	84
4A.5.a <i>La technique</i>	84
4A.5.b <i>Analyse du signal</i>	86
4A.5.c <i>Pertinence de la mesure</i>	88
4A.5.d <i>Facteurs capable de modifier l'activité MSNA</i>	89
4A.5.e <i>Limites de la microneurographie</i>	93
4A.6 <i>Mesure de l'activité de la fibre nerveuse simple</i>	94
4B. Techniques exploratoires des arcs reflexes	95
4B.1 <i>Technique exploratoire du baroréflexe artériel</i>	95
4B.2 <i>Technique exploratoire du chemoreflexe périphérique</i>	96

III. PUBLICATIONS	97
RATIONNEL DES PUBLICATIONS.....	97
PUBLICATION 1.....	98
Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure.	
PUBLICATION 2.....	112
Cardiorenal anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity.	
PUBLICATION 3.....	123
Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy.	
PUBLICATION 4.....	136
Transcatheter aortic valve implantation reduces sympathetic activity and normalizes arterial spontaneous baroreflex in patients with aortic stenosis.	
IV. CONCLUSION	149
V. PERSPECTIVES	153
VI. BIBLIOGRAPHIE	158

LISTE DES ABREVIATIONS

BAT : thérapie d'activation du baroréflexe

CRAS : syndrome de l'anémie cardio-rénale

CRS : syndrome cardio-rénal

FE : fraction d'éjection

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IRC : insuffisance rénale chronique

IR : insuffisance rénale

MSNA : muscle sympathetic nervous activity

NYHA : New York Heart Association

SA : sténose aortique

SNA : système nerveux autonome

SNS : système nerveux sympathique

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TTC : cardiomyopathie de Tako Tsubo

I. RESUME DES TRAVAUX

Les anomalies du système nerveux sympathique (SNS) contribuent au développement de certaines pathologies cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque (IC) et les cardiomyopathies de stress. Ces anomalies impliquent une activation persistante, défavorable du SNS dans l'IC et une activation sympathique épisodique dans les cardiomyopathies de stress. Le rôle du SNS au cours des cardiopathies valvulaires reste quand à lui encore mal connu.

Notre travail de thèse avait pour objectif d'analyser par microneurographie l'activité du SNS et sa modulation par les arcs réflexes physiologiques, au cours de l'IC avec ou sans comorbidités (notamment l'anémie, l'insuffisance rénale) ainsi qu'au cours des cardiomyopathies de stress et de la sténose aortique.

L'hyperactivité du SNS participe à l'initiation et à la progression de l'IC et constitue un marqueur pronostique mais aussi une cible thérapeutique. Les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'activation du SNS au cours de l'IC restent encore incertains. Une hypothèse engloberait une diminution des réflexes inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique et une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique. Avec notre premier travail nous rapportons que l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique diminue directement la fonction du baroréflexe artériel chez les patients IC et que cette interaction contribue à l'hyperactivité sympathique (Publication 1).

Notre équipe avait déjà démontré qu'au cours de l'IC, l'insuffisance rénale (IR) et l'anémie contribuent à l'augmentation de l'activité du SNS. Bien que la dysfonction rénale et l'anémie aient été largement étudiées séparément dans l'IC, des données épidémiologiques suggèrent également que l'IR peut coexister avec l'anémie chez les patients atteints d'IC dans ce qu'on désigne par le «syndrome d'anémie cardio-rénale». Nous avons démontré que ce syndrome au cours de l'IC est associé à une hyperactivité sympathique médiée à la fois par une activation tonique du chémoréflexe périphérique et une atténuation du baroréflexe artériel (Publication 2).

Le syndrome du Tako Tsubo est une cardiomyopathie de stress caractérisée par une insuffisance ventriculaire gauche aiguë réversible. La physiopathologie exacte reste inconnue, mais l'hyperactivation sympathique semble jouer un rôle fondamental. Nous avons démontré par microneurographie la présence d'une hyperactivation du SNS dans la phase subaiguë de la maladie associée à une altération du baroréflexe périphérique (Publication 3).

La sténose aortique (SA) est, dans les pays développés, la plus fréquente de toutes les maladies cardiaques valvulaires. Le remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI) est une option thérapeutique émergente chez les patients avec une SA sévère symptomatique à haut risque chirurgical. La SA est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue. Nous avons souhaité apprécier si au

cours de la SA il existait une hyperactivité du SNS qui pouvait contribuer à expliquer le pronostic réservé des patients et être la cible du TAVI. Nous avons montré que les patients atteints de SA ont une activité du SNS augmentée et qui est associée à une diminution du gain du baroréflexe périphérique. Le TAVI normalise ces paramètres (Publication 4).

Au total, ce travail de thèse a permis d'identifier de nouveaux mécanismes contribuant à l'hyperactivité du tonus sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque, de la sténose aortique et de la cardiomyopathie du Tako Tsubo. L'hyperactivité du SNS jouant un rôle critique dans l'insuffisance cardiaque, la connaissance des mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent pourrait permettre l'identification et/ou la validation de nouvelles stratégies pour son traitement.

MOTS-CLES :

Insuffisance cardiaque

Système nerveux sympathique

Baroréflexe

Cardiomyopathie de Tako Tsubo

Chémoréflexe

Sténose aortique.

ABSTRACT

Sympathetic nervous system (SNS) abnormalities contribute to the development of some cardiovascular diseases such as heart failure (HF) and stress cardiomyopathies. These abnormalities involve persistent, adverse activation of SNS in HF and episodic sympathetic activation in stress cardiomyopathies. Less is still known about the role of SNS in valvular heart diseases.

Our PhD work had as a purpose to analyse, by microneurography, the activity of SNS and its modulation by physiological reflex arcs, during HF, with and without comorbidities (including anemia and kidney failure), in stress cardiomyopathies and during aortic stenosis.

SNS hyperactivity participates in the initiation and progression of HF being also a prognostic marker and a therapeutic target. The fundamental mechanisms underlying the activation of SNS in HF remain uncertain. One hypothesis would include a decrease in inhibitory reflexes activity, such as peripheral arterial baroreflex and an increase in excitatory reflexes activity, such as peripheral arterial chemoreflex. With our first work we report that the increased activity of peripheral chemoreflex directly decreases the arterial baroreflex function in HF patients and that this interaction contributes to sympathetic hyperactivity (Publication 1).

Our team had already shown that during HF, renal dysfunction and anemia contribute to the increased activity of SNS. Although renal dysfunction and anemia have been widely studied separately in HF, epidemiological data also suggest that renal impairment can coexist with anemia in HF patients in the so called «cardio-renal anemia syndrome». We demonstrated that this syndrome during HF is associated with elevated sympathetic activity mediated by both tonic peripheral chemoreflex activation and arterial baroreflex impairment (Publication 2).

The Tako Tsubo (TTC) is a stress cardiomyopathy characterized by acute reversible left ventricular failure. The exact pathophysiology remains unknown but sympathetic hyperactivation seems to play a fundamental role. We reported by microneurography the presence of SNS hyperactivation in the subacute phase of the disease associated with impairment in arterial baroreflex (Publication 3).

In developed countries, aortic stenosis (AS) is the most prevalent of all valvular heart diseases. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an emerging therapeutic option in symptomatic patients with severe AS at high surgical risk. AS is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. We wanted to assess whether in AS sympathetic hyperactivity existed that could help to explain the poor prognosis of these patients and be the target of TAVI. We have shown that AS patients have an increased SNS activity that is associated with reduced peripheral baroreflex gain. The TAVI normalizes these parameters (Publication 4).

On the whole this PhD work identified new mechanisms that contribute to SNS hyperactivity in heart failure, aortic stenosis and Tako Tsubo cardiomyopathy.

Since SNS hyperactivity plays a critical role in heart failure, knowledge of the pathophysiological mechanisms that underlie it could allow identification and/or validation of new strategies for its treatment.

KEY WORDS:

Heart failure

Sympathetic nervous system

Baroreflex

Tako Tsubo cardiomyopathy

Chemoreflex

Aortic stenosis.

II. INTRODUCTION

1. PREAMBULE

L'activation du système nerveux orthosympathique est constamment retrouvée dans l'insuffisance cardiaque. Elle participe aux mécanismes impliqués dans la progression de la maladie et dans le pronostic (62), (178). L'hyperactivité sympathique semble résulter principalement de l'abolition des arcs réflexes sympatho-inhibiteurs, comme l'arc baroréflexe artériel, et l'hyperactivité des arcs réflexes excitateurs comme l'arc chémoréflexe périphérique. Ces différents réflexes peuvent avoir une sensibilité modifiée lors du développement de l'insuffisance cardiaque et peuvent interagir entre eux.

Le thème central de notre travail de recherche a été la compréhension du rôle exercé par le système nerveux orthosympathique et ses arcs réflexes physiologiques au cours de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche, aussi quand elle est accompagnée par des comorbidités comme l'anémie et l'insuffisance rénale. Nous avons voulu également explorer le rôle du système nerveux sympathique dans des formes de cardiopathies atypiques mais qui constituent des modèles pour mieux comprendre le rôle du SNS. Ainsi la cardiomyopathie de Tako Tsubo, qui est une forme d'insuffisance cardiaque aiguë réversible avec dysfonction ventriculaire gauche transitoire, imputable à une hyperactivité adrénérgique massive, et la cardiopathie consécutive à un rétrécissement aortique, qui s'associe à une surcharge barométrique plus que volumétrique; cette, pathologie valvulaire très fréquente est accompagnée par une dysfonction ventriculaire diastolique et parfois systolique, selon le degré d'avancement de la pathologie.

2. SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE: ANATOMIE, PHYSIOLOGIE ET INTERACTION AVEC LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

2A. Système nerveux autonome : anatomie et physiologie

2A.1 Définition et organisation générale

La distribution du système nerveux autonome (SNA) se fait à destination de la plupart des organes et des glandes de l'organisme dont il commande les fonctions automatiques et involontaires, d'où le nom de système nerveux végétatif. Lorsque son action est interrompue, les organes poursuivent leurs fonctions mais de manière désorganisée. Le SNA est composé d'une partie orthosympathique, ou sympathique, et d'une partie dite parasymphathique qui se différencient sur le plan anatomique et fonctionnel (225).

Le SNA est organisé avec des voies neuronales afférentes, efférentes et des interconnexions organisées en voies ascendantes et voies descendantes et en arcs réflexes. L'organisation de base repose sur deux neurones contrôlés par une régulation centrale (323).

La partie centrale qui module le SNA est localisée à des niveaux différents : cortex prémoteur frontal, thalamus, hypothalamus, hippocampes, cervelet, tronc cérébral et moelle épinière. Les impulsions nerveuses autonomes qui naissent aux niveaux du cortex prémoteur frontal descendent au moyen de différents faisceaux avec normalement une interruption synaptique au niveau du thalamus, hypothalamus et de la formation réticulaire, pour terminer au niveau des noyaux des nerfs crâniens, au niveau de la corne latérale de la moelle thoracique et lombaire et au niveau de la substance grise de la moelle sacrée (252), (323).

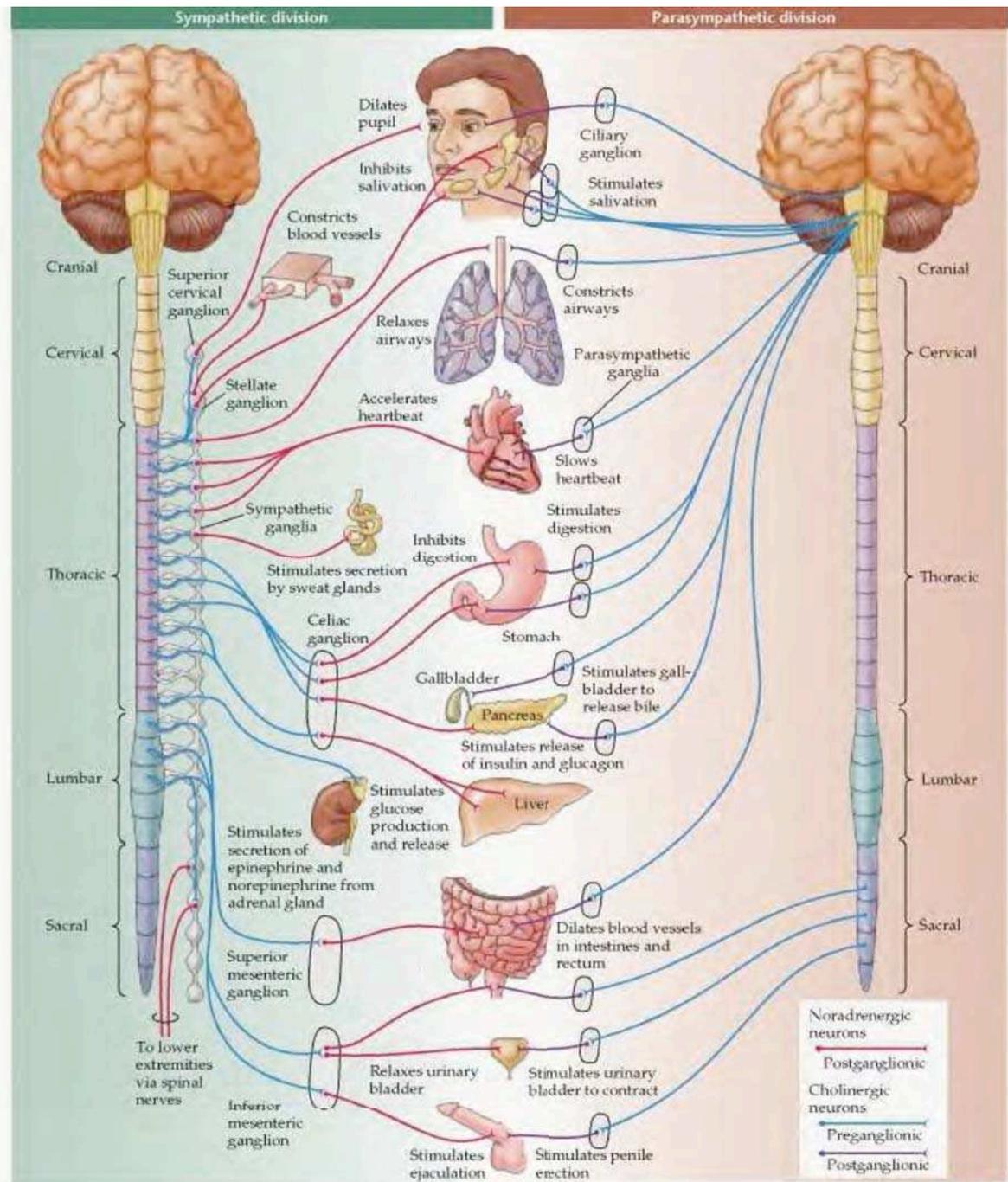


Figure 1. Organisation du système nerveux orthosympathique et du système nerveux parasympathique.

2A.2 Système des efférences

La partie périphérique efférente du SNA se compose de deux populations de neurones en série qui sont connectés par des synapses: les neurones pré-ganglionnaires et les neurones post-ganglionnaires.

2A.2.a Système des efférences parasympathiques

Les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires parasympathiques se trouvent dans le tronc cérébral et dans les segments de la moelle épinière sacrée S1 - S3. Dans le tronc cérébral, ils sont regroupés dans des noyaux distincts et envoient leurs projections par différents nerfs crâniens.

Dans le cordon sacré, les neurones pré-ganglionnaires sont regroupés au niveau de la zone intermédiaire et dans la partie latérale de la corne ventrale, et se projettent par les racines ventrales sacrées et les nerfs splanchniques pour alimenter les organes pelviens. Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques projettent leurs axones directement aux organes qu'ils innervent et les neurones post-ganglionnaires sont situés dans des ganglions (souvent reliés entre eux dans un plexus) juste à proximité ou même au sein de la paroi de l'organe cible (225).

2A.2.a Système des efférences sympathiques

Les corps cellulaires des neurones sympathiques pré-ganglionnaires se situent dans la moelle épinière et ils s'étendent depuis le segment thoracique T1 jusqu'à la partie rostrale du segment lombaire L3. Ils sont regroupés sur la marge de la matière grise intermédiaire, formant les colonnes intermédiolatérales. Les axones pré-ganglionnaires se projettent ipsilatéralement par la racine antérieure, le nerf spinal, et de là dans la branche blanche, pour prendre synapse avec les neurones post-ganglionnaires qui sont organisés dans plusieurs ganglions adjacents et segmentaires appelé ganglions paravertébraux. Les ganglions paravertébraux sont reliés entre eux pour former une chaîne sur chaque côté de la colonne vertébrale, s'étendant à partir de la base du crâne au sacrum. Il y a habituellement une paire de ganglion par segment à l'exception des ganglions cervicaux supérieurs qui se trouve cranialement à la fin du tronc sympathique cervicale et le ganglion stellaire, situé à la fin de la chaîne sympathique thoracique. Les cellules ganglionnaires paravertébrales se projettent sur les territoires somatiques dans toutes les parties du corps, la plupart d'entre eux passant par les branches grises et leurs nerfs rachidiens respectifs, puis par des troncs nerveux périphériques, aux cellules effectrices. Les cellules de la médullosurrénale sont ontogénétiquement homologues pour les neurones post-ganglionnaires sympathiques. Lorsqu'ils sont activés par leurs axones pré-ganglionnaires, les cellules médullaires libèrent l'adrénaline et la noradrénaline directement dans la circulation sanguine (225).

L'extrémité céphalique reçoit les fibres postganglionnaires sympathiques, qui suivent les artères carotides interne et externe, innervant les vaisseaux, les muscles lisses, les glandes lacrymales, sudorales et salivaires, assurant la dilatation pupillaire et la contraction du muscle de Muller. Les membres supérieurs reçoivent les neurones postganglionnaires des segments dorsaux

supérieurs par l'intermédiaire du ganglion stellaire. Les plexus cardiaque et thoracique reçoivent leur innervation des segments dorsaux supérieurs, les plexus abdominaux des segments dorsaux inférieurs. Les fibres postganglionnaires des ganglions prévertébraux forment les plexus hypogastrique, splanchnique, mésentérique qui innervent les vaisseaux, les glandes et les muscles lisses des viscères abdominaux pelviens. Quant au plexus lombosacré, il n'innerve pas de viscères mais seulement les membres inférieurs. L'innervation sympathique est beaucoup plus développée pour les extrémités : mains et pieds. Elle prédomine dans certains nerfs, par exemple le médian par rapport au radial pour le membre supérieur (323).

Le SNA se ramifie en petites branches dont la systématisation est très différente de celle du système cérébrospinal, qu'il s'agisse de la jonction neuromusculaire ou des synapses axo-axonales. Les éléments caractéristiques sont des varicosités, regonflements, remplis de vésicules riches en neurotransmetteurs et de mitochondries. Les varicosités ne sont pas statiques mais sont susceptibles de se déplacer le long de l'axone grâce au flux axoplasmique. Elles forment ainsi une sorte de plexus variqueux proche des fibres lisses. Les terminaisons amyéliniques n'innervent pas individuellement chaque cellule musculaire lisse mais se distribuent à des faisceaux de fibres. L'influx électrique le long des axones entraîne une libération de neurotransmetteurs par les varicosités, ce qui provoque une modification du potentiel membranaire postjonctionnel, excitateur en cas de dépolarisation, inhibiteur en cas d'hyperpolarisation. Lorsque le potentiel excitateur atteint un certain seuil, il se propage directement ou par diffusion grâce aux zones de contact membranaire ou « gap junctions » créant une contraction mécanique. S'il est inhibiteur, il provoque directement une relaxation ou s'oppose à la décharge d'un potentiel d'action (323).

2A.3 Système des afférences

Les neurones sensoriels autonomes sont des cellules pseudo unipolaires localisées dans les ganglions de la racine dorsale des nerfs spinaux et dans les ganglions de certains nerfs crâniens (X et XI). Les extensions périphériques de ces neurones transmettent les impulsions des différents types de terminaisons nerveuses, libres ou spécialisées, situées au niveau des viscères et des vaisseaux sanguins. Les prolongements centraux des cellules pseudo-unipolaires pénètrent dans la moelle épinière et, à ce niveau, certains d'entre elles sont impliqués dans la formation d'arcs réflexes, par exemple formant des synapses avec les cellules placées au niveau des colonnes latérales de la substance grise de la moelle épinière. Les neurones de second ordre des voies afférentes transmettent les impulsions autonomes vers le système nerveux central, principalement grâce à des faisceaux situés dans la substance blanche de la moelle épinière (colonnes latérales, antérieures et postérieures aussi). Les fibres atteignent le thalamus et

l'hypothalamus et après arrêt synaptique à ce niveau, les neurones du cortex, au niveau de l'area pré motrice et orbital de lobes frontaux (neurones de troisième ordre) (252).

Parfois les afférences thoraco-lombaire et sacrées sont étiquetés sympathiques ou parasympathiques mais cette nomenclature est trompeuse. Il n'y a aucune raison d'associer ces neurones d'afférences viscérales avec un seul des systèmes autonomes. Les afférences viscérales des poumons, du système cardiovasculaire, des voies gastro-intestinales, des voies urinaires et des organes reproducteurs se projettent sur le noyau du tractus solitaire dans le tronc cérébral et sur la moelle épinière sacrée. La plupart de ces afférences réagissent à la distension et la contraction des organes. Leurs activités sont déclenchées par la pression intraluminaire (barorécepteurs artériels, afférences de la vessie) ou la modification de volumes (afférences de l'intestin, des oreillettes et des poumons). Certains sont chémo-sensibles (comme les chémorécepteurs artériels carotidiens, chémorécepteurs dans la muqueuse intestinale et osmosenseurs dans le foie). Les afférences viscérales pelviennes sont activées par des événements a priori perçus comme nuisibles par l'organisme (la douleur qui survient pendant une forte contraction ou distension des organes pelviens ou lors de leur inflammation). Les récepteurs sensoriels des afférences viscérales thoraco-lombaire sont eux situés dans la séreuse, le mésentère et dans les parois de certains organes. La plupart sont mécanosensibles et certaines ne sont actives que pendant l'inflammation des tissus et l'ischémie. Ces afférences sont impliqués dans les réflexes spinaux spécifiques d'organes (par exemple cardio-cardiaque, reno-rénale) et dans la douleur de tous les organes viscéraux (225).

Dans les membres, la stimulation de fibres post-ganglionnaires sympathiques a des effets vasomoteurs, pilomoteurs et sudomoteurs. Dans les reins, la stimulation des fibres sympathiques post-ganglionnaires entraîne la sécrétion de rénine, la vasoconstriction et la réabsorption de sodium. De même dans le cœur, la stimulation de fibres post-ganglionnaires sympathiques augmente fréquence et contractilité cardiaques (via les récepteurs β_1 -adrénergique) et provoque la constriction du muscle lisse vasculaire des coronaires (via les récepteurs α_1 -adrénergiques).

2A.4 Régulation nerveuse centrale

Le SNA subit la régulation de nombreuses formations centrales (substance réticulée, système limbique, cortex cérébral entre autres). L'hypothalamus est sans doute le plus haut niveau d'intégration et de modulation de la fonction autonome, sous le contrôle du cortex, en particulier des aires olfactives, de l'hippocampe, de l'amygdale, du cortex cingulaire. Une place particulière revient au cortex cingulaire dans les processus autonomes lors de ses activités cognitives. Dans ce cas, le cortex cingulaire dorsal est à l'origine de réponses autonomes notamment cardiovasculaires. La stimulation locale chez l'animal provoque des

modifications cardiaques et tensionnelles. Des études en imagerie fonctionnelle couplées à des enregistrements électrocardiographiques réalisées chez des sujets soumis à des exercices à la fois cognitifs et moteurs, soulignent le rôle du cortex cingulaire antérieur dans la modulation du SNA (65). L'hypothalamus est également concerné dans le maintien de l'homéostasie et dans l'ensemble des fonctions végétatives.

2A.5 Neurotransmetteurs du système nerveux autonome

L'acétylcholine est le neurotransmetteur de toutes les fibres préganglionnaires (sympathiques et parasympathiques) et des fibres postganglionnaires parasympathiques et accessoirement de quelques fibres sympathiques. L'acétylcholine exerce deux types d'effets : muscarinique et nicotinique, par l'intermédiaire de deux récepteurs différents. L'effet muscarinique exercé sur les fibres postganglionnaires parasympathiques (et sur quelques rares fibres sympathiques) se traduit par une excitation des fibres musculaires lisses. L'effet est bloqué par l'atropine, parasympatholytique. Les récepteurs se répartissent en plusieurs sous-groupes et ils sont couplés à l'adénylate cyclase. L'effet nicotinique s'exerce sur la synapse ganglionnaire et sur la jonction neuromusculaire. Les curares, actifs sur cette dernière, le sont peu sur le ganglion autonome. En revanche, la nicotine, d'action bloquante sur le ganglion à forte dose, a peu d'effets sur la jonction neuromusculaire (323)

La neurotransmission adrénergique concerne la synapse périphérique du second neurone sympathique de type noradrénergique. Elle concerne également les cellules chromaffines de la médullosurrénale qui libèrent de l'adrénaline. Le métabolisme des catécholamines se déroule principalement dans les varicosités et les terminaisons synaptiques. La synthèse se fait à partir de la tyrosine grâce à la tyrosine-hydroxylase. Le stockage est fait dans des vésicules de 500 Å de diamètre. La libération de noradrénaline dans l'espace synaptique est calcium-dépendante. Elle s'effectue par exocytose dès l'arrivée d'un potentiel d'action (323).

2A.6 Les récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques sont la cible principale des neurotransmetteurs endogènes noradrénaline et adrénaline, ils médient l'activation sympathique des organes périphériques provoquant une augmentation de l'activité cardiaque, une vasoconstriction, la sécrétion de rénine et une augmentation du taux de glucose plasmatique (225). Les récepteurs sont pré- ou postjonctionnels. Les adrénorécepteurs préjonctionnels ou présynaptiques sont localisés dans la membrane des vésicules stockant la noradrénaline. Leur stimulation ou leur blocage module la libération de celle-ci. Les adrénorécepteurs postjonctionnels

ou postsynaptiques sont localisés dans les organes effecteurs. Ils sont la cible des neurotransmetteurs et de divers agents pharmacodynamiques (323).

Les adrénorécepteurs sont répartis en sous-groupes. Neuf différents types de récepteurs adrénergiques ont été décrits: 3 récepteurs α (α 1A, α 1B, α 1D), 3 α 2-récepteurs (α 2A, α 2B, α 2C) et 3 récepteurs β (β 1, β 2, β 3).

Les α -adrénorécepteurs sont surtout présents dans les vaisseaux et à un degré moindre dans le cœur, le système nerveux central, les reins, l'urètre, la prostate et dans les thrombocytes circulantes. La stimulation de récepteurs post-synaptiques α 1 et α 2, au niveau des vaisseaux, entraîne une vasoconstriction, leur blocage une vasodilatation. L'agrégation des plaquettes est accrue par la stimulation des récepteurs α 2. Les récepteurs α 2A et α 2C sont localisés au niveau présynaptique et ont un rôle de contrôle sur la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Leur stimulation avec un agoniste inhibe la libération de noradrénaline de ses dépôts vésiculaires alors que leur blocage augmente la libération de noradrénaline. Les récepteurs α 2 présynaptiques sont essentiels car leur suppression entraîne à niveau cardiaque une hypertrophie et une insuffisance chronique due à une libération accrue de catécholamines. La stimulation des récepteurs vasculaires α 2B provoque une vasoconstriction transitoire, alors que l'activation des récepteurs α 2A dans certaines régions du système nerveux central, tels que le noyau du tractus solitaire, le noyau vagal et le centre vasomoteur, provoque une réaction hypotensive due à la réduction de l'activité nerveuse sympathique périphérique (359).

Le cœur humain exprime aussi des récepteurs α 1A, α 1B, même si à des niveaux de densité inférieure à ceux des récepteurs bêta. Il n'est pas établi si les récepteurs adrénergiques cardiaques α 1 jouent un rôle majeur dans des conditions physiologiques. La stimulation de récepteurs α 1 au niveau myocardique augmente la contractilité, au moins dans le cœur humain, beaucoup moins prononcée que celle observée par la stimulation de récepteurs β 1. D'ailleurs les récepteurs α 1A, α 1B sont retrouvées sur la plupart des artères de grand calibre et leurs activation par la noradrénaline et l'adrénaline contribue à la régulation de la circulation sanguine par une vasoconstriction (325).

Les β -adrénorécepteurs sont présents dans de nombreux vaisseaux, mais aussi dans le système nerveux central et dans divers organes : cœur, bronches, intestin et tissu adipeux. La stimulation des bêta-adrénorécepteurs postsynaptiques provoque des effets physiologiques variés au niveau de différents organes. Ils sont couplés à l'adénylate cyclase. Leurs structure moléculaire a été déterminée comme un modèle à sept hélices avec des régions particulières qui sont nécessaires pour la combinaison avec des agonistes et antagonistes (dans la partie extracellulaire) et avec des protéines de couplage dans la partie intracellulaire.

Les bêta-adrénorécepteurs présynaptiques sont essentiellement β 2. Leur stimulation par un agoniste augmente la libération de noradrénaline endogène, à l'inverse leur blocage avec un antagoniste approprié réduit le taux de libération de noradrénaline des sites de stockage pré-synaptiques. La stimulation de

récepteurs β_2 entraîne une relaxation bronchique et intestinale et une vasodilatation. Ces récepteurs sont largement présents dans le système nerveux mais leur rôle est mal établi (323). Le cœur humain contient récepteurs β_1 , β_2 et β_3 . Les β_1 et β_2 sont exprimés selon un rapport de 70 à 30 et leur stimulation augmente la contractilité cardiaque (effet inotrope positif), la fréquence (effet chronotrope positif) et le taux de relaxation (effet lusitrope) ainsi que la conduction d'impulsion à travers le nœud auriculo-ventriculaire (effet dromotrope positif) (359). Les récepteurs adrénergiques cardiaques β_3 pendant l'état physiologique normal sont inactifs mais leur stimulation semble produire un effet inotrope négatif, agissant comme une «soupape de sécurité» lors d'une stimulation adrénergique intense (295). Les récepteurs β_3 sont présents aussi dans le tissu adipeux brun, le muscle lisse intestinal et les vaisseaux sanguins et, quand ils sont stimulés ils augmentent la lipolyse et la génération de chaleur dans les tissus adipeux (225).

2B. Interaction physiologique entre système nerveux sympathique et système cardiovasculaire

2B.1 Innervation cardiaque

Le système neuronal cardiaque est constitué de voies neuronales afférentes, efférentes et d'interconnexion qui se comportent comme un système d'intégration des informations (18).

Le cœur est innervé par des fibres sympathiques qui proviennent de la région cervico-thoracique alors que l'innervation parasympathique se fait par des branches cardiaques des nerfs vagues. Les fibres sympathiques préganglionnaires cardiaques quittent la moelle épinière via les racines ventrales des quatre ou cinq premiers nerfs spinaux thoraciques pour arriver aux noyaux adjacents de la chaîne sympathique. Certaines fibres ont ici une interruption synaptique, d'autres remontent à l'intérieur du tronc sympathique pour former des synapses avec des ganglions cervicaux qui donnent lieu à des nerfs cardiaques. Les fibres postganglionnaires passent par le plexus cardiaque sans interruption synaptique pour se distribuer sur les parois du myocarde et sur les vaisseaux à travers le plexus coronaire (252).

Les fibres parasympathiques préganglionnaires sont représentées par les axones des neurones de noyau dorsal du nerf vague ; à partir du nerf vague cardiaque, ils font synapse dans les ganglions du plexus cardiaque ou dans les ganglions cardiaques intrinsèques, qui sont situées principalement dans le tissu auriculaire sous-épiqueur, le long du sillon coronaire et autour des racines des gros vaisseaux. De nombreuses fibres nerveuses sont présentes à l'intérieur ou à proximité du nœud sinusal, du faisceau nœud sino-auriculaire et du nœud auriculo-ventriculaire (252).

En résumé, les fibres nerveuses sympathiques cardiaques situées au niveau épiqueur, cheminent le long des principales artères coronaires et représentent la composante autonome prédominante dans les ventricules. L'innervation sympathique ventriculaire est caractérisée par un gradient depuis la base jusqu'à l'apex. Les fibres parasympathiques courent avec le nerf vague au niveau sous-endocardique et sont principalement présentes dans le myocarde auriculaire et moins abondamment dans le myocarde ventriculaire (408).

Les récepteurs cardiaques et les terminaisons nerveuses du cœur, situés à l'intérieur et autour des grands orifices veineux du cœur, au niveau du septum interauriculaire et de l'aorte ascendante, envoient des afférences par des prolongements de neurones pseudo-unipolaires afférents périphériques des ganglions de la racine postérieure. Certains de ces neurones afférents sont impliqués dans des arcs réflexes spinaux tandis que d'autres remontent au noyau dorsal du nerf vague, à la formation réticulée, à l'hypothalamus et au cortex.

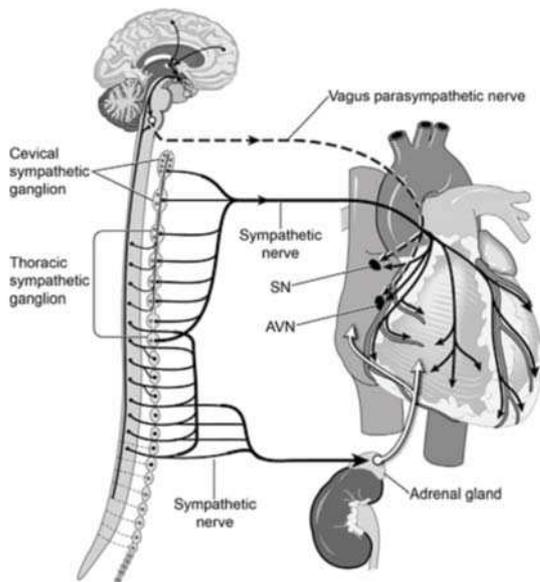


Figure 2. Innervation autonome du cœur (AVN nœud auriculo-ventriculaire; SN nœud sinusal) (183).

2B.2 Contrôle du système cardiovasculaire par le SNS

Les effets du SNS sur le système cardiovasculaire s'exercent par différentes voies:

- Les neurones libérant la noradrénaline qui rejoignent les nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire par le ganglion stellaire droit, entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et le raccourcissement de la conduction auriculo-ventriculaire
- Les neurones libérant la noradrénaline qui rejoignent le ventricule gauche par le ganglion stellaire gauche, entraînent une augmentation de la force contractile myocardique et une augmentation de la pression sanguine
- La libération d'adrénaline dans la circulation par le cortex surrénalien, affectant à la fois le myocarde et les vaisseaux périphériques
- L'effet direct sur les vaisseaux périphériques par la libération locale de la noradrénaline et de l'adrénaline.

Le débit sympathique au cœur et à la circulation périphérique est régulé par des réflexes cardiovasculaires (359).

Les changements dans le flux sympathique sont régis par les barorécepteurs et les chémorécepteurs artériels, par les mécanorécepteurs cardio-pulmonaires et par les récepteurs situés dans le muscle squelettique qui sont activés par la contraction musculaire. Les variations de l'activité efférente sympathique peuvent également se produire par des changements de l'activité des centres spécifiques dans le tronc et dans le cerveau. Pour répondre aux différents stress auxquelles le corps est soumis, l'activité sympathique se produit dans un modèle différencié, ainsi, en réponse à des stimuli réflexes ou centraux, l'activité sympathique efférente varie entre les différents organes et tissus.

2C. Les modulateurs du système nerveux sympathique

L'activité orthosympathique transmise au cœur et au réseau vasculaire périphérique est modulée par les réflexes cardiovasculaires. L'équilibre parasymphatique – sympathique est maintenu par des mécanismes réflexes complexes multiples qui interagissent entre eux selon les informations intégrées des voies afférentes et efférentes (310):

- le baroréflexe artériel : de l'arc aortique et des barorécepteurs carotidiens (inhibition SNS)
- le réflexe cardio-pulmonaire
- les réflexes musculaires squelettiques (ergoréflexe et mécanoréflexe musculaires)
- le chémoréflexe périphérique artériel : des chémorécepteurs périphériques (activation SNS)
- le chémoréflexe central
- le réflexe pulmonaire d'étirement.

2C.1 Le baroréflexe carotidien et aortique

Le but de l'homéostasie est d'assurer un débit tissulaire et donc un apport en substrats et en oxygène suffisant quel que soit l'état hémodynamique. Le principal acteur de ce contrôle homéostatique est le système nerveux autonome (sympathique et parasymphatique). Son action s'exerce préférentiellement par le biais du baroréflexe dont les deux composantes, artérielle et cardiaque, agissent pour tamponner les fluctuations de pression artérielle avec une cinétique extrêmement courte et assurer un débit de perfusion périphérique le plus stable possible. Le rôle principal du baroréflexe est donc l'ajustement rapide de la pression sanguine artérielle autour de la pression moyenne existant lors, par exemple, des changements de volume sanguin et de posture.

$$\text{Pression artérielle moyenne} = \text{Débit cardiaque} \times \text{Résistances périphériques totales}$$

Ceci est accompli par des variations de la fréquence cardiaque, du volume systolique, de la résistance vasculaire systémique totale, de la contractilité cardiaque et de la capacité veineuse en réponse à des modifications de l'activité des récepteurs à l'étirement situés au niveaux carotidien et aortique. Cela se fait sur une base instantanée et l'absence de ces réflexes entraîne une variabilité accrue des modifications de pression artérielle. La boucle de régulation de la pression artérielle est donc composée par :

- Les afférences comprennent des récepteurs sensibles à l'étirement (barorécepteurs) présents au niveau des sinus carotidiens et de l'arche

aortique et connectés au système nerveux central par des nerfs cheminant dans le nerf de Hering (branche du pneumogastrique).

- Les centres intégrateurs au niveau bulbaire et représentés par le Noyau du Tractus Solitaire. Des connections avec d'autres centres du tronc cérébral faisant intervenir différents types d'inter-neurones ont été mis en évidence aussi (388).
- Les efférences de deux types : sympathique et parasympathique. Elles ont également deux destinations distinctes : le cœur, c'est le baroréflexe cardiaque et les vaisseaux, c'est le baroréflexe artériel. Les fibres à destinée cardiaque sont de type mixte sympathique et parasympathique, alors que les fibres à destinée vasculaire sont exclusivement sympathiques.

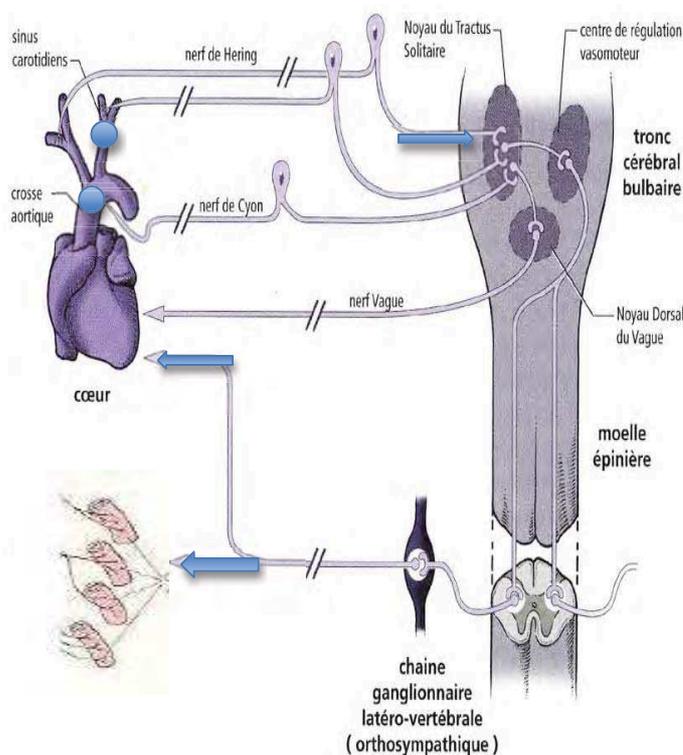


Figure 3. Schéma de l'organisation du baroréflexe périphérique.

Les barorécepteurs artériels situés au niveau de la crosse aortique et au niveau du sinus carotidien sont sensibles à l'étirement des fibres de la paroi vasculaire. La déformation mécanique des terminaisons sensorielles des barorécepteurs détermine leur activité nerveuse afférente, avec une augmentation quand la pression augmente et une diminution quand la pression diminue. Lorsque ces barorécepteurs sont mis en jeu, lors d'une augmentation de la pression artérielle par exemple, on enregistre une augmentation de la fréquence de décharge des

afférences inhibitrices sur les centres intégrateurs du tronc cérébral. Cette inhibition afférente produit en réponse une augmentation de l'activité du système nerveux parasympathique et une diminution de l'activité des efférences du système nerveux sympathique. Le résultat net conduit à une vasodilatation, par les efférences à destinée vasculaires (baroréflexe artériel) et à une bradycardie par les efférences destinées au cœur (baroréflexe cardiaque), l'ensemble concourant à une baisse de la pression artérielle (300). Une moindre stimulation des afférences inhibitrices se produit lors d'une diminution de la pression artérielle (301). Le baroréflexe exerce donc une régulation constante, instantanée et reflexe du rythme cardiaque et un contrôle inhibiteur permanent sur le trafic nerveux sympathique cardiaque et périphérique.

2C.2 Le réflexe cardio-pulmonaire

Les barorécepteurs cardio-pulmonaires sont localisés au niveau de la paroi des ventricules, à la jonction entre l'oreillette gauche et les veines pulmonaires et à la jonction entre l'oreillette droite et la veine cave supérieure. Ces structures sont sensibles à l'étirement et répondent aux modifications de retour veineux. Les récepteurs cardio-pulmonaires ont un rôle important dans le maintien d'une augmentation de l'activité sympathique en réponse à des réductions du volume sanguin central. Comme les barorécepteurs artérielles, les récepteurs cardiopulmonaires, par des afférences vagales, agissent en permanence en inhibant le centre vasomoteur. Lors d'un passage de la position couchée à la position orthostatique, il y a une redistribution du sang selon la gravité, de la région cardio-pulmonaire aux parties déclives avec une diminution du retour veineux. Il en résulte une diminution de l'activité des barorécepteurs cardio-pulmonaires et des mécanorécepteurs artériels, leur effet inhibiteur est amoindri, entraînant une activation orthosympathique et une vasoconstriction périphérique. L'effet net consiste en une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution du volume systolique, une contraction reflexe des muscles, des vaisseaux de résistance splanchnique et rénaux et en une augmentation de l'activité de la rénine et de la noradrénaline plasmatiques (329). Dans le cas d'un accroissement du retour veineux, les barorécepteurs sont activés et leurs effets inhibiteurs se renforcent entraînant une diminution de l'activité orthosympathique et une vasodilatation. La respiration influence directement la pression artérielle (via le retour veineux pulmonaire).

Pour désactiver ces barorécepteurs, il est possible d'appliquer une pression négative au niveau de l'hémicorps inférieur (409). A l'inverse afin d'activer les barorécepteurs cardio-pulmonaires, il est possible d'appliquer une pression positive sur l'hémicorps inférieur. Cependant cette dernière exploration a été décrite comme pouvant activer les mécanorécepteurs musculaires.

2C.3 Ergoréflexe et mecanoreflexe musculaires

L'exercice physique est bien connu pour augmenter la pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque et la ventilation. Ces effets sont causés en partie, par des réflexes découlant de la contraction des muscles squelettiques. Ce phénomène est imputable au système nerveux central qui recueille l'information concernant l'état métabolique et l'activité mécanique des muscles en entraînement. La partie afférente de cet arc réflexe est composée par des afférences musculaires du groupe III, finement myélinisées, et par des afférences musculaires non-myélinisées du groupe IV. Les afférences du groupe III transmettent principalement les informations concernant les stimula mécaniques qui se produisent dans les muscles pendant l'exercice, alors que les afférences du groupe IV transmettent principalement les informations concernant les stimula métaboliques (175), (145).

Une forte contraction statique des muscles squelettiques ou des contractions rythmiques puissantes rapides provoquent donc une augmentation marquée de la pression sanguine artérielle. Cette augmentation permet de s'opposer à la diminution du flux sanguin vers les muscles résultant de leur compression mécanique. Cette augmentation de la pression artérielle est due à des produits du métabolisme musculaire (acide lactique, H^+ , K^+ , ions phosphates, adénosine, prostaglandine et bradykinine) qui activent des terminaisons chémosensibles dans les muscles, les metaborecepteurs musculaires (175), (334). Dans des modèles animaux, en particulier le chat, les produits du métabolisme musculaire induisent une augmentation de l'activité des afférences du groupe III et IV (294). L'activation de ces fibres lors d'un exercice induit une augmentation du débit cardiaque et une vasoconstriction pour assurer une redistribution du flux sanguin vers les organes sollicités (294) (334). La réponse hypertensive, qui est causée par l'augmentation de débit sympathique à la circulation, est proportionnelle au degré de l'ischémie dans les muscles sous effort et à la masse des muscles activés. Le flux sympathique est augmenté à la fois dans les muscles en activité physique et aussi dans les muscles au repos. Les mécanorécepteurs, stimulés par la contraction des muscles, semblent contribuer modestement à l'activation sympathique périphérique. Les fibres afférentes concernés sont les petites myélinisées du groupe III avec un rôle principalement mécanosensible, et les amyéliniques du groupe IV avec un rôle principalement chémosensible (225).

En pratique clinique, l'exploration du metaboréflexe peut être effectuée en réalisant une ischémie de l'avant bras, par gonflage d'un brassard sphingomanométrique, au delà de la pression artérielle systolique ou moyenne, pendant une durée de 3 minutes après la fin d'un test de contraction isométrique (test handgrip) (161).

2C.4 Chémoréflexe

Les arcs chémoréflexes centraux et périphériques jouent un rôle clef dans le contrôle de la ventilation alvéolaire afin d'assurer un taux d'échange gazeux adapté aux besoins métaboliques en oxygène (O₂) et d'élimination du dioxyde de carbone (CO₂). Ces réflexes exercent également une influence importante sur les fonctions cardiaques et vasculaires afin de moduler la circulation sanguine et les échanges gazeux au niveau tissulaire. Une des principales conséquences de l'activation des arcs chémoréflexes est l'augmentation de la décharge sympathique. Cette réponse participe au maintien de l'homéostasie en oxygène de la pression artérielle (315). Les chémorécepteurs périphériques sont situés au niveau des corps carotidiens et aortiques et répondent principalement à l'hypoxémie. Les chémorécepteurs centraux sont situés sur la face ventrale du bulbe et répondent principalement à l'hypercapnie et à l'acidose.

Le glomus carotidien (encore appelé corps carotidien) forme une glande à sécrétion interne de couleur grise rougeâtre, d'un diamètre de 4 à 5 mm. Il se situe en arrière de la bifurcation carotidienne empiétant sur l'artère carotide interne. À ce niveau, le calibre artériel augmente, formant une dilatation fusiforme, le sinus carotidien, et la paroi du vaisseau est plus élastique, moins musculaire et surtout riche en terminaisons nerveuses provenant des nerfs IX, X et comportant des fibres sympathiques. Les corps carotidiens sont constitués de deux types cellulaires : les cellules chémoréceptrices dites glomiques (cellules de type I) et les cellules sustentaculaires dites de soutiens (cellules de type II). Les cellules chémoréceptrices dérivent de la crête neurale et ont dans leur cytoplasme une population hétérogène de vésicules synaptiques contenant divers neurotransmetteurs (121). Ces amas de vésicules se localisent en regard des terminaisons nerveuses sensorielles. Les cellules de soutien sont de nature gliale et ne comportent pas d'organites spécialisés. La proportion de cellules chémoréceptrices par rapport aux cellules de soutien est de 4 pour 1. Ces groupes de cellules forment des clusters qui se trouvent circonscrits par un réseau dense de capillaires sanguins. La proximité des capillaires permet la diffusion des gaz et métabolites sanguins jusqu'à ces cellules. On note la présence d'une innervation assurée par la branche carotidienne du nerf glossopharyngien (1/3) qui contient un contingent à la fois de fibres du système nerveux autonome (ortho- et parasympathique), de fibres sensibles (afférentes) et motrices (efférentes). Les fibres efférentes et sympathiques sont à destinée principalement vasculaire, en l'occurrence une branche de la carotide externe, et participent à la régulation du tonus vasculaire et de l'apport sanguin des corps carotidiens (1/2, 1/3). Ceux-ci sont perfusés à haut débit (2L/min/100g), ce qui leur permet d'utiliser l'oxygène dissous dans le sang et de ne pas dépendre de l'oxygène lié à l'hémoglobine. Les corps carotidiens constituent des récepteurs toniques avec une fréquence d'émission basse (moins de deux impulsions par seconde et par fibre, dans des conditions physiologiques normales).

Les cellules spécialisées (type I) des corps carotidiens sont stimulées par une réduction de la pression artérielle d'oxygène (PaO_2) inférieure à 60 mmHg, correspondant à la phase de déclin rapide de la courbe de saturation de l'hémoglobine et à la baisse de teneur en O_2 du sang. L'influx nerveux envoyé de corps carotidiens aux centres respiratoires du tronc cérébral augmente la fréquence respiratoire et la ventilation alvéolaire pour éviter le développement d'une hypoxémie importante. Ce réflexe homéostatique permet d'assurer que le taux d'échange de gaz dans les poumons corresponde continuellement à la demande métabolique en O_2 . Une autre conséquence importante de l'activation du chémoréflexe périphérique est l'augmentation du flux sympathique vers les efférences sympathiques du lit vasculaire. L'augmentation de l'activité du SNS induit une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Cette réponse participe au maintien de la pression artérielle vis à vis de l'effet vasodilatateur direct de l'hypoxémie, et contribue donc au maintien de la pression artérielle optimale pour avoir une adéquation entre débit sanguin et échange de gaz aux niveaux des tissus vitaux (317). Au contraire dans des conditions de repos, une hyperoxie, induit une inhibition des chémorécepteurs périphériques associée à une diminution de l'activité sympathique (321).

Le modèle le plus accepté de la chémoréception artérielle postule que les cellules de type I du glomus carotidien sont les récepteurs primaires, qui sont reliés par des synapses aux terminaisons nerveuses des neurones du ganglion pétreux. En réponse à des stimuli (ex. hypoxie), les cellules du glomus libèrent un (ou plusieurs) transmetteur(s) qui, se lient aux récepteurs spécifiques situés sur la membrane des terminaisons sensorielles des neurones du ganglion pétreux, augmentant la décharge sensorielle.

L'activité chémo-afférente résultante est transportée à travers le nerf du sinus carotidien au noyau de relais dans le système nerveux central: les noyaux du tractus solitaire. Parmi plusieurs molécules présentes dans les cellules du glomus, l'acétylcholine, l'adénosine et la dopamine sont considérées comme des candidats de l'activité excitatrice (164). Ce relargage est donc nécessaire pour exciter les fibres afférentes chémo-sensoriels et activer donc les réflexes cardiorespiratoires (121). De manière simpliste, cette activité sécrétoire peut être considérée comme la réponse de la cellule de type I à l'hypoxie. La plupart des investigations sur le corps carotidien visent actuellement à savoir comment la cellule de type I détecte l'hypoxie, et à déterminer les molécules impliquées dans ce processus. La plupart des groupes de recherche concordent au moins sur le processus de base en réponse l'hypoxie, qui est appelé l'hypothèse de la membrane (fig. 4) (270). En bref, l'hypoxie conduit à l'inhibition des spécifiques canaux K^+ dans les cellules de type I, les obligeant à se dépolariser. Cette dépolarisation provoque l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage dépendants et l'entrée résultante du calcium dans la cellule déclenche la libération de transmetteurs (40), (203).

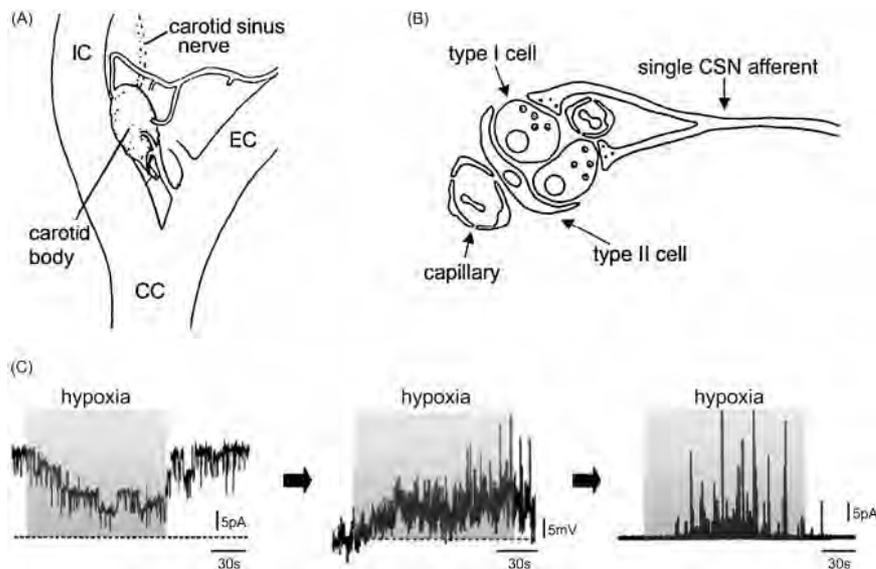


Figure 4(A). Dessin du glomus carotidien, située à la bifurcation de l'artère carotide commune (CC) entre sa branche intérieure (IC) et externe (EC).

Figure 4(B). Dessin de l'organisation cellulaire de base dans le corps carotidien. Les fibres afférentes sont en contact synaptique avec les cellules de type I. Amas de cellules de type I sont encapsulés par des cellules de type II, et l'organe reçoit une riche perfusion de sang artériel.

Figure 4(C). L'hypothèse de membrane pour la chémo-transduction hypoxique: l'activité des canaux K^+ enregistré dans une cellule isolée de type I montre que l'hypoxie cause une réduction de l'activité du canal (gauche). Cela conduit à la dépolarisation membranaire (milieu) suffisante pour activer les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants et donc déclencher la libération de neurotransmetteurs, déterminé par ampérométrie (à droite). Exposition à l'hypoxie (pO_2 ca. 15-25 mm Hg).

Il y a néanmoins des vues divergentes concernant en particulier l'étape la plus fondamentale : le processus par lequel l'hypoxie entraîne une inhibition de l'activité des canaux K^+ , en d'autres termes sur la modalité de détection de l'oxygène par la cellule de type I. La question centrale demeure comment l'hypoxie peut conduire à une telle inhibition rapide de la fonction du canal K^+ ?

En 2004 dans un model de rat de cellule de type I, l'inhibition par l'hypoxie de canaux K^+ a été proposé comme pouvant être médiée par l'hème-oxygenase2, un enzyme que génère du monoxyde de carbone (CO), biliverdine et Fe^{2+} par le catabolisme de l'hème. Il a été proposé que dans des conditions normoxiques, l'hème-oxygenase2 contrôlait l'activité du canal K^+ de forme tonique grâce à la production du monoxyde de carbone déjà reconnue comme un activateur de canaux K^+ (fig. 5A), et que l'activité du canal diminuait dans des conditions hypoxiques en raison de la disponibilité limitée d'oxygène, cofacteur indispensable pour la production de CO (fig. 5B) (391), (179).

Une autre hypothèse propose que l'inhibition des canaux K^+ puisse être favorisée par l'accumulation de l'hème (par manque de sa dégradation par l'hème-oxygenase2) en conditions d'hypoxie (350).

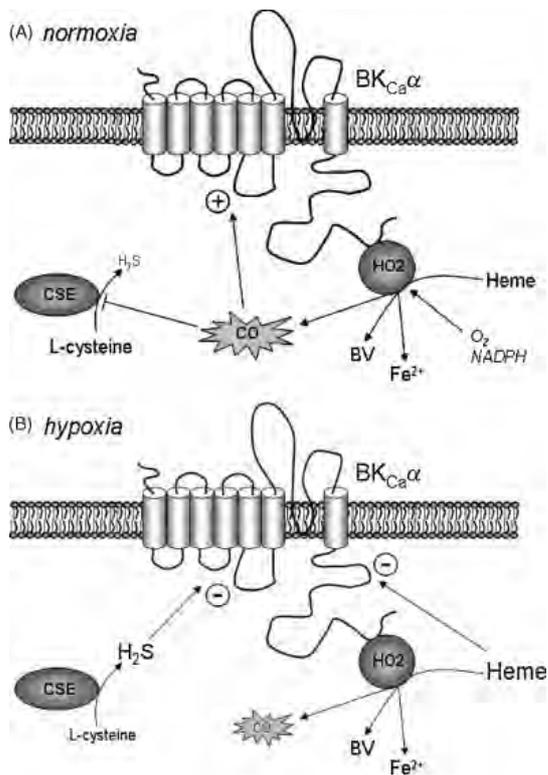


Figure 5. Résumé schématique de la régulation O₂ dépendante des canaux K⁺ (BKCa). Dans des conditions normoxiques 5(A), le catabolisme de l'hème O₂-dépendante contrôlé par l'hème oxygénase-2 (HO-2) génère du monoxyde de carbone (CO) de manière tonique pour maintenir l'activité du canal. Le CO a également été proposé pour inhiber la production du sulfure d'hydrogène (H₂S) médiée par la cystathionine gamma-lyase (CSE). Dans des conditions d'hypoxie 5(B), la production de CO est nettement réduite, en supprimant l'activité du canal K⁺. L'activité du canal K⁺ peut être ultérieurement réduite par l'action inhibitrice de l'hème (accumulé en raison du manque du catabolisme par l'hème oxygénase-2), et du sulfure d'hydrogène, dont la production est augmentée par le soulagement de l'inhibition de la sulfure d'hydrogène par le CO.

Il a été observé que la détection d'oxygène par le corps carotidiens est fortement influencée par un autre gaso-transmetteur, le sulfure d'hydrogène (H₂S) (272). Dans des modèles de rats et de souris, il y a des éléments indiquant que la production de l'H₂S est nécessaire pour la détection de l'oxygène par le corps carotidiens. En son absence (chez les souris privés de cystathionine gamma-lyase, une enzyme qui génère l'H₂S en périphérie), la sensibilité spécifique des corps carotidiens à l'hypoxie (mais pas à l'hypercapnie) est considérablement réduite, comme déterminée par l'enregistrement de l'activité nerveuse sensorielle afférente et de la ventilation.

Ces auteurs ont également proposé que, dans des conditions normoxiques, la production de CO médiée par l'hème-oxygénase2 supprime la production de l'H₂S, un effet qui est déprimé dans l'hypoxie en raison du besoin d'oxygène de la part de l'hème-oxygénase2 pour générer le CO (fig. 5A et B). D'autres éléments indiquent que l'H₂S inhibe l'activité des canaux K⁺, de manière inversée par le CO, et conduisant à une libération accrue de transmetteur excitateur et à une augmentation de la décharge nerveuse afférente (352).

Il y a également des éléments en faveur d'un rôle central de la protéine kinase

activée par l'AMP (AMPK) pour la détection de l'oxygène dans le corps carotidien. L'AMPK est activée par une augmentation du rapport AMP/ATP qui résulte du stress métabolique. Une fois activée, l'AMPK favorise la génération d'ATP et supprime les réactions consommatrices d'ATP, avec un rôle donc de «gardien» métabolique. Les activateurs de l'AMPK, comme l'hypoxie, inhibent les canaux K^+ dans les cellules de type I (fig. 6), provoquant l'entrée de Ca^{2+} par les canaux voltage-dépendants pour exciter les nerfs sensoriels afférents. Par ailleurs, l'AMPK a été montré de phosphoryler directement des canaux K^+ , ce qui suggère que le rôle de cette kinase dans la détection de l'oxygène puisse se poser au moins en partie par modulation directe de l'activité de canal ionique sensible à l' O_2 par phosphorylation (395).

Les chémorécepteurs périphériques sont également sensibles à la concentration en ions hydrogènes et en dioxyde de carbone. Les mécanismes de stimulation des chémorécepteurs périphériques par ces stimuli sont liés à une augmentation de la concentration intracellulaire des cellules glomiques en ion hydrogène, soit par diffusion directe des ions hydrogènes, soit par la conversion du CO_2 en acide carbonique (H_2CO_3) rapidement dissocié en ion hydrogène et en HCO_3^- . Les ions hydrogène sont échangés contre des ions sodium par une pompe Na^+/H^+ et les ions sodium échangés à leur tour par des ions calcium grâce à une pompe Na^+/Ca^{2+} , ce qui entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Cette augmentation de la concentration intracellulaire en calcium provoque, encore une fois, l'exocytose des vésicules des cellules glomiques, riches en neuromédiateurs. La dopamine ainsi libérée active de nouveau le réflexe décrit précédemment.

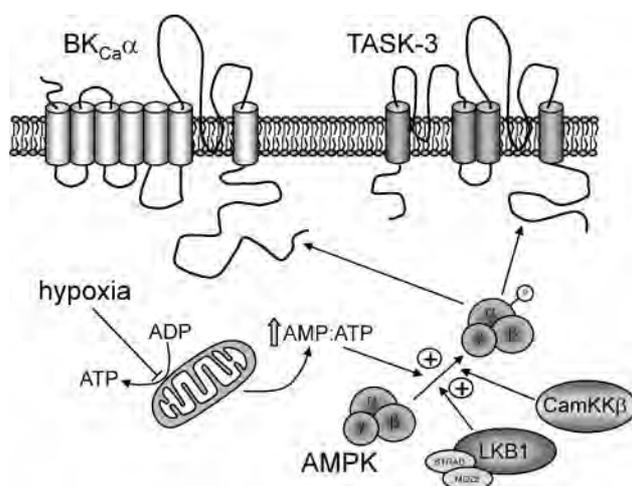


Figure 6. Illustration schématique du rôle proposé pour l'AMPK dans les cellules de type I pour la chemo-transduction hypoxique. Grâce à l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, l'hypoxie augmente le rapport de AMP/ATP dans les cellules de type I, ce qui permet l'activation de l'AMPK par la stabilisation de sa phosphorylation par des kinases (LKB1 et CamKKβ). L'AMPK activé régule puis les canaux K^+ (BK_{Ca}) potentiellement par phosphorylation directe. Cela conduit à leur inhibition, à la dépolarisation cellulaire et à la neurosécrétion Ca^{2+} dépendante.

2C.5 Le réflexe d'étirement pulmonaire

Depuis des récepteurs situés dans la sous-muqueuse bronchique et les muscles intercostaux, irradiant des fibres afférentes vers le noyau du tractus solitaire par la Xème paire de nerfs crâniens. Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement produit lors d'une inspiration. En cas d'hyperventilation ce réflexe inhibe l'activité orthosympathique (147). L'arrêt de la respiration lors d'une apnée volontaire en fin d'expiration supprime cet effet inhibiteur et dévoile la réponse orthosympathique réelle résultant de la stimulation des chémorécepteurs (338) (368). Les mouvements de la cage respiratoire induisent des effets complexes sur l'activité orthosympathique. Des observations ont montré que l'incidence des pics d'activité sympathique était plus importante durant la phase expiratoire que durant la phase inspiratoire (141). Eckberg et al. (87) ont montré par la suite que l'activité orthosympathique augmente en fin d'expiration et diminue en fin d'inspiration au cours de cycles respiratoires normaux chez le volontaire sain. Cependant, les mouvements de la cage thoracique induisent également des modifications des pressions intrathoraciques, ces modifications barométriques provoquant également des modifications du retour veineux, modifiant l'activité des barorécepteurs artériels et cardiopulmonaires.

3. ROLE DU SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE DANS LA PHYSIOPATOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

3A. L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque (IC) se définit comme une anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque conduisant à l'incapacité de la pompe cardiaque à assumer, dans des conditions normales, le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes (230). Sa prévalence est évaluée entre 1 et 2 % dans la population adulte de pays développés et augmente avec l'âge, jusqu'à près du 10% à partir de 70 ans. Depuis ces dernières décennies, la prévalence globale de l'IC augmente du fait du vieillissement de la population générale ainsi que des améliorations du traitement des épisodes coronariens, la plus fréquente des étiologies de l'IC, à la phase aiguë et en prévention secondaire. Des projections estiment un doublement de la population des patients insuffisants cardiaques d'ici à 2040. L'IC présente de nos jours, un pronostic sombre avec une médiane de survie de cinq ans et un taux de survie, à dix ans du diagnostic, inférieur à 15% (241), (292).

Des nombreuses conditions peuvent provoquer une insuffisance cardiaque : l'hypertension, les cardiomyopathies valvulaires, l'abus d'alcool, la chimiothérapie (par exemple la doxorubicine ou le trastuzumab), les cardiomyopathies congénitales, les arythmies, les maladies du péricarde, la myocardite, l'hypertension pulmonaire, la cardiomyopathie dilatée idiopathique etc. Bien que la cause prédominante de l'insuffisance cardiaque dans le monde occidental reste la maladie cardiaque ischémique, l'identification du problème cardiaque sous-jacente est cruciale pour des raisons thérapeutiques, car chaque pathologie demande un traitement spécifique (par exemple pour des valvulopathies la chirurgie etc.).

L'insuffisance cardiaque est généralement une maladie chronique au cours de laquelle des épisodes d'aggravation des symptômes peuvent nécessiter une hospitalisation (décompensation). L'insuffisance cardiaque peut se présenter sous une forme aiguë, avec l'apparition de symptômes et de signes graves dans un temps inférieur à 24 heures. Elle se présente cliniquement sous plusieurs formes:

- œdème pulmonaire aigu secondaire à une dysfonction cardiaque
- choc cardiogénique (généralement dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu) caractérisé par hypotension, oligurie, et vasoconstriction périphérique
- aggravation aiguë (décompensation) d'une IC chronique (241).

On distingue IC avec dysfonction systolique, où la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche est réduite (<40%) et IC avec fraction d'éjection conservée, en présence d'une maladie cardiaque structurelle importante (hypertrophie du

ventricule gauche, élargissement de l'oreillette gauche) ou on observe une dysfonction diastolique. Dans ce cas, des pressions de remplissage plus élevées sont nécessaires pour obtenir un volume en fin de diastole normale. Comme les termes d'insuffisance cardiaque systolique et diastolique ne sont pas mutuellement exclusives, par exemple chez les patients insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire systolique des anomalies diastoliques sont souvent associées, il est donc plus approprié de distinguer insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée et réduite (241). Au moins la moitié des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont une FE réduite. C'est le type d'IC le mieux compris en termes de physiopathologie et de traitement. La maladie coronarienne est la cause d'environ deux tiers de ce type d'IC, bien que l'hypertension et le diabète soient probablement des facteurs jouant un rôle important dans de nombreux cas (230). L'IC avec FE préservée semble avoir un profil épidémiologique et étiologique différent de l'IC avec FE réduite (193) ; les patients avec FE préservée sont plus âgés, le plus souvent des femmes obèses. Ces patients sont moins susceptibles d'avoir des atteintes coronariennes et le plus souvent ils présentent une hypertension artérielle et/ou une fibrillation auriculaire. Des auteurs ont retrouvé que les patients avec une FE conservée ont un meilleur pronostic que ceux présentant une FE diminuée (234).

La classification de la New York Heart Association (NYHA) a été traditionnellement utilisée pour classer la gravité de l'insuffisance cardiaque et indiquer le pronostic et, par conséquent, pour guider la gestion des patients. La sévérité de l'insuffisance cardiaque varie de patients essentiellement asymptomatiques (NYHA I), à des patients avec symptômes légers (NYHA II, légère limitation de l'activité physique), à modérés (NYHA III symptômes pendant la marche sur le plat), à une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV, patients essoufflés au repos). La classification de la NYHA est essentiellement un score fonctionnel / symptomatique, qui peut se modifier dans le temps ne tenant pas compte de la maladie cardiaque sous-jacente.

A ce jour le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque reste mauvais et ce même en considérant l'évolution d'une myriade d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques efficaces (342). L'espérance de vie chez les patients insuffisants cardiaques est réduite et la mort subite cardiaque est une cause majeure de décès, l'aggravation (aiguë) de l'IC se produit assez souvent, conduisant à de fréquentes hospitalisations, et la qualité de vie de ces patients est considérablement diminuée. Beaucoup d'études incluant des cas incidents de patients IC admis à l'hôpital, montrent que le taux de mortalité est relativement élevé dans les premières semaines après l'apparition de l'insuffisance cardiaque, alors qu'après cette période, la pente de la courbe de mortalité devient beaucoup plus graduelle. La mortalité à 30 jours est proche des 10 à 20%. Un récent rapport de l'étude Rotterdam, incluant des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque (étude d'incidence), rapporte un taux de survie à un, deux et cinq ans de 63%, 51% et 35% respectivement (31). La grande majorité des patients atteints d'IC meurent de causes cardiovasculaires. Les

estimations varient de 50 à 90%, en fonction de la population d'insuffisantes cardiaques étudiée. L'évaluation de la cause de décès chez les patients insuffisants cardiaques pose souvent des difficultés. Une distinction est faite entre la mort subite d'origine cardiaque ou inattendue, la mort par insuffisance cardiaque progressive et le décès dû à d'autres causes. Dans l'essai clinique ATLAS (haute ou faible dose de lisinopril chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque en classe fonctionnelle NYHA de II à IV) les décès de 1381 patients ont été classés comme suit: 589 (43%) mort subite, 443 (32%) insuffisance cardiaque progressive, et 349 (25%) en raison d'autres causes (280).

Le rôle du système nerveux sympathique aux cours de l'insuffisance cardiaque constitue le fil conducteur de ce travail de thèse. Nous avons voulu explorer les mécanismes possibles qui participent à l'hyperactivation sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque chronique. Les comorbidités associées à l'insuffisance cardiaque chronique ont un rôle important dans la progression clinique et le pronostic de cette maladie et nous avons voulu évaluer si le syndrome de l'anémie cardio-rénale s'associe à une augmentation de l'activité sympathique. Nous avons voulu aussi étudier une forme d'insuffisance aiguë réversible d'intérêt pour les cardiologues et les urgentistes, la cardiomyopathie de Tako Tsubo dont les mécanismes physiopathologiques sont seulement partiellement élucidés. Parmi les cardiomyopathies valvulaires celle associée à la sténose aortique est la plus fréquente dans les pays développés. Nous nous sommes intéressés au rôle du système nerveux sympathique au cours de cette pathologie et aux effets d'un traitement émergent, qui est le remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI).

3B. L'insuffisance cardiaque chronique

3B.1 Physiopathologie et rôle du SNS

L'insuffisance cardiaque chronique se caractérise par une interaction permanente entre la dysfonction myocardique sous-jacente et l'activation des nombreux mécanismes compensatoires, y compris l'activation du système neuro-hormonal, mécanismes qui sont activés afin de maintenir le débit cardiaque. Initialement, ces systèmes sont capables de compenser l'altération de la fonction cardiaque. Cependant, leur activation sur le long terme induit des effets délétères sur les structures cardiaques et sur leurs performances (100). Parmi les mécanismes neuro-hormonaux activés pour compenser le cœur défaillant, il y a une élévation de l'activité du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Les concentrations plasmatiques de noradrénaline, adrénaline, angiotensine II, vasopressine, peptide natriurétique auriculaire, endothéline-1, et diverses cytokines sont toutes significativement élevés au cours de l'IC (112), (100). L'augmentation du niveau circulant de ces substances est habituellement corrélée à la gravité de l'insuffisance cardiaque. Lors des premières phases de l'altération de la fonction myocardique l'activation neuro-humoral est bénéfique pour l'organisme. La pression artérielle est préservée par une vasoconstriction périphérique, par la rétention d'eau et une augmentation de la fréquence cardiaque, le tout visant à augmenter le débit cardiaque. Malheureusement, ce sont ces mêmes mécanismes compensatoires qui contribuent sur le long terme à la détérioration de l'IC. L'activation neuro-humorale joue donc un rôle central dans la soi-disant « cercle vicieux » de l'IC (412) (fig. 7).

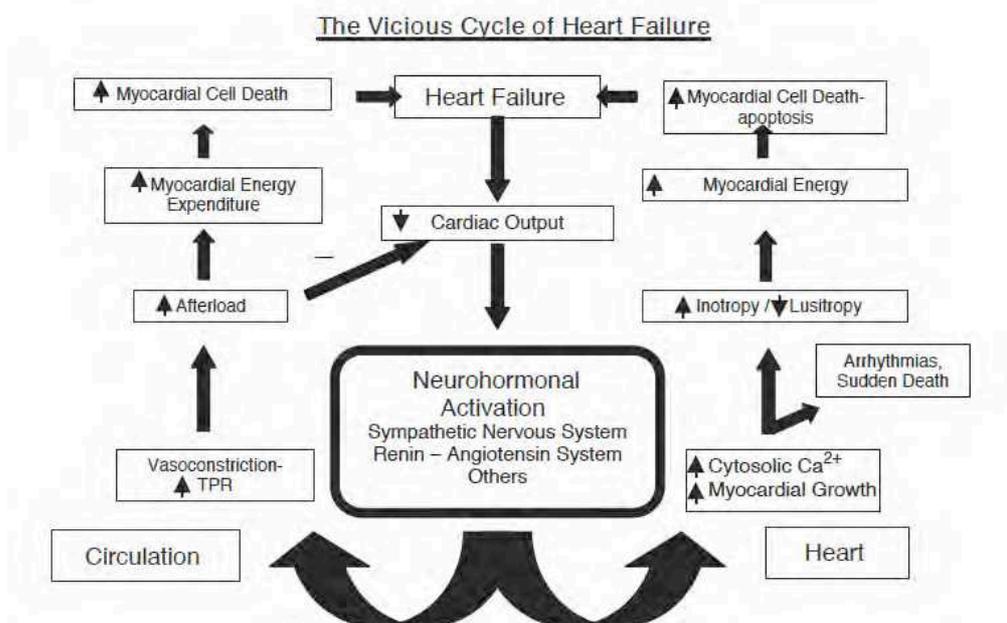


Figure 7. Les mécanismes physiopathologiques à la base de l'IC peuvent être considérés comme un cercle vicieux dans laquelle les mécanismes compensatoires contribuent finalement à la détérioration du système cardio-vasculaire (412).

Ainsi, au vu du rôle du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine dans la physiopathologie de l'IC, l'inhibition de leurs effets est un axe majeur de la thérapie actuelle de l'IC. Il est important de noter que l'activation du système nerveux sympathique se produit non seulement dans l'IC classique avec réduction de la fraction d'éjection systolique, mais aussi dans l'IC avec fraction d'éjection préservée (181).

3B.1.a Effets de l'activation du SNS

L'activité soutenue et excessive du système nerveux sympathique a des conséquences indésirables graves contribuant à la progression de l'insuffisance cardiaque (100). L'activation des mécanismes compensateurs au cours de l'IC induit donc sur le long terme des effets délétères sur les structures cardiaques et sur leur performance. Le processus évolutif conduit ainsi à une aggravation progressive de la maladie. L'importance de l'augmentation de l'activité du SNS au niveau du cœur et des reins dans l'IC se traduit par une augmentation de 62% du « spillover » total de la noradrénaline plasmatique chez les patients insuffisants cardiaque (144). L'hyperactivité du SNS est directement corrélée au degré de sévérité de l'IC et au pronostic de la maladie. Les patients présentant les activités sympathiques les plus élevées sont les patients à plus haut risque en termes de morbi-mortalité (62), (178), (39), (246).

Le niveau élevé de libération de noradrénaline cardiaque, au cours de l'IC, a des effets délétères au niveau de cet organe dans des modèles animaux et chez l'homme. Des niveaux excessifs chroniques de noradrénaline provoquent la « down regulation » de récepteurs β -adrénergiques cardiaques et entraînent des effets toxiques sur les terminaisons nerveuses sympathiques par la formation de radicaux libres dérivés de la noradrénaline (modèle de furet) (206); ces deux effets agissent en réduisant les propriétés inotropes et chronotropes de la noradrénaline. L'insuffisance cardiaque congestive est donc caractérisée par une diminution de la densité des récepteurs β cardiaques provoquant ainsi une sensibilité relativement accrue des récepteurs alpha 1 cardiaque (225). La libération excessive de noradrénaline induit également de la fibrose et une hypertrophie au niveau ventriculaire gauche (modèle de rat) (37). Chez l'homme, l'augmentation de l'activité sympathique au niveau cardiaque semble favoriser le développement des arythmies et de mort subite (178), (231). La noradrénaline agit également en provoquant une vasoconstriction coronaire (177). L'hyperactivation sympathique est le marqueur pronostique le plus puissant dans les patients insuffisants cardiaques (178).

Au cours de l'IC, l'activation du SNS au niveau rénal est accrue et conduit à la vasoconstriction rénale, à une baisse du débit sanguin rénal et à la stimulation excessive de la sécrétion de rénine avec rétention inappropriée de sel et d'eau, concourant à une augmentation du travail cardiaque en conséquence d'un remplissage ventriculaire excessif.

3B.1.b Preuves en faveur de l'activation du SNS

Différentes études menées dans des modèles animaux d'IC ont montré l'augmentation de l'activité sympathique au cours de cette pathologie. Par exemple, dans un modèle ovin d'insuffisance cardiaque, obtenu par stimulation ventriculaire rapide, il a été confirmé l'existence d'une forte augmentation de l'activité du SNS en utilisant des enregistrements directs de l'activité sympathique au niveau cardiaque. Les moutons insuffisants cardiaques, comparés à des contrôles sains, montrent également une pression artérielle moyenne inférieure, une fraction d'éjection réduite avec une dilatation ventriculaire et une diminution de la variabilité sinusale (284).

Une des premières indications que l'activité sympathique est augmentée dans l'insuffisance cardiaque chez l'homme repose sur des études montrant des taux plasmatiques élevés de noradrénaline chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (354), (55). Le développement de la technique du « spillover » de la noradrénaline a permis de déterminer que la libération de la noradrénaline était organe spécifique. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère le taux de noradrénaline cardiaque est jusqu'à 50 fois plus élevé que chez des sujets sains, tandis qu'au niveau rénale l'augmentation n'est que d'un facteur trois, et dans les poumons, l'intestin et le foie elle reste inchangée (144). L'élévation du « spillover » de la noradrénaline au niveau cardiaque survient avant les autres organes (296) indiquant que le cœur n'est pas seulement exposé à des niveaux plus élevés de noradrénaline que les autres organes, mais également de façon plus durable. Il est intéressant de noter que c'est cette technique du « spillover » de la noradrénaline qui a confirmé qu'au cours de l'IC le cœur n'est pas dénervé mais plutôt qu'il est exposé à des quantités accrues de noradrénaline. Cela a contribué au développement de l'utilisation des β bloquants adrénergique dans l'insuffisance cardiaque (264). L'activation du système nerveux sympathique caractérisant l'IC chez l'homme, a été démontré avec différentes techniques telles que l'augmentations de la noradrénaline circulant (354), (201), (198), par la technique du « spillover » de la noradrénaline totale et régionale (144), la détermination de l'activité électrique du système nerveux sympathique à destinée des vaisseaux des muscles de l'organisme: MSNA (muscle sympathetic nervous activity) (198), (130).

En utilisant la détermination des niveaux de noradrénaline plasmatique il a été démontré que la concentration de noradrénaline est directement liée au degré de dysfonctionnement du ventricule gauche chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (354). Dans les études qui ont utilisé le « spillover » de la noradrénaline, l'augmentation de la concentration de la noradrénaline plasmatique observée est causée par une interaction entre le relargage augmenté du neurotransmetteur et la clairance réduite, ce dernier étant le résultat d'un flux plasmatique réduit au niveau pulmonaire et viscérale. Ces études ont montré que chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque il y a une augmentation du « spillover » de la noradrénaline en particulier au niveau

cardiaque et rénale, qui n'est pas causé par une capture neuronale compromise, mais par une décharge nerveuse sympathique augmentée (144).

Grace à la technique de la microneurographie, qui mesure l'activité sympathique au niveau post ganglionnaire musculaire, différentes études ont démontré que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'activité sympathique, directement mesurée au niveau du nerf poplité externe, est nettement augmentée (198), (130). L'existence d'une corrélation positive significative entre le niveau de l'activité sympathique mesurée comme MSNA et la concentration plasmatique de noradrénaline était déjà démontré chez les sujets sains (382) et a été confirmé chez les patients insuffisants cardiaques (198).

3B.1.c Mécanismes déterminant l'hyperactivation sympathique

Les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'activation du SNS au cours de l'IC restent encore incertains. Les processus impliqués dans la dysfonction sympathique semblent être complexes et multifactorielles. Une hypothèse unifiée engloberait :

- des modifications dans plusieurs réflexes autonomes, avec une diminution des réflexes normalement inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique (218), (130) et une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique (316)
- des changements dans le système nerveux central au niveau des sites intégrateurs pour le contrôle autonome (410)
- des modifications du niveaux d'hormones circulantes et des médiateurs chimiques qui contrôlent le flux sympathique (109).

Le baroréflexe artérielle a été considéré comme le régulateur périphérique principal de l'activité sympathique, ainsi une dépression de l'activité du baroréflexe artériel provoquerait une augmentation de la décharge sympathique. En effet des explorations menées chez l'homme ont établi qu'au cours de l'IC, on observe une dépression des réflexes sympatho-inhibiteurs, comme le baroréflexe artérielle (86), (108), (414), (130), (218), (410). Ces données ont également été confirmées dans des modèles animaux d'IC (243), (385), (413). L'absence d'action inhibitrice sur le SNS, au cours de l'IC, permettrait à l'activité neuro-humorale sympathique d'être exprimée sans retenue expliquant pour partie la majoration de l'activité du SNS observée (353). Cependant, des études menées chez des chiens rendus insuffisants cardiaques par 'pacing rapide' ont montrés que la dénervation des barorécepteurs artériels n'est pas capable de modifier les niveaux élevés de la noradrénaline plasmatique (36). Il apparaît ainsi que le baroréflexe artériel n'est pas le seul mécanisme pouvant expliquer l'augmentation du SNS au cours de l'IC.

Les mécanismes expliquant l'altération du fonctionnement de l'arc baroréflexe périphérique au cours de l'IC sont encore discutés et imparfaitement connus. On retient de la littérature que la réduction de la sensibilité du baroréflexe pourrait être due à une combinaison de la réduction de la réactivité aux stimuli vagues et sympathiques, à la diminution de la compliance artérielle, à des anomalies des barorécepteurs avec une baisse du signal provenant des barorécepteurs (destruction des récepteurs, désensibilisation des récepteurs aux stimuli de pression) et à une modification de l'intégration réflexe central à cause des modifications des centres intégrateurs du tronc cérébral recevant des signaux afférents (par exemple, baroréflexe affaibli par l'augmentation des niveaux de l'angiotensine II) (218), (215).

De manière similaire, on observe également une diminution de la sensibilité des réflexes cardiopulmonaires au cours de l'IC. Cela a été confirmé dans un modèle canin d'IC induit par « pacing » rapide (78). Le volume sanguin central augmenté et la dilatation cardiaque caractérisant l'insuffisance cardiaque chronique pourraient être bénéfiques car les récepteurs sensibles à l'étirement et au volume, situés dans la région cardio-pulmonaire, inhibent l'activité sympathique et la sécrétion de rénine et vasopressine. Cependant les influences réflexes de récepteurs de volume cardiopulmonaires, sont réduits chez l'homme au cours de l'IC (107), (218).

Ainsi, au cours de l'insuffisance cardiaque chronique les deux réflexes inhibiteurs agissant sur les centres vasomoteurs, le baroréflexe artériel et le réflexe cardio-pulmonaire, sont affaiblis. Cela crée un état de «dénervation afférente fonctionnelle», qui peut bien expliquer une partie de l'augmentation de l'activité sympathique.

De manière complémentaire, les réflexes sympatho-excitateurs sont augmentés au cours de l'IC.

Il existe des évidences croissantes sur l'importance des ergorécepteurs et metaborécepteurs musculaires squelettiques dans l'IC. Ces récepteurs sont sensibles au travail musculaire effectué et ils sont hyperactifs chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, probablement comme une conséquence de la myopathie spécifique de l'IC qui est présente dès le début de la maladie. L'origine de cette myopathie squelettique est liée à un déséquilibre chronique entre les processus cataboliques et anaboliques, probablement en raison du stress hémodynamique chronique (59). Une fonction musculaire squelettique déficiente résulte donc dans une activation de l'ergoréflex et metaboréflexe ce qui provoque une réponse ventilatoire à l'exercice plus grande que la normale (en contribuant à la sensation d'essoufflement et à la fatigue) et contribue à l'activation sympathique persistante (60), (392), (136).

L'étude des réflexes excitateurs au cours de l'IC, dont le chémoréflex artériel périphérique, a reçu une attention accrue au cours des dernières années (316). Au cours de l'IC, l'activation des chémoréflexes périphériques reste en partie controversée. Des données issues d'expérimentations sur des modèles animaux d'IC (344), (345), (317) ont démontré que l'activité du chémoréflexe périphérique

est augmentée et que celui-ci contribue à l'élévation tonique de l'activité du SNS. De plus, dans un modèle expérimental ovin d'insuffisance cardiaque chronique, l'inhibition de l'activité chémoréceptrice des corps carotidiens par hyperoxie diminue l'activité sympathique cardiaque (397) et l'ablation des corps carotidien, dans d'autres modèles expérimentaux d'IC, réduit le flux sympathique et la respiration oscillatoire, entraînant une amélioration de la fonction cardiaque et une survie prolongée (72), (220). Des études cliniques sur des patients IC ont, quant à elles, montrées que le chémoréflexe périphérique n'était pas toujours hyperactif au cours de l'IC. Ainsi, la suppression de l'activité des chémorécepteurs périphériques par l'hyperoxie n'a pas d'effet sur la pression artérielle ou sur la MSNA (mesure directe de l'activité électrique du système nerveux sympathique à destinée des vaisseaux des muscles de l'organisme) (367), (143). Par contre, d'autres groupes ont trouvé une augmentation de l'activité de l'arc chémoréflexe périphérique chez les patients insuffisants cardiaques, en particulier aux stades les plus sévères (57), (58), (149), (278). Notre groupe a démontré la présence d'une augmentation tonique de l'activité de base de l'arc chémoréflexe périphérique en relation avec des comorbidités associées à l'IC comme l'anémie et/ou l'insuffisance rénale (IR) (76), (111). Une activité augmentée du chémoréflexe périphérique semble fréquente chez les patients insuffisants cardiaques chroniques et est associé à la sévérité de la pathologie et à son pronostic. En effet, un excès de cas de tachycardie ventriculaire non soutenue sont observés chez les patients IC avec une activité du chémoréflexe périphérique augmentée (58) ceci pourrait en partie, avec l'hyperactivité sympathique, rendre compte de la valeur pronostique de l'activation du chémoréflexe périphérique (278).

Il a été proposé qu'au cours de l'IC, l'augmentation de l'activité de l'arc chémoréflexe périphérique s'explique par une altération soit des structures chémoréceptrices soit des centres intégrateurs (315), (316). Dans un modèle d'IC chez le lapin, les caractéristiques sensorielles des chémorécepteurs des corps carotidiennes sont altérées, avec une élévation de la décharge afférente basale, dans des conditions normoxiques, et une réactivité de décharge renforcée à l'hypoxie (345), (344). Il y a donc une décharge accrue des chémorécepteurs des corps carotidien dans l'IC, qui fournit une première contribution à l'augmentation de la fonction réflexe. Cette constatation a été documentée dans différents model animaux (lapins avec IC induite par tachycardie stimulé par pacing (345), rats avec IC induite par infarctus (73) et souris avec IC induite par une cardiomyopathie génétique (384)).

L'activité afférente élevée à partir des corps carotidiens peut dépendre d'une « up-régulation » de la voie de signalisation de l'angiotensine II/AT₁R (205) et d'une régulation négative de la voie de signalisation de l'oxyde nitrique (NO) (344). Le stress oxydatif joue un rôle important dans l'activation de corps carotidiens au cours de l'IC (316). Les niveaux circulants et locaux de l'angiotensine II (qui a des effets pro-oxydants) sont élevés dans l'IC (205). L'angiotensine II active la NADPH oxydase en augmentant la production superoxyde (O₂^{•-}), qui à son tour augmente l'excitabilité des cellules glomiques

des corps carotidiens et des neurones autonomes centrales, via le récepteur AT₁R. Cette voie est hyperactive dans les corps carotidiens au cours de l'IC (204). La voie de l'angiotensine II - superoxyde augmente la sensibilité des cellules chémoréceptrices, au moins en partie, par inhibition des canaux potassiques sensibles à l'oxygène (205). La production basale de NO et l'expression de l'oxyde nitrique synthase dans le corps carotidiens sont déprimés dans l'IC (80). Ainsi, l'effet d'inhibition tonique de NO sur l'activité de chémorécepteurs est pratiquement absent chez les animaux atteints d'IC. La régulation négative des effets inhibiteurs de NO dans le corps carotidiens fonctionne donc en synergie avec des effets pro-oxydants pour créer leurs activation tonique même dans des conditions normoxiques au cours de l'IC (316).

La réduction chronique d'apport sanguin aux corps carotidiens au cours de l'IC est un autre facteur qui joue un rôle important dans l'altération des structures chémoréceptrices (316). Une étude chez le lapin insuffisant cardiaque suggère qu'une réduction du flux sanguin vers les corps carotidiens est impliquée dans l'augmentation d'activité du chémoréflexe périphérique dans l'IC (81). Des changements chroniques dans l'apport sanguin aux corps carotidiens (due à la réduction du débit cardiaque) pourraient avoir une incidence sur leurs fonction, peut-être par des changements chroniques dans la livraison d'oxygène ou par l'intermédiaire d'une altération de la fonction endothéliale et de différentes voies de signalisation (316).

Au-delà de l'effet de chacun des réflexes, les interactions entre les différents arcs réflexes du système nerveux autonome dans l'insuffisance cardiaque, semblent avoir un rôle dans la pathogenèse de l'hyperactivité sympathique observée dans cette maladie. En particulier l'interaction entre le baroréflexe et le chémoréflexe périphérique pour le contrôle de l'activité du SNS a été étudiée dans des modèles animaux et chez les sujets sains. Chez le chat, il existe une interaction mutuelle inhibitrice sur l'activité sympathique entre ces deux réflexes: une mise en jeu du baroréflexe, par l'augmentation de la pression artérielle, supprime l'effet activateur du chémoréflexe sur le SNS. De même, une augmentation des décharges des chémorécepteurs périphériques supprime l'effet inhibiteur du baroréflexe sur le SNS (388). Somers et al. (338) ont examiné chez des sujets sains, les effets de l'activation du baroréflexe (élévation de la pression artérielle systémique par infusion intraveineuse de phényléphrine) sur les réponses nerveuses sympathiques lors de la stimulation des chémorécepteurs périphériques (induite par hypoxie), puis lors de la stimulation des chémorécepteurs centraux (induite par hypercapnie). Les auteurs concluent que l'activation du baroréflexe supprime sélectivement la réponse du SNS au chémoréflexe périphérique (hypoxie), mais pas au chémoréflexe central (hypercapnie). L'interaction entre le baroréflexe et le chémoréflexe périphérique peut en partie s'expliquer par la proximité anatomique entre les afférences des récepteurs dans les deux centres intégrateurs au niveau central et par la mise en évidence de connexions interneuronales (338).

Ainsi, au cours de l'IC il semble exister une relation étroite entre activité augmentée du chémoréflexe périphérique et altération de l'activité du baroréflexe. Des travaux ont montré qu'une dénervation sélective des corps carotidiens améliore la fonction du baroréflexe chez des lapins insuffisants cardiaques (396). Ponikowski et al. ont montré chez l'homme qu'au cours de l'IC il existe une corrélation inverse significative entre la sensibilité du chémoréflexe périphérique (testée par la réponse ventilatoire à l'hypoxie) et la sensibilité du baroréflexe cardiaque (mesurée par variabilité sinusale) (279).

Des modifications des niveaux d'hormones circulantes et des médiateurs chimiques ont été aussi impliquées dans l'hyperactivité sympathique observée dans l'IC. En plus des afférences sympathiques agissant sur les centres cardiovasculaires, dans le cerveau, pour stimuler l'activité sympathique dans l'IC, il est également prouvé que l'augmentation des niveaux d'hormones circulantes peut augmenter l'activité sympathique par une action sur les organes circumventriculaires et que des changements dans les voies centrales peuvent amplifier les effets d'autres afférences (386). Dans l'IC, les taux circulants de l'angiotensine sont augmentés, ce qui, peut augmenter le flux sympathique par des effets centraux et périphériques. L'angiotensine II peut faciliter la neurotransmission sympathique par une action stimulante sur les ganglions sympathiques, en augmentant la libération de neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et en empêchant l'absorption de la noradrénaline au niveau de terminaisons nerveuses sympathiques (68). Par rapport aux effets centraux de l'angiotensine II il est bien établi que la stimulation des récepteurs AT₁ de l'angiotensine dans le cerveau a des actions puissantes sur le système nerveux sympathique (386). Des études expérimentales chez les ovins conscients ont montré que la perfusion intracérébroventriculaire d'angiotensine II provoque une augmentation prolongée de l'activité du SNS cardiaque (387). L'observation que la concentration de l'angiotensine II dans le liquide céphalo-rachidien soit augmentée dans l'IC sévère soutient l'hypothèse que ce système soit hyperactif au niveau central dans cette pathologie (412). De plus le système de l'angiotensine est activé dans certaines régions du cerveau puisque il a été observé une augmentation des protéines pour les récepteurs AT₁ dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus des animaux avec IC (412). Ensemble, ces éléments suggèrent que les mécanismes angiotensinergiques centraux jouent un rôle crucial dans la l'augmentation de l'activité du SNS dans l'IC (386).

L'ensemble de ces observations explique en partie le bénéfice des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone dans la prise en charge des IC avec une amélioration de l'état générale des patients et une réduction du taux d'hospitalisation et de la mortalité (126).

3C. Comorbidités au cours de l'insuffisance cardiaque chronique

3C.1 Rôle des comorbidités

L'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente chez les personnes âgées. Elle ne doit, donc, pas être considérée une pathologie isolée, mais survenant dans un contexte associé à de forts risques de comorbidités comme l'anémie, l'insuffisance rénale, la cachexie, le syndrome des apnées-hypopnées du sommeil, les maladies pulmonaires chroniques, la dépression ou encore le diabète. Ces conditions fréquemment observées chez les patients insuffisants cardiaque affectent défavorablement le pronostic de la maladie (241). La présence des comorbidités a été identifiée comme l'un des principaux déterminants du pronostic, dans une étude de patients admis à l'Hôpital pour un premier épisode de décompensation d'insuffisance cardiaque (173). Les interactions synergiques entre ces maladies et l'insuffisance cardiaque sont désormais reconnues comme délétères (241). Il y a quatre raisons principales qui justifient le rôle clinique central des comorbidités au cours de l'IC:

- les comorbidités peuvent affecter l'utilisation de certaines ressources dédiées à la prise en charge de l'IC (par exemple, il peut ne pas être possible d'utiliser des inhibiteurs du système rénine-angiotensine chez certains patients atteints de dysfonction rénale sévère)
- deuxièmement, les médicaments utilisés pour traiter les comorbidités peuvent entraîner une aggravation de l'IC (par exemple AINS pour des affections ostéoarticulaires)
- troisièmement, les médicaments utilisés pour traiter l'IC et ceux utilisés pour traiter les comorbidités peuvent également interagir l'un avec l'autre (par exemple les bêtabloquants et les bêta-agonistes pour la broncho pneumopathie chronique obstructive et l'asthme) et réduire l'adhérence du patient au traitement
- finalement, la plupart des comorbidités sont en tant que telles des facteurs de mauvais pronostic dans l'IC (par exemple le diabète).

Au cours de l'IC le SNS est hyperactivité avec des conséquences indésirables graves contribuant à sa progression et au mauvais pronostic (100). Parmi les facteurs qui contribuent à l'activation du SNS les comorbidités pourraient avoir un rôle important. L'anémie et l'insuffisance rénale sont fréquents chez les patients atteints d'IC (56) et sont associés à une mortalité accrue (138), (290). Notre équipe avait déjà démontré que, au cours de l'IC, l'insuffisance rénale (76) et l'anémie (111) contribuent à l'augmentation de l'activité du SNS. Cette accentuation du tonus sympathique est corrélée à la sévérité de l'IR et à la diminution de l'hémoglobémie. L'activation tonique du chémoréflexe périphérique peut contribuer à l'augmentation de l'activité sympathique chez les

patients IC atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou anémie.

Aux cours de présents travaux nous avons décidé d'explorer le rôle, dans l'activation sympathique du syndrome de l'anémie cardio-rénale définie par l'association d'IC, dysfonction rénale et d'anémie (333).

3C.2 Syndrome cardio-rénal

Les patients atteints à la fois d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique ont un très mauvais pronostic. Cette condition physiopathologique a été appelée syndrome cardio-rénal (CRS), dans laquelle la combinaison d'IC et d'IR amplifie la progression de la pathologie d'organe individuel (34). Une conférence de consensus sur les syndromes cardio-rénaux a eu lieu à Venise, en Italie, en 2008. Le terme générique CRS a été utilisée pour identifier un trouble du cœur et des reins, aiguë ou chronique, pouvant induire un dysfonctionnement aigu ou chronique dans l'autre organe (290). Différents syndromes ont été identifiés et classés en cinq sous-types (fig. 8):

- Syndrome cardio-rénal aiguë type 1 : ou l'aggravation aiguë de la fonction cardiaque conduit à une atteinte ou à un dysfonctionnement du rein
- Syndrome cardio-rénal chronique type 2 : ou des anomalies chroniques de la fonction cardiaque conduisent à une atteinte ou un dysfonctionnement du rein
- Syndrome réno-cardiaque aiguë type 3 : ou l'aggravation aiguë de la fonction rénale conduise à une atteinte et/ou à un dysfonctionnement cardiaque.
- Syndrome réno-cardiaque chronique type 4 : ou une maladie rénale chronique entraînant une atteinte et/ou à un dysfonctionnement cardiaque
- Syndromes cardio-rénaux secondaires, type 5 : ou des conditions systémiques entraînant une atteinte et/ou un dysfonctionnement du cœur et des reins simultanément.

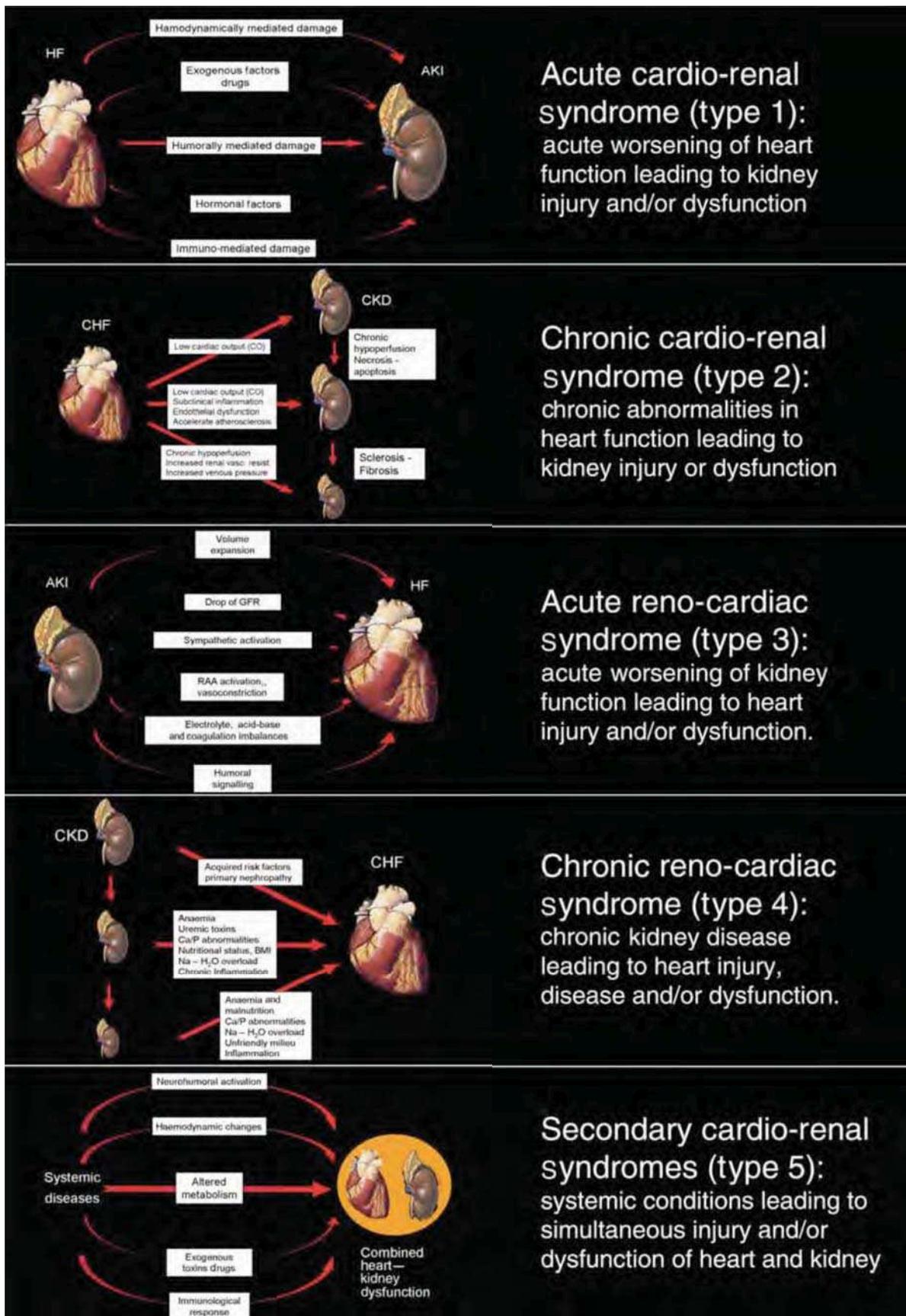


Figure 8. Physiopathologie et définitions des cinq sous-types de syndrome cardio-rénal (modifié par Ronco et al. (290)).

Le syndrome cardio-rénal chronique type 2 est commun et a été rapportée chez 63% des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive (152). Dans le CRS de type 2, l'IC précède temporellement l'apparition ou la progression de l'IRC, et la manifestation et le degré de la maladie rénale sont plausiblement expliqués par la condition cardiaque sous-jacente. Pour expliquer la physiopathologie du CRS de type 2 des mécanismes multiples et complexes ont été proposés : une hyperactivation rénale et systémique du SNS et du système rénine-angiotensine-aldostérone, des facteurs hémodynamiques d'hypoperfusion et de congestion veineuse au niveau rénal, et l'activation des voies inflammatoires. Comme cela est suggéré par des études animales, l'augmentation de la pression veineuse centrale et dans les cavités cardiaques droites, au cours de l'IC peut être transmise vers les veines rénales et entraîner une augmentation de la pression interstitielle rénale, résultant en une activation systémique et intra-rénale du SRAA et du SNS (66).

L'activation tonique du chémoréflexe au cours de l'IC pourrait contribuer au syndrome cardio-rénal en augmentant la stimulation sympathique du cœur et des reins (221). L'élévation tonique de l'activité du SNS au niveau rénale détermine une réduction soutenue du flux sanguin rénal, une réduction du taux de filtration glomérulaire et une altération de la signalisation de l'angiotensine. Des résultats préliminaires dans des modèles animaux d'IC indiquent que la réduction du débit sanguin rénal, en raison de l'activation du chémoréflexe périphérique, est nettement accentuée et la dénervation des corps carotidiens réduit l'activité rénale sympathique, augmente le flux sanguin rénal et provoque une diminution des marqueurs d'atteinte rénale et de fibrose (220), (221). Ces résultats suggèrent que l'activation tonique du chémoréflexe périphérique dans l'IC pourrait contribuer à l'atteinte de reins dans le CRS en partie par son influence sur l'activité sympathique rénale.

Le syndrome réno-cardiaque chronique type 4 se réfère à une maladie ou un dysfonctionnement du cœur qui se produit secondairement à une maladie rénale. Il existe une association graduelle et indépendante entre la gravité de l'IRC et les complications cardiaques. Il y a une forte prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints des maladies rénales chroniques. Les patients présentant des maladies rénales chroniques ont un risque de mort cardiaque de 10 à 20 fois plus élevé par rapport à des contrôles appariés par l'âge et par le sexe (290) (fig. 9). Même une réduction légère de la fonction rénale peut entraîner une augmentation du risque cardiovasculaire significative (115). Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doivent être considérés dans le « groupe de risque le plus élevé » pour événements cardiovasculaires. (303).

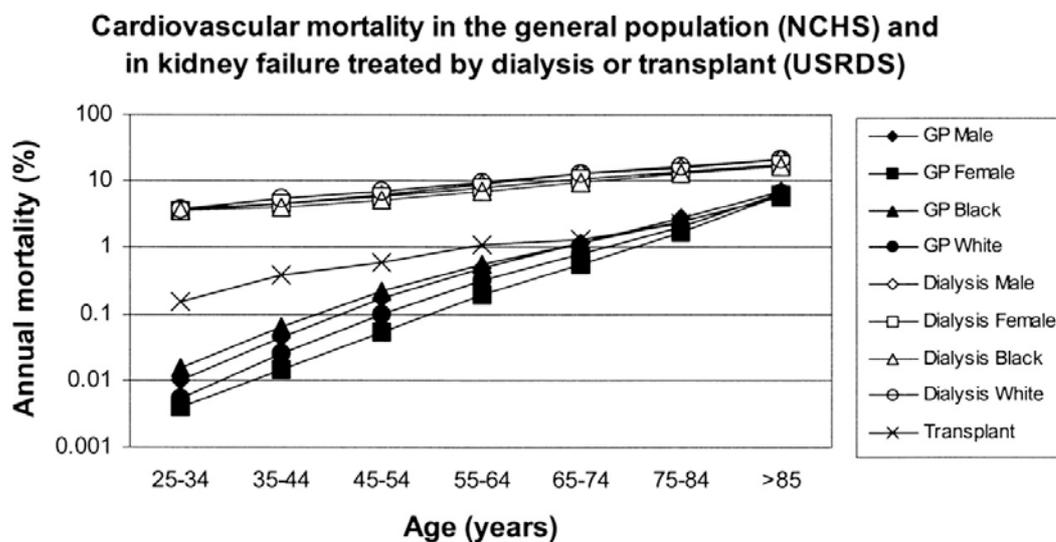


Figure 9. Mortalité cardiovasculaire (définie par les décès dus à des arythmies, cardiomyopathies, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, maladie cardiaque avec athérosclérose, et œdème pulmonaire aigu) dans la population générale (GP) comparativement à la mortalité cardiovasculaire dans des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par dialyse ou greffe de rein (303).

Les patients atteints d'une maladie rénale chronique constituent donc un groupe de patients à haut risque d'avoir ou de développer une maladie cardiovasculaire, notamment l'insuffisance cardiaque. L'IC chez ces patients peut résulter d'une atteinte coronarienne, d'une hypertrophie concentrique du ventricule gauche résultante d'une hypertension artérielle de longue date, d'une surcharge de volume, d'une anémie ou d'une dilatation ventriculaire gauche secondaires aux fistules artério-veineuses. La prévalence de l'IC augmente avec la gravité de l'insuffisance rénale; environ 20% des patients ayant un taux de filtration glomérulaire autour de 30 ml/min/1,73m² (non dialysés) ont une IC (119). Pour comprendre les mécanismes physiopathologiques du syndrome réno-cardiaque chronique type 4 il faut prendre en considération différentes modifications typiques des patients avec une maladie rénale chronique :

- Athérosclérose accrue : il y a une forte prévalence des lésions athérosclérotiques chez les patients urémiques ainsi qu'une fréquence élevée de lésions et d'événements coronaires. Il a été suggéré qu'il existe une angiogenèse excessive dans l'adventice des artères coronaires conduisant à la formation d'hématomes intra-muraux avec rupture des plaques. L'hyperphosphatémie, typique de l'IRC, semble augmenter le risque cardiovasculaire car elle joue un rôle dans la calcification vasculaire, qui favorise l'athérosclérose et augmente la rigidité de la paroi vasculaire. En effet, le niveau de phosphore sérique a été associé à une augmentation du taux d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'IRC de stade sévère (357). En plus, avec le déclin de la fonction rénale, des molécules toxiques et des cytokines pro-

- inflammatoires s'accumulent, de sorte que le milieu hostile résultant favorise le stress oxydatif et l'accélération de l'athérosclérose (307).
- Maladie des vaisseaux de petit et de calibre moyen. Dans ces vaisseaux, la dyslipidémie, le stress oxydatif et l'inflammation systémique contribuent à la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle et la prolifération des cellules musculaires (61). Il semble que la croissance des capillaires dans l'urémie ne soit pas corrélée à la progression de l'hypertrophie cardiaque. Ce décalage entre les cardiomyocytes et les capillaires induit un déséquilibre de la perfusion cardiaque.
 - La dysfonction endothéliale conduisant aux anomalies de la vasodilatation des artères coronaires.
 - L'augmentation de l'activité sympathique. Converse et al. ont été les premiers à signaler l'augmentation de l'activité sympathique périphérique dans l'insuffisance rénale terminale, qui pouvait être corrigé lorsque les reins malades étaient enlevés (63). L'insuffisance rénale chronique est donc accompagnée d'une activation sympathique qui semble être médiée par un signal afférent provenant des reins défaillants. Cette activation du SNS au niveau rénal d'une coté favorise l'activation du SRAA et de l'autre active les voies afférentes à destinée de l'hypothalamus provoquant l'augmentation du trafic efférente sympathique au niveau systémique et cardiaque.
 - Anomalie de la fonction contractile des cardiomyocytes par l'altération du métabolisme du calcium.

3C.3 Syndrome de l'anémie cardio-rénale (CRAS)

3C.3.a Définition

Les dysfonctionnements rénaux et l'anémie ont été largement étudiés, mais séparément, dans l'IC chronique (229), (403). L'insuffisance rénale est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et reconnue comme un facteur de risque indépendant de mortalité chez ces patients (229). Il a été rapporté que près de la moitié des patients souffrant d'insuffisance cardiaque lors de la première observation clinique ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1.73m², remplissant donc les critères d'IR de modérée à grave (333). L'anémie (définie comme une concentration d'hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez les hommes et inférieure à 12 g/dl chez les femmes) est fréquente chez les patients IC (prévalence autour de 40%), et en particulier chez les patients hospitalisés, chez les personnes âgées, chez les diabétiques, chez les patients ayant une atteinte rénale et cardiaque plus sévère. L'anémie est associée à plus des symptômes, à une aggravation de l'état fonctionnel mais surtout est associée à une morbidité et une mortalité plus élevée chez les patients IC (403), (230). Une étude sur plus de 1 million de patients américains âgés a montré que l'anémie est

un facteur prédictif indépendant du développement d'IC sur une période de 1 an (302).

L'IR peut coexister avec l'anémie chez les patients atteints d'IC. Silverberg et al. ont appelé l'association d'IC, dysfonction rénale et d'anémie le « syndrome de l'anémie cardio-rénale » (CRAS), où l'IC chronique peut provoquer une insuffisance rénale progressive (ou vice-versa) et toutes les deux peuvent conduire à l'anémie, qui à son tour peut aggraver l'IC et l'IR (333). Plus récemment, ce syndrome a été redéfini par la conférence de consensus sur les CRS comme l'anémie associée avec les syndromes cardio-rénale de type 2 ou de type 4 (290). Les données épidémiologiques démontrent que le syndrome de l'anémie cardio-rénale est très fréquent chez les patients avec IC et qu'elle détériore considérablement le pronostic des patients (319).

3C.3.b Physiopathologie du CRAS et rôle du SNS

L'anémie peut être causée à la fois par l'insuffisance cardiaque chronique et par l'insuffisance rénale chronique et cette anémie peut à son tour aggraver les conditions à son origine. Anémie, IC et IR interagissent comme dans un cercle vicieux de manière à causer l'une l'aggravation de l'autre.

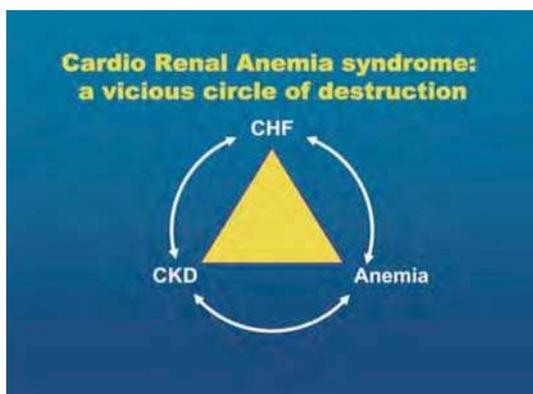


Figure 10. L'interaction entre l'insuffisance cardiaque chronique (CHF), la maladie rénale chronique (CKD) et l'anémie dans le syndrome de l'anémie rénale cardio (333).

Il a été proposé que ce cercle vicieux soit probablement causée par une hyperactivité d'au moins quatre systèmes : le système nerveux sympathique, le système rénine angiotensine aldostérone, le stress oxydatif et des cytokines inflammatoires (34).

Les origines de l'anémie au cours de l'insuffisance cardiaque sont multiples. Elles sont liées à une hémodilution et à une production réduite, due aux effets des cytokines pro-inflammatoires et à la diminution de la perfusion de la moelle osseuse (56). La rétention hydrosodée constatée au cours de l'insuffisance cardiaque peut induire une diminution de l'hémoglobinémie (15). La carence martiale n'est pas rare en raison de modification du régime alimentaire et de modification de l'absorption ferrique au niveau intestinale par diminution du flux

sanguin intestinal. La présence de saignements occultes n'est pas non plus négligeable chez des patients traités par des médicaments antiagrégants plaquettaires, voir des anticoagulants. Au cours de l'insuffisance rénale le taux d'hémoglobine peut être diminué en raison d'un défaut de production d'érythropoïétine par le parenchyme rénal pathologique. L'IC peut induire la production de cytokines (facteur de nécrose tissulaire, interleukines) qui peuvent entraîner une diminution de la production de l'érythropoïétine, la résistance de la moelle osseuse à l'érythropoïétine, une réduction de l'absorption intestinale de fer et une libération réduite de fer à partir des ses réserves (332).

L'anémie chez le rat a été démontré comme pouvant conduire à une hypertrophie cardiaque excentrique associée avec une augmentation de la prolifération capillaire, à un stress diastolique anormale, une fibrose interstitielle, une pression ventriculaire gauche en fin de diastole augmenté et une dilatation ventriculaire gauche (283).

Il a été proposé que l'hypoxie tissulaire et la vasodilatation périphérique présentes dans l'anémie provoquent une diminution de la pression artérielle, menant à une augmentation de la réponse sympathique, conduisant à une tachycardie, une augmentation du volume systolique, une vasoconstriction rénale, une réduction du flux sanguin rénal et finalement à une rétention du sel et d'eau avec une augmentation du volume plasmatique et de fluides extracellulaires (12). La réduction du flux sanguin rénal provoquerait également une augmentation de la sécrétion de la rénine, angiotensine, aldostérone et de l'hormone antidiurétique, en augmentant encore plus la vasoconstriction rénale et la rétention de sel et d'eau. La tachycardie et le volume d'éjection systolique augmentés peuvent éventuellement conduire à une dilatation et à une hypertrophie ventriculaire (fig.11). Cela explique les études à long terme dans la population générale, où l'anémie a été trouvée associée à une hypertrophie et une dilatation ventriculaire gauche (19), (11).

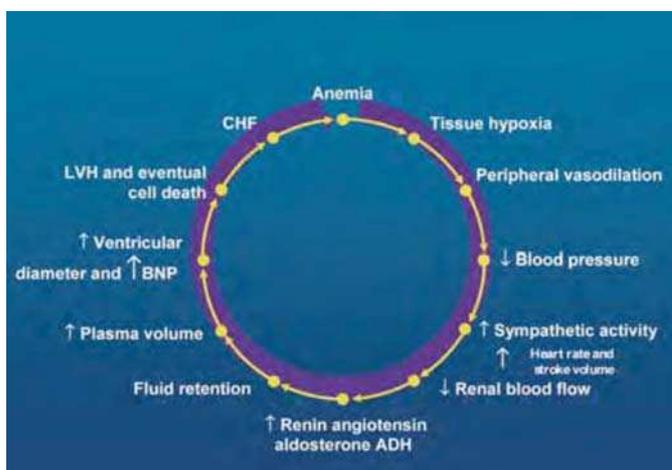


Figure 11. Le mécanisme de la rétention d'eau et l'insuffisance cardiaque provoqués par l'anémie (333)

L'anémie peut causer aussi la progression de l'insuffisance rénale au cours de l'IC. Dans une étude cas/contrôle des patients consécutifs hospitalisés avec un diagnostic primaire d'IC, la présence d'anémie était un facteur prédictif indépendant de l'aggravation de la fonction rénale (45).

Que l'anémie puisse effectivement contribuer à la gravité de l'IC ou de l'IR est suggéré par l'effet de sa correction thérapeutique. La correction de l'anémie avec érythropoïétine et fer chez les patients IC sévère a été associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle, de la fonction cardiaque, à une réduction du nombre d'hospitalisations, à une stabilisation ou une amélioration de la fonction rénale, à une diminution de la dose des diurétiques nécessaires et une amélioration de la qualité de vie (333), (16). Dans une méta-analyse par rapport aux effets de la thérapie avec érythropoïétine chez des patients IR, il a été conclu que ce traitement entraîne une réduction des paramètres d'hypertrophie ventriculaire gauche et des volumes de fin de systole et diastole et entraîne aussi une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche associé à une mineure incidence de morbidité et mortalité cardiovasculaire, à une réduction du taux d'hospitalisation, et de nombre de transfusions sanguines, ainsi que à l'amélioration de la qualité de vie (171).

3D. Les cardiomyopathies de stress : le cas de la cardiomyopathie de Tako Tsubo (TTC)

3D.1 Définition

L'existence d'une corrélation entre les événements stressants (psychiques ou physiques) et les événements cardiaques est bien connue. Ainsi, pour exemple, une étude publiée en 2004, montrait une augmentation de la fréquence de décharge des défibrillateurs implantables pour des arythmies ventriculaires dans les 30 jours suivant l'attentat du World Trade Center du 11 Septembre 2001, non seulement parmi les habitants de New York, mais également chez les patients en Floride (328). Dans une autre étude publiée en 2008, une incidence augmentée d'événements cardiovasculaires (y compris syndrome coronarien aigue et arythmie cardiaque symptomatique) a été décrite en Allemagne pendant la coupe du monde de football en 2006 en association avec les matchs de l'équipe allemande (390). Dans les cardiomyopathies de stress le dysfonctionnement du myocarde se produit en association à un évènement stressant. La cardiomyopathie de Tako Tsubo (TTC) est un type de cardiomyopathie liée au stress. Ces cardiomyopathies de stress comprennent également la dysfonction ventriculaire aiguë associée à une hémorragie subarachnoïdienne ou à des accidents cérébraux-vasculaires, la dysfonction ventriculaire liée au phéochromocytome, ou survenant chez des patients en situations critiques (48). Aux cours de nos travaux de thèse nous avons voulu étudier un type particulier de cardiomyopathie de stress, la cardiomyopathie de Tako Tsubo. Il s'agit d'une cardiomyopathie aiguë réversible qui implique un «ballonnement» ventriculaire gauche et qui simule un infarctus aigu du myocarde (191). Elle est précipitée par un événement stressant, émotionnel ou physique, (par exemple décès d'un membre de la famille, une chirurgie, une agression etc.), même si dans environ 20-30% des cas, aucun événement stressant précédent ne peut être clairement identifié (374). Elle a été décrite pour la première fois au Japon en 1990 et le nom japonais Tako Tsubo décrit l'aspect à la ventriculographie du ventricule gauche, au cours de la systole, ressemblant à un pot utilisé au Japon pour piéger la poulpe (fig. 12) (305).

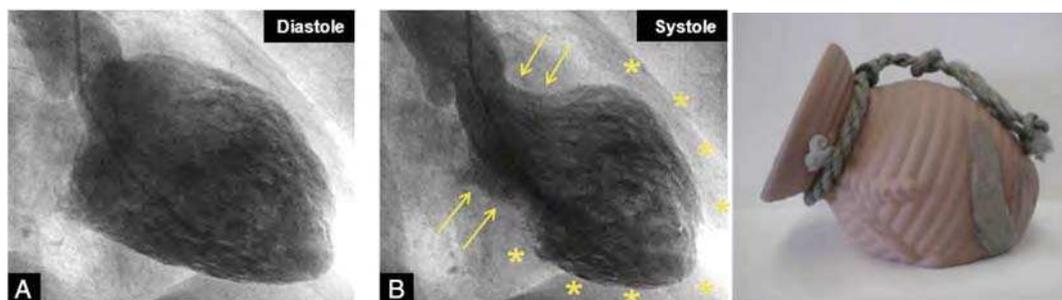


Figure 12. Ventriculographie gauche chez un patient ayant un syndrome de Tako Tsubo mi-apical classique au cours de diastole (A) et de la systole (B) (404) avec à droite le pot utilisé pour piéger la poulpe.

Depuis, il y a eu plusieurs cas décrits dans le monde entier et la TTC a été reconnue comme une cardiomyopathie primaire acquise dans la classification de l'American Heart Association des cardiomyopathies (223). La TTC est également connue comme: syndrome de ballonnement apical ou syndrome du cœur brisé. Elle est caractérisée, dans sa forme classique, par un dysfonctionnement systolique transitoire des segments apicaux du ventricule gauche tout en épargnant les segments basaux. Le résultat consiste en une forme caractéristique de ballonnement apical du ventricule gauche avec une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les autres possibles formes de présentation de ce syndrome sont (fig. 13) : le ballonnement mi-ventriculaire, le ballonnement mi-apical et le ballonnement des parties basales du ventricule gauche avec épargne des segments apicaux, appelé aussi Tako Tsubo inversé (89).

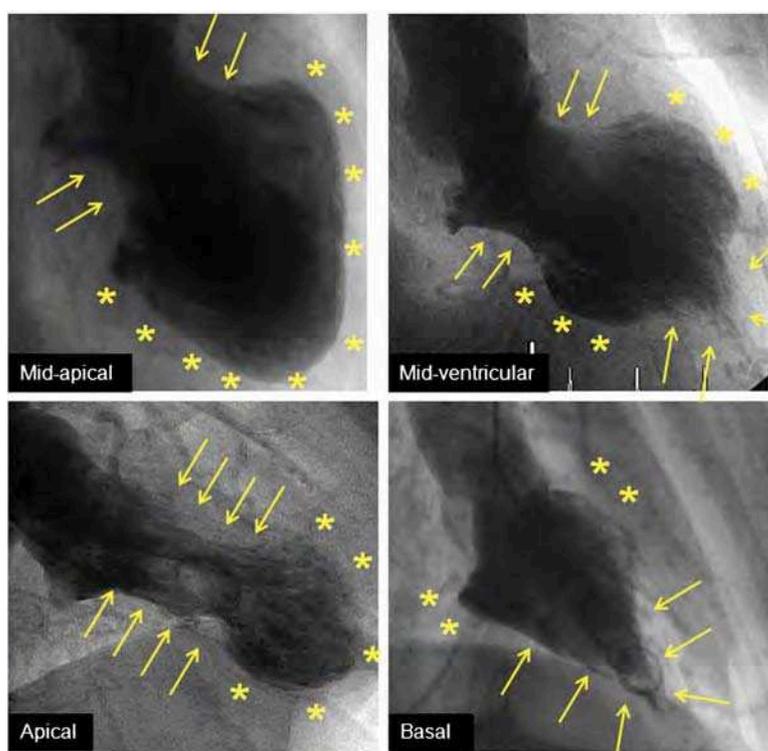


Figure 13. Ventriculographie gauche chez des patients ayant un syndrome de Tako Tsubo mi-apical, mi-ventriculaire, apical et basal (404).

3D.2 Epidémiologie

Plusieurs études cliniques ont estimé qu'environ de 1% à 2% des patients présentant un syndrome coronarien aigu ont une authentique TTC (49), (93), (277), (269), (21). Une étude observationnelle anglaise récente a rapporté une prévalence du TTC de 0.9%, avec une prévalence de 3.2% dans la population féminine, par rapport à la population de patients hospitalisés pour suspicion clinique d'infarctus myocardique, avec élévation du segment ST, et subissant une ventriculographie gauche dans le cadre d'une intervention coronarienne

percutanée primaire (331). Toutefois la prévalence réelle pourrait être plus élevée en considérant par exemple que certains patients avec TTC meurent hors de l'hôpital, avant d'arriver à des soins médicaux. Cette cardiomyopathie a été documentée comme plus fréquente chez la femme ménopausée (311), (374) d'un âge avancé (46), (116), (374), (326) et l'explication de préférence de genre et âge est encore inexplicée.

3D.3 Présentation clinique et pronostic

Les symptômes cliniques les plus fréquents à la présentation sont la douleur thoracique (67.8%) et la dyspnée (17.8%). Toutefois, les présentations cliniques plus graves comme un choc cardiogénique (4.2%) et la fibrillation ventriculaire sont possibles (1.5%). Enfin des cas isolés de syncope comme symptôme de présentation ont aussi été rapportés (374).

La présentation clinique de la TTC imite donc un syndrome coronarien aigu avec une douleur thoracique ischémique et des modifications de l'ECG de type ischémique. Les modifications électrocardiographiques dans la phase aiguë comprennent typiquement l'élévation du segment ST, qui survient le plus souvent dans les dérivations précordiales. Cette élévation est présente uniquement pendant les premières heures, ensuite, la normalisation du segment ST se produit, suivie par une inversion profonde, évolutive et symétrique des ondes T qui persiste pendant des semaines ou des mois. L'intervalle QT est initialement souvent prolongée et peut se raccourcir au fil des semaines (189). Rarement une dépression du segment ST et le développement des ondes Q a été observé. Au cours de ce syndrome il y a seulement une élévation minime des enzymes cardiaques (troponine I ou T, CK-MB) en dépit de la présence de grandes régions d'akinésie dans le myocarde. On observe une diminution rapide des taux d'enzymes cardiaques suggérant une dysfonction myocardique réversible. La coronarographie montre généralement l'absence de maladie coronarienne obstructive ou une athérosclérose coronarienne seulement modérée (<50%). Une des caractéristiques de la TTC est que le dysfonctionnement ventriculaire gauche va au-delà d'un territoire de perfusion coronaire unique (28). Pendant la phase aiguë, tous les patients ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche déprimée (moyenne: 20% à 49%) qui s'améliore sur une période de quelques jours à quelques semaines (276). Une variété de complications ont été signalés pendant la phase aiguë : l'œdème pulmonaire (15.9%), le choc cardiogénique (10.3%) et des arythmies potentiellement mortelles (14,6%) telles que bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire ou encore l'arrêt cardiaque. Des cas isolés de formation de thrombus intra-muros et rupture de la paroi ventriculaire gauche libre ont également été signalés (276). Le pronostic est habituellement excellent, avec une mortalité intra hospitalière entre 1 et 3% (370).

Peu de preuves existent sur l'incidence et le risque de récurrence après un premier épisode. La survie à long terme et le pronostic sont débattus. Certaines données suggèrent que la récurrence de ce syndrome est rare: un taux annuel moyen de récurrence de 2,9% au cours des premières années après le premier événement a été rapporté, diminuant par la suite. La survie à 4 ans des patients avec TTC est comparable à celle d'une population témoin appariée pour l'âge et pour le sexe (91). D'autres études ont montré par contre que la survie est significativement réduite (327) avec un taux élevé de tumeurs malignes observées chez les patients TTC (43).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données d'essais cliniques disponibles pour guider la gestion clinique de la TTC, et les décisions de traitement sont souvent individualisées et prévoient des soins de soutiens et de monitoring clinique. Le traitement inclut normalement l'administration de bêta bloquants pour réduire la contractilité et ralentir le rythme cardiaque et des anticoagulants pour le risque potentiel de thrombus intracavitaires. Une défaillance de la pompe ventriculaire gauche peut également provoquer une hypotension, cas dans lequel les agents inotropes et le recours au ballon contre pulsateur intra-aortique peuvent être utiles (48).

3D.4 Physiopathologie de la TTC et rôle du SNS

Malgré le grand intérêt pour la TTC, la physiopathologie précise sous-jacente reste encore inconnue. Le lien entre l'évènement stressant et le développement du ballonnement du ventricule gauche n'est pas bien compris. Il a été proposé que le stress active le SNS avec un relargage excessif de catecholamines concourant aux dysfonctions myocardiques réversibles. Mais le mécanisme sous-jacent de l'association entre l'activation sympathique et les dysfonctions myocardiques reste encore inconnu.

Un évènement stressant peut affecter les zones cérébrales et les voies de signalisations impliquées dans la modulation du système nerveux autonome, conduisant à une augmentation du tonus sympathique associée à une diminution du tonus parasympathique. La surproduction de catécholamines pourrait déterminer les changements de l'ECG et les troubles de mouvement ventriculaire généralement observés dans la TTC. Le centre de la modulation autonome dans le bulbe rachidien contrôle le système cardio-vasculaire par des voies afférentes, les barorécepteurs et certaines zones du système nerveux central comme le thalamus, l'insula et l'amygdale, et par des voies efférentes à destination cardiaques, vasculaires et aux glandes surrénales (fig. 14) (281).

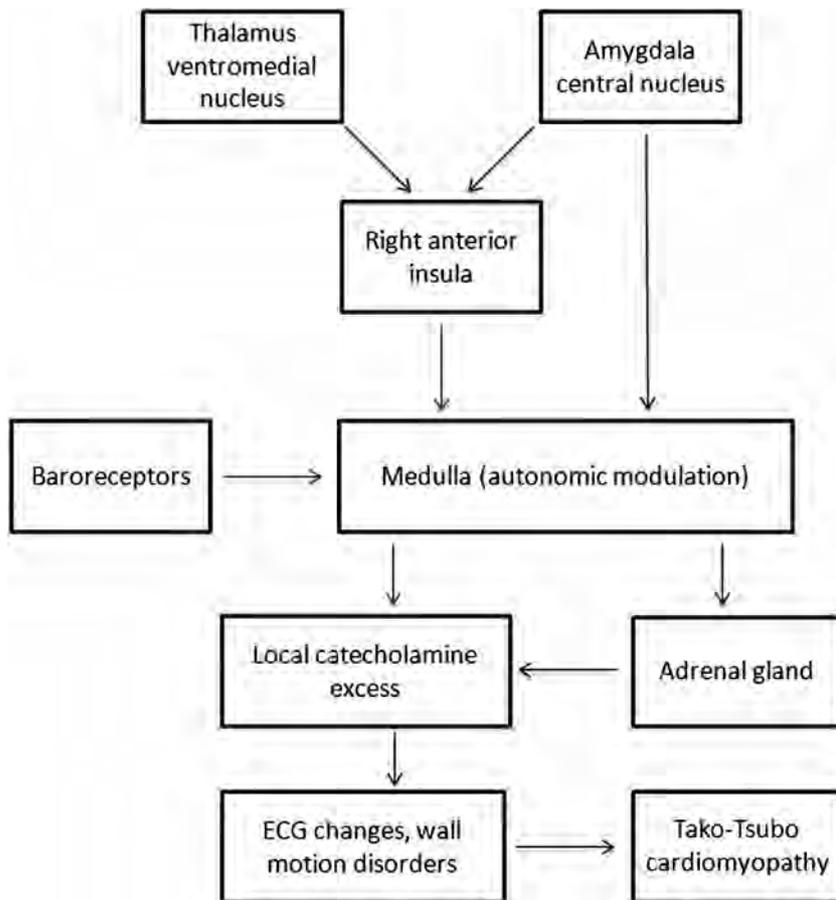


Figure 14. Schéma expliquant le rôle potentiel du SNS dans la pathophysiologie de la TTC (281).

Le cortex insulaire, à travers des interactions avec d'autres centres, notamment l'amygdale et l'hippocampe, est supposé servir de médiateur pour l'activation du centre dédié au contrôle autonome situé dans le bulbe rachidien. Grâce à une excitation présynaptique et postsynaptique des neurones, il y a libération de noradrénaline au niveau cardiaque et une stimulation des glandes surréaliennes conduisant à la libération d'adrénaline. Les catecholamines sont donc augmentées au niveau local cardiaque par activation directe du SNS cardiaque et au niveau systémique par stimulation des surrénales (120).

Le rôle de l'activation insulaire, en provoquant des conséquences cardiaques indésirables, y compris les arythmies ventriculaires, a été démontré chez les patients avec hémorragie subarachnoïdienne ou des lésions impliquant le cortex insulaire droit (228) et chez des patients avec un AVC avec atteinte insulaire qui ont développé la cardiomyopathie de Tako Tsubo (402). Dans des modèles animaux d'accident vasculaire cérébral, l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite entraîné des anomalies neurochimiques dans le cortex insulaire ipsilatéral et dans l'amygdale avec une activation sympathique accrue subséquente et libération de norépinephrine (299).

Des preuves de l'activation du système nerveux sympathique au cours de la TTC ont été cherchées dans des modèles animaux et chez l'homme aussi. Dans une

série d'expériences avec des rats, Ueyama et collègues ont montré que l'immobilisation, une source de stress émotionnel pour le rat, conduit à une élévation du segment ST sur l'électrocardiogramme. La combinaison des bloquants des récepteurs bêta et alpha rétablit les segments ST à la normale. Ils ont ensuite montré que le stress émotionnel chez le rat provoquait une hypokinésie ventriculaire gauche généralisée visualisable à la ventriculographie, y compris un ballonnement apical. Ces altérations étaient également inversées par le traitement avec une combinaison d'un alpha- et d'un bêtabloquant (361). Chez les singes, la perfusion intraveineuse d'adrénaline reproduit le ballonnement apical, et ce processus est atténué après l'administration de bêtabloquants (168). Chez l'homme l'exposition aux catécholamines et aux agonistes des récepteurs bêta, utilisés régulièrement pendant des procédures et des tests diagnostics, peut précipiter toutes les caractéristiques cliniques de la TTC y compris les modifications électrocardiographiques, l'élévation des enzymes cardiaques et la dysfonction ventriculaire gauche (5), (375), (207).

Des taux plasmatiques supra-physiologiques de catécholamines plasmatiques et de leurs métabolites ont été rapportés chez des patients avec une TTC au moment de la présentation et qui sont restés élevés pendant 7 à 9 jours, en comparaison avec des patients témoins avec un infarctus du myocarde appariés pour l'âge et le sexe (394). Il s'agit d'une étude observationnelle sur une série restreinte de cas, 13 patients versus 7 contrôles. Dans une étude sur 5 patients TTC, une augmentation de la libération locale de noradrénaline au niveau du cœur a été rapporté, en particulier la comparaison a été réalisée entre les niveaux de noradrénaline à la racine aortique avec celle au niveau du sinus coronaire (187). Il s'agit d'une petite étude d'une série de cas sans contrôles. La fonction autonome cardiaque, évaluée par la variabilité du rythme cardiaque, a été décrite comme altérée chez les patients TTC, avec des signes de dominance sympathique relative (262) et de dépression marquée de l'activité parasympathique cardiaque dans la phase aiguë, suivie de la récupération de la modulation autonome à distance de 3 mois (377). La variabilité du rythme cardiaque reste en tout cas une méthode d'évaluation indirecte de l'activité sympathique. Des études de scintigraphie myocardique chez des patients TTC, en utilisant ¹²³[I]-meta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) ont révélé que le taux de « washout » est significativement plus élevé dans la phase aiguë que dans la phase chronique. Le taux de « washout » de MIBG est un index de l'activité sympathique donc un taux de « washout » accru indique qu'il y a une augmentation du « spillover » de la noradrénaline des terminaisons nerveuses sympathiques (8), (44). Cependant, dans ces études de scintigraphie myocardique à la MIBG, il n'y a pas de patients de contrôle.

Compte tenu de tous ces résultats l'activation du tonus sympathique semble être impliquée dans la pathogenèse de la TTC.

Mais le mécanisme sous-jacent l'association entre l'activation sympathique et la sidération myocardique reste inconnue. Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer la sidération myocardique du TTC (fig. 15).

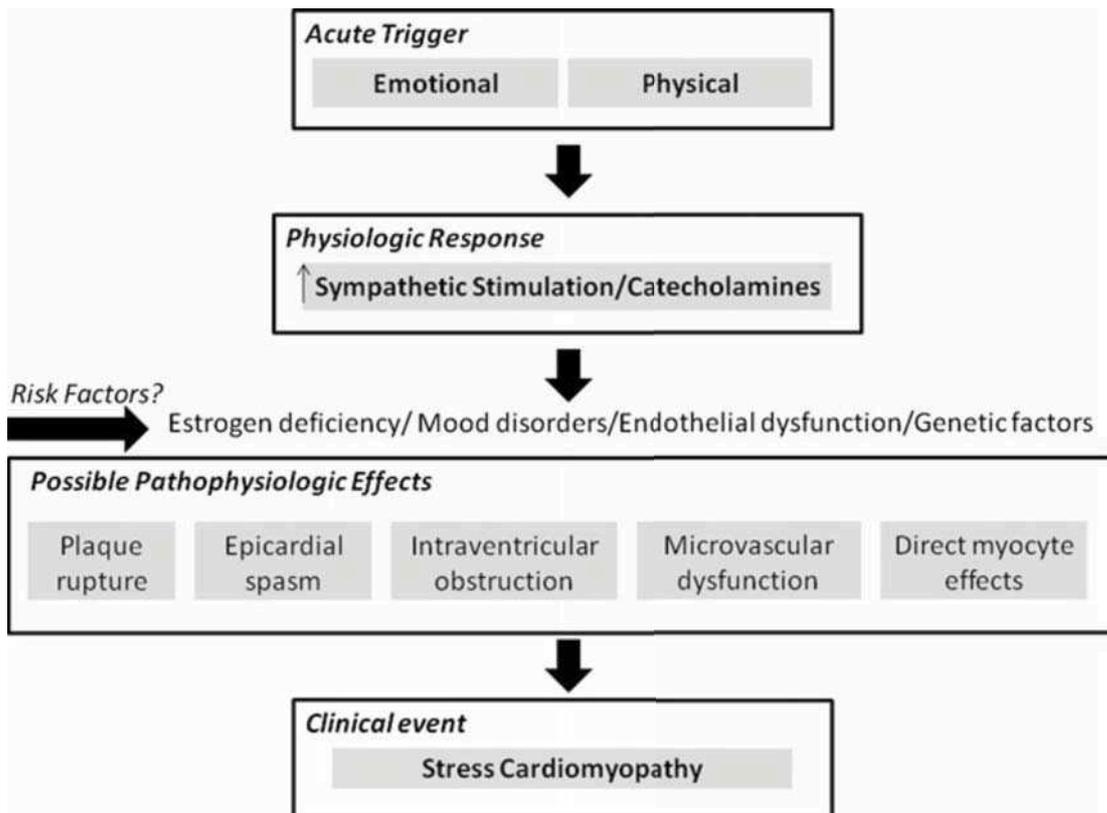


Figure 15. Possible lien mécanique entre le stress aigu et la cardiomyopathie du stress. L'augmentation de l'activité sympathique peut entraîner une sidération myocardique à travers différents mécanismes physiopathologiques qui incluent la dysfonction microvasculaire, l'atteinte directe aux myocytes etc. Les facteurs de risque qui peuvent augmenter la susceptibilité individuelle sont représentés aussi (déficience d'estrogènes, facteurs génétiques etc.) (393).

Un spasme plurivasculaire des artères coronaires épigardiques a été initialement proposé comme mécanisme, avec une ischémie transitoire capable d'induire une altération réversible de la capacité contractile myocardique (191). Cependant, il existent différentes observations argumentant contre cette hypothèse : le spasme coronarien pourrait être provoqué que dans une minorité de patients (116), les anomalies de la contraction du ventricule gauche ne suivent pas les territoires de distribution des artères coronaires et les changements histologiques observés dans des biopsies myocardiques de patients TTC ne ressemblent pas à ceux observés chez les patients avec ischémie cardiaque (250).

Certaines données suggèrent que des altérations de la microcirculation coronarienne pourraient jouer un rôle dans la TTC. L'évaluation de la fonction microvasculaire coronarienne a été rapportée et les résultats ont été contradictoires. En utilisant des techniques angiographiques, une dysfonction microvasculaire, en absence de maladie coronarienne obstructive, peut être détectée dans au moins les deux tiers des patients au moment de la présentation et sa gravité est en corrélation avec les taux de la troponine et les anomalies de l'ECG (90). De même, une diminution du flux sanguin myocardique a été

démontrée, dans la phase aiguë, en utilisant la méthode angiographiques de comptage du nombre d'images TIMI (thrombolyse dans l'infarctus du myocarde) : le nombre d'images TIMI se prolonge dans les 3 principaux vaisseaux coronaires épicaux, indiquant la présence d'une altération microvasculaire (190), (49). Des études menées avec la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) et la PET (Positron Emission Tomography) ont démontré une altération de la perfusion dans les régions cardiaques intéressées par l'anomalie du mouvement (190), (47), (401). Toutefois le défaut de perfusion est inférieur à celui observé chez les patients ayant présenté un infarctus aigu du myocarde et une récupération plus rapide y est associée. En plus dans ces études, le défaut métabolique, mesuré comme métabolisme du glucose et des acides gras, a été généralement plus grand que le défaut de perfusion dans un « mismatch » perfusion-métabolisme inversé, compatible avec la sidération du myocarde. Abe et al. ont évalué la microcirculation coronaire en utilisant l'échocardiographie avec contraste. Leurs résultats suggèrent que les anomalies de la microcirculation coronaire ne contribuent pas de façon significative à la TTC (4). Des anomalies microcirculatoires peuvent donc accompagner la TTC; ces altérations pourraient représenter soit une conséquence de la toxicité des catécholamines sur les petits vaisseaux avec des lésions endothéliales ou un effet secondaire lié au dysfonctionnement cellulaire associé à la toxicité des catécholamines. Il est difficile, en tout cas, de savoir comment ces anomalies microcirculatoires résultent directement ou indirectement dans les anomalies contractiles des parois cardiaques au cours de la TTC.

Esler, selon ses propres études menées sur les réponses du cœur au stress aigu, a suggéré un autre mécanisme possible pour expliquer la physiopathologie de la TTC, impliquant le neurotransmetteur sympathique neuropeptide Y (NPY). Le NPY est libéré des nerfs sympathiques à des taux très élevés lors de l'activation sympathique, comme un neurotransmetteur accessoire. La concentration du NPY, contenu dans les nerfs sympathiques dans le ventricule gauche, augmente à partir de la base vers l'apex, ce qui correspond à la distribution de la dysfonction ventriculaire dans la cardiomyopathie de Tako Tsubo. Le NPY a été montré comme ayant une action vasoconstrictrice dans le cœur, donc des taux très élevés de libération de NPY de nerfs sympathiques pourraient expliquer le développement de la cardiomyopathie en provoquant une diminution pathologique du flux sanguin myocardique. La TTC représenterait donc une forme de sidération myocardique ischémique (95).

Une obstruction dynamique du tractus de sortie ventriculaire gauche, secondaire à une hyperkinésie des segments basaux provoquée par les catécholamines, a également été proposée pour la pathogenèse de la TTC (271). En conséquence, la pression de remplissage élevée du ventricule gauche peut accroître la demande en oxygène du myocarde et entraîner une ischémie secondaire et des anomalies focales du mouvement des parois cardiaques. Il a été décrit que les catécholamines, comme la dobutamine, peuvent précipiter une obstruction du tractus de sortie ventricule gauche (209) et la prédisposition géométrique,

comme un septum interventriculaire sigmoïde, un petit tractus de sortie ventricule gauche ou un volume ventriculaire gauche réduit, pourraient expliquer la prédominance féminine de la TTC. Cependant, un gradient intraventriculaire a été rapporté dans seulement 16,4% des études examinées et pourrait ainsi représenter un mécanisme compensatoire pour l'akinésie apical.

Il a été postulé aussi que la TTC pourrait être une forme d'infarctus du myocarde avorté spontanément sur des artères coronaires normales, un infarctus secondaire donc à la lyse rapide et complète d'un thrombus d'une artère coronaire. Les catécholamines affectent également la formation de caillots. Il a été observé que l'administration in vivo d'adrénaline augmente l'activité pro-coagulante du facteur VIII, de l'antigène du facteur de von Willebrand, de l'activateur tissulaire du plasminogène et des plaquettes d'une manière dépendante de la dose, dans les 15 minutes suivantes le début de l'administration (376). Par conséquent, le système nerveux sympathique a des effets directs sur la thrombose et sur la thrombolyse. Il est possible que la poussée des catécholamines provoque une thrombose dans les vaisseaux coronaires présentant des irrégularités minimales. Ceci, à son tour, pourrait activer la thrombolyse avec une dissolution rapide des caillots, et ces patients auraient des vaisseaux coronaires normaux au moment de la cathétérisation (254). L'hypothèse d'infarctus du myocarde avortée spontanément pour expliquer la TTC a été basée sur l'évidence à l'échographie intravasculaire de plaques d'athérosclérose excentriques instables, non visible à l'angiographie, aux niveaux de l'artère coronaire descendante antérieure gauche des patients avec la TTC (163). Cependant, il n'existe que peu de preuves pour soutenir cette proposition car elle ne tient pas compte de la distribution particulière des anomalies de mouvement de la paroi impliquant les trois territoires de l'artère coronaire.

Une sidération myocardique médiée par les catécholamines est l'explication la plus favorisée. Des biopsies myocardiques chez des patients TTC ont révélé des infiltrats de cellules mononucléaires et de la nécrose en bande de contraction (contraction band necrosis), qui est distincte de l'inflammation avec infiltration de cellules polynucléaires présente lors d'un infarctus myocardique. La nécrose en bande de contraction décrit une forme unique d'atteinte des myocytes vu dans des situations avec des catécholamines élevées, tels que le phéochromocytome ou une hémorragie subarachnoïdienne (394). Les myocytes sont hyper-contractés avec des dommages myofibrillaires précoces et des bandes denses transversales éosinophiles (67), (393). Un excès des catécholamines peut provoquer une toxicité cardiaque par une atteinte directe aux cellules du myocarde, par un vasospasme coronarien, par leurs effets sur la thrombose et la thrombolyse et par induction d'un processus inflammatoire aiguë (254). L'explication proposée pour la toxicité directe des catecholamines sur les myocytes inclue des lésions secondaires à des espèces oxygénées réactives, des changements dans les concentrations intracellulaires du calcium et des effets directs sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Une augmentation des niveaux de catécholamines active les récepteurs adrénergiques peut provoquer une production accrue d'AMP

cyclique. Cette production peut entraîner une lésion myocardique directe par une surcharge de calcium, ce qui prolonge l'interaction actine-myosine et épuise la réserve d'ATP (33). Plusieurs études ont indiqué que la stimulation des bêta-adrénorécepteurs est associée à une altération de l'expression génique des protéines régulatrices du calcium, ce qui pourrait être essentiel pour le dysfonctionnement contractile. En particulier cela a été démontré sur des biopsies endomyocardiques de patients diagnostiqués TTC (251). Il a été proposé aussi que l'activation sympathique modulerait l'activation de voie de signalisation avec de effets cytoprotecteurs et anti-apoptotiques, capables d'augmenter la survie des cardiomyocytes (249). Lyon et collègues ont suggéré que des niveaux élevés d'adrénaline circulante entraînent le basculement des récepteur bêta 2-adrénergiques du couplage avec les protéines Gs, avec une réponse inotrope positive, à un couplage avec les protéines Gi, avec une réponse inotrope négative. Cela aurait un effet protecteur car limitant l'induction de voies apoptotiques, mais au détriment de la contractilité ventriculaire pour un période de quelques jours à quelques semaines (210). Dans des modèles animaux de la TTC, la nécrose en bande de contraction peut être complètement bloquée en utilisant une sympathectomie cardiaque ou dénervation cardiaque mais pas en utilisant une surrénalectomie bilatérale ou une vagotomie, soulignant le rôle de la libération locale cardiaque de catécholamines (259).

Récemment S. Y-Hassan a souligné surtout l'implication du système nerveux sympathique cardiaque locale en provoquant les anomalies de mouvement de la paroi ventriculaire dans la TTC, plus que les taux circulants de catecholamines. Ces observations se basent sur les évidences en littérature des altérations des terminaisons nerveuses sympathiques locaux cardiaques, du débordement de la noradrénaline locale dans le tissu du myocarde ventriculaire et de la distribution circulaire caractéristique des anomalies du mouvement de la paroi ventriculaire, ce qui n'est pas corrélé avec la distribution du système artériel coronaire et apparaît plus probablement en corrélation avec la distribution du système sympathique cardiaque (404).

Les variations régionales dans la distribution des nerfs sympathiques ou de la densité de récepteurs adrénergiques pourraient expliquer les caractéristiques morphologiques avec la participation marquée de l'apex trouvée chez les patients atteints de cardiomyopathie de Tako Tsubo. Dans le cœur humain normal, la densité des terminaisons nerveuses sympathiques, est environ 40% fois plus élevée dans la base que dans l'apex du myocarde (176). Mori et al. ont démontré que le cœur canin a une concentration plus élevée de récepteurs β -adrénergiques dans le myocarde apical, avec un gradient de concentration diminuant vers la base (239). Cette différence dans la distribution de récepteurs β -adrénergiques résulte en une plus grande réponse contractile aux catécholamines dans le myocarde apical que dans le myocarde basal. Cette différence indique que le sommet pourrait être plus sensible que le myocarde basal aux catécholamines circulantes (210).

3E. La sténose aortique

3E.1 Définition

La sténose aortique (SA) est une maladie de la valve aortique résultant en une obstruction ventriculaire gauche. Il est nécessaire de distinguer entre les formes supra-valvulaires et sous-valvulaires souvent d'origine congénitale et les formes valvulaires proprement dites (fig. 16).

Les causes principales de la SA valvulaire sont la sclérose aortique calcifiée, la sténose aortique congénitale et les valvulopathies rhumatismales. Dans les pays développés la sclérose aortique est la cause plus fréquente de SA. Il s'agit d'un épaissement de la valve sans ou avec des calcifications, en principe sans obstruction significative. Le mécanisme par lequel une valve aortique tricuspide, auparavant en bonne santé, devient sténotique est maintenant considéré très proche de celui de l'athérosclérose. La plaque initiale de la sténose aortique est semblable à celle de la maladie des artères coronaires (263). Les facteurs de risque associés à la maladie coronarienne, y compris l'âge, le sexe masculin, l'hyperlipidémie, et des signes d'inflammation active sont détenus en commun par les deux troubles. La sténose aortique calcifiée est principalement causée par des dépôts de calcium solides à l'intérieur des cuspidés valvulaires et moins par fusion des commissures. Les formes congénitales de sténose aortique comprennent la valve unicommissural unicuspidé, pratiquement jamais associés à la survie asymptomatique jusqu'à l'âge adulte et la bicuspidie.

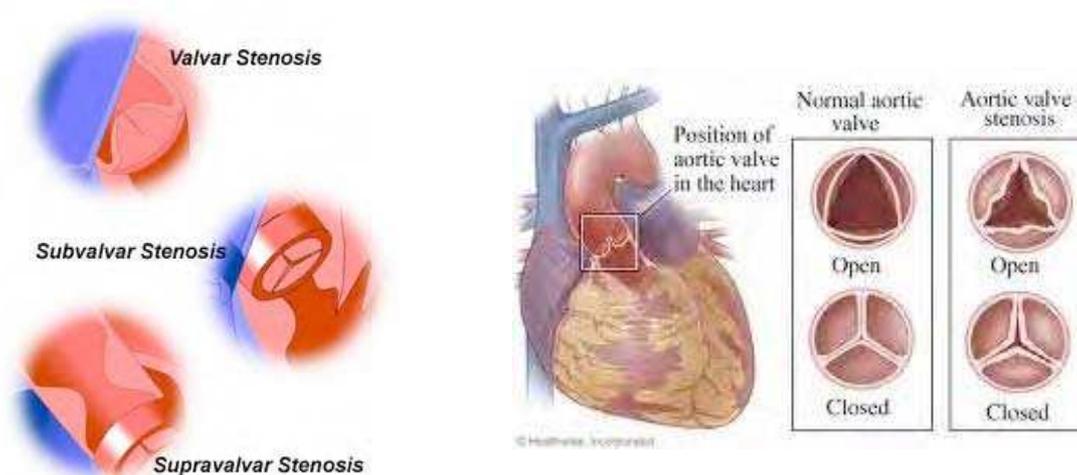


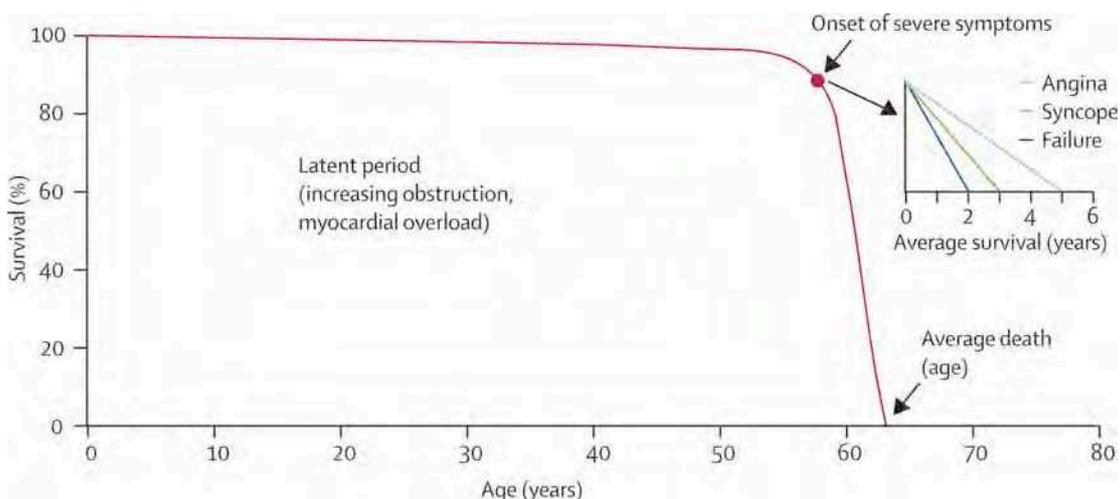
Figure 16. A gauche différenciation entre sténose aortique valvulaire e formes supra-valvulaires et sous-valvulaires. A droite image d'une sténose aortique typique (Image prise du « Hurst's, The Heart », V. Fuster et al. McGraw Hill 2004)

Dans les pays développés, la fièvre rhumatismale est devenue une cause très rare de sténose aortique. Lorsque la valve aortique est affectée par une maladie

cardiaque rhumatismale, la valve mitrale est presque toujours affectée aussi. Dans la sténose aortique rhumatismale, la fusion des commissures est habituellement présente, par contraste avec la SA calcifiée (53).

Dans les pays développés, la sténose aortique et l'insuffisance mitrale sont les maladies cardiaques valvulaires les plus fréquentes (166). Une nette augmentation de la prévalence de la sténose aortique est observée avec l'âge (167). Dans la plus grande série de 11911 patients étudiés systématiquement avec une échocardiographie, la prévalence de la SA a été estimée à 0,4%. En particulier la prévalence était 0,2% avant 65 ans, augmentait à 1,3% entre 65 et 74 ans et à 2,8% après 75 ans (257).

Les principaux facteurs prédictifs du pronostic dans la SA sont l'apparition des symptômes et de la dysfonction ventriculaire gauche. Les patients asymptomatiques ont un bon pronostic, avec un taux annuel de mortalité <1% (165). L'histoire naturelle de la SA symptomatique grave est particulièrement mauvaise. La survie diminue notamment après l'apparition des symptômes. La mortalité à cinq ans a été récemment rapportée à 60% après une première hospitalisation avec un diagnostic de SA (27). Dans des patients octogénaires présentant des comorbidités, le taux de mortalité a été signalé entre 40% et 50% à 1 an en absence d'intervention, même si il est influencés par les comorbidités fréquentes chez les personnes âgés (24), (199).



3E.2 Physiopathologie de la sténose aortique

L'histoire naturelle de la sténose aortique comporte une période de latence prolongée, au cours de laquelle l'aggravation progressive de l'obstruction à l'éjection ventriculaire gauche conduit à des changements dans le ventricule gauche même. Le rétrécissement de l'orifice aortique provoque une obstruction progressive à la sortie ventriculaire gauche avec une surcharge progressive de la pression ventriculaire gauche. Dès que la surface valvulaire aortique devient inférieure à la moitié de sa taille normale de 3-4 cm², un gradient de pression mesurable entre le ventricule gauche et l'aorte ascendante peut être détecté à l'échocardiographie ou par cathétérisme cardiaque. Ce changement reflète l'augmentation compensatoire de la pression du ventricule gauche qui contribue au maintien des pressions systémiques adéquates en réponse à l'augmentation de la postcharge. Une conséquence importante est l'hypertrophie ventriculaire gauche. Bien que toujours en débat, de nombreux chercheurs considèrent le développement de l'hypertrophie concentrique ventriculaire gauche comme un mécanisme compensatoire majeure, déclenchant de la surcharge chronique de pression (53). La postcharge est généralement quantifiée comme le stress de la paroi (σ) avec l'équation de Laplace :

$$\sigma = P \times r / 2 \times E$$

dans lequel P est la pression ventriculaire gauche, r est le rayon du ventricule gauche, et E est l'épaisseur du ventricule gauche. Alors que la pression (P) augmente dans le numérateur de cette équation, elle est compensée par une augmentation de l'épaisseur de la paroi (E), hypertrophie concentrique ventriculaire gauche, dans le dénominateur, dans le but de garder la postcharge (σ) normale.

Des études animales ont contribué à la compréhension de la réponse cardiaque à une augmentation de la postcharge. Sasayama et al. ont évalué la réponse ventriculaire à un cerclage aortique chez des chiens conscients, en mesurant la pression intraventriculaire, l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche et le diamètre interne de la chambre. Ils ont constaté que le ventricule gauche répond à une pression élevée (2,5 semaines) avec une dilatation initiale secondaire à une augmentation du stress de paroi. Cette réponse aiguë est suivie par un épaississement progressif de la paroi ventriculaire gauche avec une réduction conséquente du stress de paroi à des niveaux presque normaux, préservant ainsi les propriétés inotropes et une taille normale de la chambre ventriculaire gauche (304).

En résumé, la surcharge chronique de pression au niveau ventriculaire gauche secondaire à une sténose aortique hémodynamiquement significative provoquerait donc à la fois une augmentation de la masse musculaire du myocarde et des changements dans la géométrie du ventricule gauche qui représentent des mécanismes compensatoires pour réduire le stress de paroi et

maintenir le débit cardiaque (114). Au niveau cellulaire, on observe le recrutement d'éléments contractiles en parallèle avec l'activation des fibroblastes et à une augmentation pathologique de la matrice extracellulaire cardiaque (par exemple, la fibrose) (153). De plus, l'incapacité des micro-vaisseaux myocardiques à suivre une demande métabolique accrue provoque une ischémie microvasculaire, contribuant à la progression de la fibrose myocardique et finalement à la dysfonction myocardique. La quantité de fibrose myocardique mesurée par résonance magnétique cardiaque avec du gadolinium est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients présentant une sténose aortique modérée à sévère (83).

Malheureusement, l'hypertrophie ventriculaire gauche est une arme à double tranchant, bénéfique à certains égards et néfaste dans d'autres. Bien que l'hypertrophie contribue à préserver les performances d'éjection, elle altère la fonction diastolique, la réserve du débit sanguin coronarien et est associée à une augmentation de la mortalité (202), (32).

Les facteurs responsables des conséquences défavorables du remodelage du ventricule gauche restent flous. Toutefois, l'ischémie subendocardique, une altération du métabolisme énergétique du myocarde et, surtout, la fibrose semblent jouer un rôle (285). Comme le ventricule gauche devient hypertrophique, la demande d'oxygène du myocarde augmente et dépasse l'oxygène fourni par les artères coronaires. En présence d'hypertrophie concentrique ventriculaire gauche et de SA la réserve coronaire est réduite à cause des dysfonctions microvasculaire, d'un basse de la pression de perfusion coronaire, de l'augmentation des forces compressives extravasculaires, et d'un temps de perfusion diastolique réduit (219), (282). Ensemble, ces facteurs provoquent une ischémie et une nécrose qui conduisent à la fibrose interstitielle. Des études récentes suggèrent que la fibrose ventriculaire gauche contribue à la dysfonction diastolique et est responsable de la progression clinique de l'hypertrophie ventriculaire gauche compensée vers l'insuffisance cardiaque (146), (400). L'hypertrophie ventriculaire gauche provoque donc la dysfonction diastolique car le ventricule gauche devient moins « compliant ». La diastole est généralement divisée en relaxation active et remplissage passif. Au cours de la relaxation active, le calcium est pompé dans le réticulum sarcoplasmique, provoquant une diminution de l'interaction contractile entre l'actine et la myosine. Dans l'hypertrophie concentrique, ce processus est ralenti avec un retard du début du remplissage passif, ce qui raccourcit le temps à disposition pour le passage du sang des oreillettes aux ventricules (407). La dysfonction diastolique comporte aussi une augmentation de la résistance du ventricule gauche au remplissage. Ainsi, une forte contraction de l'oreillette gauche est nécessaire pour fournir un remplissage ventriculaire diastolique suffisant et soutenir un volume d'éjection adéquat. L'augmentation de la contractilité myocardique globale et l'augmentation de la précharge, grâce à la contribution auriculaire, contribuent à préserver la fonction systolique ventriculaire gauche (150).

Comme la sténose aortique se détériore, avec une diminution de la surface valvulaire aortique à 1 cm² ou moins, les changements de la fonction ventriculaire gauche peuvent ne plus être suffisants pour compenser l'obstacle à la sortie et maintenir la fonction systolique, même lorsque complétée par une augmentation de la précharge. La résultante de cette dysfonction systolique, seule ou combinée avec la dysfonction diastolique, peut conduire à une insuffisance cardiaque avérée (137). Cependant, il est important de préciser que une masse ventriculaire gauche plus élevée est associée à un risque accru de dysfonction systolique et d'insuffisance cardiaque, indépendamment de la gravité de la SA (188). Dans une étude évaluant les changements cellulaires qui se produisent dans la transition de l'insuffisance cardiaque compensatoire à l'IC décompensée, Hein et al. ont étudié des biopsies myocardiques des patients avec SA isolée avec différents niveaux de fonction systolique évaluée avec la fraction d'éjection (FE > 50%, 30% - 50%, et <30%). Une corrélation inverse a été observée entre la fraction d'éjection et la fibrose des myocytes, ce qui suggère que la perte de cellules et la fibrose de la matrice extracellulaire contribuent de manière significative à la progression du dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (146). La réponse du ventricule gauche à la SA semble se produire à travers un continuum qui commence par une hypertrophie, avec réduction résultante de la fonction diastolique et une fibrose progressive et, finalement, au fil du temps une progression conduisant à une réduction de la fonction systolique (fig. 18) (285).

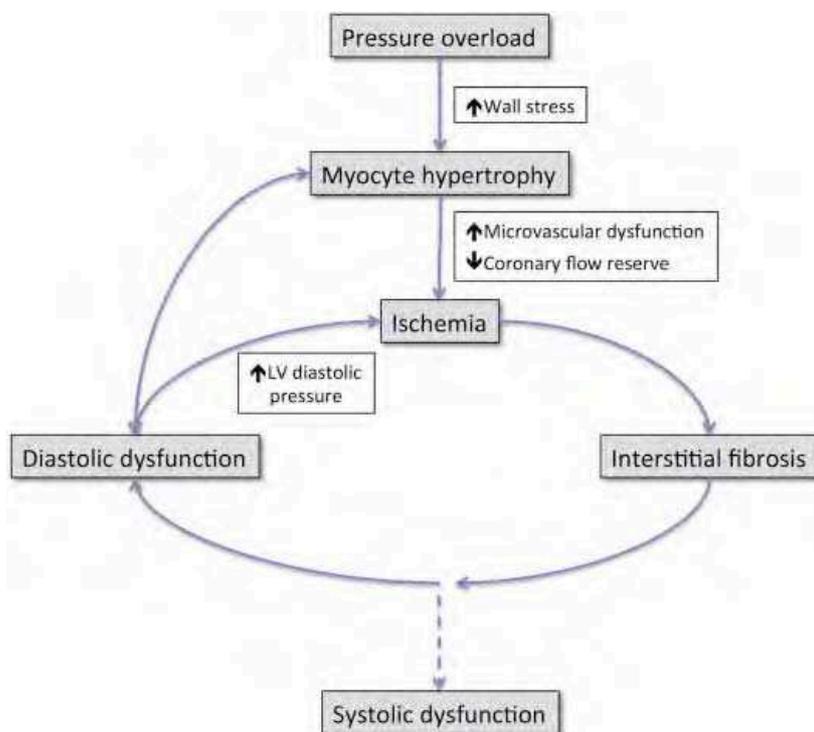


Figure 18. Mécanismes physiopathologiques du remodelage ventriculaire gauche (LV ventricule gauche) (285).

La SA peut rester asymptomatique pendant longtemps. A leurs apparitions, les signes et les symptômes typiques sont :

1. l'angine de poitrine due à une disparité offre-demande, même en l'absence de maladie coronarienne obstructive
2. la syncope pendant l'effort
3. la dyspnée d'effort.

L'angine de poitrine au cours de la sténose aortique peut être expliquée par le concours de plusieurs facteurs : une augmentation des besoins en oxygène du myocarde et une compression des artères coronaires intramurales secondaires à l'hypertrophie ventriculaire gauche progressive, une réduction de la croissance des capillaires dans le myocarde hypertrophié et enfin une réduction de remplissage diastolique des artères coronaires (219).

Le mécanisme exact de la syncope dans la sténose aortique reste incertain. Chez les patients présentant une sténose aortique, une syncope survient généralement au cours de l'exercice physique. Chez les individus sains, la pression artérielle augmente pendant l'exercice. La pression artérielle est égale au débit cardiaque multiplié par les résistances périphériques totales.

$$\text{PA artérielle} = \text{Débit cardiaque} \times \text{Résistances périphériques totales}$$

Chez les personnes saines, les résistances périphériques totales tombent pendant l'exercice, mais la pression artérielle augmente grâce au fait que le débit cardiaque augmente plus que les résistances périphériques totales diminuent (53). Une théorie est que l'augmentation du volume d'éjection systolique, qui normalement accompagne l'exercice physique, soit limitée dans la sténose aortique à cause du rétrécissement de la sortie ventriculaire gauche. Le débit cardiaque n'augmenterait donc pas avec l'exercice. Dans ce cadre, une baisse des résistances vasculaires systémiques, qui se produit normalement avec l'effort, peut entraîner une hypotension et la syncope (318). D'autres chercheurs ont postulé que la pression intraventriculaire très élevée qui se développe pendant l'effort chez les patients présentant une sténose aortique, provoquerait une réponse dépressive réflexe conduisant à la syncope. En fait l'augmentation de la pression systolique ventriculaire gauche pendant l'exercice conduirait à une activité excessive des barorécepteurs situés à l'intérieur du ventricule gauche. Ces impulsions inhibitrices sont envoyées au bulbe rachidien par des fibres cardiaques vagues afférentes, l'effet net étant donc une vasodilatation et une tendance à la baisse de la fréquence cardiaque (288), (133). Enfin, chez certains individus, des arythmies ventriculaires secondaires à l'ischémie induite par l'exercice peuvent également produire une syncope.

L'apparition d'une dyspnée et d'autres symptômes d'insuffisance cardiaque présagent un mauvais pronostic chez les patients présentant une sténose aortique. Dans le cadre du dysfonctionnement diastolique, l'augmentation de la

pression ventriculaire gauche en fin de diastole conduit à une congestion pulmonaire et à la dyspnée d'effort.

3E.3 Rôle du système nerveux sympathique dans la sténose aortique

Le rôle du système nerveux sympathique dans la pathophysiologie de la sténose aortique n'est pas bien compris, ni étudié. Il pourrait participer à différents niveaux de l'histoire naturelle de la pathologie valvulaire : le développement de l'hypertrophie gauche et du remodelage ventriculaire, le développement de la dysfonction diastolique et systolique.

Bien qu'il soit bien accepté que la réponse ventriculaire gauche à la SA implique généralement une hypertrophie pour maintenir le stress murale normale, il est de plus en plus reconnu que le processus hypertrophique est hétérogène (285). Dweck et collègues ont utilisé la résonance magnétique cardiaque pour évaluer les modèles d'hypertrophie du ventricule gauche dans 91 patients avec SA modéré ou sévère. Ils ont confirmé la présence de plusieurs phénotypes de remodelage du ventricule gauche chez les patients atteints de SA, y compris une géométrie normale, un remodelage concentrique, un remodelage asymétrique, une hypertrophie concentrique, une hypertrophie asymétrique, et une hypertrophie excentrique (84). En plus, il a été constaté que la gravité de la SA n'est pas en relation avec le type d'hypertrophie développée, ce qui suggère que d'autres facteurs contribuent à déterminer l'hypertrophie.

Dans l'hypertension artérielle systémique l'hypertrophie ventriculaire représente un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire et contribue à augmenter la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (202). Un nombre croissant de preuves indique que l'hypertrophie ventriculaire gauche dans l'hypertension artérielle systémique dépend de la surcharge hémodynamique chronique mais est également induite par l'activation de différents systèmes neuro-humoraux, comme le système SRAA et le SNS, activés en réponse à la surcharge de pression et le volume (50). Il est maintenant généralement admis que l'hyperactivité du système nerveux sympathique initie et soutient l'élévation de la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle (95).

L'association, chez les patients avec SA, de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec des facteurs comme le genre, le diabète, l'obésité, la résistance à l'insuline et les maladies rénales chroniques, soutient davantage la nature multifactorielle du remodelage ventriculaire gauche (185), (208), (52), (266) et possiblement indique aussi la possible implication de facteurs non hémodynamiques, y compris le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique, comme dans l'hypertension artérielle systémique.

Une hyperactivation du système nerveux sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque avec FE réduite est bien connue (95) et déjà discutée dans ce manuscrit. Moins connu est le rôle du SNS dans le développement d'une dysfonction diastolique (372) telle quelle est possible observer dans l'histoire naturel de l'évolution de la SA.

Des études animales ont montré que l'administration d'un agoniste β -adrénergique établi un dysfonctionnement diastolique dans des conditions expérimentales (38). L'évidence d'une relation entre l'activation du SNS et l'insuffisance cardiaque avec FE conservée dérive aussi de quelques études sur l'homme. Les recommandations de l'American Heart Association et la déclaration de consensus de la Société Européenne de Cardiologie définissent une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée comme un état d'IC clinique, qui est accompagnée d'une preuve objective d'une dysfonction diastolique (399). Grassi et al. ont montré que la modulation du baroréflexe est anormale et l'activité du SNS, mesurée par la MSNA, est augmentée chez les patients hypertendus présentant une dysfonction diastolique par rapport aux hypertendus sans dysfonction diastolique et aux contrôles normaux (132). Piccirillo et al., en utilisant la variabilité sinusale de la fréquence cardiaque, ont observé que les sujets hypertendus avec dysfonction diastolique présentent une modulation sympathique du nœud sinusal plus élevée et une modulation vagale inférieure par rapport aux sujets hypertendus sans dysfonction diastolique et aux témoins normotendus (275). Dans une étude évaluant l'activité du SNS par scintigraphie myocardique à la MIBG, Sugiura et collègues ont conclu que l'activité sympathique cardiaque augmente proportionnellement avec la gravité de la dysfonction diastolique (343).

Il n'est pas encore bien établi si soit la dysfonction diastolique à potentialiser l'activation sympathique ou bien si l'augmentation du SNS provoque la dysfonction diastolique. Dans des modèles animaux et chez l'homme, il existe des éléments montrant que l'inhibition sympathique retarde la progression de la dysfonction diastolique (224) (222). Rosendorff a proposé que l'hyperactivation du SNS pourrait provoquer une dysfonction diastolique dans deux façons possibles: une d'une manière indirecte et l'autre directe. Dans la forme indirecte le SNS induit une hypertension artérielle, ce qui impose une charge mécanique sur le ventricule gauche et détermine un remodelage des ventricules. Dans la voie directe, le SNS aurait un effet direct sur la dysfonction diastolique (293). En fait il a été décrit que l'augmentation de l'activité du SNS joue un rôle dans le remodelage cardiaque dans un modèle animal de rats hypertendus (200). En plus la stimulation sympathique peut induire l'expression de cytokines pro inflammatoire à niveau cardiaque dans un modèle animal de rat stimulé par isoprotérénol (244). Chez l'homme l'essai clinique SENIORS a suggéré que le nébivolol peut être bénéfique chez les patients âgés IC avec FE préservée exactement comme chez les patients IC avec FE déprimée (369). Par contre dans une méta-analyse, l'inhibition du système SRAA n'a pas été associée à une

réduction significative d'épisodes d'hospitalisation ou de mortalité chez les patients IC avec FE préservée (324).

Dans les recommandations américaines 2014 pour la gestion des patients atteints de maladies cardiaques valvulaires, le traitement de l'hypertension, chez les patients à risque de développer une SA, et chez les patients asymptomatiques avec une SA, est considéré comme une indication de classe I. Puisqu'il n'y a pas d'études portant sur des médicaments antihypertenseurs spécifiques à utiliser chez les patients avec SA les lignes guide indiquent que les IECA peuvent être avantageux en raison des effets bénéfiques potentiels sur la fibrose ventriculaire gauche en plus du contrôle de l'hypertension. Les bêtabloquants sont également indiqués comme un choix approprié chez les patients atteints de coronaropathie concomitante (255), même si en l'état actuel il n'y a pas d'évidences claires qui les supportent.

3E.4 Options thérapeutiques

Les approches médicales interventionnelles et la gestion des patients atteints de SA dépendent d'un diagnostic précis de la cause et du stade de la maladie. Les différents degrés de SA sont classifiés dans les recommandations américaines allant de patients à risque de SA (stade A), patients avec une obstruction hémodynamique progressive (stade B), patients avec une obstruction hémodynamique sévère asymptomatique (stade C) et patients symptomatique (stade D). Chacune de ces étapes est définie par l'anatomie, l'hémodynamique, les conséquences de l'obstruction sur le ventricule gauche et le système vasculaire, ainsi que par les symptômes du patient (256). Dans les recommandations européennes 2012 pour la gestion des pathologies valvulaires, la sténose aortique est définie sévère sur la base de la surface valvulaire ($< 1\text{cm}^2$), de la surface valvulaire rapportée à la surface corporelle ($< 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$), du gradient moyen ($< 40\text{ mmHg}$) et d'autres paramètres hémodynamiques échocardiographiques telles que la vitesse maximale d'éjection ($> 4.0\text{ m/s}$) et le rapport de vitesse au tract de sortie ventriculaire gauche et à travers la valve (< 0.5) (170).

Les patients symptomatiques nécessitent une intervention précoce, car aucun traitement médical pour la SA est capable d'améliorer le pronostic, par rapport à l'histoire naturelle. La chirurgie de remplacement de la valve aortique est actuellement le traitement de référence pour les patients symptomatiques présentant une SA sévère (255) (170).

La mortalité opératoire du remplacement isolée de la valve aortique est 1-3%, chez les patients de moins de 70 ans, et 4-8% chez des personnes plus âgées sélectionnées et arrive jusqu'à 25% chez les patients avec des comorbidités. Il a été démontré que les facteurs suivants augmentent le risque de mortalité opératoire: âge avancé, les comorbidités associées, le sexe féminin, classe fonctionnelle NYHA supérieure, une opération d'urgence, une dysfonction

ventriculaire gauche, l'hypertension pulmonaire, une coronaropathie co-existante et des chirurgies valvulaires précédentes. Après un remplacement valvulaire, les symptômes et la qualité de vie sont généralement grandement améliorés. La survie à long terme peut être proche de celle de la population générale du même âge chez les patients âgés. Chez les patients plus jeunes, il y a une amélioration substantielle par rapport à la seule thérapie médicale conservatrice: néanmoins, par rapport aux témoins appariés pour l'âge, un taux de survie inférieur peut être prévu (170).

Toutefois les patients âgés de ≥ 75 ans avec une SA sévère sont souvent récusés pour la chirurgie en raison d'un risque chirurgical trop élevé. L'implantation transcathéter d'une valve aortique (procédure appelée TAVI) est une option thérapeutique émergente chez les patients avec une SA mais qui sont à haut risque pour une chirurgie ouverte. Il s'agit d'une procédure percutanée, par voie artérielle, qui permet le placement d'une prothèse de la valve aortique. Actuellement il y a deux types de valves couramment utilisés : la valve SAPIEN d'Edwards expansible par ballon et la CoreValve de Medtronic, auto expansible, même si 10 nouveaux types de valves différentes ont été approuvés en Europe récemment. Cette procédure est actuellement réalisée en utilisant un accès par l'artère fémorale ou par l'artère sous-clavière et des alternatives comprennent l'accès ouvert chirurgical à l'artère iliaque, à l'aorte ascendant ou à l'apex du ventricule gauche (3). En l'absence de contre-indications anatomiques, une approche transfémorale est la technique préférée dans la plupart des centres, même si des comparaisons directes ne sont pas disponibles entre la voie transfémorale, transapicale ou d'autres approches.

Chez les patients présentant un risque chirurgical élevé, TAVI a été montré être une procédure réalisables avec un taux de réussite de la procédure $> 90\%$, avec les différents types d'accès. La mortalité à 30 jours a été rapporté entre 5 et 15% (199), (336), (355), (405) (94), (289), (41). Environ 1-2% des patients TAVI nécessitent une chirurgie cardiaque immédiate pour des complications potentiellement mortelles telles que la tamponnade cardiaque (356). Les principales complications liées à la procédure comprennent: les accidents vasculaires cérébraux (1-5%), la nécessité d'implanter un pace maker (jusqu'à 7% pour le système expansible par ballon et jusqu'à 40% pour le système auto-expansibles) et des complications vasculaires (jusqu'à 20%) (199), (405), (336). La régurgitation paravalvulaire est commune, bien que signalée comme minime ou légère dans la majorité des patients et rarement cliniquement importante, alors que dans le cas d'une régurgitation aortique au-delà du stade léger, un impact sur la survie à long terme est possible (405), (349).

La survie à un an pour les patients TAVI varie de 60-80%, en grande partie en fonction de la gravité des comorbidités présentes (336), (199), (355), (405), (349), (41). La plupart des survivants connaissent une amélioration significative de l'état de santé et de la qualité de la vie. Cependant, la question de la durabilité à long terme de ces valves doit encore être abordée, bien que les résultats à 2 ans sont prometteurs (41).

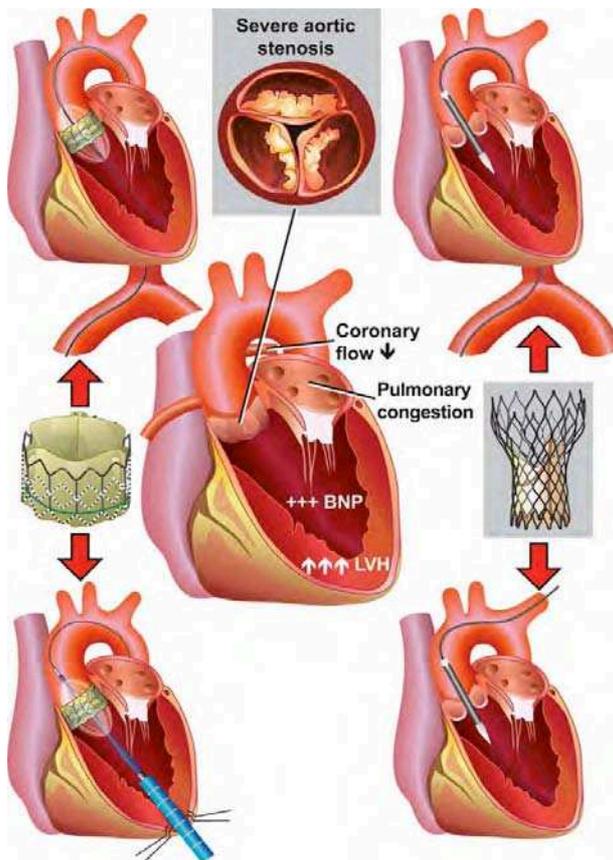


Figure 19. Centre: une sténose aortique sévère calcifiée provoque une surcharge de pression suivi par une hypertrophie ventriculaire gauche, dépôt de collagène, ischémie relative, et dysfonction diastolique avec une congestion pulmonaire. En haut à gauche: TAVI par voie transfémorale avec implantation de la prothèse Edwards Sapien. En bas à gauche: TAVI transapicale avec l'implantation de la prothèse Edwards Sapien. Haut à droite: TAVI transfémorale avec implantation de la prothèse Medtronic CoreValve. En bas à droite: TAVI sous-clavière avec implantation de la prothèse Medtronic CoreValve (42).

Dans un essai clinique randomisé mené dans une cohorte de patients présentant une sténose aortique sévère, qui n'étaient pas éligibles pour la chirurgie ouverte, après consultation chirurgicale, la procédure TAVI par voie transfémorale était supérieure à un traitement médical standard (y compris la valvuloplastie aortique) car elle réduit sensiblement le mortalité toutes causes à 1 an (critère d'évaluation principal), 31% vs. 51%, mais aussi le taux de décès d'origine cardiovasculaire, et le taux d'hospitalisation. En plus la classe NYHA améliore de la catégorie III- IV au départ à I-II après TAVI (199).

Le premier essai clinique randomisé comparant le TAVI à la chirurgie de remplacement de la valve aortique, chez des patients opérables mais à haut risque, a montré que la TAVI n'est pas inférieure en termes de mortalité toutes causes à un an (24,2% vs 26,8%) par rapport à la chirurgie traditionnelle, avec une nette amélioration fonctionnelle dans les deux groupes. L'analyse des critères de jugement secondaires a montré que la TAVI entraîne un risque plus élevé

d'événements cérébraux vasculaires et des complications vasculaires. En plus la régurgitation paravalvulaire modérée, ou sévère, était plus fréquente dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgical à 30 jours (12,2% vs 0,9%) et à 1 an (6,8% vs 1,9%). Inversement après la chirurgie traditionnelle, la fibrillation auriculaire et le saignement postopératoire étaient plus fréquents. Le gradient valvulaire et la surface aortique étaient nettement améliorés après les deux procédures à 30 jours et un an. La procédure de TAVI fournit des résultats hémodynamiques, en termes de superficie de la valve et de gradient, qui sont légèrement supérieurs à ceux de prothèses classiques. À un an, le TAVI était légèrement supérieure à la chirurgie par rapport au gradient moyen valvulaire aortique (10.2 ± 4.3 mmHg vs 11.5 ± 5.4 mmHg, $p = 0,008$) et à la surface moyenne de la valve (1.59 ± 0.48 cm² vs. 1.44 ± 0.47 cm², $P = 0.002$) (336).

4. TECHNIQUES EXPLORATOIRES DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE ET DES ARCS REFLEXES

4A. Techniques exploratoires du SNS

Depuis les premières découvertes des effets des fibres sympathiques sur le système cardiovasculaire par Cyon, Ludwig et Pavlov, plusieurs techniques exploratoires ont été mises au point au cours des dernières décennies. Parmi celles-ci, nous ne développerons que les principales techniques utilisées de façon contemporaine.

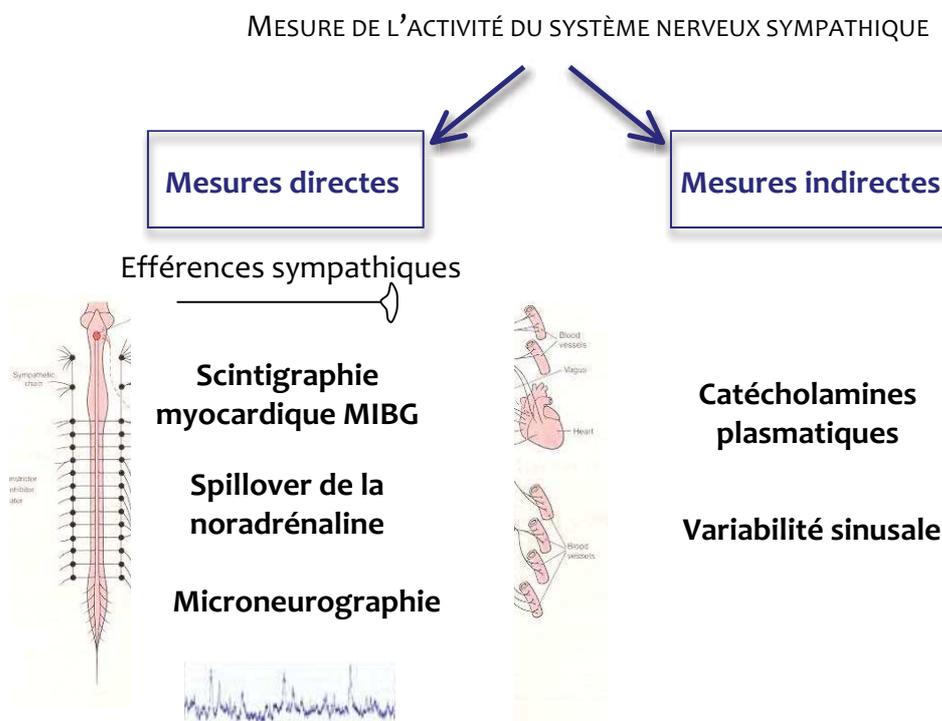


Figure 20. Mesures directes et indirectes de l'activité du SNS

4A.1 Mesure des catécholamines plasmatiques et urinaires

De façon historique, l'activité du SNS était évaluée par la mesure dans l'excrétion urinaire de 24 heures de l'adrénaline et de la noradrénaline, ou de leurs précurseurs et métabolites (156), (184), (98). Cette approche n'apporte qu'une image «statique» des fonctions orthosympathiques et ne peut pas renseigner sur des modifications de l'activité sympathique à court terme. De plus, l'excrétion urinaire des catécholamines est strictement sous la dépendance des fonctions rénales (en particulier de la filtration glomérulaire), ainsi cette technique ne peut pas être utilisée dans des conditions où la fonction rénale est altérée (184), (98).

Cette approche a été supplantée par la mesure de la concentration plasmatique de la noradrénaline, représentant l'index employé communément pour caractériser l'activité orthosympathique chez l'homme. Ce type de mesure fournit des informations utiles mais présente tout de même des limites significatives (125) :

- La noradrénaline circulante mesurée dans le secteur plasmatique ne représente qu'une petite fraction (5-10%) de la quantité du neurotransmetteur excrété au niveau de la synapse (184), (98), (99). De plus, la mesure s'effectue généralement sur un prélèvement veineux au niveau du pli du coude, alors que ce point de ponction ne reflète pas fidèlement les taux mesurés au niveau artériel ou systémique (142).

- La concentration de noradrénaline plasmatique est influencée, par le niveau d'activité du SNS, fonction de la libération du neurotransmetteur par le bouton présynaptique, mais également en fonction de la clairance et de la recapture du neurotransmetteur. Ainsi, la mesure de la concentration plasmatique ne permet pas de discriminer l'origine centrale (augmentation de la sécrétion) ou périphérique (diminution de la clairance ou augmentation de la recapture) d'une augmentation du neurotransmetteur (110), (98), (217). Par exemple au cours de l'insuffisance cardiaque, la clairance plasmatique de la norépinephrine peut être réduite, et la concentration plasmatique augmente ainsi, en raison de la réduction du débit cardiaque et flux de sang vers les organes (144).

- La mesure des concentrations plasmatiques de noradrénaline renseigne sur un niveau global d'activation du système nerveux sympathique mais pas sur des activités délivrées à une région ou à un organe (98), (99), (124), (95).

- Enfin, même si l'utilisation des techniques de chromatographie à haute pression représente une avancée technologique certaine en comparaison des méthodes enzymatiques (154), (184), (98), la reproductibilité et la sensibilité de la mesure des concentrations plasmatiques de noradrénaline sont plus faibles que celles observées lors des enregistrements effectués par microneurographie (125). La faible reproductibilité de la mesure de la noradrénaline plasmatique peut être en partie améliorée en multipliant le nombre de prélèvements (155). Il semble que la faible reproductibilité soit sous la dépendance de facteurs extrinsèques confondants (comme la température où se trouve le sujet prélevé, la période de la journée où est réalisée le prélèvement etc.) plutôt que des facteurs intrinsèques inhérents à la mesure, qui ont montré une bonne reproductibilité dans des conditions standardisés (159). De plus, la sensibilité de cette technique n'est pas optimale. Ces données ont été confirmées par plusieurs études comprenant des patients présentant une hypertension artérielle moyenne à modérée, des patients présentant une insuffisance cardiaque à des stades moyens ou bien des patients présentant une obésité marquée. Là où la microneurographie permet de bien détecter une majoration de l'activité orthosympathique, la mesure de la noradrénaline plasmatique n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en comparaison à de sujets sains (144), (98), (129), (217). Ces données montrent que la mesure de la concentration plasmatique de

noradrénaline ne reflète pas invariablement les modifications de l'activité orthosympathique chez l'homme.

4A.2 Analyse spectrale de la variabilité sinusale

Ces techniques reposent sur des modélisations mathématiques permettant l'identification de l'influence des systèmes ortho et parasympathique sur les variations cycliques de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (9), (214), (92). L'analyse spectrale de la fréquence cardiaque et sa décomposition en sinusoïdes élémentaires permet d'identifier plusieurs bandes d'énergies qui peuvent être caractérisées par leur fréquence et leur amplitude. Les bandes de haute fréquence, centrées sur la fréquence respiratoire, sont sous la dépendance des fonctions vagales et abolies par l'administration d'atropine (9), (268). La composante de basse fréquence (approximativement 0,1 Hz) de la variabilité sinusale reflète essentiellement la modulation par le système orthosympathique de la fréquence cardiaque avec une composante additionnelle vagale (9), (268). Il faut reconnaître, cependant, que, bien que la variabilité de la fréquence cardiaque soit certainement affectée par la modulation cardiaque sympathique, aucune composante spectrale individuelle de la fréquence cardiaque n'est un marqueur spécifique de la modulation cardiaque sympathique. Les bandes de basse fréquence de la variabilité sinusale, ne renseignent pas rigoureusement sur le niveau de décharge du système nerveux orthosympathique en raison de l'interférence par d'autres facteurs, y compris les mécanismes humoral, le sexe, l'âge, la respiration et la fonctionnalité de l'arc baroréflexe (174), (267). La normalisation de la composante de basse fréquence par la variance totale, ou le calcul du ratio composante de basse fréquence / composante des hautes fréquences, peut aider à augmenter la fiabilité des ces paramètres spectraux comme indicateurs de la modulation cardiaque sympathique (268), (1). Des données montrent que la puissance spectrale de basse fréquence est souvent sans relation avec le « spillover » de la noradrénaline cardiaque ou avec la fréquence de décharge mesurée par microneurographie (380), (217), (124), (98), (99). La réponse à la modification posturale (tilt test) a été largement étudiée lors de la validation de la technique (265), (214), (238). De tous les stimuli, c'est une des situations qui permet la mesure d'une réponse orthosympathique appropriée par l'augmentation de l'énergie des bandes de basses fréquences. Cependant, la modification de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle lors du tilt test constitue un cas particulier. Plus généralement, les modifications cycliques à moyen et long terme de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont largement attribuables aux influences du système nerveux autonome provenant de la mise en jeu de l'arc baroréflexe (329), (268), (216). Avec d'autres situations produisant une activation du système nerveux sympathique sans mise en jeu de l'arc baroréflexe, l'augmentation des paramètres de basses fréquences est beaucoup plus inconstante, voire absente (17), (35).

La pertinence clinique de l'information sur le contrôle cardiaque autonome fournie par les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque est supportée par la preuve qu'une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque est associée à une mortalité accrue après un infarctus du myocarde ainsi que chez les patients insuffisants cardiaques, et est associé aussi à un risque accru de décès par arythmie malignes (192).

4A.3 « Spillover » de la noradrénaline

La méthode de radio-marquage de la noradrénaline est basée sur un principe de perfusion de petites quantités de noradrénaline tritiée que l'on appelle « spillover » (96). Cette technique estime la clairance tissulaire de la noradrénaline depuis le secteur plasmatique afin de déterminer le spillover du neurotransmetteur de la jonction neuroeffectrice. La technique de spillover noradrénergique élimine le facteur confondant dû à la variation de la clairance plasmatique de la noradrénaline (98), (99). L'une des principales limites de la mesure de la concentration plasmatique des taux de catécholamines est que l'activité mesurée renseigne sur un niveau d'activité général du système orthosympathique (98), (99), (124), (95), alors que les réponses du système nerveux orthosympathique montrent typiquement des différences régionales. Les décharges orthosympathiques peuvent être transmises à certains organes alors que d'autres régions reçoivent une modulation inchangée ou inhibée. Les techniques de spillover peuvent ainsi mesurer le relargage de noradrénaline spécifique transmis à un organe afin d'étudier les fonctions orthosympathiques régionales (363), (99), (124).

Pendant l'infusion à débit constant de la noradrénaline tritiée et avec une cathétérisation régionale, le flux de la noradrénaline endogène à partir d'un organe (niveau spécifique du « spillover » de la noradrénaline) peut être mesurée par dilution isotopique (97), (98) :

$$\text{« Spillover » régional de la noradrénaline} : = [(C_v - C_a) + C_a * E] * PF$$

C_v : concentration en noradrénaline au niveau veineux ; C_a : concentration en noradrénaline au niveau artériel ; E : fraction d'extraction de la noradrénaline tritiée à travers l'organe ; PF : flux plasmatique.

Un des prérequis nécessaire pour l'application de la méthode de dilution du radio-isotope est que les temps de prélèvements des échantillons sanguins à partir de l'organe étudié soient rigoureusement réguliers. L'administration du traceur dans le plasma doit être unidirectionnelle et le relargage de la noradrénaline tritiée dans le plasma après sa recapture neuronale doit être insignifiante. Un bon nombre de facteurs influencent la diffusion de la noradrénaline relarguée depuis l'espace interstitiel vers le plasma (98). La

noradrénaline relarguée peut avoir plusieurs devenir : recapture par les neurones sympathiques, o-méthylation après recapture par une cellule extraneuronale et diffusion jusqu'au plasma. La quantification de la noradrénaline libérée n'est pas seulement déterminée par le niveau de relargage du neuromédiateur (fonction de la décharge des nerfs orthosympathique et de la densité neuronale), mais également de mécanismes compétitifs de recapture, de métabolisation et de diffusion dans le flux circulatoire (fonction du débit sanguin et des échanges de conductivité entre le réseau capillaire et post-capillaire) (54), (64). Grâce à des expériences utilisant des inhibitions pharmacologiques de la recapture de la noradrénaline (désipramine) et la mesure des différents métabolites de la noradrénaline (dihydroxyphenylglycol, DHPG), cette méthode a été validée pour estimer le relargage de la noradrénaline individuellement par organe (102). Quand le spillover de la noradrénaline est mesuré, le relargage de la noradrénaline (et donc l'activité orthosympathique) est plutôt déduit que mesuré directement.

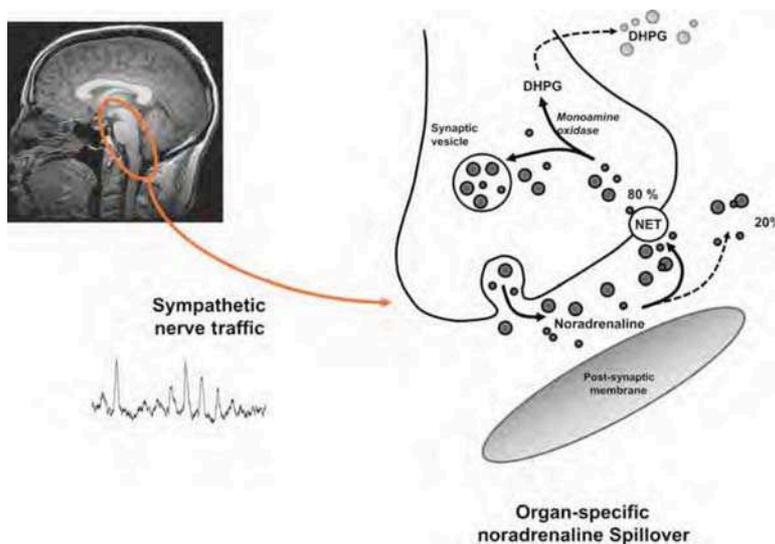


Figure 21. Les réponses du système nerveux sympathique sont souvent régionalisées. La quantification précise des activités sympathique régionale individuels peut être réalisé avec la mesure du « spillover » de la noradrénaline régionale dans le plasma à partir des organes individuels, qui ne sont pas accessibles à l'enregistrement nerveux, y compris le cœur et les reins (267).

4A.4 Scintigraphie myocardique à la Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine (MIBG)

La scintigraphie myocardique à la MIBG est un moyen peu invasif d'évaluation des mécanismes présynaptiques de recapture et de relargage de la noradrénaline. La MIBG est un analogue structural de la guanéthidine, agent bloquant adrénergique. Elle partage les mécanismes de capture et de stockage intra-neuronale de la noradrénaline (389), (358), (335). La MIBG est sécrétée avec la noradrénaline en réponse aux mêmes stimuli mais ne se fixe pas sur les récepteurs post synaptiques et n'est métabolisée ni par la Mono Amine Oxydase (MAO), ni par la Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) (335). La fixation myocardique de la MIBG est donc diminuée lors des atteintes des neurones post-ganglionnaires du système nerveux orthosympathique.

La MIBG porte en position méta un atome d'iode 123 chargé radioactivement. L'iode 123 se désintègre par capture électronique et produit l'émission de photons γ de 159 KeV. Cette émission γ est mesurée par γ -caméra bi-planaire et permet une reconstruction des images afin de localiser les zones de fixation du composé radioactif. Une acquisition de la radioactivité à différents temps renseigne à la fois sur la densité des fibres noradrénergiques myocardiques disponibles et sur leurs niveaux d'activités.

En pratique clinique, chez le patient insuffisant cardiaque dans l'exploration scintigraphique à la MIBG, les temps d'acquisition précoces et tardifs sont couramment fixés à 30 minutes et 4 heures après l'injection intraveineuse du médicament (7).

La fixation cardiaque précoce de la MIBG n'est pas différente chez les sujets insuffisants cardiaques et chez les sujets normaux (148). Cette hypothèse est acceptable si l'on prend en compte une capture neuronale passive très précoce, extravésiculaire, ayant un flux très rapide. Il semble que la disparition de la MIBG du myocarde (Wash Out Rate, WOR) dans les premières heures soit plus importante chez l'insuffisant cardiaque (148). Cette accélération a été attribuée à une proportion plus importante de MIBG extra-vésiculaire chez les insuffisants cardiaques, du fait d'une diminution de la MIBG intra-vésiculaire. La disparition de la MIBG extra-vésiculaire est plus rapide que celle intra-vésiculaire (245) et peut donc expliquer cette accélération. Cette diminution de MIBG intra-vésiculaire pourrait s'expliquer soit par une diminution des fibres noradrénergiques disponibles, soit par une diminution de la capture de la MIBG dans les vésicules intraneuronales. La fixation myocardique tardive à la MIBG est corrélée à la concentration de noradrénaline intramyocardique chez l'homme (314). Il existe une diminution de la fixation myocardique tardive de MIBG chez les insuffisants cardiaques (148), (314), (118), (233). La diminution de la fixation tardive de MIBG cardiaque est corrélée aux paramètres hémodynamiques de dysfonction ventriculaire gauche tels que la fraction d'éjection (314) et la réponse inotrope à la dobutamine intracoronaire (232). Ce dernier point mérite d'être souligné car il met en évidence la relation étroite entre les modifications pré-

synaptiques évaluées par la MIBG et les modifications post-synaptiques. Cet examen a montré sa valeur prédictive aux stades d'insuffisance cardiaque moyen à modéré (233), (371), mais moins de données existait sur l'insuffisance cardiaque aux stades avancés (261). Notre équipe a en particulier étudié la valeur pronostique de la scintigraphie myocardique à la MIBG et comparé cette dernière à celles d'autres marqueurs couramment étudiés au cours du suivi de l'IC : dosage du Brain Natriuretic Peptide et évaluation de la capacité physique à l'effort par la VO_2 max. Nous avons montré que ces trois examens exploratoires ont une valeur pronostique, mais avec un pouvoir discriminatoire différent. La scintigraphie myocardique à la MIBG n'est pas plus informative que des examens moins onéreux et plus aisément disponibles chez des patientes avec IC avancée (77).

4A.5 La microneurographie

La microneurographie représente la seule méthode exploratoire humaine mesurant directement les efférences post-ganglionnaires. Cette technique permet une évaluation dynamique des modifications à court terme de l'activité orthosympathique de manière indépendante de l'influence de la jonction neuro-effectrice.

4A.5.a. La technique

La microneurographie est une technique mise au point en Suède au milieu des années 1960 par Haghbarth et Vallbo (141), (364). Ces travaux ont été développés à partir de la mesure directe des potentiels d'action des fibres nerveuses myélinisées chez le sujet humain éveillé. Cette méthode s'est rapidement révélée utile pour l'enregistrement des fibres nerveuses sympathiques non myélinisées. L'enregistrement s'effectue au moyen d'une microélectrode en tungstène (200 μm de diamètre), un des seuls métaux encore assez rigide à ce diamètre et présentant des propriétés appropriées de conduction électrique. La microélectrode est insérée au contact des fibres orthosympathiques efférentes qui cheminent autour d'un nerf. En raison d'une accessibilité par voie percutanée, le nerf fibulaire (nerf cravatant la tête de l'os fibulaire, anciennement dénommé os péroné) est couramment utilisé (une faible paresthésie peut survenir dans 10% des cas, mais celle-ci est résolutive sous une semaine (88)). Des équipes travaillent également au niveau du nerf médian (29), ce point d'abord permettant entre autres des explorations lors d'efforts physiques mobilisant les muscles des membres inférieures.

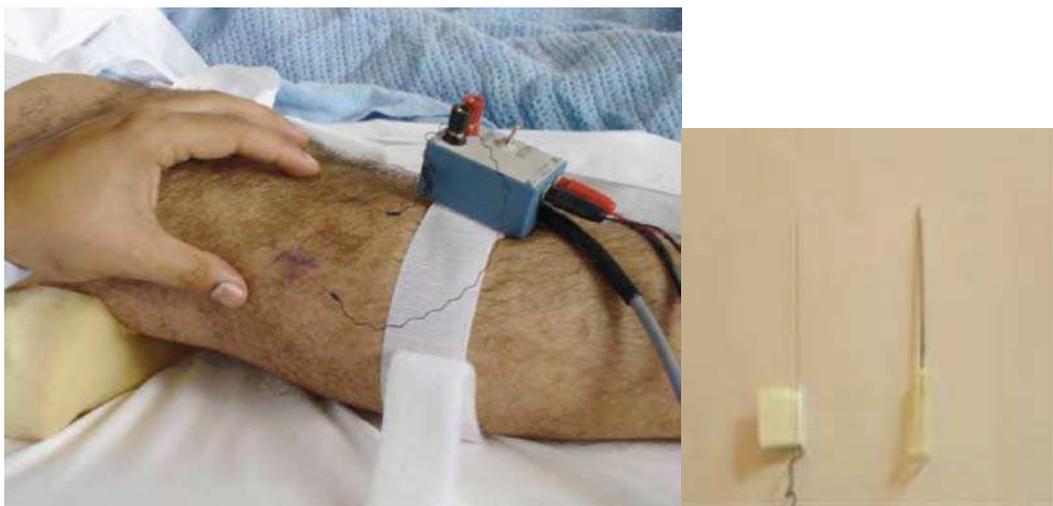


Figure 22. Implantation des microélectrodes lors d'un enregistrement de l'activité orthosympathique par microneurographie à gauche, adroite le microélectrode en comparaison avec une aiguille de 24 gauge.

Une fois après avoir repéré le trajet du nerf, la microélectrode est placée et va

permettre la mesure de l'activité électrique du contingent orthosympathique de fibres destinées à l'innervation des vaisseaux des muscles périphériques situées en aval du point d'insertion (74), (363), (365).

Une microélectrode de référence est insérée en sous-cutanée à 2-3 cm de distance de la microélectrode de mesure. En l'absence de stimuli sensitifs et de mouvements musculaires volontaires ou provoqués, la différence de potentiel mesurée entre les deux microélectrodes correspond à la sommation de l'activité électrique des fibres orthosympathiques destinées aux vaisseaux des muscles périphériques. La plupart des enregistrements orthosympathiques réalisés sont des enregistrements des multifibres (multiunit activity) mais les impulsions des fibres uniques (single unit activity) peuvent également être étudiées (211). Une des caractéristiques typiques des fibres nerveuses orthosympathiques est qu'elles fonctionnent avec une activité spontanée et comme les fibres avoisinantes sont généralement synchronisées, la mesure de l'activité multiunitaire se caractérise par la formation de pics (bursts) espacés par des périodes de silence.

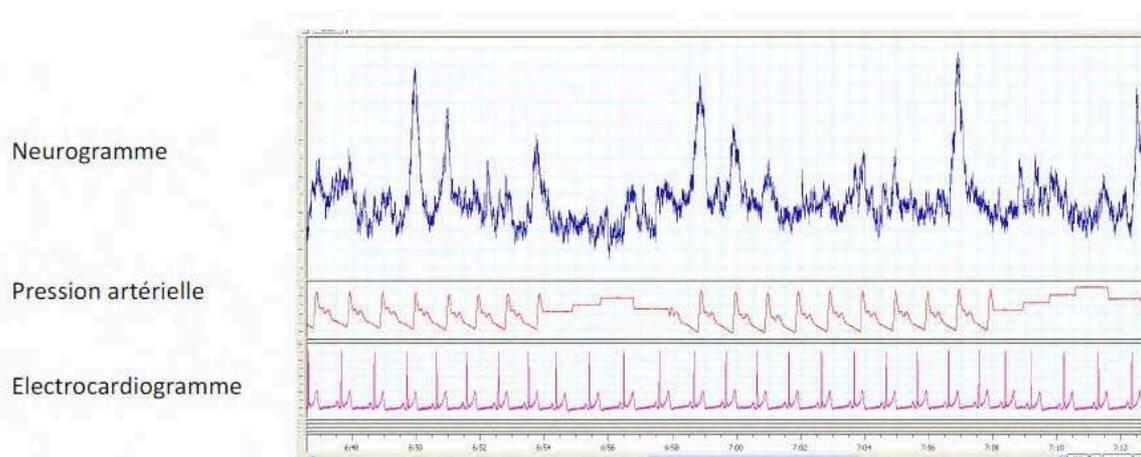


Figure 23. Enregistrement typique « intégré » de l'activité multiunitaire accompagné de l'enregistrement continu de la pression artérielle (Finometer) et de l'électrocardiogramme (ECG)

Au cours de l'exploration au niveau du nerf fibulaire, le sujet est placé en position décubitus dorsal, genou semi-fléchi. Les signaux nerveux provenant des fibres orthosympathiques sont amplifiés (gain : 998 000), filtrés (bornes filtre passe-bande : 700 Hz à 2 kHz), rectifiés et intégrés (constante temps d'intégration : 0,1 sec) pour obtenir un neurogramme identifiant les trains de décharge de l'activité sympathique sous la forme de pics (bursts). Le rythme et la forme des pics diffèrent suivant leur destinée musculaire (MSNA) ou cutanée (SSNA). Pendant l'enregistrement par microneurographie on recueille aussi de forme synchrone et continue la fréquence cardiaque par électrocardiogramme, la pression artérielle par le système Finometer (Finapres Medical System BV, Amsterdam, Pays-Bas), la saturation en O₂ avec un oxymètre de pouls (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australie) et la fréquence respiratoire par ceinture d'amplification

pulmonaire (Pneumotrace II, UFI, California, USA).

La réponse à certaines manœuvres diffère. Plusieurs critères sont utilisés afin d'identifier un enregistrement d'activité orthosympathique efférente : la stimulation via la microélectrode avec une faible énergie (1-3 V, 0,2 msec, 1 Hz) provoque uniquement une contraction musculaire involontaire sans paresthésie ; le toucher de la peau correspondant au territoire de distribution du nerf fibulaire ne provoque pas de décharge sensitive afférente (198). Le tracé enregistré présente un aspect typique composé de bursts débutants durant la diastole et sont inhibés à chaque systole (75), (363). L'activité est également influencée par le cycle respiratoire avec un maximum d'activité en fin d'expiration et en début d'inspiration (plus petits volumes pulmonaires) (322). Enfin, la réalisation d'une apnée volontaire en fin d'expiration entraîne une activation du système orthosympathique (366). Cet exercice d'apnée volontaire est utilisé tout au long de l'examen exploratoire afin de valider le positionnement correct de la microélectrode dans les fibres orthosympathique MSNA, un déplacement de la microélectrode peut être objectivé par une absence de modification du tracé du neurogramme lors de l'apnée.

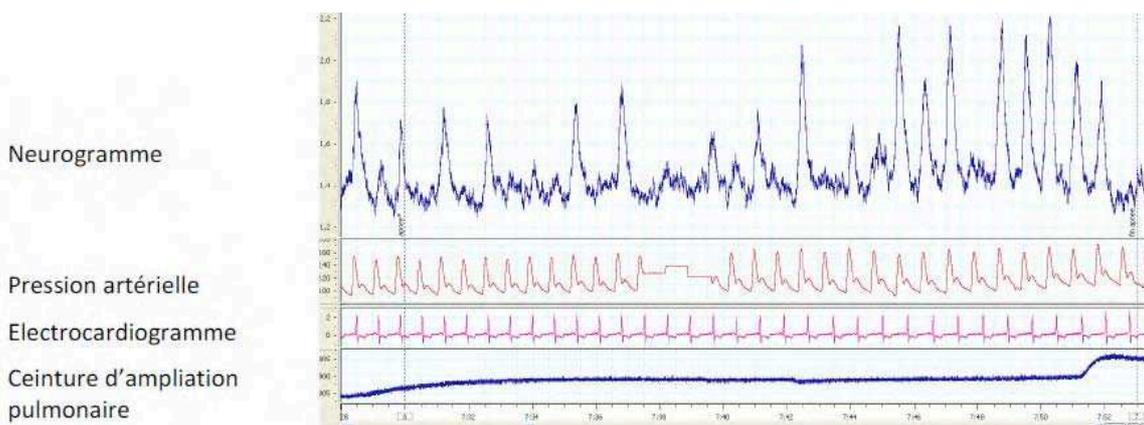


Figure 24. Modification du tracé MSNA au cours d'une apnée volontaire réalisée en fin d'expiration

Ces caractéristiques apportent des informations suffisantes afin de pouvoir discriminer l'origine du contingent multiunitaire mesuré MSNA ou SSNA. L'identification de l'activité des fibres uniques est plus difficile, particulièrement si la fibre nerveuse innerve la peau.

4A.5.b. Analyse du signal

Afin d'interpréter ce type d'enregistrement, il est nécessaire de prendre en compte le décalage entre le neurogramme et la mesure des paramètres cardiovasculaires. Ce temps de décalage est principalement expliqué par la lente vitesse de conduction des fibres postganglionnaires. Lors de l'enregistrement d'un seul type de fibre nerveuse (par exemple : fibres vasoconstrictrices à

destinée musculaire), l'activité multiunitaire mesurée fournit des informations quantitatives sur le niveau moyen de l'intensité de l'activité. Au contraire, l'interprétation provenant de l'enregistrement multiunitaire de plusieurs types de fibres (par exemple : à la fois des fibres à destinées musculaires et cutanés) sont difficiles et ne permet pas de discriminer avec le neurogramme l'activité de chaque type de fibre, d'où l'importance fondamentale de valider le positionnement adéquat de la microélectrode de mesure avant tout début d'enregistrement de l'activité. L'intensité de l'activité orthosympathique, lors d'un enregistrement multiunitaire, est quantifiée en comptabilisant le nombre de pics sur une période déterminée (5 minutes pour des conditions basales par exemple) et rapportée en bursts/min. Il est également possible d'exprimer l'activité en amplitude absolue (arbitrary units, correspondant à l'activité en bursts/min multipliée par le voltage moyen de ces pics). Une limite importante à cette quantification est qu'elle n'est valable que pour un même tracé de neurogramme pour des données issues d'une microélectrode dont le positionnement n'a pas été modifié. En effet, l'amplitude absolue est influencée par la distance entre la microélectrode d'enregistrement et les fibres orthosympathiques. Elle varie donc d'un sujet à un autre et d'un enregistrement à un autre pour un même sujet. Lorsque l'objectif est d'étudier l'influence d'une intervention quelconque sur le trafic orthosympathique celui-ci est alors exprimé en bursts/min ou en pourcentage de variation d'amplitude par rapport à une valeur de départ. Ces deux manières de quantifier le trafic orthosympathique sont indépendantes des conditions d'enregistrement. L'activité est également exprimée en bursts/100 battements cardiaques. En effet, l'activité orthosympathique présente un effet chronotrope direct et à l'inverse chaque battement cardiaque est susceptible de générer un « burst » via le baroréflexe. Par conséquent, la quantification de l'activité rapportée à la fréquence cardiaque permet de renseigner sur la relation entre activité du système nerveux orthosympathique et fréquence cardiaque. D'un point de vue physiologique, il est considéré que l'activité orthosympathique ne peut excéder 1 burst pour 1 battement cardiaque. L'enregistrement par microneurographie de l'activité spontanée de base multiunitaire est identique entre les mesures effectuées au niveau des nerfs du bras et des nerfs de la jambe, mais il existe une importante variabilité interindividuelle et l'incidence des bursts peut varier entre 5 et 100 bursts pour 100 battements cardiaques (346), (105).

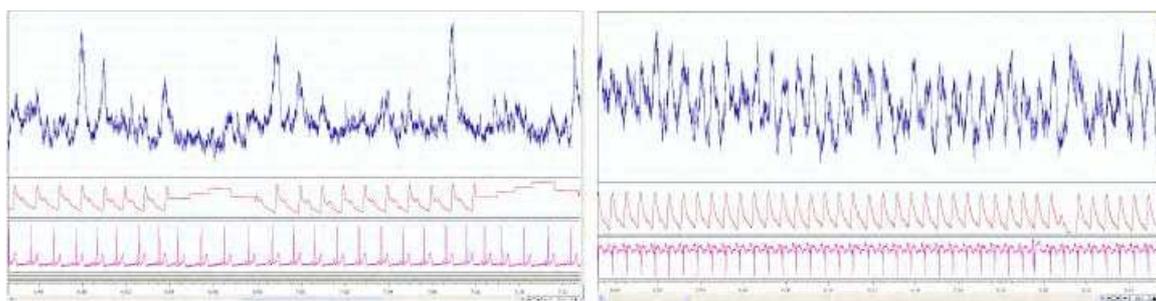


Figure 25. Enregistrement MSNA illustrant une activité de base faible (figure de gauche) et une activité de base élevée (figure de droite).

4A.5.c. Pertinence de la mesure

Plusieurs observations permettent de démontrer la pertinence de cette méthode d'enregistrement. Des preuves ont été apportées que les bursts enregistrées représentent effectivement l'activité neuronale sympathique efférente musculaire post-ganglionnaire (74), (363), (379):

- ils sont abolis par le blocage pharmacologique de la transmission dans les ganglions sympathiques
- ils sont éliminés par l'anesthésie locale de la partie proximale du nerf mais pas distale au site d'enregistrement
- ils sont conduits à une vitesse d'environ 1 m/s, une valeur trouvée dans les animaux de laboratoire dans les fibres nerveuses amyéliniques, caractéristique des fibres orthosympathiques de type C.

En plus les activités mesurées simultanément à partir de deux nerfs différents chez un même sujet fournissent des résultats remarquablement similaires (74), (363). Les seules différences d'activité retrouvées ont été lors de la mesure au niveau brachial et péronier lors de la réponse d'un exercice de mental stress (14). Lors de mesures simultanées de la MSNA et du spillover de la noradrénaline au niveau cardiaque (380) ou au niveau rénal (383) chez un sujet dans des conditions basales, les activités mesurées ont montré une corrélation positive significative. Aussi, il apparaît que la variabilité interindividuelle de l'activité orthosympathique de base observée, l'est dans les trois types de nerfs innervant des organes d'importance hémodynamique. Chez le sujet sain et selon certains auteurs chez le patient insuffisant cardiaque il existe une bonne corrélation entre le taux de catécholamines circulantes et le nombre de bursts par minute enregistrés par microneurographie (382), (240), (198). Chez un sujet donné le nombre de bursts est reproductible sur un temps assez long, ce qui rend possible de contrôler les modifications de l'activité MSNA au cours du temps à la fois dans un contexte pathologique et à la fois lors de thérapeutiques interventionnelles. Le niveau d'activité mesuré est très reproductible chez les sujets sains (également chez les patients hypertendus et les patients insuffisants cardiaques quand leur traitement médicamenteux est stabilisé) lors d'évaluations répétées sur une période de plusieurs jours, de mois ou même d'années (346), (105), (125), indiquant que la mesure reflète les caractéristiques stables de l'activité orthosympathique. Des données chez des sujets jumeaux homozygotes montrent une activité MSNA équivalente ce qui permet d'évoquer un certain déterminisme génétique de l'activité de base de la MSNA (381).

4A.5.d. Facteurs capables de modifier l'activité MSNA

L'âge

Le processus de vieillissement est associé à une augmentation de l'activité MSNA, de l'activité sympathique à destinée cardiaque et splanchnique mais pas rénale (320). L'augmentation de la MSNA serait globalement environ de 1 burst/min par année (105). Cette augmentation, plus marquée chez la femme (227), (247) peut être en partie expliquée par le fait que l'activité chez la femme jeune est plus basse que celle observée chez l'homme (253). A partir de 40 ans (mais pas auparavant), il semble exister une corrélation significative entre le niveau de MSNA et la pression artérielle (247). Il semblerait que l'augmentation de l'activité MSNA pourrait être en partie expliquée par l'augmentation de la pression artérielle observée lors du vieillissement. Cependant, l'augmentation de la MSNA au cours du vieillissement n'est pas forcément associée à la survenue d'une hypertension, peut être en raison d'une réponse alpha-adrénergique du réseau vasculaire périphérique diminuée chez le sujet âgé (71) (79).

Relation de l'âge avec les arcs réflexes

L'augmentation de l'activité sympathique peut être en partie reliée à une désensibilisation de l'arc baroréflexe au cours du vieillissement. Si de premières études ont montré que la sensibilité de l'arc baroréflexe était inchangée chez des sujets âgés (85), (226), d'autres travaux ont montré que les sujets âgés ont une réponse altérée aux médicaments vasoactifs (172), (79).

Le genre

D'une manière générale, les femmes jeunes ont une activité MSNA basse en comparaison des sujets masculins (253), (103), (330), certains auteurs n'ont cependant pas retrouvé cette différence (113). Cette activité est variable avec le cycle menstruel et augmente pendant la phase lutéale, quand les taux d'œstrogène et de progestérone sont les plus élevés, les femmes présentent des niveaux de MSNA significativement plus élevés en comparaison des phases folliculaires plus précoces, quand ces taux d'hormones sont plus bas (235). Des données chez les femmes enceintes retrouvent des hyperactivités MSNA en début et fin de grossesse (134).

Relation du genre avec les arcs réflexes

Les différences lors des épreuves sympathiques sont minces, cependant, certains travaux ont retrouvé une réponse amoindrie lors de l'épreuve « handgrip » statique (épreuve explorant la stimulation orthosympathique à partir de la mise en jeu de mécanorécepteurs) (103).

L'ethnie

Il n'existe encore que peu de données de l'influence de la race ou du groupe ethnique sur l'activité MSNA. Comparativement aux Caucasiens, les indiens Pima,

réputés pour leur profil tensionnel idéal, ont une MSNA plus basse (341), (351). De façon opposée, les sujets masculins noirs présentent des niveaux d'activité MSNA significativement augmentés en comparaison des sujets blancs et des femmes (2). Alors que l'obésité chez les sujets blancs est associée à une augmentation de la MSNA, les sujets afro-américains minces ou obèses présentent des activités élevées similaires (2).

Relation de l'ethnie avec les arcs réflexes

L'augmentation de la MSNA durant le « cold pressor test » est meilleure chez les patients noirs normo-tendus en comparaison des sujets blancs (51). Les différences des activités MSNA observées dans des conditions de base ou lors de l'exploration de boucles réflexes pourraient probablement être en relation avec les prédispositions à développer une hypertension. L'incidence d'hypertension est rapportée comme peu fréquente chez les indiens Pima alors qu'elle est plus élevée chez les sujets noirs en comparaison des caucasiens (286).

· Conditions physiopathologiques modifiant l'activité MSNA sur le long terme :

L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est associée à une augmentation marquée de l'activité MSNA, comme ça a été déjà discuté au cours du chapitre 3B de ce travail.

Hypertension essentielle

La plupart des études s'intéressant à l'activité du système nerveux orthosympathique au cours de l'hypertension artérielle essentielle montrent une augmentation de l'activité MSNA (13), (398), (127), (308), (194) et des fibres orthosympathiques à destinées cardiaques et rénales (308). Les patients présentant une hypertension artérielle essentielle ont une dérégulation d'un ou plusieurs de ces facteurs. Pour exemple, l'activité MSNA présente une grande étendue chez les patients normotendus, tel qu'un haut niveau d'activité MSNA ne peut être défini comme pathologique. Alors que chez les patients hypertendus, le niveau d'activité MSNA peut être considéré comme très augmenté au regard du débit cardiaque et de la sensibilité adrénérgique. Aussi, l'activité MSNA doit être considérée parmi des prises de mesures intégrées, ces données peuvent en partie expliquer les données contradictoires retrouvées dans certaines études entre les patients hyper et normotendus (287), (140), (313).

Modification des arcs réflexes au cours de l'hypertension artérielle essentielle

Les patients présentant une hypertension artérielle essentielle ont une sensibilité exagérée de l'arc chémoréflexe explorée par hypoxie ou par hyperoxie (339), (248). Des travaux ont montré également une réponse jusqu'à 12 fois augmentée lors d'une apnée volontaire en fin d'expiration (339). Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à l'initiation d'une hypertension artérielle et les

prédispositions semblent majeures. Pour exemple, la descendance de patients hypertendus comparée à la descendance de patients normotendus présente des niveaux d'activité MSNA comparable. Cependant, les réponses MSNA observées chez les sujets de parents hypertendus lors d'un « mental stress » sont augmentées (258). Alors que le « cold pressor test » entraîne une moindre réponse de pression artérielle et de MSNA chez les patients avec antécédents familiaux d'hypertension (195).

L'hypertension artérielle d'origine réno-vasculaire

Les patients atteints d'hypertension artérielle d'origine réno-vasculaire par sténose d'une artère rénale ont une activité MSNA augmentée (237). Certains auteurs (169) ont étudié par microneurographie et par spillover de la noradrénaline en rapportant une majoration significative des activités mesurées chez ces patients (274). Cependant, l'augmentation de l'activité orthosympathique n'est pas seulement limitée aux patients avec sténose rénale, en effet les patients souffrant de polykystose rénale et hypertendus ont également des activités MSNA augmentées (182). De même, il existe une hyperactivité sympathique chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sans exérèse des reins natifs, alors que cette activité majorée n'est plus retrouvée chez les patients ayant subi une néphrectomie bilatérale (63).

Autres formes d'hypertension artérielle

Une augmentation de l'activité MSNA est également rapportée durant la pré-éclampsie (312), (135) et durant l'hypertension artérielle pulmonaire, mais pas lors de l'hyperaldostéronisme associé à une hypertension (237).

Pathologies cardiaques d'origine ischémiques

L'effet de l'ischémie myocardique et de l'infarctus du myocarde sur la MSNA a en partie été réalisé par le groupe de Mary et auteurs associés lors de différentes études (123), (122), (158). Les patients coronariens dits stables ont une activité MSNA normale. Alors que les patients ayant présenté un infarctus du myocarde non compliqué ont une activité MSNA augmentée et cette augmentation perdure pendant plusieurs mois (123). Les patients avec une angine de poitrine instable ont une activité MSNA augmentée en comparaison de volontaires sains mais significativement plus basse que des patients ayant présenté un infarctus du myocarde (122). Les patients ayant présenté des antécédents d'hypertension avant un infarctus du myocarde ont une plus forte et une hyperactivité plus durable en comparaison des patients à priori normotendus avant un infarctus du myocarde (158). Cependant, la valeur pronostique déterminée par le niveau de MSNA après un infarctus du myocarde et le délai pour la diminution de ce dernier reste encore incertain.

Obésité

Au cours des dernières années la relation entre l'obésité, les hormones métaboliques et le système nerveux orthosympathique a généré beaucoup de travaux aussi bien sur une approche physiologique que sur une approche clinique (242), (104), (70). L'augmentation du poids corporel associé à une accumulation du tissu adipeux est associée à une augmentation de la MSNA (306). Cette majoration de l'activité orthosympathique est suspectée d'être responsable de l'augmentation du risque cardiovasculaire observé chez ces patients (129), (131), (10). L'activation du système nerveux orthosympathique est également reconnue pour modifier le métabolisme lipidique : la stimulation de l'activation sympathique cutanée favorise la lipolyse chez le sujet sain féminin (82). Une étude a montré que les sujets obèses normotendus ont en moyenne une activité MSNA deux fois plus importante que les patients normotendus minces appariés pour l'âge (129). Cette majoration de l'activité MSNA était réduite au cours d'un régime hypocalorique mené pendant 16 semaines (131).

Modification des arcs réflexes au cours de l'obésité

L'activité MSNA augmentée observée chez les patients obèses peut être en partie expliquée par une altération de l'arc baroréflexe (129).

Diabète

Le diabète de type 2 est associé avec une augmentation significative de l'activité MSNA, qui peut contribuer à une majoration du risque cardiovasculaire, pouvant également favoriser le développement d'une hypertension artérielle (162). L'hyperinsulinisme euglycémique est associé à une augmentation de l'activité MSNA chez le sujet volontaire sain (26). Au contraire, le diabète de type 1 est associé à une diminution significative de l'activité MSNA, de près de moitié (157). Le développement de polyneuropathies est une complication courante chez les patients diabétiques. Cependant, ce type de complication rend considérablement plus difficile l'identification des nerfs, élément indispensable pour la réalisation de l'examen de microneurographie (106).

4A.5.e. Limites de la microneurographie

Cette technique présente néanmoins quelques limites :

- La technique reste invasive, complexe et difficile lors de la mesure de niveau d'activité faible.
- Malgré des explorations dans des conditions statiques (activité de base) ou dynamiques (exploration de la modulation de l'activité), les informations recueillies restent sous l'influence des conditions environnementales du laboratoire.
- Cette technique permet l'enregistrement du trafic orthosympathique efférent à destination d'un territoire vasculaire particulier et ne tient pas compte de variations régionales qui pourraient exister entre différents territoires, voire organes.
- L'expression des activités en unité arbitraire (correspondant à l'activité en bursts/min multipliée par le voltage de l'amplitude moyenne des pics) n'est valable qu'au cours d'un même tracé de neurogramme pour des données issues d'une microélectrode dont le positionnement n'a pas été modifié. En effet, l'amplitude absolue est influencée par la distance entre la microélectrode d'enregistrement et les fibres orthosympathiques. Elle varie donc d'un sujet à un autre et d'un enregistrement à un autre pour un même sujet.
- Le développement de polyneuropathies est une complication courante dans certains contextes physiopathologiques (par exemple : diabète). Ce type de troubles complique profondément l'identification des nerfs, élément indispensable pour la réalisation de l'examen de microneurographie (106).
- La durée de l'expérimentation est longue pour à la fois l'opérateur et le sujet.
- Cette technique ne permet pas au patient de réaliser de grands mouvements ce qui est une limite importante pour l'exploration des fonctions locomotrices du sujet.
- Cette technique nécessite une courbe d'apprentissage assez longue par l'investigateur et la réussite de chaque examen n'est pas garantie (taux de réussite avoisinant les 80% dans notre laboratoire).

4A.6 Mesure de l'activité de la fibre nerveuse simple

La quantification de l'activité de la fibre simple orthosympathique a été développée plus récemment (213) en comparaison de la mesure multifibre. La mesure de l'activité de la fibre nerveuse simple (single units recordings) est encore plus contraignante que la mesure multiunitaire, principalement en raison d'un faible ratio signal/bruit. L'analyse de l'activité de la fibre nerveuse simple consiste à décomposer le tracé de chaque pic, d'augmenter considérablement l'échelle de temps afin de discerner les modifications du tracé du neurogramme générées par la dépolarisation d'une seule fibre nerveuse (378). Typiquement, l'activité spontanée des fibres individuelles consiste en une activité intermittente de basse fréquence de décharge correspondant à une dépolarisation par pic (burst) observée en mesure multiunitaire. Ainsi, l'activité en mesure de l'activité de la fibre nerveuse simple est exprimée en deux paramètres :

- La probabilité de décharge, correspondant au pourcentage des intervalles cardiaques où un neurone se dépolarise une ou plusieurs fois.
- La probabilité de dépolarisation multiple, correspondant au pourcentage des intervalles cardiaques où un neurone se dépolarise plusieurs fois.

En moyenne, la probabilité de décharge est de 30% et la probabilité de dépolarisation multiple est de 25%. Ces valeurs montrent que le pic (burst) observé en mesure multiunitaire est composé de la dépolarisation de plusieurs fibres. Cette approche de mesure permet de compléter les données de l'analyse multiunitaire. L'intensité de l'activité multiunitaire est fonction de la fréquence de dépolarisation et du nombre de fibres actives. L'analyse de l'activité de la fibre nerveuse simple renseigne sur le nombre de fibres actives. Les hauts niveaux d'activité MSNA semblent être reliés à un plus grand recrutement de fibres orthosympathiques actives plutôt qu'à une augmentation de la fréquence de décharge des fibres (212).

4B. Techniques exploratoires des arcs reflexes

4B.1. Technique exploratoire du baroréflexe artériel

La relation dynamique entre la pression artérielle et l'activité MSNA est l'une des mieux connues. Les variations spontanées à court terme induisent des modifications opposées de l'activité MSNA. Une des approches exploratoire du baroréflex artériel consiste en l'injection de médicaments vasoactifs (nitroprussiate ou phényléphrine). Les réponses MSNA sont recueillies après administration de ces médicaments vasoactifs. Bien que fructueux, l'approche avec des médicaments vasoactifs a été montrée souffrir d'inconvénients importants, qui comprennent non seulement son caractère invasif, en particulier chez des patients délicats (insuffisants cardiaques, présence d'une sténose aortique etc.), la reproductibilité limitée des réponses hémodynamiques évaluée et aussi le fait que une réponse anormale à des stimuli de pression peut être secondaire à des anomalies dans la composition et la structure de paroi des vaisseaux (par exemple dans l'hypertension, l'hypertrophie artériolaire ou artérielle), qui peuvent amplifier les effets vasoconstricteurs de l'un stimulus donné, plutôt que représenter une augmentation de la décharge sympathique (128).

Au cours de nos travaux le baroréflexe artériel spontanée a été calculé sur la base de l'enregistrement microneurographique et des valeurs de pression artérielle concomitantes. Le gain du baroréflexe artériel spontané a été évalué par la mesure de la pente de la courbe reliant l'activité sympathique mesurée par MSNA et les valeurs concomitantes de pression diastolique spontanée (196). Sur une période de 3 à 5 min de repos, les valeurs de pression diastolique de chaque battement cardiaque ont été regroupées dans des intervalles de 2 mmHg et pour chaque intervalle, le pourcentage de diastoles associées à un burst sympathique a été tracé en fonction de la moyenne de l'intervalle de pression. Les bursts musculaires sympathiques ont été avancés de 1,3 s pour compenser le retard de baroréflexe.

Le gain du baroréflexe périphérique spontané a été défini comme la valeur absolue de la pente de la ligne de régression représentant la relation entre la MSNA (sur l'axe des ordonnées) et les valeurs de pression diastolique artérielle spontanée concomitantes (sur l'axe horizontal).

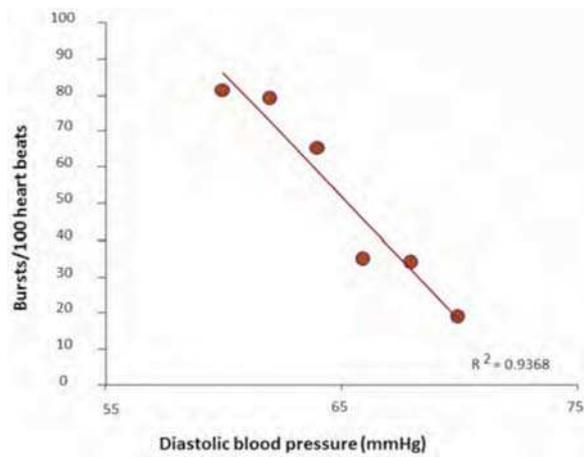


Figure 26. Un exemple, chez un patient, de la ligne de régression décrivant la relation entre la MSNA, exprimé en burst / 100 battements cardiaques (sur ordonnées) et les valeurs concomitantes de la pression artérielle diastolique spontanée (sur abscisses). Le gain du baroréflexe périphérique spontanée a été défini comme la valeur absolue de cette ligne de régression.

4B.2. Technique exploratoire du chemoreflexe périphérique

L'administration de différents mélanges gazeux permet d'explorer les chémoréflexes périphérique et central. Les chémorécepteurs centraux sont davantage sensibles aux variations de la capnie et d'acidose, alors que les chémorécepteurs périphériques sont davantage sensibles aux variations de la pression partielle en oxygène. L'hypercapnie est un puissant activateur de l'activité MSNA. Somers et al (340) ont montré que même si l'isocapnie-hypoxique et l'hypercapnie-hyperoxique augmentent toutes deux l'activité orthosympathique, la réponse à l'hypercapnie est deux fois plus importante. Le mélange gazeux est administré au moyen d'un masque relié à un robinet double valve, les réponses MSNA sont recueillies durant des phases stables plusieurs minutes après l'exposition.

Au cours de nos travaux la mesure de la chémosensibilité périphérique a été déterminée en utilisant la méthode de l'hyperoxie transitoire (149). Cette technique consiste en l'analyse de la diminution de l'activité du SNS évaluée par microneurographie après l'administration d'O₂ pur pendant 15 minutes.

III. PUBLICATIONS

RATIONNEL DES PUBLICATIONS

La publication 1 étudie les mécanismes qui contribuent à l'activation du système nerveux sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque en se focalisant sur l'interaction entre baroréflexe et chemoreflexe périphériques.

La publication 2 étudie les effets des comorbidités de l'insuffisance cardiaque sur l'hyperactivité orthosympathique.

La publication 3 porte sur l'hyperactivation du système nerveux sympathique au cours de la cardiomyopathie de stress de Tako Tsubo.

La publication 4 étudie le rôle possible du système nerveux sympathique au cours de la sténose aortique et les conséquences possibles d'un traitement émergent, le TAVI, sur l'activité sympathique.

PUBLICATION 1

Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure

Fabien Despas, Elisabeth Lambert, Angelica Vaccaro, Marc Labrunee, Nicolas Franchitto, Marine Lebrin, Michel Galinier, Jean-Michel Senard, Gavin Lambert, Murray Esler, Atul Pathak.

Journal of Hypertension 2012; 30(4):753–760.

PUBLICATION 1

Question posée :

Es-ce que l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique réduit directement la fonction du baroréflexe artériel sympathique chez les patients insuffisants cardiaques?

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente dans les pays développés avec un impact sévère sur la qualité et sur l'espérance de vie (230). L'insuffisance cardiaque chronique se caractérise par une interaction permanente entre la dysfonction myocardique sous-jacente et l'activation de nombreux mécanismes compensatoires, y compris l'activation du SNS, mécanismes qui sont activés afin de maintenir le débit cardiaque, mais leur activation à long terme mène à la progression d'insuffisance cardiaque dans un cercle vicieux. L'hyperactivité du système nerveux orthosympathique au cours de l'insuffisance cardiaque est corrélée à la sévérité et au pronostic de la maladie (62), (178), (39).

Les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'activation du SNS au cours de l'IC restent encore incertains. Une hypothèse unifiée engloberait :

- des modifications dans plusieurs réflexes autonomes, avec une diminution des réflexes normalement inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique (218), (130) et une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique (316)
- des changements dans le système nerveux central au niveau des sites intégrateurs pour le contrôle autonome (410)
- des modifications des niveaux d'hormones circulantes et des médiateurs chimiques qui contrôlent le flux sympathique (109).

Une relation antagoniste entre le baroréflexe et le chémoréflexe périphériques a été montrée chez les animaux et les sujets sains (338). Cette interaction peut s'expliquer par la convergence sur des structures anatomiquement très proches dans le tronc cérébral entre les afférences du barorécepteurs et les afférences des chémorécepteurs périphériques. En effets, des études neurophysiologiques (236), (360) ont démontré que les neurones des barorécepteurs carotidiens et des chémorécepteurs carotidiens sont distribués en proximité les uns aux autres dans les noyaux solitaires et paramédian réticulaire dans le bulbe rachidien et que les connexions interneuronales pourraient faciliter l'interaction inhibitrice entre ces deux réflexes.

Ainsi, au cours de l'IC il semble exister une relation étroite entre activité augmentée du chémoréflexe périphérique et altération de l'activité du baroréflexe. Ponikowski et al. ont montré chez l'homme qu'au cours de l'IC, il existe une corrélation inverse significative entre la sensibilité du chémoréflexe périphérique (testée par la réponse ventilatoire à l'hypoxie) et la sensibilité du

baroréflexe cardiaque (mesurée par variabilité sinusale) (279). Cependant, il faut souligner que pour cette étude les investigateurs ont évalué l'activité du SNS de manière indirecte, ces techniques d'évaluation présentent un certain nombre de limites car les activités mesurées peuvent être difficilement interprétables lors de survenue de troubles du rythme cardiaque ou bien lors de la présence d'un stimulateur cardiaque (situations cliniques fréquemment rencontrées au cours de l'IC).

Les mécanismes rendant compte de la relation entre les altérations de la fonction du baroréflexe et du chémoréflexe dans l'insuffisance cardiaque restent donc à résoudre. Chez les patients insuffisants cardiaques, il n'existe pas à ce jour d'évidence d'un lien direct entre le niveau d'activité de l'arc chémoréflexe périphérique et la fonction de l'arc baroréflexe sur le contrôle de l'activité du SNS mesurée par une technique de mesure directe (microneurographie). L'objectif de notre étude a été de déterminer si l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique réduit directement la fonction du baroréflexe artériel sympathique chez les patients insuffisants cardiaques. Ceci permettrait d'identifier un nouveau mécanisme à l'origine de la dysfonction du baroréflexe au cours de l'insuffisance cardiaque.

Pour étudier le rôle direct de l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique dans la réduction de la fonction du baroréflexe sympathique chez les patients IC, nous avons comparé la fonction du baroréflexe sympathique, évaluée par la pente de la relation entre l'activité sympathique post ganglionnaire musculaire (MSNA) et la pression artérielle diastolique, chez des patients IC avec chémosensibilité périphérique augmentée (n.18) et avec chémosensibilité périphérique normale (n.20). Nous avons donc réalisé une étude en double-aveugle, randomisée, contrôlée par véhicule, pour examiner l'effet de la désactivation du chémoréflexe périphérique (en respirant 100% d'oxygène pendant 15 min) sur la fonction du baroréflexe sympathique chez les patients IC avec chémosensibilité élevée ou normale.

Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure

Fabien Despas^{a,b,c}, Elisabeth Lambert^d, Angelica Vaccaro^{a,b}, Marc Labrunee^{a,b}, Nicolas Franchitto^{a,b}, Marine Lebrin^{a,b}, Michel Galinier^{a,b,d}, Jean-Michel Senard^{a,b,c}, Gavin Lambert^d, Murray Esler^d, and Atul Pathak^{a,b,c,d,e}

Background: Chemoreflex-mediated sympathetic activation contributes to both initiation and progression of chronic heart failure (CHF).

Method: To study the direct role of increased peripheral chemosensitivity in reducing sympathetic baroreflex function in CHF patients, we compared sympathetic baroreflex function, assessed by the slope of the relationship between muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and DBP, in CHF patients with augmented ($n = 18$) and normal ($n = 20$) peripheral chemosensitivity. Using a double-blind, randomized, vehicle-controlled study, we examined the effect of chemoreflex deactivation (by breathing 100% oxygen for 15 min) on sympathetic baroreflex function in CHF patients with elevated and with normal chemosensitivity.

Results: Baseline MSNA was elevated (60.6 ± 3.2 vs. 48.9 ± 3.7 bursts/min, $P < 0.05$) and sympathetic baroreflex function impaired (3.06 ± 0.55 vs. 5.51 ± 0.69 %bursts/mmHg, $P < 0.05$) in CHF patients with augmented peripheral chemosensitivity compared with controls. Administration of 100% oxygen led to a significant decrease in MSNA (from 60.5 ± 3.2 to 52.6 ± 3.2 bursts/min, $P < 0.001$) and increase in sympathetic baroreflex (from 2.95 ± 0.56 to 6.18 ± 0.77 , $P < 0.001$) in CHF patients with enhanced chemoreflex sensitivity. In contrast, neither room air nor 100% oxygen changed MSNA, hemodynamics or sympathetic baroreflex function in CHF patients with normal chemosensitivity.

Conclusion: We report for the first time that increased peripheral chemoreflex sensitivity directly decreases sympathetic baroreflex function in CHF patients. This interaction contributes to sympathetic overactivity and blunted sympathetic baroreflex function of CHF patients and may explain how chemoreceptors contribute to the bad prognosis of CHF patients.

Keywords: baroreflex, chemoreflex, chronic heart failure, hyperoxia, microneurography, sympathetic nervous system

Abbreviations: BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; NYHA, New York Heart Association

INTRODUCTION

Sympathetic activation is a hallmark of chronic heart failure (CHF), involved in both initiation and progression of this syndrome [1,2]. Pathologically elevated sympathetic tone has been attributed to autonomic dysfunction, focusing mainly on impairment of inhibitory baroreflex control of cardiovascular function [3]. In recent years, the role of excitatory influences has been underlined with muscle ergoreceptors [4] and chemoreceptors being widely studied [5]. Both experimental and clinical studies have shown how increased excitatory input from peripheral chemoreceptors could contribute to sympathetic overactivity [6], cardiac baroreflex impairment [7] and poor outcome [8]. This issue remains controversial, for some authors peripheral chemosensitivity is not always elevated in CHF patients [9], whereas others have reported increased peripheral chemosensitivity in CHF with [6,10] or without associated disease [7]. Discrepancy between studies can be explained by the variety of methods used to assess peripheral chemosensitivity. Although techniques using hypoxia (steady state, progressive and transient hypoxia) preferentially select CHF patients able to tolerate low oxygen saturation level [11], assessment of chemosensitivity by analyzing ventilatory response or arterial oxygen saturation modification misses CHF patients with associated diseases and elevated peripheral chemosensitivity. Furthermore, by focusing primarily on the ventilatory response these types

Journal of Hypertension 2012, 30:753–760

^aInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR-1048, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, ^bUniversité de Toulouse III Paul Sabatier, ^cDepartment of Clinical Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France, ^dHuman Neurotransmitter Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia and ^eDepartment of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Correspondence to Fabien Despas, PharmD, PhD, University Hospital Toulouse, UMR-1048, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, F-31432 Toulouse, France. Tel: +33 686273359; fax: +33 561255116; e-mail: fabien.despas@univ-tlse3.fr

This work has been partly presented at ESH Meeting, 17–21 June 2011, Milan, Italy. Received 30 September 2011 Revised 22 November 2011 Accepted 6 December 2011

J Hypertens 30:753–760 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/HJH.0b013e328350136c

of studies do not take into account the reflex sympathetic neural response to chemoreflex stimulation [12]. Moreover, the interaction between peripheral chemosensitivity and the baroreflex has never been assessed while directly recording sympathetic activity and, if so, baroreflex function has been assessed only indirectly [i.e. cardiac baroreflex function, analysis of heart rate (HR) variability] without any evaluation of sympathetic baroreflex function [7,9]. Finally, these studies have excluded CHF patients exposed to β -blocker therapy and, thus, involuntarily selected patients with an autonomic pattern totally different from those of patients currently managed in daily practice.

The present study was undertaken to determine the impact of elevated peripheral chemosensitivity on spontaneous sympathetic baroreflex function as assessed by microneurographic nerve traffic and concomitant blood pressure (BP) recording. Utilizing a double-blind randomized placebo-controlled design, we tested the hypothesis that tonic activation of excitatory afferents chemoreceptor contributes to depressed sympathetic baroreflex function in CHF patients and that peripheral chemoreflex deactivation with 100% oxygen would, therefore, cause a restoration of the arterial baroreflex control of MSNA (i.e. thus reducing sympathetic nerve traffic).

METHODS

Participants

We selected CHF patients with and without elevated peripheral chemosensitivity. In previous studies, we have shown that CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity, when exposed to hyperoxia, have a significant decrease in MSNA (the median value of MSNA decrease being of 7.5%) [6,10]. Accordingly, for the present study, we defined CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity as patients who had at least a decrease of 7.5% of their MSNA while breathing 100% oxygen for 15 min, in comparison with MSNA while breathing ambient air. This

approach has been qualified as the transient hyperoxic method [13]. Previous studies have reported that the prevalence of elevated peripheral chemosensitivity in CHF patients varies from 28 to 60% [7,8,14–16]. We made the hypothesis that 40% of CHF patients recorded prospectively could have elevated peripheral chemosensitivity. According to the cut-off selected, to MSNA variability in our laboratory (under the conditions that $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.9$ for MSNA) and to the hypothesis of 15% difference between both groups, the number needed in both arms was 15 patients. As expected prevalence of patients with elevated peripheral chemoreflex was 40%, it was necessary to recruit 38 patients in order to have at least 15 patients in both arms.

The research protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Toulouse University Hospital Human Research and Ethics Committee. Informed written consent was obtained from all participants.

Experimental protocol

In this study, we tested the hypothesis that tonic activation of excitatory afferents chemoreceptor contributes to depressed sympathetic baroreflex function in CHF and that peripheral chemoreflex deactivation with 100% oxygen would, therefore, cause a restoration of the arterial baroreflex control of MSNA (i.e. thus reducing sympathetic nerve traffic in these patients). The experimental protocol is depicted in Fig. 1. An investigator who was unaware of the type of breathing gas the patient was receiving did all recordings. In this protocol we prospectively recruited 38 CHF patients. Participants were studied in the supine position under carefully standardized conditions. Baseline recording of all parameters was done for 15 min. To identify patients with elevated peripheral chemosensitivity, we studied the effect of chemoreflex deactivation with 100% oxygen and we used a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design. Placebo consisted of breathing room air. In random order, 100% oxygen or room air was administered via a nonbreathing mask for 15 min.

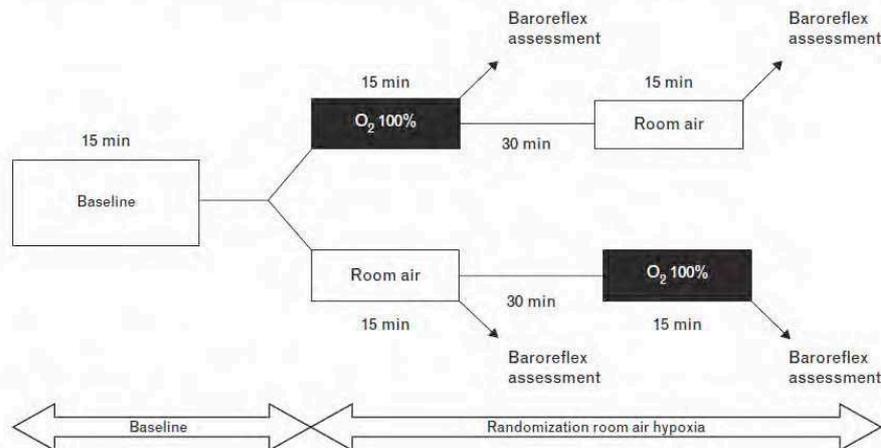


FIGURE 1 Experimental protocol. During all sessions the following measurements were released: blood pressure, heart rate, O₂ saturation, respiratory rate and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) activity.

Following a 30 min recovery period the other gas (room air or 100% oxygen) was administered via a nonbreathing mask for 15 min.

Measurements

HR was measured continuously by ECG (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). BP was measured continuously by the Finometer system (Finapres Medical System BV, Amsterdam, The Netherlands). Oxygen saturation was monitored with a pulse oxymeter (AD Instruments) and respiratory movement by respiratory belt (AD Instruments). Multiunit postganglionic sympathetic nerve activity (SNA) was recorded as previously described [6]. Briefly, a tungsten microelectrode (shaft diameter 200 μm , tapering to an uninsulated tip of 1–5 mm) was inserted selectively into muscle fascicles of the peroneal nerve and a subcutaneous reference electrode was first inserted 2–3 cm away. The neural signals were amplified, filtered, rectified and integrated to obtain a voltage display of SNA. The intralaboratory reproducibility of microneurography has been assessed previously. In stable heart failure patients, muscle SNA (MSNA) was measured twice at a 2-week interval. We observed a high and significant correlation between sessions for resting values ($r=0.88$, $P=0.001$).

Assessment of spontaneous arterial baroreflex control of MSNA was performed as described previously by Lambert *et al.* [17] and Sundlof and Wallin [18]. Briefly, over a 3–5-min resting period, diastolic pressures of individual heart beats were grouped in intervals of 2 mmHg and, for each interval, the percentage of diastoles associated with a sympathetic burst was plotted against the mean of the pressure interval. Muscle sympathetic bursts were advanced by 1.3 s to compensate for baroreflex delay. The reflex gain was defined as the absolute value of the slope of the regression line (Fig. 2).

All patients underwent standard transthoracic echocardiography with measurement of conventional parameters, including left ventricular end-diastolic and systolic diameter, septum and posterior wall thickness during both systole and diastole and calculation of left ventricular mass index with the Penn method.

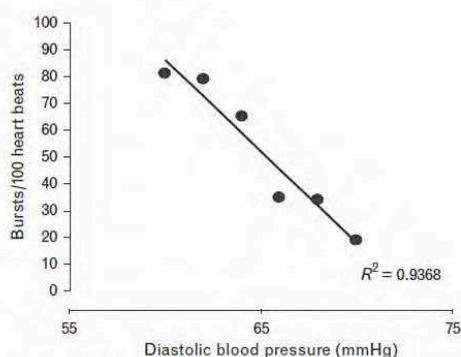


FIGURE 2 Example of diagrams describing the relationship between muscle sympathetic nerve (MSNA) and spontaneous DBP changes in one chronic heart failure (CHF) patient.

Analyses

Demographic data and baseline characteristics of the two groups (CHF patients with increased chemosensitivity vs. CHF patients with normal chemosensitivity) were compared using an unpaired Student's *t*-test (Table 1).

The amplitude of each burst was determined and sympathetic activity was calculated as bursts per minute and bursts for 100 heart beats (which allows comparison of sympathetic discharge between individuals). MSNA-related data were collected by F.D., A.V. and M.L., sampled by a research assistant and analyzed blindly by investigators. The responses to administration of 100% oxygen and room air were assessed as comparisons between measurements taken during the last 5 min of each period of hyperoxia or room air administration. Data were analyzed by repeated-measures analysis of variance (100% oxygen vs. room air). The *P* values for differences within a session were obtained by post-hoc tests. Measurements of nerve activity during each period were compared between the two groups using the unpaired Student's *t*-test. Sympathetic baroreflex relations were analyzed by weighted linear regression (by number of beats in each diastolic range). Testing was two-sided and results are presented as the mean \pm SEM. Statistically significant differences are reported for *P* values less than 0.05.

RESULTS

Clinical characteristics

We studied 38 consecutive CHF stable patients; baseline characteristics of the population studied are depicted in Table 2. Among included patients, we found 18 patients with increased peripheral chemosensitivity and 20 patients with normal chemosensitivity. Patients in both groups had significant left ventricle dilation and decreased ejection fraction. These parameters did not differ between the two groups. There were no differences in drugs received (Table 1) and no differences in creatinine clearance and hemoglobinemia.

Assessment of arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity

Baseline characteristics of CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity and CHF control patients are presented in Table 1. Age, New York Heart Association (NYHA) class, left ventricular ejection fraction (LVEF), oxygen saturation, BP and HR in CHF patients with elevated chemosensitivity did not significantly differ from those observed in CHF patients with normal chemosensitivity.

In CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity, the spontaneous arterial baroreflex sensitivity was significantly decreased and MSNA elevated compared to CHF patients with normal sympathetic chemoreflex function. There was an inverse relationship between the baseline baroreflex gain and the peripheral chemosensitivity ($P=0.037$, $r=0.348$). Chemoreflex deactivation with 100% oxygen increased the arterial baroreflex gain (2.95 ± 0.56 – $6.18 \pm 0.77\%/mmHg$, $P<0.001$; Table 3, Figs 3 and 4) and decreased significantly MSNA from 60.5 ± 3.2 to 52.6 ± 3.2 bursts/min ($P<0.001$).

In CHF patients with normal chemosensitivity (Table 3, Fig. 4), when breathing 100% oxygen, BP, HR and MSNA

TABLE 1. Resting measurements in chronic heart failure patients with normal or elevated peripheral chemoreflex sensitivity

Measurement	CHF normal chemoreflex (n = 20)	CHF elevated chemoreflex (n = 18)	P value
Age, years	57.3 ± 1.8	63.7 ± 3.8	NS
Ischemic cardiomyopathy cause, n (%)	10 (50)	12 (67)	NS
Nonischemic cardiomyopathy cause, n (%)	10 (50)	6 (33)	NS
Dilated cardiomyopathy, n (%)	9 (45)	5 (28)	NS
Valvular cardiomyopathy, n (%)	1 (5)	1 (6)	NS
NYHA distribution, n (%)			
NYHA II	8 (40)	6 (33)	NS
NYHA III	12 (60)	12 (67)	NS
Echo LVEF (%)	26.7 ± 1.8	29.5 ± 2.5	NS
β-Blockers, n (%)	18 (90)	14 (78)	NS
Bisoprolol	13 (65)	11 (61)	NS
Nebivolol	3 (15)	2 (11)	NS
Carvediol	2 (10)	0 (0)	NS
Metoprolol	0 (0)	1 (6)	NS
ACE inhibitors with AT1 receptor Blockers, n (%)	18 (90)	13 (72)	NS
Diuretics, n (%)	18 (90)	15 (83)	NS
SBP (mmHg)	104.9 ± 4.3	117.5 ± 5.9	NS
DBP (mmHg)	65.8 ± 2.8	65.3 ± 3.1	NS
HR (beats/min)	70.7 ± 3.5	74.9 ± 4.2	NS
Oxygen saturation (%)	96.1 ± 0.3	95.0 ± 0.7	NS
MSNA (bursts/min)	48.9 ± 3.7	60.6 ± 3.2	0.0359
MSNA (bursts/100 heart beats)	69.2 ± 3.9	82.3 ± 3.3	0.0204
Arterial baroreflex gain (%/mmHg)	5.51 ± 0.69	3.06 ± 0.55	0.004

Values are the mean ± SEM. ACE, angiotensin converting-enzyme; AT1, angiotensin 2 type 1 receptors; CHF, chronic heart failure; HR, heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; NYHA, New York Heart Association.

were comparable to those observed while breathing room air.

DISCUSSION

Our study provides for the first time evidence that peripheral chemoreceptors directly modulate sympathetic baroreflex function in CHF patients. We show that CHF patients with elevated chemoreflex activity have a decreased arterial baroreflex control of SNA and that chemoreflex deactivation increases baroreflex gain in these patients. Hence, the increased cardiovascular risk in CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity could be related to both direct sympatho-excitation and additional impairment

of baroreflex restraint of sympathetic tone. This combined autonomic dysfunction provides a further possible explanation for the high incidence of sudden death, mortality or morbidity observed in patients with CHF and increased chemoreflex activity despite appropriate neurohormonal blockade [15].

Differences between previous studies exploring sympathetic reflexes in chronic heart failure patients and the present study

Our data provide evidence that CHF associated with elevated peripheral chemosensitivity and decreased baroreflex gain considerably enhances the already elevated levels of MSNA typical of this condition. The role of blunted inhibitory reflexes on MSNA activation has been extensively studied [19]. Impairment of baroreflex sensitivity assessed by pharmacological intervention has been described in all stages and types of heart failure [3,20]. These studies showed the major role of the central and/or afferent portion of the reflex arc. Regarding the role of excitatory chemoreflexes, data are conflicting. In animal models of heart failure, the augmented sympathetic drive during hypoxia is largely influenced by the tonic excitatory influence of peripheral chemoreflex activity [21] that has been showed to depend on reduction of blood flow to the carotid body [22]. In humans, van de Borne *et al.* [9] showed that tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated MSNA in CHF patients. We have shown that peripheral chemoreflex activation in some CHF patients with comorbidity could lead to an elevated level of MSNA [6,10]. Ponikowski *et al.* [7,8] observed that CHF patients with peripheral chemoreceptor hypersensitivity had low baroreflex sensitivity, and that this morbid association led

TABLE 2. Baseline characteristics of the chronic heart failure population

Clinical characteristics of patients	n = 38
Age (years)	60.3 ± 2.1
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 0.6
Ischemic cardiomyopathy cause, n (%)	22 (58)
Nonischemic cardiomyopathy cause, n (%)	16 (42)
Dilated cardiomyopathy, n (%)	14 (37)
Valvular cardiomyopathy, n (%)	2 (5)
NYHA distribution, n (%)	
NYHA II	14 (37)
NYHA III	24 (63)
Echo LVEF (%)	28.0 ± 1.5
Left ventricular end-diastolic diameter (mm)	69.1 ± 1.7
Natremia (mmol/l)	135.4 ± 0.8
Kalemia (mmol/l)	4.2 ± 0.1
CRP (mg/l)	30.4 ± 6.2
Plasma brain natriuretic peptide (pg/ml)	892.4 ± 149.3

Values are the mean ± SEM. CRP, C-reactive protein; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

TABLE 3. Effects of room air (placebo) and 100% oxygen

Measurement	CHF normal chemosensitivity (n = 20)		CHF elevated chemosensitivity (n = 18)	
	Placebo	100% oxygen	Placebo	100% oxygen
SBP (mmHg)	104.9 ± 4.5	107.6 ± 4.7	117.2 ± 5.9	117.9 ± 5.7
DBP (mmHg)	66.6 ± 3.2	65.6 ± 2.7	64.7 ± 3.4	67.4 ± 3.3
Heart rate (beats/min)	70.9 ± 3.7	70.5 ± 3.8	74.9 ± 4.4	72.0 ± 4.2 [†]
Respiratory rate (cycle/min)	18.3 ± 0.6	18.7 ± 0.5	19.0 ± 0.7	18.3 ± 0.4
Oxygen saturation (%)	96.2 ± 0.4	99.2 ± 0.1 ^{††}	95.0 ± 0.8	99.4 ± 0.2 ^{††}
MSNA (bursts/min)	49.2 ± 3.7	51.2 ± 4.1	60.5 ± 3.2*	52.6 ± 3.2 ^{††}
MSNA (bursts/100 heart beats)	69.9 ± 4.0	72.4 ± 4.0	82.5 ± 3.5*	74.7 ± 3.7 ^{††}
Arterial baroreflex gain (%/mm Hg)	5.47 ± 0.58	5.30 ± 0.56	2.95 ± 0.56*	6.18 ± 0.77 ^{††}

Values are the mean ± SEM. CHF, chronic heart failure; MSNA, muscle sympathetic nerve activity.

**P* < 0.05 vs. patients with normal chemoreflex.

[†]*P* < 0.05.

^{††}*P* < 0.001 vs. normoxia.

to a poor outcome. Taken together it appears that, in experiments wherein reflexes are studied together, assessment of sympathetic activity was done indirectly (i.e. using cardiac baroreflex indexes, HR variability, dosage of catecholamines...). In studies with direct sympathetic nerve recording, concomitant assessment of both baroreflexes and chemoreflexes were lacking or baroreflex control of MSNA analyzed after pharmacological intervention. This technique can only be used in some CHF patients (i.e. due to hemodynamic effect of drugs delivered and antagonistic interaction with treatment) and there are several limitations to the interpretation of sympathetic response to vasoactive drugs, among them nitroprusside inhibition of sympathetic neurotransmission [23] or unpredictable effects of cardiac loading conditions on low-pressure mechanoreceptor nerve firing. Hence, the interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of SNA has been extrapolated from studies in normal humans [24] or through indirect measurement in CHF patients without any direct evidence, until our study. Our findings, based on direct recording of sympathetic activity with concomitant analysis of sympathetic chemoreflex and baroreflex function in treated CHF patients are the first evidence that such a link exists.

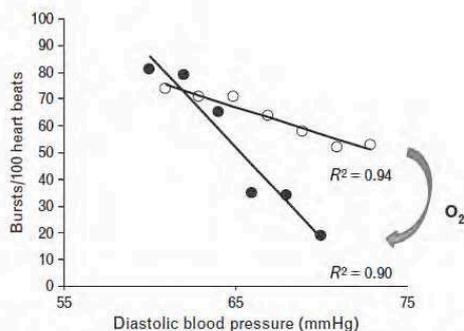


FIGURE 3 Representative example of hyperoxia effect on arterial baroreflex in one chronic heart failure (CHF) patient with elevated chemosensitivity. This patient shows increase in sympathetic baroreflex and baroreflex function (leading to chemoreflex deactivation).

We can exclude the possibility that the augmented sympathetic activity seen in patients with CHF and peripheral chemoreceptor activation was due to greater CHF severity, because patients were matched according to NYHA class, LVEF and telediastolic diameter. It is also known that respiratory rate is an important parameter that can interfere with autonomic tone, but comparison between groups at baseline and during hyperoxia showed no differences in BP, HR or ventilation despite peripheral chemoreflex activation (Table 3). This could be related to experimental and clinical observation showing that peripheral chemoreceptors are not the main mediator of increased ventilation and that there are other nonperipheral chemoreceptor mediated mechanisms involved [25]. Finally, peripheral chemosensitivity was correlated with arterial baroreflex gain in our study, pointing out a possible link between this autonomic profile and sympathetic tone in CHF.

Nonpharmacological and pharmacological modulation of sympathetic chemoreflex and baroreflex function

Hyperoxia induces normalization of sympathetic traffic, with a significant decrease in the SNS activity in patients with enhanced peripheral chemosensitivity and impaired baroreflex function (Figs. 2 and 3). These changes in sympathetic activity were associated with an increase in baroreflex sensitivity. These observations suggest that the chemoreflex related increase in sympathetic activity is not only mediated by an oxygen sensing mechanism but also indirectly through the involvement of arterial baroreflexes. Moreover, the reduction in MSNA after oxygen exposure suggests that in some CHF patients, oxygen could provide some beneficial effects. The use of systematic oxygen delivery in CHF patients and more generally in patients with cardiovascular disease has been a matter of debate [26]. For some, oxygen has been associated with the detrimental effect on hemodynamic parameters and systemic vascular resistance in a population with severe and unstable CHF [27]. Others have reported no effect of oxygen on autonomic parameters in CHF patients [28]. In our study, although hyperoxia did not significantly change HR or BP, we observed a significant increase in spontaneous arterial

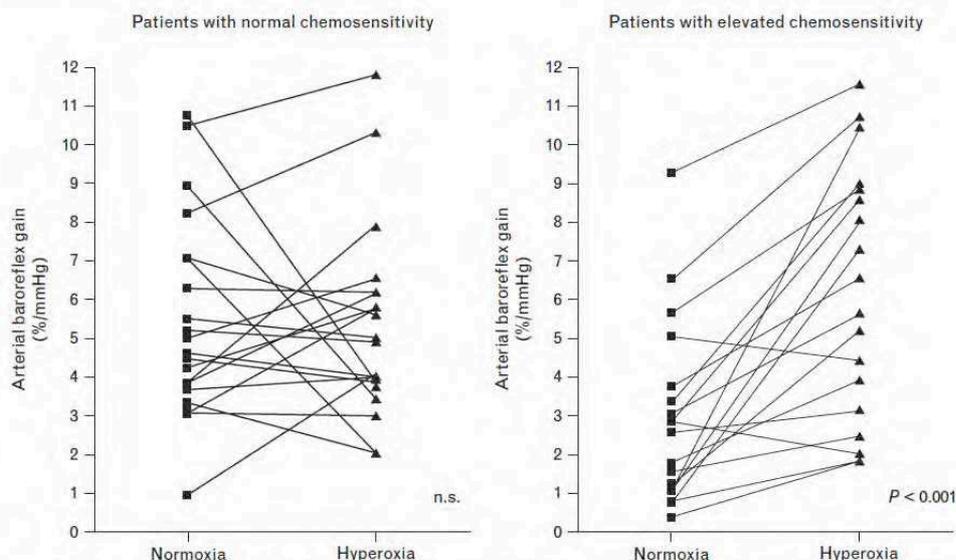


FIGURE 4 Individual values of arterial baroreflex gain during normoxia and hyperoxia in chronic heart failure (CHF) patients with normal (left) or elevated (right) chemosensitivity.

baroreflex control of MSNA and a decrease in MSNA. This observation deserves further comment. First, if an acute intervention is able to partially restore baroreflex sensitivity, then oxygen delivery could lead to favorable changes in CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity, through restoration of autonomic balance (both chemoreflex deactivation and baroreflex sensitivity enhancement). We have shown that chronic renal failure or anemia in CHF patients lead to tonic activation of peripheral chemoreceptors and subsequently to MSNA elevation [6,10]. On the basis of our results, it could be hypothesized that in these and other similar patients (CHF or hypertensive patients with Cheyne–Stokes pattern of respiration or with central sleep apnea), oxygen delivery could lead to beneficial changes in the progression of the disease or outcome [29]. Second, oxygen administration also tested the effect of chemoreflex inactivation on baroreflex sensitivity. This interaction has been reported not only in animal and human studies but also in heart failure patients, however, never with the assessment of both, direct recording of SNA and spontaneous arterial baroreflex control of MSNA. Our results confirm that in CHF patients, as in healthy humans, the known central connections of carotid baroreceptors and chemoreceptors neurons also facilitate inhibitory interaction between these two reflexes in CHF patients.

Finally, up until now, all studies have been performed in CHF patients without appropriate β -adrenergic receptor blockade. These drugs were weaned off purposely to avoid interaction with agents used for pharmacological testing of baroreflex function or because studies were conducted when these agents were not part of standard therapy in CHF patients. Experimental pharmacological data indicate that β -adrenoceptors have been identified on chemoreceptor cell membranes and have a specific excitatory influence

on chemoreflex afferent activity in animals [30] and humans [31]. Moreover, β -blockers are able to reverse adrenergic agonist-induced activation of peripheral chemoreceptors [32]. Our data suggest that there are a subset of CHF patients having both elevated peripheral chemosensitivity and depressed sympathetic baroreflex function despite β -blockade therapy. These reflex alterations could explain why, in the era of neurohormonal antagonism, some CHF patients still experience progression of disease and poor outcome. Hence, the acute and partial reversal of autonomic dysfunction by oxygen opens the pathway for a new type of intervention targeting reflexes in heart failure.

Limitations

A limitation in our study is the lack of difference in baseline oxygen saturation between the groups. However, it is well established that oxygen saturation only partly reflects arterial oxygen level and extraction capacity. We have shown in CHF patients with anemia that, despite similar level of oxygen saturation and blood gas analysis, peripheral chemosensitivity was higher. We proposed that chemoreflex activation in CHF patients could be mediated through tissue hypoxemia at the level of the carotid bodies by a lack of oxygen extraction [10]. This local tissue hypoxemia is not detectable and incompletely reflected by noninvasive and invasive measurement realized in our study. Moreover, blood flow is also impaired in patients with CHF and this may lead to ischemic hypoxia of the carotid bodies, a supplementary stimulus to increased chemosensitivity. Finally, increased sympathetic drive could also in turn increase chemosensitivity. This is a postulated mechanism of the increased chemosensitivity gain during exercise [33]. Although the issue of whether augmented chemosensitivity

is the cause or consequences of increased sympathetic activity remains unresolved in CHF, the deleterious interactions between sympathetic baroreflex and chemoreflex function may contribute to further autonomic imbalance. Furthermore, we did not investigate other reflexes such as metaboreflexes, mechanoreflexes and central chemoreflexes. Our findings do not indicate whether the excessive sympathetic activation occurring in CHF complicated by elevated chemosensitivity is limited to the muscular vascular district only or whether it is generalized to the whole cardiovascular system [2]. Evidence is, however, available that in congestive heart failure, sympathetic outflow is increased not only at the level of skeletal muscle but also in the coronary and renal circulation. Additionally, the decrease in arterial baroreflex gain also suggests that a generalized extrapolation of sympathetic activity by increased chemosensitivity in CHF is likely. Finally, although statistically not significant, there is a trend for more exposure to neurohormonal blocking agent (i.e. β -blockers and renin-angiotensin system blockers) in patients with normal chemosensitivity than in patients with elevated chemosensitivity. This could partly explain differences in MSNA and baroreflex gain between groups and support the concept that neurohormonal antagonists are needed to further decrease sympathetic tone.

In conclusion, the present study demonstrate that increased chemosensitivity directly reduce sympathetic baroreflex function in CHF patients. This observation describes a new mechanism leading to SNS activation in human heart failure. Chemoreflexes appear to be important modulators of the sympathetic baroreflex functional control in CHF patients. The role of chemoreflexes in inducing both tonic sympathetic activation and impairment in arterial baroreflex gain may be of potential relevance to devising future treatment strategies in heart failure and its cardiovascular consequences [15]. It would be interesting to determine whether the above-mentioned alterations can be reversed not only by drugs but also nonpharmacological interventions (e.g. personalized oxygen delivery, renal denervation in reference to a trial we are involved in, recorded as NCT01392196 at clinicaltrials.gov) [34,35].

ACKNOWLEDGEMENTS

Patients were included in Toulouse University Hospital and arterial baroreflex gain determination was done in Melbourne University Hospital.

Conflicts of interest

M.E. is the chief investigator of a multicenter device trial (Sponsor Ardian, Palo Alto, California, USA). The other authors have nothing to disclose.

REFERENCES

- Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1136–1143.
- Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Komer PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73:615–621.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92:3206–3211.
- Sinoway LI, Li J. A perspective on the muscle reflex: implications for congestive heart failure. *J Appl Physiol* 2005; 99:5–22.
- Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:375–385.
- Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, Franchitto N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009; 27:1849–1854.
- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96:2586–2594.
- Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104:544–549.
- van de Borne P, Oren R, Anderson EA, Mark AL, Somers VK. Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Circulation* 1996; 94:1325–1328.
- Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Roncalli J, Boveda S, Galinier M, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to increased sympathetic nerve activity in heart failure-related anemia. *Hypertension* 2010; 55:1012–1017.
- Teppema LJ, Dahan A. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev* 2010; 90:675–754.
- Vallobo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979; 59:919–957.
- Hering D, Zdrojewski Z, Krol E, Kara T, Kucharska W, Somers VK, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J Hypertens* 2007; 25:157–161.
- Giannoni A, Emdin M, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Piepoli M, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114:489–497.
- Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1975–1980.
- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272 (1 Pt 2):H438–H447.
- Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Iaupe D, Elghozi JL, Esler MD, et al. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens* 2002; 20:2445–2451.
- Sundlof G, Wallin BG. Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. *J Physiol* 1978; 274:621–637.
- Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1257–1263.
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Arenare F, Spaziani D, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; 53:205–209.
- Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 1999; 86:1264–1272.
- Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol* 2011; 589 (Pt 1):245–258.
- Casadei B, Paterson DJ. Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? *J Hypertens* 2000; 18:3–6.
- Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:1953–1957.
- Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, Chambers J, Coats AJ. Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of

- their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 1996; 76:483–489.
26. Cabello JB, Burls A, Emparanza JJ, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6): CD007160.
 27. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:353–357.
 28. Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Luscher TF, Noll G. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2003; 123:366–371.
 29. Binggeli C, Sudano I, Corti R, Spieker I, Jenni R, Luscher TF, *et al.* Spontaneous periodic breathing is associated with sympathetic hyper-reactivity and baroreceptor dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:985–992.
 30. Heistad DD, Wheeler RC, Mark AL, Schmid PG, Abboud FM. Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *J Clin Invest* 1972; 51:1469–1475.
 31. Greenfield JC Jr, Tindall GT. Effect of norepinephrine, epinephrine, and angiotensin on blood flow in the internal carotid artery of man. *J Clin Invest* 1968; 47:1672–1684.
 32. Pathak A, Velez-Roa S, Khaet O, Najem B, van de Borne P. Dose-dependent effect of dobutamine on chemoreflex activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:272–279.
 33. Stückland MK, Miller JD, Smith CA, Dempsey JA. Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure. *Circ Res* 2007; 100:1371–1378.
 34. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54:1195–1201.
 35. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.

Commentaires sur la publication 1:

Notre étude montre pour la première fois et de manière directe que les patients présentant une chémosensibilité périphérique élevée ont une hyperactivité du SNS associée à une altération du gain du baroréflexe artériel par comparaison à des patients présentant une chémosensibilité périphérique normale. De plus, chez les patients présentant une chémosensibilité périphérique élevée, la désactivation du chémoréflexe périphérique (par administration d'oxygène pur), induit une diminution significative de l'activité du SNS associée à une restauration du gain du baroréflexe artériel périphérique, ceci soulignant la relation de causalité entre les deux systèmes.

Bien qu'il existe de nombreuses preuves de l'activation du SNS dans l'IC (130), (144), (198) les origines et les mécanismes précis de cette hyperactivité sont multiples et parfois controversés.

Le rôle d'une diminution du baroréflexe artériel a été proposée par plusieurs études (86), (130), (218), (410) mais le mécanisme de cette altération n'a pas encore été pleinement expliqué non plus.

Le rôle d'un chémoréflexe artériel élevée dans l'IC reste plus controversé. Il semble y avoir une augmentation de l'activité de l'arc chémoréflexe périphérique chez les patients insuffisants cardiaques, en particulier aux stades les plus sévères de la maladie (57), (58), (149), (278) et en relation avec des comorbidités associés à l'IC comme l'anémie et/ou l'insuffisance rénale (76), (111).

Une relation antagoniste entre baroréflexe et chémoréflexe périphérique a été montrée à la fois chez les animaux et les humains (279) (338), (388). Des études antérieures ont suggéré que l'activité augmentée du chémoréflexe périphérique peut contribuer à l'hyperactivité du SNS et à une réduction du gain du baroréflexe cardiaque dans l'IC (279) mais cela n'a jamais été démontré par une technique capable de mesurer directement l'activité du SNS comme la microneurographie. Les études qui ont déjà étudié l'interaction entre chémoréflexe et baroréflexe ont utilisé des techniques d'évaluation indirecte du système nerveux autonome: la réponse ventilatoire à l'hypoxie (évaluation du chémoréflexe) et évaluation des changements de fréquence cardiaque par rapport aux changements de pression artérielle induites pharmacologiquement pour l'évaluation du baroréflexe cardiaque. La microneurographie, par contre, représente la seule méthode disponible à ce jour chez l'homme pour enregistrer directement les efférences post-ganglionnaires sympathiques (MSNA). La microneurographie, en fournissant une évaluation directe et continue de l'activité adrénergique à destination des vaisseaux des muscles squelettiques permet une évaluation dynamique du SNS qui est un système à action rapide permettant l'adaptabilité immédiate des fonctions hémodynamiques (128).

La principale nouveauté de cette étude est la mise en évidence, par microneurographie, de l'effet modulateur direct des chémorécepteurs périphériques sur la fonction du baroréflexe périphérique chez les patients insuffisants cardiaques. Ces données sont confirmées par le fait que la

désactivation de l'activité du chémoréflexe périphérique par l'hyperoxie détermine une récupération de l'activité du baroréflexe périphérique. Notre étude fournit une explication possible aux mécanismes contribuant à l'altération du baroréflexe artériel périphérique chez les patients atteints d'IC et ayant une chémosensibilité élevée.

Si notre étude montre qu'il existe une interaction directe entre le baroréflexe et le chémoréflexe périphérique le mécanisme par lequel cela se produit reste à préciser. Grassi et al. (130) ont rapporté une altération de la sensibilité du baroréflexe chez les patients atteints de formes légères d'IC et ont conclu qu'il ne dépend pas d'une altération généralisée du contrôle autonome cardiovasculaire, mais plutôt de facteurs affectant spécifiquement la partie centrale et/ou afférente de l'arc baroréflexe. En effet, des études neurophysiologiques (236), (360) ont démontré que les neurones des barorécepteurs carotidiens et des chémorécepteurs carotidiens sont distribués à proximité les uns des autres dans les noyaux solitaires et paramédian réticulaire dans le bulbe rachidien et que les connexions interneuronales pourraient faciliter l'interaction inhibitrice entre ces deux réflexes.

Notre étude suggère en plus un possible mécanisme d'activation du SNS médié par l'inactivation directe du baroréflexe sympathique chez les patients atteints d'IC et avec chémosensibilité périphérique élevée. L'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques avec chémosensibilité périphérique élevée pourrait être liée à la fois à une stimulation directe du SNS sympathique et à une diminution de la capacité à moduler le tonus sympathique du fait d'un baroréflexe altéré. Ce dysfonctionnement autonome combiné fournit une explication possible de l'incidence élevée de morbidité, de mort subite et de mortalité cardiovasculaire plus large observée chez les patients atteints d'IC et d'une augmentation de l'activité du chémoréflexe, malgré une thérapie appropriée par les inhibiteurs neuro-hormonaux (117).

De notre étude émergent également des évidences confirmant le rôle direct du chémoréflexe périphérique dans l'augmentation de l'activité du SNS. En effet, dans le groupe de sujets avec chémosensibilité normale l'administration d'oxygène ne modifie ni l'activité du SNS mesurée par microneurographie (MSNA), ni la fréquence cardiaque ou la fréquence respiratoire. Par contre, dans le groupe des patients avec chémosensibilité élevée, l'oxygène diminue de manière significative à la fois la MSNA et la fréquence cardiaque sans modifications de la fréquence respiratoire. Ces évidences montrent qu'une chémosensibilité élevée peut induire une réduction du gain du baroréflexe périphérique et une augmentation de l'activité du SNS. Il est également connu dans la littérature que les patients souffrant d'IC et chémosensibilité élevée sont cliniquement plus sévères et exposés à un risque accru d'arythmies malignes. Il semble donc important de comprendre les mécanismes conduisant à une augmentation de la chémosensibilité périphérique afin d'identifier les patients à risque et étudier l'efficacité d'éventuelles approches thérapeutiques. La

connaissance des mécanismes possibles qui conduisent à l'activation du chémoréflexe dans l'IC exige des études plus approfondies.

PUBLICATION 2

Cardiorenal anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity

Nicolas Franchitto, Fabien Despas, Marc Labrunee, Angelica Vaccaro, Elisabeth Lambert, Gavin Lambert, Michel Galinier, Jean-Michel Senard, Atul Pathak

International Journal of Cardiology 2013; 168(3): 2352-2357.

PUBLICATION 2

Question posée :

Es-ce que l'insuffisance cardiaque compliquée par le syndrome de l'anémie cardio-rénale est associée à une augmentation de l'activité sympathique ?

Quel est le rôle des réflexes autonomes dans la genèse de ce tonus sympathique élevée?

L'insuffisance cardiaque, étant une maladie fréquente chez les personnes âgées, celle-ci ne doit pas être considérée comme isolée: l'anémie, la cachexie, l'insuffisance rénale, le syndrome des apnées-hypopnées du sommeil, les maladies pulmonaires chroniques et le diabète sont des conditions fréquemment observées chez les patients insuffisants cardiaques et ces conditions affectent défavorablement le pronostic (241). La présence des comorbidités a été identifiée comme un des principaux déterminants du pronostic (173).

Notre équipe avait déjà démontré qu'au cours de l'IC, l'insuffisance rénale et l'anémie contribuent à l'augmentation de l'activité du SNS. Cette accentuation du tonus sympathique est corrélée à la sévérité de l'IR et à la diminution de l'hémoglobinémie (76), (111). Cette activation sympathique marque l'initiation et est un facteur reconnu comme pouvant favoriser la progression de l'insuffisance cardiaque. Cette relation pourrait expliquer en partie le mauvais pronostic des patients souffrant d'IC associé à l'anémie et à l'insuffisance rénale chronique.

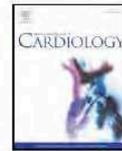
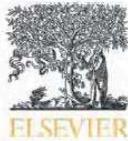
Bien que la dysfonction rénale et l'anémie ont été largement étudiées séparément dans l'IC (229), (403), des données épidémiologiques récentes suggèrent également que l'IR peut coexister avec l'anémie chez les patients atteints d'IC dans le soit dit « syndrome de l'anémie cardio-rénale » (333).

Plus récemment, ce syndrome a été redéfini par la conférence de consensus sur les syndromes cardio rénaux comme l'anémie associée avec le syndrome cardio-rénale de type 2 ou bien de type 4 (290). Les données épidémiologiques démontrent que le syndrome de l'anémie cardio-rénale est très fréquent chez les patients avec IC et que ce syndrome détériore considérablement le pronostic des patients (319).

Alors que l'activation sympathique a été identifiée chez les patients IC souffrant d'anémie ou d'insuffisance rénale chronique séparément, il reste inconnu si le tonus sympathique est augmenté chez les patients IC avec CRAS, et si oui, quels mécanismes sont impliqués. Cette question est cliniquement pertinente parce que l'identification d'un tonus sympathique élevée chez ces patients pourrait expliquer la progression de ce type particulier d'IC et son mauvais pronostic.

La présente étude a été menée pour déterminer si l'IC compliquée par CRAS est associée à une augmentation de l'activité sympathique. Nous avons planifié aussi

d'étudier le rôle des réflexes autonomes dans la genèse de ce tonus sympathique élevé. Nous avons donc réalisé de manière prospective une étude comportant l'évaluation de l'activité sympathique par microneurographie chez 15 patients IC avec CRAS et chez 15 patients IC contrôle appariés pour l'âge, le sexe, le type de cardiomyopathie, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'index de masse corporelle. Nous avons ensuite testé l'hypothèse que l'activation tonique des afférences chémoréceptrices excitatrices contribue à l'activité sympathique élevée chez les patients avec CRAS et IC. En utilisant une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, nous avons examiné les effets de la désactivation du chémoréflexe périphérique par oxygène à 100%, sur l'activité sympathique chez les patients IC atteints ou pas de CRAS. Nous avons également examiné la fonction du baroréflexe sympathique dans les deux groupes.



Cardiorenal anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity[☆]

Nicolas Franchitto^{a,b,*}, Fabien Despas^{a,c,1}, Marc Labrunee^{a,d}, Angelica Vaccaro^a, Elisabeth Lambert^e, Gavin Lambert^e, Michel Galinier^d, Jean-Michel Senard^{a,c}, Atul Pathak^{a,c,d}

^a Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR-1048, Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse, France

^b Department of Forensic Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, F-31059 Toulouse, France

^c Department of Clinical Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, F-31432 Toulouse, France

^d Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, F-31432 Toulouse, France

^e Human Neurotransmitter Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 July 2012

Received in revised form 6 October 2012

Accepted 18 January 2013

Available online 13 February 2013

Keywords:

Chronic heart failure
Chronic kidney disease
Anemia
Microneurography
Sympathetic nerve activity

ABSTRACT

Background: We sought to assess whether cardiorenal anemia syndrome (CRAS) in chronic heart failure (CHF) patients contributes to sympathetic overactivity through modulation of sympathetic reflexes.

Methods and results: We prospectively studied 15 patients with CRAS and CHF and 15 control CHF patients, matched for age, gender distribution, type of cardiomyopathy, left ventricular ejection fraction (LVEF) and BMI. We compared muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and the effect of peripheral chemoreflex deactivation on MSNA in both groups. We also compared sympathetic baroreflex function, assessed by the slope of the relationship between MSNA and diastolic blood pressure in both groups and while peripheral chemoreflexes were (by breathing 100% oxygen for 15 min) or not deactivated. Baseline MSNA was significantly elevated in CHF patients with CRAS compared with control CHF patients (83.1 ± 4.6 versus 64.9 ± 2.9 bursts/100 heart beats; $P < 0.05$) and sympathetic baroreflex impaired (2.69 ± 0.44 vs 5.25 ± 0.60 bursts/mm Hg; $P < 0.01$). Chemoreflex deactivation with administration of 100% oxygen led to a significant decrease in muscle sympathetic nerve activity (77.8 ± 4.7 versus 82.1 ± 4.9 bursts/100 heart beats; $P < 0.01$) and to an increase in sympathetic baroreflex function (2.77 ± 0.45 vs 5.63 ± 0.73 bursts/mm Hg; $P < 0.01$) in patients with CRAS and CHF. In contrast, neither room air nor 100% oxygen changed MSNA, hemodynamic or sympathetic baroreflex function in control CHF patients.

Conclusions: CRAS in CHF patients is associated with elevated sympathetic activity mediated by both tonic activation of peripheral chemoreflex and baroreflex impairment.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The prevalence and impact of chronic kidney disease and anemia in CHF patients have been emphasized by observational studies in the past years, and both are directly implicated in the increase in sympathetic tone of heart failure patients [1,2]. This activation triggers initiation and progression of heart failure (HF) that could partly explain the poor prognosis and outcome of patients with HF associated to anemia and chronic kidney disease [3,4]. While renal dysfunction and anemia have been extensively studied separately in CHF [5–8], recent epidemiological data also suggest that renal dysfunction may coexist with anemia in CHF patients. Silverberg et al. called the

association of CHF, renal dysfunction, and anemia the “cardiorenal anemia syndrome (CRAS)”, where CHF may cause progressive renal dysfunction and both may lead to anemia, which in turn can worsen CHF and renal dysfunction [9]. More recently, this syndrome has been requalified by a consensus conference as anemia associated with type 2 or type 4 cardio-renal syndromes [10]. Epidemiological evidence demonstrates that CRAS is prevalent in patients with CHF and significantly worsen patient’s prognosis [11]. While sympathetic activation has been identified in CHF patients with anemia or CKD separately, it remains unknown if sympathetic tone is increased in CHF patients with CRAS, and if so, what mechanisms are involved. This question is clinically relevant because identification of elevated sympathetic tone in these patients could explain the progression of this particular type of HF, and its significant bad prognosis [11–13].

The present study was undertaken to determine if CHF complicated by CRAS was associated with an increase in sympathetic nerve activity as assessed by microneurographic nerve traffic recording. We further planned to investigate the role of autonomic reflexes in the genesis of this elevated sympathetic tone. We first tested the

[☆] This work has been partly presented as an oral communication at the European Society of Cardiology Meeting in Paris France, August 2011.

* Corresponding author at: Service de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, 37, Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse, France. Tel.: +33 5 61 145974.

E-mail address: franchitto@chu-toulouse.fr (N. Franchitto).

¹ Both authors contribute equally to this work.

hypothesis that tonic activation of excitatory chemoreceptor afferents contributes to elevated sympathetic activity in patients with CRAS and CHF and that chemoreflex deactivation with 100% oxygen would, therefore, cause a reduction in sympathetic nerve traffic in these patients. Using a double-blind, randomized, placebo-controlled design, we examined the effects of chemoreflex deactivation on sympathetic activity in patients with both CRAS and CHF and in CHF patients matched for age, sex, blood pressure (BP), and body mass index. Since tonic chemoreflex activation cannot explain by itself sympathetic overactivity and knowing that chemoreceptors interact with baroreceptors we further looked at sympathetic baroreflex function in both groups.

2. Material and methods

2.1. Study population

This prospective study was conducted at the Intensive Cardiac Care Unit, Rangueil University Hospital, Toulouse, France. We studied 15 patients (13 men and 2 women) with CRA syndrome (age: 66.5 ± 3.1 years; mean BMI: 24.1 ± 0.9 kg/m²) and 15 control patients with CHF alone (14 men and 1 woman) matched for age, gender distribution, type of cardiomyopathy, left ventricular ejection fraction (LVEF) and BMI. We used the World Health Organization definition of anemia (hemoglobin concentration less than 13.0 g/dl in men and 12.0 g/dl in women), which takes into account gender differences in distribution of hemoglobin values. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was evaluated with the use of the 4-variable simplified Modification of Diet in Renal Disease equation [14]. None of the participants was receiving erythropoietin, and none had diabetes. No individual had any pre-existing lung disease history. All patients were free of any symptoms or signs of respiratory dysfunction on clinical examination. Furthermore, there was no suggestion of sleep apnoea as assessed by a sleep questionnaire (Epworth test) [15].

The investigation complies with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all participants. Institutional Human Subjects Review Committee approved the study.

2.2. Experimental protocol

Participants were studied in the supine position under carefully standardized conditions. Baseline recording of all parameters was done for 15 min (MSNA and sympathetic baroreflex function). The experimental protocol is depicted in Fig. 1. To study peripheral tonic chemoreflex activation we used the transient hyperoxic method as described previously [1,2]. Briefly, we studied the effect of chemoreflex deactivation with 100% oxygen, by using a randomized, double blind, placebo-controlled crossover design. The placebo consisted of breathing room air. In random order, 100% oxygen or room air was administered via a nonbreathing mask for 15 min. Following a 30-min recovery period, the other gas (room air or 100% oxygen) was administered via a nonbreathing mask for

15 min. Finally, to study the baroreflex and chemoreflex interaction, MSNA and sympathetic baroreflex function were analyzed during both study time periods of the randomized procedure used to assess chemoreflex function.

2.3. Measurements

Heart rate (HR) was measured continuously by electrocardiogram (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). Blood pressure (BP) was measured continuously by the Finometer system (Finapres Medical System BV, Amsterdam, The Netherlands). Oxygen saturation was monitored with a pulse oximeter (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). Multiunit postganglionic sympathetic nerve activity was recorded as previously described [1,2]. Briefly, a tungsten microelectrode (shaft diameter 200 μ m, tapering to an uninsulated tip of 1–5 mm) was inserted selectively into muscle or skin fascicles of the peroneal nerve. A subcutaneous reference electrode was first inserted 2–3 cm away from the recording electrode, which was itself inserted into the nerve fascicle. The neural signals were amplified, filtered, rectified and integrated to obtain a voltage display of sympathetic nerve activity. The intralaboratory reproducibility of microneurography has been assessed previously. In stable heart failure patients, muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was measured twice at a 2-week interval. We observed a high and significant correlation between sessions ($r=0.88$, $P=0.001$).

Assessment of spontaneous arterial baroreflex control of MSNA was performed as described previously [1,2]. Briefly, over a 3 to 5 min resting period, diastolic pressures of individual heart beats were grouped in intervals of 2 mm Hg and, for each interval, the percentage of diastoles associated with a sympathetic burst was plotted against the mean of the pressure interval (threshold diagram). Muscle sympathetic bursts were advanced by 1.3 s to compensate for baroreflex delay. The sensitivity or reflex gain was defined as the slope of the regression line (Fig. 2).

All patients underwent standard transthoracic echocardiography with measurement of conventional parameters, including left ventricular end-diastolic and systolic diameter, septum and posterior wall thickness during both systole and diastole, and calculation of left ventricular mass index with the Penn method [16]. Standard laboratory tests were performed to determine hemoglobin levels, red blood cell volume, serum creatinine, plasmatic sodium, and levels of brain natriuretic peptide (ADVIA Centaur BNP reagent and Bayer Diagnostic, Domont, France). Samples were not frozen and the time between blood sampling and analysis was less than 20 min.

2.4. Statistical analysis

The amplitude of each burst was determined and sympathetic activity was calculated as bursts per minute, bursts for 100 heart beats (which allows comparison of sympathetic discharge between individuals). MSNA-related data were collected by NF, FD and ML, sampled by a research assistant and analyzed blindly by investigators. Demographic data and baseline characteristics of the two groups (CHF with CRA syndrome and CHF patients alone) were compared by use of an unpaired Mann Whitney test. The responses to administration of 100% oxygen and room air were assessed as comparisons between measurements taken during the last 5 min of each period of

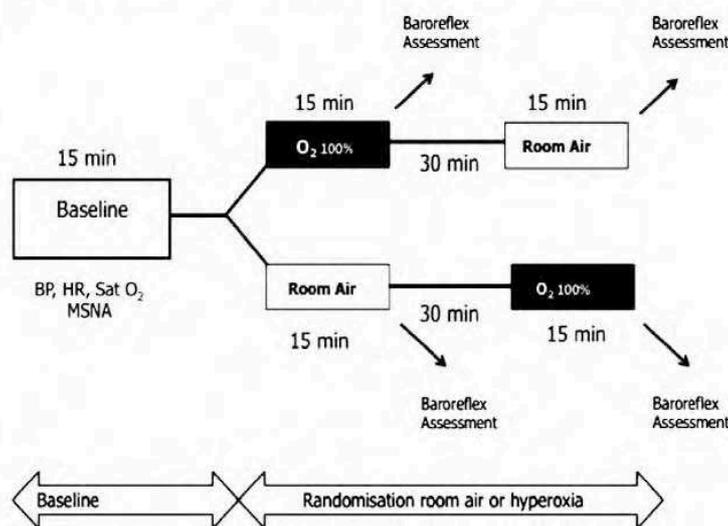


Fig. 1. Experimental protocol. During all sessions the following measurements were released: blood pressure, heart rate, O₂ saturation, respiratory rate and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) activity.

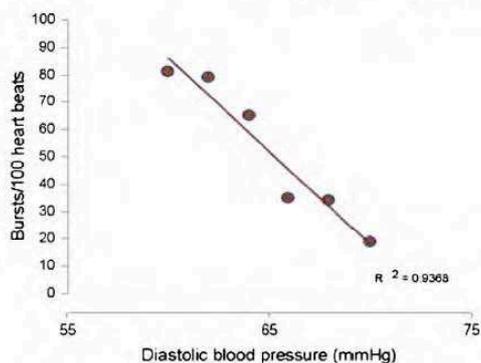


Fig. 2. Example of diagrams describing the relationship between muscle sympathetic nerve (MSNA) and spontaneous DBP changes in one chronic heart failure (CHF) patient.

hyperoxia or room air administration. Data were analyzed by repeated-measures analysis of variance within gas (100% oxygen vs. room air). The *P* values for differences within a session were obtained by post-hoc tests. Measurements of nerve activity during each period were compared between the two groups using the Wilcoxon test. Data are presented as the mean \pm SEM. A *P* value less than 0.05 was considered significant.

3. Results

3.1. Clinical characteristics

The demographic characteristics of the two populations did not significantly differ (Table 1) except for hemoglobin value and creatinine clearance (*P* value < 0.0001).

3.2. Assessment of sympathetic nerve activity

Baseline characteristics of CHF patients and patients with both CHF and CRA syndrome are presented in Table 2. Blood pressure

Table 1
Main demographic, clinical, and biochemical data in the study population.

Characteristics	CHF patients n = 15	CRAS patients n = 15	<i>P</i>
Male/female	14/1	13/2	n.s.
Age, y	57.2 \pm 3.7	66.5 \pm 3.1	n.s.
Body mass index, kg/m ²	25.7 \pm 0.9	24.1 \pm 0.9	n.s.
Ischemic cardiopathy cause (%)	9 (60)	8 (53)	n.s.
NYHA distribution (n)	II (6); III (9)	II (4); III (11)	n.s.
Radionuclide LVEF (%)	26.8 \pm 2.5	31.0 \pm 2.9	n.s.
Natremia (mmol/l)	136.5 \pm 0.9	135.3 \pm 1.0	n.s.
Kalemia (mmol/l)	4.1 \pm 0.1	4.2 \pm 0.1	n.s.
CRP (mg/l)	15.0 \pm 4.0	42.9 \pm 12.0	n.s.
Plasma brain natriuretic peptide (pg/ml)	734 \pm 265	951 \pm 189	n.s.
Hemoglobin (g/dl)	14.8 \pm 0.2	10.9 \pm 0.3	<i>P</i> < 0.0001
Red blood cell volume (fl)	92.5 \pm 1.2	90.3 \pm 1.5	n.s.
Serum creatinine (μ mol/l)	116.2 \pm 10.3	162.9 \pm 14.6	<i>P</i> < 0.001
Creatinine clearance (ml/min)	77.7 \pm 6.3	43.9 \pm 3.6	<i>P</i> < 0.0001
Treatment			
β -blockers (%)	10 (67)	9 (60)	n.s.
ACE inhibitors + AT1 receptor blockers (%)	12 (80)	8 (53)	n.s.
Diuretics (%)	11 (73)	11 (73)	n.s.
Mineral receptor antagonist (%)	2 (13)	0 (0)	n.s.

Values are the mean \pm SEM; CHF, chronic heart failure; CRAS, cardio renal anemia syndrome; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; ACE, angiotensin-converting enzyme; AT1, angiotensin II type 1.

and heart rate in patients with CRA syndrome did not significantly differ from those observed in patients with solely CHF. Baseline MSNA was elevated (expressed in bursts/min, in bursts/100 heart beats) in CHF patients with CRA syndrome compared with control CHF patients (Table 2).

3.3. Assessment of chemoreflex control of sympathetic nerve activity

In patients with CHF alone, BP, HR and MSNA when breathing 100% oxygen were similar to those observed while breathing room air (Table 3). In patients with CHF and CRA syndrome, chemoreflex deactivation with 100% oxygen decreased MSNA significantly from 57.0 \pm 4.1 bursts/min to 53.1 \pm 3.8 bursts/min (*P* < 0.01).

3.4. Assessment of arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity

The spontaneous sympathetic arterial baroreflex gain was significantly decreased in CHF patients with CRA syndrome compared to patients with solely HF (2.69 \pm 0.44 vs. 5.25 \pm 0.60; *P* < 0.01) (Table 2). In patients with CHF alone, the sympathetic baroreflex gain when breathing 100% oxygen was similar to those observed while breathing room air (Table 3). In patients with CHF and CRA syndrome, chemoreflex deactivation with 100% oxygen increased the sympathetic arterial baroreflex gain from 2.77 \pm 0.45 to 5.63 \pm 0.73 (*P* < 0.01) (Table 3, Fig. 3).

4. Discussion

The novel and important finding of this study is that CRAS increases sympathetic activity in CHF patients. Our study provides for the first time evidence that tonic chemoreflex activation and decreased arterial baroreflex gain contribute to elevated MSNA. We also show that chemoreflex deactivation decreases MSNA and increases baroreflex gain in patients with CHF and CRAS, suggesting that peripheral chemoreceptors directly modulate baroreflex function in CHF patients with CRAS. Hence, the increased cardiovascular risk in CHF patients with CRAS could be related to both direct sympatho-excitation and additional impairment of baroreflex restraint of sympathetic tone. This combined autonomic dysfunction provides a further possible explanation for the high incidence of sudden death, mortality or morbidity observed in patients with CHF and CRAS [10,11,17].

Our data provide evidence that CHF associated with CRAS considerably enhances the already elevated levels of MSNA typical of this condition. This confirms the results of previous study from our group showing that anemia [2] or chronic renal failure (CRF) [1] independently increase MSNA. It documents for the first time that this sympathostimulating influence is retained even under conditions in which sympathetic activity is already elevated.

Table 2
Resting measurements in CHF patients with and without CRAS.

Measurements	CHF patients (n = 15)	CHF patients with CRA syndrome (n = 15)	<i>P</i>
Mean systolic blood pressure, mm Hg	107.5 \pm 5.2	117.0 \pm 4.9	n.s.
Mean diastolic blood pressure, mm Hg	67.1 \pm 2.6	69.8 \pm 3.4	n.s.
Pulse pressure (mm Hg)	40.4 \pm 3.5	47.2 \pm 4.0	n.s.
Heart rate (beats/min)	70.4 \pm 3.9	69.5 \pm 3.5	n.s.
Oxygen saturation (%)	95.4 \pm 0.1	95.8 \pm 0.1	n.s.
MSNA (bursts/min)	45.5 \pm 2.8	57.2 \pm 4.0	<i>P</i> < 0.01
MSNA (bursts/100 heart beats)	64.9 \pm 2.9	83.1 \pm 4.6	<i>P</i> < 0.05
Arterial baroreflex gain (%MSNA/mm Hg)	5.25 \pm 0.60	2.69 \pm 0.44	<i>P</i> < 0.01

Values are the mean \pm SEM. PP, pulse pressure; CHF, chronic heart failure; CRA syndrome, cardio renal anemia syndrome; MSNA, muscle sympathetic nerve activity.

Table 3
Effects of room air (placebo) and 100% oxygen.

Measurement	CHF patients (n = 15)		CHF patients with CRA syndrome (n = 15)	
	Placebo	100% oxygen	Placebo	100% oxygen
Mean systolic blood pressure, mm Hg	107.3 ± 5.2	108.6 ± 5.8	116.6 ± 5.3	118.3 ± 4.8
Mean diastolic blood pressure, mm Hg	66.5 ± 2.8	66.8 ± 3.0	69.5 ± 3.3	70.7 ± 3.2
Pulse pressure (mm Hg)	40.8 ± 3.5	41.9 ± 4.1	47.1 ± 4.4	47.6 ± 3.8
Heart rate (beats/min)	70.5 ± 4.2	69.5 ± 4.0	70.4 ± 3.8	69.2 ± 3.8
Respiratory rate (cycles/min)	17.6 ± 1.2	18.14 ± 1.3	18.2 ± 1.1	18.6 ± 1.4
Oxygen saturation (%)	95.6 ± 0.1	99.3 ± 0.2 [†]	96.2 ± 0.1	99.5 ± 0.2 [†]
MSNA (bursts/min)	45.6 ± 2.8	46.7 ± 3.3	57.0 ± 4.1 [*]	53.1 ± 3.8 ^{††}
MSNA (bursts/100 heart beats)	65.5 ± 3.1	67.7 ± 3.7	82.1 ± 4.9 ^{**}	77.8 ± 4.7 ^{††}
Arterial baroreflex gain (%MSNA/mm Hg)	5.47 ± 0.78	4.44 ± 0.44	2.77 ± 0.45 ^{**}	5.63 ± 0.73 ^{††}

Values are the mean ± SEM; CHF, chronic heart failure; CRAS, cardiorenal anemia syndrome; MSNA, muscle sympathetic nerve activity.
[†] P < 0.05 vs. normoxia.
^{*} P < 0.05 vs. patients with heart failure only.
^{††} P < 0.01 vs. normoxia.
^{**} P < 0.01 vs. patients with heart failure only.

Our study also provides information on the mechanisms that may be responsible for the greater sympathetic activation characterizing a CHF state complicated by CRAS. Hence, chemoreflex deactivation decreases MSNA in patients with CRF and CRAS. Additional sympathoactivation could thus be mediated by CRAS-related tonic activation of chemoreflex. This in turn, contributes to elevated MSNA and BP and conceivably increases the cardiovascular risk profile of CHF patients. Moreover, we show that patients with CRAS have a decreased arterial baroreflex control of SNA and that chemoreflex deactivation increases baroreflex gain in these patients. This observation highlights that autonomic dysfunction in CRAS patients could be related to both direct sympatho-excitation driven by tonic activation of peripheral chemoreflex and additional impairment of baroreflex restraint of sympathetic tone. In comparison with our previous studies we cannot conclude that there is an additive effect of both CRF and anemia on increase in MSNA, probably because these CRAS patients already have an even higher baseline MSNA than patients with severe CHF [18].

We can rule out that the greater sympathetic activity seen in patients with both CHF and CRAS was due to greater CHF severity because patients were matched in accordance to New York Heart

Association class, and the groups had similar average value of LVEF. It is also known that respiratory rate is an important parameter able to interfere with the autonomic tone. Comparison between groups at baseline and during hyperoxia showed no differences (Table 3). Furthermore, hemoglobin level ($r^2 = 0.24, P = 0.005$) and creatinine clearance ($r^2 = 0.20, P = 0.01$) were strongly correlated with MSNA, pointing out a possible link between anemia, CRF and sympathetic tone in CHF patients with CRAS.

We emphasize the role of chemo and baroreflexes in the increased sympathetic activity in CHF patients with CRAS. Our data show that CHF patients with CRAS have a decreased sympathetic baroreflex function and converge with extensive information provided in the literature about the role of blunted inhibitory reflexes on MSNA in all stages and type of heart failure [19–21]. However, data regarding the role of excitatory chemoreflexes in CHF pathophysiology are conflicting. In the experimental model of heart failure, the augmented sympathetic drive has been largely related to tonic activation of peripheral chemoreceptor [22,23]. By contrast, in humans van de Borne et al. [24] showed that tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated MSNA in CHF patients. We [1,2,25], and others [26] have shown that peripheral chemoreflex activation in some CHF patients could lead to an elevated level of MSNA. Our study suggests that additional CRAS in CHF could lead to chemoreflex-related sympathetic overactivity.

Finally our study underlines that chemoreflex deactivation increases baroreflex gain in CRAS patients. This has been suggested partly by Ponikowski et al. [26] who observed that CHF patients with peripheral chemoreceptor hypersensitivity had low baroreflex sensitivity, and that this morbid association led to a poor outcome. Comparatively the strength of our study is first that reflexes were studied together and second, that assessment of sympathetic activity was done directly using MSNA. Moreover, the sympathetic baroreflex gain was obtained without any pharmacological intervention since this technique can only be used in some CHF patients (i.e. due to hemodynamic effect of drugs delivered and antagonistic interaction with treatment) and knowing that there are several limitations to the interpretation of sympathetic response to vasoactive drugs, among them nitroprusside inhibition of sympathetic neurotransmission [27], or unpredictable effects of cardiac loading conditions on low pressure mechanoreceptor nerve firing. Up to now, the interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of SNA has been extrapolated from studies in normal humans [28], or through indirect measurement in CHF patients without any direct evidence, until our study. Our findings, based on direct recording of sympathetic activity with concomitant analysis of sympathetic chemoreflex and baroreflex function in treated CHF patients with CRAS are the first evidence that such a link exists during CRAS. They confirm data observed in CHF patients with elevated peripheral chemosensitivity [25].

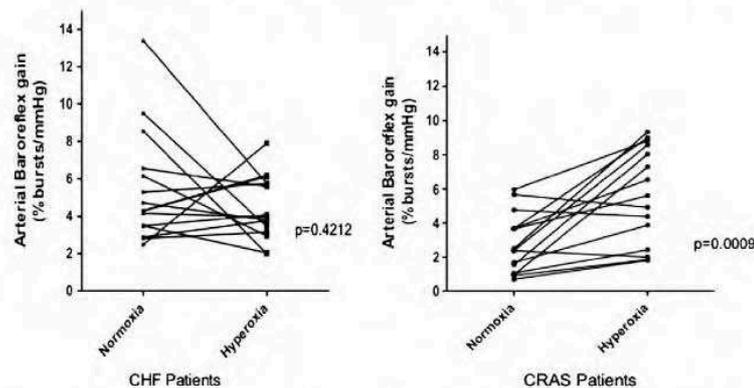


Fig. 3. Individual values of arterial baroreflex gain during normoxia and hyperoxia in chronic heart failure (CHF) patients (left) and in CHF patients with CRAS (right).

and provide further understanding about possible mechanisms leading to sympathetic overactivity in CHF patients with CRAS.

Hyperoxia does not lead to normalization of MSNA in CRAS patients with CHF despite an increase in baroreflex sensitivity and deactivation of peripheral chemoreflex. This suggests that mechanisms different than tonic activation of chemoreflexes or baroreflex impairment are involved. Chronic renal failure itself [29], but also decreased nitric oxide availability, hyperleptinemia or insufficient control of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity at kidney level could contribute to sympathoexcitation. Findings also suggest that sympathetic nerve overactivity could be caused by a renal neurogenic signal carried by renal afferent [30]. In the same line, anemia is also able to increase sympathetic nerve activity through other mechanisms than direct sympathetic reflex modulation. Hence, hemodilution is a key factor for "pseudonemia" in CHF [31]. In our study, sodium and B-type natriuretic peptide level did not differ between the 2 groups, but transient increase in natriuretic peptide could have contributed to partial sympathetic activation. Through C-reactive protein screening, we excluded patients with subclinical inflammation; however, all of the cytokines were not measured, and some are known to increase SNS tone [32,33].

Chronic disease and/or cachexia are also associated with anemia and are known to increase SNS, but patients in our study did not present these states [34]. Finally renin angiotensin system blockers and β -blockers are known to be associated with anemia, but their distribution was similar in both groups.

5. Limitations

A limitation in our study is the effect of treatment. For ethical reasons, treatment was not withdrawn in patients. Nevertheless, prescription of RAAS and beta-blockers was similar in both groups. These drugs are likely to improve baroreflex control [35] and, thus, diminish the effect of chemoreflex deactivation [36]. They should rather decrease the chemoreflex-mediated effect on MSNA [30]. Mineralocorticoid antagonists were only prescribed in control CHF patients. It has been reported that MRA can reduce cardiac sympathetic nerve activity in heart failure patients [37] and in patients with hypertension [38]. We cannot exclude that exposure to MRA has potentially further reduced MSNA of control heart failure patients. Finally, we did not investigate other reflexes, such as metaboreflexes, mechanoreflexes, and central chemoreflexes.

Our findings do not indicate whether the excessive sympathetic activation occurring in CHF complicated by CRAS is limited to the muscular vascular district only or whether it is generalized to the whole cardiovascular system [4]. However, evidence is available that, in CHF, anemia or CRF, sympathetic outflow is increased not only at the level of skeletal muscle but also in the coronary and renal circulation. Moreover the decrease in arterial baroreflex gain also suggests that a generalized extrapolation of sympathetic activity by CRAS in CHF is likely. Finally, although statistically are not significant, there is a trend for less exposure to RAAS blockers in CHF patients with CRAS than control. This could partly explain differences in MSNA and baroreflex gain between groups and support the concept that neurohormonal antagonists are needed to further decrease sympathetic tone.

6. Conclusions

The present study demonstrates that CRAS in CHF patients is associated to greater sympathoexcitation through both tonic chemoreflex activation and sympathetic baroreflex impairment. In CHF patients, adrenergic activity is closely related to cardiovascular mortality. The results of the present study demonstrating greater sympathoactivation by CRAS in CHF may offer information of prognosis significance and help proper assessment of the overall risk in a number of patients. Chemoreflexes appear to be important modulators of both MSNA and sympathetic baroreflex functional control in CHF patients with CRAS. The role of chemoreflexes in inducing both tonic sympathetic activation

and impairment in arterial baroreflex gain may be of potential relevance to devising future treatment strategies in heart failure and its cardiovascular consequences [17]. It would be interesting to determine whether the above-mentioned alterations can be reversed not only by drugs but also by non-pharmacological interventions (e.g. personalized oxygen delivery, renal denervation).

Conflicts of interest

AP. is an investigator of a multicenter device trial (Sponsor MedtronicVascular, USA). The other authors have nothing to disclose.

Acknowledgments

Patients were included in Toulouse University Hospital and arterial baroreflex gain determination was done in Melbourne University Hospital.

References

- [1] Despas F, Detis N, Dumonteil N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009;27:1849–54.
- [2] Franchitto N, Despas F, Labrunée M, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to increased sympathetic nerve activity in heart failure-related anemia. *Hypertension* 2010;55:1012–27.
- [3] Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1136–43.
- [4] Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PL. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615–21.
- [5] Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587–92.
- [6] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–9.
- [7] Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101:223–30.
- [8] Tang WHW, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569–76.
- [9] Silverberg DS, Weder D, Jaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006;38:295–310.
- [10] Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703–11.
- [11] Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail* 2011;13:61–7.
- [12] Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527–39.
- [13] Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27.
- [14] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–54.
- [15] Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30–6.
- [16] Devereux RB, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–8.
- [17] Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005;26:11–7.
- [18] Macefield VG, Rundqvist B, Sverrisdóttir YB, Wallin BG, Elam M. Firing properties of single muscle vasoconstrictor neurons in the sympathoexcitation associated with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:1708–13.
- [19] Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257–63.
- [20] Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206–11.

- [21] Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009;53:205–9.
- [22] Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 1999;86:1264–72.
- [23] Ding Y, Li Y-L, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol* 2011;589:245–58.
- [24] van de Borne P, Oren R, Anderson EA, Mark AL, Somers VK. Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Circulation* 1996;94:1325–8.
- [25] Despas F, Lambert E, Vaccaro A, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens* 2012;30:753–60.
- [26] Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:544–9.
- [27] Casadei B, Paterson DJ. Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? *J Hypertens* 2000;18:3–6.
- [28] Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:1953–7.
- [29] Converse Jr RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912–8.
- [30] Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51:722–77.
- [31] Androne A-S, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226–9.
- [32] Kourea K, Parissis JT, Farmakis D, et al. Effects of darbepoetin-alpha on plasma pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and soluble Fas/Fas ligand system in anemic patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis* 2008;199:215–21.
- [33] Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev* 2010;15:331–41.
- [34] Miján-de-la-Torre A. Recent insights on chronic heart failure, cachexia and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:251–7.
- [35] Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 1997;96:1173–9.
- [36] Pathak A, Velez-Roa S, Khaët O, Najem B, van de Borne P. Dose-dependent effect of dobutamine on chemoreflex activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:272–9.
- [37] Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:244–9.
- [38] Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012;60:319–25.

Commentaires sur la publication 2:

L'activité sympathique basale chez les patients avec IC associée au CRAS est plus élevée en comparaison avec les patients contrôles IC. Le syndrome de l'anémie cardio rénale au cours de l'IC peut donc ultérieurement augmenter l'activité sympathique typiquement déjà élevée au cours de cette condition. Ceci confirme les résultats des études précédentes de notre groupe qui ont montré que l'anémie et l'insuffisance rénale chronique augmentent indépendamment l'activité sympathique.

Chez les patients avec IC sans CRAS l'administration d'oxygène 100% n'a eu aucun effet sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou la MSNA. Par contre chez les patients avec IC et CRAS, la désactivation du chémoréflexe périphérique avec 100% d'oxygène a diminué de manière significative l'activité sympathique. Ceci indique que les patients IC associé à un syndrome de l'anémie cardio rénale ont une activation chronique du chemoreflexe périphérique. Notre étude fournit également des informations sur les mécanismes qui pourraient être responsables de la plus grande activation sympathique les patients IC compliquée par CRAS. L'activation sympathique supplémentaire pourrait donc être médiée par l'activation tonique du chémoréflexe liée à la CRAS, augmentant le profil de risque cardiovasculaire de ces patients (319).

Le gain du baroréflexe sympathique artérielle spontané était significativement diminué chez les patients atteints du syndrome CRAS et IC par rapport aux patients ayant uniquement IC. Chez les patients avec IC seule, le gain du baroréflexe sympathique ne changeait pas de forme significative lors de l'administration d'oxygène 100%. Par contre chez les patients avec IC associée à CRAS, la désactivation du chémoréflexe périphérique avec 100% d'oxygène augmentait le gain du baroréflexe artérielle sympathique, ce que confirme les résultats de notre précédente étude : le chémoréflexe périphérique module directement la fonction du baroréflexe périphérique chez les patients IC avec activation tonique du chemoreflexe périphérique.

Le taux d'hémoglobine et de la clairance de la créatinine montrait dans cette étude une corrélation forte avec l'activité sympathique (MSNA), soulignant le lien entre l'anémie, l'IR et le tonus sympathique chez les patients IC avec CRAS. Dans nos travaux précédents nous avons montré que l'insuffisance rénale et l'anémie sont associées à une activation du chemoreflexe périphérique au cours de l'IC. Sur la base de nos résultats actuels nous ne sommes pas en forme de évaluer si le deux comorbidités ont un effet additif au cours de l'insuffisance cardiaque avec CRAS sur l'activation du chemoreflexe périphérique, mais ces résultats surlignent ultérieurement l'importance de reconnaître et traiter ces comorbidités.

Nous avons démontré que le syndrome de l'anémie cardio-rénale au cours de l'IC est associé à une hyperactivité sympathique médiée à la fois par une activation tonique du chémoréflexe périphérique et une atténuation du baroréflexe. Par conséquent, l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients IC avec CRAS pourrait être liée à la fois à une sympatho-excitation directe et à une dépréciation complémentaire de la retenue du baroréflexe sur le tonus sympathique. Ce dysfonctionnement autonome combiné fournit une autre explication possible de la forte incidence de la mort subite, de la mortalité et des comorbidités observé chez les patients avec IC et CRAS. Ce travail suggère l'intérêt de la prise en charge des comorbidités pour réduire l'activité du SNS et donc améliorer le pronostic de patients insuffisants cardiaques.

PUBLICATION 3

Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy

Angelica Vaccaro*, Fabien Despas*, Clément Delmas, Olivier Lairez, Elisabeth Lambert, Gavin Lambert, Marc Labrunee, Thibaut Guiraud, Murray Esler, Michel Galinier, Jean Michel Senard, Atul Pathak.

PLoS One 2014; 9(3):e93278

* These authors contributed equally to this work.

PUBLICATION 3

Question posée :

Est-ce que le système nerveux sympathique est hyperactivé avec une fonction du baroréflexe périphérique modifiée chez les patients avec cardiomyopathie de Tako Tsubo?

Le Tako Tsubo est une cardiomyopathie aiguë réversible, déclenchée par des événements stressants, qui implique un «ballonnement» ventriculaire gauche et qui simule un infarctus aigu du myocarde (191). Cette cardiomyopathie a été documentée avec une prévalence augmentée chez les femmes ménopausées d'un âge avancée (326), (311), (46), (116), (374). Malgré le grand intérêt pour la TTC la physiopathologie précise sous-jacente reste encore inconnue. Le lien entre l'évènement stressant et le développement du ballonnement du ventricule gauche n'est pas bien compris. Il a été proposé que le stress active le SNS avec un relargage excessif de catecholamines et une sidération myocardique réversible. Mais le mécanisme sous-jacent l'association entre l'activation sympathique et la sidération du myocarde reste inconnu également.

Il y a des preuves croissantes que la stimulation sympathique exagérée puisse jouer un rôle dans le développement de la TTC. Ces preuves dérivent des études mesurant le taux de catécholamines plasmatiques (394) et cardiaques (187), des études de variabilité sinusale (262) et des études de imagerie nucléaire cardiaque (8), (44). En plus, la TTC a été observé chez des patients avec des lésions neurologiques centrales qui affectent le cortex insulaire qui a un rôle dans la modulation du SNS (402). L'administration intraveineuse des catécholamines peut précipiter une TTC dans des modèles animaux (168) et chez l'homme (5).

Dans la TTC un lien a été proposé entre l'altération de l'activité du système nerveux sympathique et un dysfonctionnement de la partie afférente du baroréflexe périphérique. Les évidences dérivent d'une seule case reportée en littérature d'une TTC associée à une encéphalomyélite aiguë disséminée affectant les deux noyaux du tractus solitaire (où convergent les afférences des barorécepteurs) (25).

L'objectif de notre étude était de confirmer l'hyperactivité du SNS dans la TTC par une technique capable d'évaluer directement l'activité sympathique post-ganglionnaire musculaire (appelée MSNA) et donnant des informations sur l'activation globale du SNS. En suite nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle une altération de la fonction du baroréflexe pourrait contribuer à l'hyperactivité sympathique chez les patients TTC. Nous avons donc réalisé de manière prospective une étude comportant l'évaluation de l'activité sympathique et du baroréflexe artériel chez 13 patients avec TTC, dans les 72 heures de l'apparition des symptômes, et chez 13 patients contrôle avec une insuffisance cardiaque en décompensation aiguë. Les patients ont été appariés suivant l'âge,

le sexe, l'indice de masse corporelle, la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la fonction rénale et l'hémoglobinémie.

Direct Evidences for Sympathetic Hyperactivity and Baroreflex Impairment in Tako Tsubo Cardiopathy

Angelica Vaccaro^{1,6*}, Fabien Despas^{1,2,3*}, Clement Delmas^{1,4}, Olivier Lairez^{1,2,4}, Elisabeth Lambert⁵, Gavin Lambert⁵, Marc Labrunee^{1,2,4}, Thibaut Guiraud^{1,2}, Murray Esler⁵, Michel Galinier^{1,2,4}, Jean Michel Senard^{1,2,3,4}, Atul Pathak^{1,2,3,4,5,6*}

1 National Institute of Health and Medical Research (INSERM) UMR-1048, Institute of Metabolic and Cardiovascular diseases, Toulouse, France, **2** Toulouse University III Paul Sabatier, Toulouse, France, **3** Clinical Pharmacology Department, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France, **4** Department of Cardiology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France, **5** Human Neurotransmitter Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute and Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia, **6** C.I.C., Clinical Investigation Center, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

Abstract

Background: The exact pathophysiology of Tako-Tsubo cardiomyopathy (TTC) remains unknown but a role for sympathetic hyperactivity has been suggested. Up to now, no direct evidence of sympathetic nerve hyperactivity has been established nor involvement of sympathetic baroreflex identified. The aim of our study was to determine, by direct sympathetic nerve activity (SNS) recording if sympathetic nervous system activity is increased and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity reduced in patients with TTC.

Methods: We included 13 patients who presented with TTC and compared their SNS activity and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity with that of 13 control patients with acutely decompensated chronic heart failure. SNS activity was evaluated by microneurography, a technique assessing muscle sympathetic nerve activity (MSNA). Spontaneous baroreflex control of sympathetic activity was evaluated as the absolute value of the slope of the regression line representing the relationship between spontaneous diastolic blood pressure values and concomitant SNS activity. Control patients were matched for age, sex, left ventricular ejection fraction and creatinine clearance.

Results: The mean age of the patients with TTC was 80 years, all patients were women. There were no significant differences between the two groups of patients for blood pressure, heart rate or oxygen saturation level. TTC patients presented a significant increase in sympathetic nerve activity (MSNA median 63.3 bursts/min [interquartile range 61.3 to 66.0] vs median 55.7 bursts/min [interquartile range 51.0 to 61.7]; $p=0.0089$) and a decrease in spontaneous baroreflex control of sympathetic activity compared to matched control patients (spontaneous baroreflex control of sympathetic activity median 0.7%burst/mmHg [interquartile range 0.4 to 1.9] vs median 2.4%burst/mmHg [interquartile range 1.8 to 2.9]; $p=0.005$).

Conclusions: We report for the first time, through direct measurement of sympathetic nerve activity, that patients with TTC exhibit elevated SNS activity associated with a decrease in spontaneous baroreflex control of sympathetic activity. These data may explain the pathophysiology and clinical presentation of patient with TTC.

Citation: Vaccaro A, Despas F, Delmas C, Lairez O, Lambert E, et al. (2014) Direct Evidences for Sympathetic Hyperactivity and Baroreflex Impairment in Tako Tsubo Cardiopathy. PLoS ONE 9(3): e93278. doi:10.1371/journal.pone.0093278

Editor: Mathias Baumert, University of Adelaide, Australia

Received: August 8, 2013; **Accepted:** March 4, 2014; **Published:** March 25, 2014

Copyright: © 2014 Vaccaro et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: These authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: atul.pathak@univ-tlse3.fr

† These authors contributed equally to this work.

Introduction

Tako-Tsubo Cardiomyopathy (TTC) is an acute reversible condition characterized by left ventricular apical ‘ballooning’ and mimics acute myocardial infarction. It was first described in Japan in 1990 by Sato et al. [1] and the Japanese name ‘tako-tsubo’ describes the visual appearance of left ventricle on ventriculography resembling a fishing jar used to trap octopus. Since then, several cases have been described all over the world and TTC has been recognized as a primary acquired cardiomyopathy in the American Heart Association classification of cardiomyopathies [2].

Several studies have estimated that approximately 1% to 2% of all patients presenting with an initial primary diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) have TTC [3–7]. TTC typically affects aged postmenopausal women [8], with less than 3% of patients being younger than 50 years [9,10]. While TTC is usually triggered by a profound emotional or physical stress, in around 30% of cases no preceding stressful event could be identified [11]. The clinical presentation of TTC mimics ACS with ischemia-like chest pain and ischemia-like electrocardiographic changes contrasting with minimal elevation of cardiac enzymes despite the presence of large regions of focal myocardial akinesia involved [12,13]. At coronary angiography there is a lack of identifiable

obstructive coronary artery disease. Transient left apical and middle ventricular walls dysfunction with akinesia or dyskinesia (apical 'ballooning') is detectable. The abnormal ventricular ejection fraction observed during the acute phase rapidly improves over a period of days to weeks. The recurrence of TTC is infrequent: an average yearly recurrence rate of 2.9% over the first 4 years, subsequently decreasing to 1.3% per year [14]. Long-term survival and prognosis are debated. Previous studies reported that survival in TTC patients is similar to that expected for an age, gender matched population [14] while other studies showed that survival is significantly reduced [15] with a high rate of malignancies observed in TTC patients [16].

To date the pathogenesis of TTC remains uncertain. Sympathetic nervous system (SNS) activation is believed to contribute. Experimental and clinical data support the hypothesis that sympathetic hyperactivity may cause myocardial stunning and contractile dysfunction through catecholamine mediated mechanism [17]. This has been established through analysis of catecholamine levels obtained from circulating systemic sources or from cardiac sympathetic nerves (Norepinephrine (NE) spill over and ^{123}I -métaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy) [18–20]. It has also been shown that exposure to catecholamines and beta-receptor agonists can precipitate stress cardiomyopathy [21]. Elevated catecholamine levels could impact directly on cardiac toxicity but also exert indirect effects on vessels to further injure the cardiovascular system. While the previous studies underline a potential role for elevated SNS activity some of them suffer from drawbacks such as small sample size, inappropriate controls (such as patients with myocardial infarction) or even absence of any control. The assessment of NE plasmatic levels is a technique with poor reproducibility and sensitivity being influenced by noradrenaline transporter function (NE reuptake and clearance from circulation) [22]. Given that as much as 80% of neuronally released NE in the heart is taken up by the neuronal NE transporter the heart is more susceptible to other organs to defects in norepinephrine transporter function [23]. Some studies used myocardial scintigraphy with ^{123}I -MIBG [20] that is known to be less informative in patients with severe left ventricular dysfunction [24]. Other studies have attempted to demonstrate sympathetic hyperactivation using indirect SNS measurement techniques, such as heart rate variability [25], known to be influenced by other systems (i.e.: NO release, temperature, thermoregulation) and to not reflect cardiac sympathetic nerve activity [26] and cardiac NE spillover. Finally beyond these simple estimates of SNS activity, only one study has analyzed the status of sympathetic reflexes. In this single case report, TTC was associated with an acute disseminated encephalomyelitis affecting solitary tract nuclei where baroreceptors afferences converge [27].

We therefore decided to undertake the present study, to evaluate if TTC was associated with an increase in sympathetic nerve activity. This was assessed through direct muscle sympathetic nerve activity (MSNA) recording by microneurography, considered as the gold standard technique to assess central sympathetic drive to peripheral muscles. We also tested the hypothesis whether sympathetic baroreflex function is depressed in TTC patients contributing to the increase in SNS activity.

Materials and Methods

To test our hypothesis we compared SNS activity, assessed by microneurography, and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity, between a group of TTC patients and control patients being patient with acutely decompensated chronic heart failure.

Patients

Between January 2010 and March 2011, 13 patients who fulfilled the Mayo Clinic Criteria [28] for the diagnosis of TTC were identified from the patients admitted at Toulouse University Hospital for SCA. The diagnosis of TTC was defined through clinical consensus based on fulfilling the following criteria: 1) An acute cardiac event typically presenting with chest pain and/or dyspnea; 2) Transient systolic dysfunction with marked left ventricular contraction abnormality (akinesia or dyskinesia of the left ventricle apical and/or midventricular or basal segments) extending beyond a single coronary perfusion bed; 3) Absence of significant (>50%) obstructive coronary artery disease or angiographic evidence of acute plaque rupture; 4) new electrocardiographic abnormalities (either ST elevation or T-wave inversion) or modest elevation in cardiac troponin level; 5) absence of pheochromocytoma; and 6) absence of myocarditis or typical ischemic trans-mural late gadolinium enhancement or Cardiac Magnetic Resonance (CMR), if available. These criteria are part of the proposed Mayo criteria for diagnosis of TTC [28].

We choose acutely decompensated chronic heart failure (CHF) patients as a control group because heart failure and TTC may share the same patho-physiological mechanism of SNS activation. Furthermore CHF is a condition known to be associated with high sympathetic tone [29] [30]. Control patients were matched for age, gender, left ventricular ejection fraction (LVEF), creatinine clearance and haemoglobinaemia, which are all factors known to interfere with MSNA activity. Creatinine clearance was assessed by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

The research protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Toulouse University Hospital Human Research and Ethics Committee. Informed written consent was obtained from all control participants.

Clinical Assessment

At admission, all patients underwent a diagnostic workup evaluation including serial electrocardiograms, blood sample analysis including cardiac enzymes, coronary angiogram ventriculogram, trans-thoracic echocardiography (TTE) with measurement of all conventional parameters and CMR imaging if possible.

Sympathetic Nervous System Determination

Within 72 hours after the onset of symptoms, all patients (TTC and CHF control patients) underwent quantitative assessment of MSNA by microneurography. During microneurographic recording blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate and oxygen saturation were concomitantly assessed.

Microneurography was performed in the supine position, under carefully standardized conditions, in a dedicated laboratory. The laboratory is quiet, light and temperature were controlled. Since microneurography cannot be performed in the intensive care unit because of electrical interferences the only exclusion criterion was the impossibility for patients to be moved to the microneurography laboratory within 72 hours since Hospital admission.

MSNA allows a direct and dynamic evaluation of postganglionic SNS activity. As previously described [31,32] MSNA was recorded by a tungsten microelectrode (shaft diameter 200 μm) inserted selectively in sympathetic efferent fibers journeying around the peroneal nerve. A subcutaneous reference electrode was inserted 2–3 cm away from the recording microelectrode. Once positioned, the recording microelectrode allows the collection of the electrical activity of sympathetic contingent which appears as a sequence of electrical bursts. In the absence of sensory stimuli and muscle movement the potential difference measured between the two microelectrodes is the sum of the electrical

activity of orthosympathetic fibers for of the peripheral muscles vessels. The neural signals were amplified, filtered, rectified, and integrated in order to obtain a neurogramme identifying trains of SNS discharge visualized as a sequence of bursts. SNS activity can then be expressed as bursts/min and bursts/100 heart beats (hb). Heart rate was measured continuously by electrocardiogram (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). Blood pressure was measured continuously using the Finometer system (Finapres Medical System BV, Amsterdam, The Netherlands). Oxygen saturation was monitored with a pulse oximeter (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia) and respiratory rate was assessed continuously with a thoracic belt (Pneumotrace II, UFI, California, USA).

Spontaneous baroreflex control of sympathetic activity determination. The spontaneous baroreflex control of sympathetic activity was calculated on the basis of the microneurographic recording and concomitant blood pressure values. Assessment of spontaneous baroreflex control of sympathetic activity was performed as described previously [32]. Briefly, over a 3 to 5 min resting period, diastolic blood pressures values of individual heart beats were grouped in intervals of 2 mmHg and, for each interval, the percentage of diastoles associated with a sympathetic burst was plotted against the mean of the pressure interval (threshold diagram). Muscle sympathetic bursts were advanced by 1.3 s to compensate for baroreflex delay. The spontaneous baroreflex control of sympathetic activity was defined as the absolute value of the slope of the regression line representing the relationship between MSNA (on the ordinate axis) and concomitant spontaneous diastolic blood pressure values (on the horizontal axis). In figure 1 an example, in one CHF patient, of the regression line representing the relationship between MSNA and concomitant spontaneous diastolic blood pressure values. The slope of this regression line represents the spontaneous baroreflex control of sympathetic activity value in this single patient.

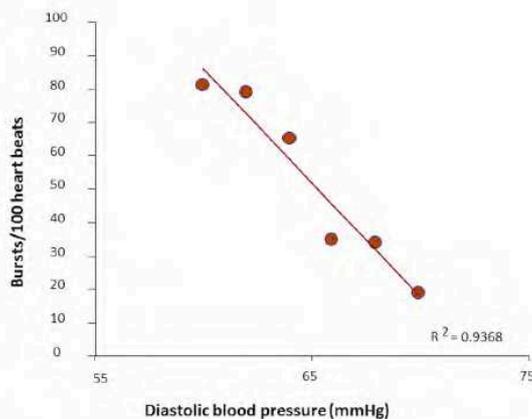


Figure 1. Example of a spontaneous baroreflex control of sympathetic activity determination. In this figure there is an example, in one chronic heart failure patient, of the regression line describing the relationship between Muscle Sympathetic Nervous Activity (MSNA) expressed as burst/100 heart beats (on ordinates) and concomitants spontaneous diastolic blood pressure values (on abscissae). The spontaneous baroreflex control of sympathetic activity was defined as the absolute value of this regression line. doi:10.1371/journal.pone.0093278.g001

Follow-up

In-hospital clinical, biological and TTE follow-up were performed before discharge. One-year follow-up was active and was obtained in all survivors by medical visit or direct contact with their cardiologist. All events and values were prospectively site recorded.

Statistical Analysis

The sample size has been calculated in order to demonstrate a significant difference (30%) in the primary endpoint (MSNA) between TTC patients and CHF control patients. The calculation has been made with a statistical power of 80%, a type I error rate of 5% for a two-tailed test. The sample size resulted of 12 patients.

Demographic data and baseline characteristics of the two groups (TTC patients and matched controls) were compared using a Mann and Whitney test (non parametric, unpaired test).

For every patient MSNA recording was individually examined, bursts were identified and sympathetic activity was calculated as bursts per minute and bursts for 100 heart beats (which allows comparison of sympathetic discharge between individuals). MSNA-related data were collected by FD, AV and ML, sampled by a research assistant and analyzed blindly by investigators. Measurements of MSNA were compared between the two groups using the Mann and Whitney test (non parametric unpaired test). Sympathetic baroreflex relations were analyzed by weighted linear regression (by number of beats in each diastolic range). Testing was two-sided and results are presented as median and inter-quartile range. Differences in categorical variables (family history of cardiovascular diseases, dyslipidemia, diabetes, etc.) have been assessed by a Fisher test.

Statistically significant differences are reported for $p < 0.05$. Statistical analyses were performed with Graphpad Prism 5.04 (La Jolla, USA).

Results

13 consecutive patients with a diagnosis of TTC were included. All patients were female. 13 CHF control patients were matched for age, gender, LVEF, Body Mass Index (BMI), creatinine clearance and haemoglobinaemia. Demographic characteristics of the population are depicted in Table 1. Age, LVEF, cardiovascular risk factor distribution and treatment were similar in both groups. Symptoms at presentation of TTC were: thoracic pain (6 patients, 46%), epigastric pain (2, 15%), dyspnea (4, 31%), atrial fibrillation (3, 23%), vagal symptoms (2, 15%), syncope (1 patient), shock (1 patient) and dizziness (1 patient). Nine of the 13 TTC (69%) patients reported a stressful event less than 48 hours before presentation. Triggering conditions were emotional stress in 4 patients and physical stress in 5 patients. In 4 patients (30%) any triggering event was identified. At admission 3 patients were in the New York Heart Association (NYHA) class IV (23%), 6 patients in class III (46%) and 4 patients in class II (31%). Among the 13 TTC patients, 9 had a previous psychiatric event (4 had a history of depression (31%) and 5 (38%) reported anxiety disorders). The cause of heart failure among the 13 CHF patients was ischemic coronary artery disease in 9 cases, valvular cardiopathy in 3 cases and idiopathic dilated cardiomyopathy in 1 case. The cause of acute cardiac decompensation was pneumonia in 2 cases, bronchitis in one case, a new cardiac ischemic event in 2 cases, a major physical effort in one case and in 7 patients there was any identifiable cause of cardiac decompensation. Symptoms at presentation of acute cardiac decompensation in CHF patients were: thoracic pain (2 patients, 15%), dyspnea (12, 92%), cardiogenic shock (1 patient) and nausea (1 patient). At presentation of acute cardiac decompensation, NYHA class was III in 10 patients

Table 1. Baseline characteristics of the two groups of patients.

Measurements	TTC patients (n = 13)	Control patients (n = 13)	p
Age, years	79 (72–88)	73 (63–85)	0.1618
Body mass index (BMI), kg/m ²	22.2 (21.3–24.0)	24.8 (23.4–27.3)	0.0595
Coronary risk factor, n (%):			
Hypertension	9 (69%)	6 (46%)	0.2509
Hyperlipidemia	6 (46%)	8 (62%)	0.4517
Diabetes	3 (23%)	4 (31%)	0.6736
Smoking	3 (23%)	3 (23%)	1
Overweight (BMI >25 kg/m ²)	3 (23%)	5 (38%)	0.4158
LVEF, %	40 (35–45)	27 (25–45)	0.1228
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	70.6 (56.1–73.3)	51.2 (42.3–60.5)	0.1228
Hemoglobin (g/dL)	12.3 (11.4–12.7)	12.1 (11.3–13.1)	0.9603
Plasma brain natriuretic peptide, (pg/mL)	470.0 (321.1–727.7)	622.4 (405.0–1011.0)	0.3532
Treatments at explorations time, n (%)			
β-blockers	10 (76.9)	9 (69.2)	0.6736
ACEi+AT1 receptor blockers	11 (84.6)	10 (76.9)	0.6353
Diuretics	4 (30.8)	9 (69.2)	0.0524
Digoxin	0 (0)	1 (7.7)	0.3273
Vasodilators	0 (0)	2 (15.1)	0.1527
Anxiolytics	3 (23.1)	6 (46.2)	0.2326
Antidepressive agents	2 (15.3)	5 (38.4)	0.1993

LVEF (as assessed by echocardiography); ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitors; AT1: Angiotensin II type 1. Values are median (interquartile range). doi:10.1371/journal.pone.0093278.t001

(77%) and IV in 3 patients (23%). Among these 13 patients, 8 had a previous psychiatric event: 2 (15%) had a history of depression, 3 (23%) had a history of anxiety disorder and 3 (23%) reported both depression and anxiety disorders.

The only exclusion criterion was then the impossibility for patients of being moved to microneurography laboratory, within 72 hours from Hospital admission, due to their critic conditions requiring permanence in an intensive care unit (ICU). Among the 13 TTC patients enrolled only 3 patients required initial admission to an ICU but the 3 of them were transferred to a traditional cardiology unit within 72 hours after admission and microneurography was performed. Among 13 acutely decompensated CHF patients, 4 were initially admitted to an ICU but transferred to a traditional care unit within 72 hours.

Values of blood pressure, heart rate, MSNA and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity for each TTC patient are depicted in Table 2.

Values of blood pressure, heart rate, MSNA and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity in the two group of patients (TTC and CHF) are depicted in table 3. Between the two groups of patients there were no statistically significant differences in the values of BP, HR and oxygen saturation. TTC patients, when compared to acute decompensated CHF control patients, presented a significant increase in SNS activity assessed by MSNA and expressed as bursts/min and as bursts/100 hb, with the activity being approximately 1 burst for 1 heart beat (MSNA median 63.3 bursts/min [interquartile range 61.3 to 66.0] vs median 55.7 bursts/min [interquartile range 51.0 to 61.7]; MSNA median 91.9 bursts/100 heart beats [interquartile range 89.5 to 98.8] vs median 73.0 bursts/100 heart beats [interquartile range 68.9 to 82.2]) (figure 2 and figure 3).

TTC patients when compared to CHF control patients presented a significant decrease in spontaneous baroreflex control of sympathetic activity (table 3 and figure 4).

A significant correlation was observed between MSNA and creatinine clearance ($r^2 = 0.0394$, slope = -0.2828 , $p = 0.0394$) and between MSNA and heart rate ($r^2 = 0.4058$, slope = 0.4639 , $p = 0.0192$).

None of the TTC patients and of the control patients died during hospitalization. At 1-year follow up only one TTC patient died because of a pre-existing colon cancer with liver metastases, and 2 CHF patients died (one because of a septic shock and the other because of a pulmonary embolism).

At hospital discharge all Tako Tsubo patients presented improvement of LVEF which reverted to normality. At one year NYHA class was II for 4 patients and I for 8 patients. No recurrence of Tako Tsubo syndrome has been observed at one year among the twelve survived patients.

Discussion

Our study not only directly confirms SNS hyperactivation in TTC patients but also provide direct evidence of the presence of an impaired spontaneous baroreflex control of sympathetic activity in these patients. The evidence of baroreflex impairment in TTC offers a possible contribution to the comprehension of TCC physiopathology.

Despite the selection of CHF controls, who are already known to have elevated SNS activity [30], TTC patients have an even higher baseline activity than patients with severe CHF. It is usually stated, that the MSNA burst rate cannot exceed heart rate but in our case-control study some TTC patients had more sympathetic bursts than QRS complexes within a time period. This observation

Table 2. Individual values of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), MSNA activity and spontaneous baroreflex control of MSNA for the 13 Tako-Tsubo patients.

TTC patient No.	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (hb/min)	MSNA (bursts/min)	MSNA (bursts/100 heart beats)	Spontaneous baroreflex control of MSNA (%burst/mmHg)
1.	105	53	64.2	62.3	97.1	0.32
2.	114	49	64.6	55.5	85.9	0.46
3.	120	60	67.3	61.7	91.6	0.11
4.	127	64	96.5	88.7	91.9	1.29
5.	108	58	70.8	63.3	89.5	3.36
6.	91	56	66.1	65.3	98.8	0.67
7.	144	64	95.6	81.7	85.4	1.94
8.	123	46	62.3	66	105.9	2.55
9.	95	65	71.6	66	92.2	0.63
10.	142	94	67	61.3	91.6	2.39
11.	138	54	56	60.3	108	1.09
12.	152	77	54.2	73.3	135	0.35
13.	122	52	81.1	56.6	69.9	0.41

doi:10.1371/journal.pone.0093278.t002

suggests that TTC patients are characterized by a specific new pattern of autonomic dysfunction. This could be explained by the loss of baroreflex inhibitory action on SNS activity as showed in this study. Our study points to a link between sympathetic baroreflex failure and TTC, and highlights the important role of sympathetic discharge in the pathophysiology of TTC.

In our study population 31% of the TTC patients had in their past medical history previous major depressive episodes and 38% presented generalized anxiety trouble. The mechanism of sympatho-excitation in patients with depressive or anxiety disorder remains uncertain but an autonomic dysregulation able to increase sympathetic nerve activity and leading to left ventricular dysfunction has been proposed [33,34]. Using direct cardiac catheterization techniques coupled with NE isotope dilution methodology we showed that whole body and cardiac sympathetic nervous activity in patients with depression follows a bimodal distribution, with values in some patients (around 30%) being extraordinarily high [35]. Interestingly, depressed patients also presented with a defect in function of the NE transporter. Reuptake of NE into sympathetic nerves after its release terminates the neural signal. A fault in transmitter inactivation

may augment the effects of sympathetic nerve traffic. In the healthy heart over 80% of released NE is recaptured into sympathetic nerves, so the heart is more sensitive than all other organs to impairments in transmitter reuptake. Through causing persistence of the sympathetic neurotransmitter in the synaptic space, and consequently augmenting the sympathetic neural signal, such an abnormality may be an important causal factor in generating the cardiac presentation of TTC.

While the principal neuronal circuit involved in the reflex regulation of the cardiovascular system resides in the medulla, reciprocal connections between the medulla, pons, midbrain and hypothalamus are essential for the integration of behaviorally significant responses [36]. Indeed, central noradrenergic, serotonergic and amino acid neuronal pathways dysfunction has been demonstrated in patients with left ventricular dysfunction [37]. Moreover, in the largest series described by Yoshimura et al. TTC occurred in 1.2% of ischemic stroke patients. The majority of the TTC patients documented by Yoshimura et al. had stroke in the insula or close to it [38]. These data underline the pathophysiological concept of a centrally autonomic-mediated origin of TTC,

Table 3. Baseline values of the two groups of patients.

Measurements	TTC patients (n = 13)	Heart Failure controls patients (n = 13)	p
Systolic Blood Pressure, mmHg	121.9 (107.6–138.2)	108.1 (96.1–121.1)	0.1627
Diastolic Blood Pressure, mmHg	58.3 (52.8–64.3)	53.3 (41.8–60.5)	0.133
Mean Blood Pressure, mmHg	78.4 (72.6–83.7)	72.4 (64.1–79.9)	0.1074
Heart Rate, beat/min	67.0 (64.2–71.6)	73.2 (63.2–82.2)	0.4684
Oxygen saturation, %	95.5 (91.2–96.7)	95.6 (93.6–96.4)	0.7088
MSNA, bursts/min	63.3 (61.3–66.0)	55.7 (51.0–61.7)	0.0089
MSNA, bursts/100 heart beats	91.9 (89.5–98.8)	73.0 (68.9–82.2)	0.0012
Spontaneous baroreflex control of MSNA, %burst/mmHg	0.7 (0.4–1.9)	2.4 (1.8–2.9)	0.005

Values are median (interquartile range).
doi:10.1371/journal.pone.0093278.t003

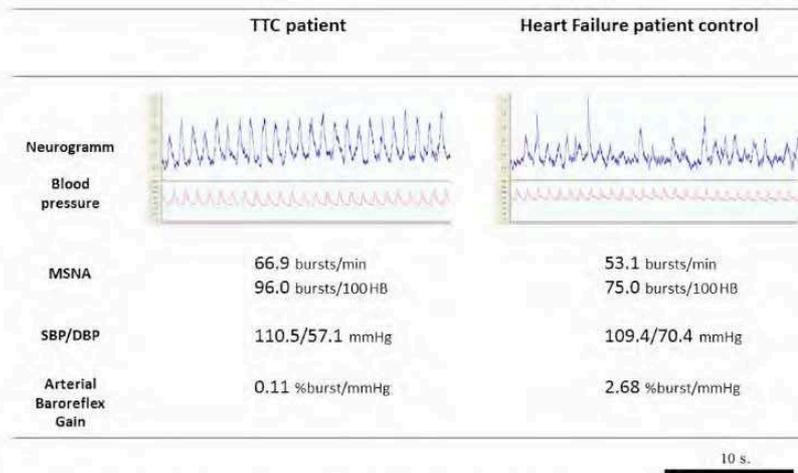


Figure 2. Comparison between a Tako Tsubo patient and a heart failure control patient. In this figure are showed: microneurographic recording, Muscle Sympathetic Nerve Activity (MSNA) values, Systolic and Diastolic Blood Pressure (SBP, DBP) values and spontaneous baroreflex control of sympathetic activity values in one Tako-Tsubo patient (on the left) and one chronic heart failure patient (on the right). The microneurographic recording well show the increased frequency of sympathetic bursts and then sympathetic activity in Tako-Tsubo patient compared to control.
doi:10.1371/journal.pone.0093278.g002

because the insular cortex is regarded to contribute to cortical control of autonomic cardiac function [39].

Our data confirm that TTC occurs mainly in post-menopausal women. In fact, aging and the pre-menopausal to post-menopausal transition are associated with decrease of baroreflex sensitivity [40] and sympathetic activation. In addition, cardiovascular β -adrenoreceptor responsiveness is decreased and α 1-adrenoreceptor responsiveness is increased in postmenopausal women. Therefore, sympathetic dominance replaces parasympathetic one as the main regulator of the cardiovascular system in

postmenopausal women. These changes would affect cardiovascular responses during acute stress, including heart rate increases and vasoconstriction, and might help explain the increased incidence of TTC in these patients.

Studies exploring pathophysiological features of TTC mainly converge towards a common pathway, i.e. namely sympathetic nervous system activation. However, up to now, all previous studies only collected indirect measurement of SNS activity and none has been able to provide data about baroreflex function in TTC patients. Plasma catecholamine levels at presentation are usually markedly higher among patients with stress-induced cardiomyopathy. This is particularly the case for catecholamines, their precursor and neuronal metabolites, during acute phase (between day 1 and 5). We hypothesized that elevated nerve firing,

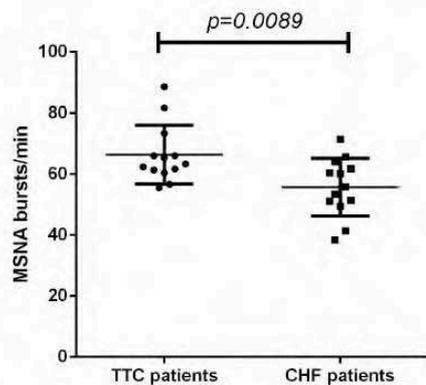


Figure 3. Comparison of MSNA activity between Tako Tsubo patients and CHF control patient. In this figure we show the comparison of mean MSNA activity, expressed in burst/min, between 13 TTC patients (on the left) and 13 acutely decompensated CHF patients (on the right).
doi:10.1371/journal.pone.0093278.g003

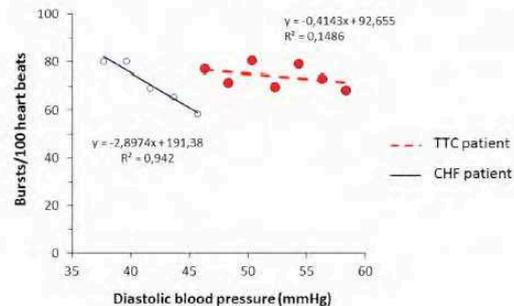


Figure 4. Comparison of the spontaneous baroreflex control of sympathetic activity between TTC and CHF patients. In this figure we show the comparison of the spontaneous baroreflex control of sympathetic activity of a single TTC patient (on the right) and a single CHF control patient (on the left).
doi:10.1371/journal.pone.0093278.g004

as assessed by microneurography in our study, coupled possibly with impaired neuronal NE reuptake, is probably responsible for the known high catecholamine levels observed in these patients.

Finally, our results indicate that elevated sympathetic activity during the acute phase of TTC is associated with a marked alteration in sympathetic baroreflex function favoring substantially greater response in sympathetic nerve firing to spontaneous fluctuation in diastolic blood pressure. It has been suggested in a case report that afferent baroreflex failure could be associated to TTC [27,41]. In this previously published case-report, lesions of both solitary tract nuclei, where impulses arising from baroreceptors converge, preceded TTC. However the patient had disseminated encephalomyelitis associated to this brainstem involvement and thus the causality relationship is questionable. Our study provides the first evidence that TTC is effectively associated to a decrease of the spontaneous baroreflex control of sympathetic activity.

Study Limitations

Our work does not indicate whether the excessive sympathetic activation in TTC is limited only to the muscular vasoconstrictor bed or whether it is generalized to the whole cardiovascular system. For example, heart rate is not increased in TTC patients despite sympathetic activation. This could be related to modification of the beta adrenergic pathway [17] or abnormalities in intracellular Ca^{2+} regulation [42] seen in TTC patients. On the other side, various studies showed that in TTC sympathetic outflow is increased at the peripheral [18,43–45] and cardiac level [19]. Moreover, several studies have shown a powerful correlation between MSNA and cardiac sympathetic firing [26] [46] particularly in the setting of left ventricular dysfunction. Cardiac SNS activity can be assessed by NE spill over, but unfortunately this technique was not available in our investigation center.

We have only used heart failure patient as control patient, because there are known to have elevated SNS activity. Our hypothesis was that if Takotsubo patient have a higher SNS activity than patient know to have the most elevated activity then our study would be clinically relevant. However from a pathophysiological perspective having a “clinically matched” group of female subject with acute coronary syndrome, or a “real” control group of age matched healthy female subjects without cardiac disease could have been interesting. However data from the literature show that these type of patients have a lower SNS activity than heart failure patient. Hence using these type of control patient would have facilitated positive results.

In this study we did not analyze baroreflex control of MSNA after pharmacological intervention. It appears complicated to use this technique in patients with low ejection fraction since drugs delivered for that purpose impair the hemodynamic status and can perhaps interact antagonistically with patient treatment. Moreover, there are several limitations in the interpretation of

sympathetic response to vasoactive drugs, among them nitroprusside inhibition of sympathetic neurotransmission [47], or unpredictable effects of cardiac loading conditions on low-pressure mechanoreceptor nerve firing.

We have not investigated other reflexes known to increase sympathetic outflow. Metabolic and mechanical stimuli from the contracting muscles can lead to an increase in SNS activity by taking a route which bypasses the classical afferent baroreflex pathway and does not involve the solitary tract nuclei in the brainstem. This mechanism has been suggested in a case-report of post physical exercise TTC [27]. However in our study, physical exercise has not been identified as a trigger factor leading to TTC. Moreover mechanoreflex analysis implies the use of a handgrip test, difficult to perform in our cohort of very elderly patients and poorly reproducible. Activation of peripheral chemoreceptors leads to sympathetic activation [32], but in the present study, factors known to increase peripheral chemoreceptor activity in CHF patients such as creatinine clearance [32], baseline oxygen saturation and hemoglobin levels [48] were similar in both groups. We have previously shown that chemoreflex activation can contribute to sympathetic baroreflex impairment [32]. Hence it cannot be excluded that autonomic dysfunction in TTC could be mediated by peripheral chemoreflex activation.

The effect of the treatment on SNS activity is also a possible limitation of our study. For ethical and clinical reasons treatment was not withdrawn. However the percentage of patients treated with β -blockers and renin-angiotensin-aldosterone-system blockers was not significantly different between the two groups.

Conclusion

The present study, using direct sympathetic nerve recording, demonstrates that in TTC patients sympathetic activity is increased in the acute phase and it is associated with impairment in spontaneous baroreflex control of sympathetic activity. These observations provide a contribution to the comprehension of the pathophysiology of autonomic failure in TTC. Altogether these data may be of potential relevance for possible future treatment of TTC and for improving outcome. More generally our study underlines the need to pursue further investigation about the role of the brain-heart axis in stress cardiomyopathies and in heart failure pathophysiology.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the help and support of Marine Lebrin.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AV FD AP MG JMS EL GL TG. Performed the experiments: AV FD ML CD OL. Analyzed the data: AV FD AP. Contributed reagents/materials/analysis tools: JMS. Wrote the paper: AP FD AV MG JMS ME GL EL TG.

References

1. Sato H, Tateishi H, Dote K, Uchida T, Ishihara M (1990) Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm; Kodama K hK, Hori M, editor. Tokyo, Japan: Kagakuhyoronsha Publishing Co. 56–64 p.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 113: 1807–1816.
3. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, et al. (2004) Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 94: 343–346.
4. Elian D, Osherov A, Matetzky S, Hod H, Guetta V, et al. (2006) Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 29: 9–12.
5. Pilliere R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, et al. (2006) Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol* 98: 662–665.
6. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, Salvadori C, Memisha G, et al. (2007) Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 99: 182–185.

7. Azzarelli S, Galassi AR, Amico F, Giacoppo M, Argenti V, et al. (2006) Clinical features of transient left ventricular apical ballooning. *Am J Cardiol* 98: 1273–1276.
8. Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, Pistner W, Schwab J, et al. (2013) Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166: 584–588.
9. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, et al. (2004) Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 141: 858–865.
10. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, et al. (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27: 1523–1529.
11. Vizzardi E, D'Aloia A, Zanini G, Fiorina C, Chiari E, et al. (2010) Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Clin Pract* 64: 67–74.
12. Pilgrim TM, Wyss TR (2008) Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 124: 283–292.
13. Bielecka-Dabrowa A, Mikhalidis DP, Hammam S, Rysz J, Michalska M, et al. (2010) Takotsubo cardiomyopathy—the current state of knowledge. *Int J Cardiol* 142: 120–125.
14. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, et al. (2007) Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50: 448–452.
15. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, et al. (2010) Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55: 333–341.
16. Burgdorf C, Kuroski V, Bonnemeier H, Schunkert H, Radke PW (2008) Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies. *Eur J Heart Fail* 10: 1015–1019.
17. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE (2008) Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5: 22–29.
18. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, et al. (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352: 539–548.
19. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Toyota E, Neishi Y, et al. (2008) Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 72: 106–108.
20. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, et al. (2004) 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with “takotsubo” cardiomyopathy. *J Nucl Med* 45: 1121–1127.
21. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, et al. (2009) Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 53: 1320–1325.
22. Grassi G, Bolla G, Quarti-Trevano F, Arenare F, Brambilla G, et al. (2008) Sympathetic activation in congestive heart failure: reproducibility of neuroendocrine markers. *Eur J Heart Fail* 10: 1186–1191.
23. Eisenhofer G (2001) The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 91: 35–62.
24. Despas F, Guerriero E, Galinier M, Senard J, Pathak A (2010) Limited prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 29: 591–592.
25. Waldenborg M, Sohalat M, Kahari A, Emilsson K, Frobert O (2011) Multidisciplinary assessment of tako tsubo cardiomyopathy: a prospective case study. *BMC Cardiovasc Disord* 11: 14.
26. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, et al. (1994) Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 90: 234–240.
27. Berganzo K, Clordia R, Gomez-Esteban JC, Tijero B, Agundez M, et al. (2011) Tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with bilateral lesions in the dorsal medulla. *Clin Auton Res* 21: 65–67.
28. Madhavan M, Prasad A (2010) Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*.
29. Leimbach WN Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sandlof G, et al. (1986) Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 73: 913–919.
30. Macefield VG, Rundqvist B, Sverrisdottir YB, Wallin BG, Elam M (1996) Firing properties of single muscle vasoconstrictor neurons in the sympathoexcitation associated with congestive heart failure. *Circulation* 100: 1708–1713.
31. Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, et al. (2009) Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 27: 1849–1854.
32. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N, et al. (2012) Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens* 30: 753–760.
33. Meyer T, Bus U, Herrmann-Lingen C (2010) Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 72: 9–15.
34. Brydon L, Strike PC, Bhattacharyya MR, Whitehead DL, McEwan J, et al. (2010) Hostility and physiological responses to laboratory stress in acute coronary syndrome patients. *J Psychosom Res* 68: 109–116.
35. Barton DA, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, Haikerwal D, et al. (2007) Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens* 25: 2117–2124.
36. Spyer KM (1994) Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol* 474: 1–19.
37. Nigmanullina RR, Kirillova VV, Jourjikiya RK, Mukhamedyarov MA, Kudrin VS, et al. (2009) Disrupted serotonergic and sympathoadrenal systems in patients with chronic heart failure may serve as new therapeutic targets and novel biomarkers to assess severity, progression and response to treatment. *Cardiology* 113: 277–286.
38. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, et al. (2008) Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 64: 547–554.
39. Scheitz JF, Mochmann HC, Witzendichler B, Fiebich JB, Audebert HJ, et al. (2011) Takotsubo cardiomyopathy following ischemic stroke: a cause of troponin elevation. *J Neurol*.
40. Lavi S, Nevo O, Thaler I, Rosenfeld R, Dayan L, et al. (2007) Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R788–793.
41. Noncliffe-Kaufmann LJ, Reynolds HR (2011) Afferent baroreflex failure and tako-tsubo cardiomyopathy. *Clin Auton Res* 21: 1–2.
42. Nef HM, Mollmann H, Troiedl C, Kostin S, Voss S, et al. (2009) Abnormalities in intracellular Ca²⁺ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 30: 2155–2164.
43. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Koike H, et al. (2003) The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *Qjm* 96: 563–573.
44. Litvinov IV, Kotowycz MA, Wassmann S (2009) Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the “broken heart syndrome”. *Clin Res Cardiol* 98: 457–462.
45. Volz HC, Erbel C, Berentelg J, Katus HA, Frey N (2009) Reversible left ventricular dysfunction resembling Takotsubo syndrome after self-injection of adrenaline. *Can J Cardiol* 25: e261–262.
46. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, et al. (1992) Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 453: 45–58.
47. Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, Chambers J, Goats AJ (1996) Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 76: 483–489.
48. Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Vaccaro A, Lambert E, et al. (2013) Cardioresenal anemia syndrome in chronic heart failure contributes to increased sympathetic nerve activity. *Int J Cardiol*.

Commentaires sur la publication 3:

Nous avons démontré, grâce à la mesure directe de l'activité sympathique, que les patients atteints de la cardiomyopathie de Tako Tsubo montrent une activité du SNS élevée dans la phase subaiguë.

Les patients Tako Tsubo ont montré aussi une diminution du gain du baroréflexe artériel par rapport aux patients témoins insuffisants cardiaques, déjà connus pour présenter une atteinte de la fonction du baroréflexe périphérique.

Une des forces de ces résultats est notamment soutenue par le fait d'avoir utilisé une méthode qui permet d'étudier directement l'activité sympathique à niveaux post ganglionnaire musculaire et d'avoir utilisé de patients de contrôle, différemment des études précédentes.

Notre étude contribue donc à confirmer l'hypothèse physiopathologique selon la quelle une stimulation sympathique exagérée joue un rôle clef dans le développement de la TTC. Il faut préciser toutefois que le mécanisme précis selon lequel la stimulation sympathique excessive peut entraîner en suite une dysfonction ventriculaire gauche transitoire (sidération myocardique) reste controversé et à étudier.

Dans le TTC un lien a été proposé entre l'altération de l'activité du système nerveux sympathique et un dysfonctionnement de la partie afférente du baroréflexe périphérique. Les évidences dérivent d'une seule case reportée en littérature d'une patiente qui a présenté une TTC en correspondance d'une encéphalomyélite aiguë disséminée, affectant les deux noyaux du tractus solitaire, où convergent les afférences des barorécepteurs (25). L'observation dans notre étude, d'une altération de la fonction du baroréflexe périphérique, pourrait contribuer à soutenir cette hypothèse. Normalement, l'augmentation de l'activité sympathique est limitée par l'action des baroréflexes, qui ont classiquement une action rétroactive négative sur le SNS. Alors nous pouvons spéculer que les patients atteints de cardiomyopathie de Tako Tsubo en ayant une altération de la fonction du baroreflex, en particulier une anomalie subtile dans leurs voies afférentes du baroréflexe, seraient plus sensibles à la sidération myocardique induite par les catécholamines.

La TTC a été documentée avec une prévalence augmentée chez les femmes ménopausées d'un âge avancée (326), (311) (46), (116), (374) mais la raison de cette association n'est pas toujours claire.

Il est possible d'émettre l'hypothèse que cette association pourrait refléter les changements dans le contrôle autonome du système cardio-vasculaire et des changements de la fonction du baroréflexe, au cours du normal vieillissement et la de transition vers la ménopause chez les femmes. Lavi et al. ont démontré que le ton cardiaque vagal et la sensibilité du baroréflexe cardiaque diminuent de manière significative chez les femmes ménopausées. La dominance sympathique semble remplacer la composante parasympathique dans la régulation du système

cardiovasculaire et la capacité inhibitrice sur le ton sympathique du baroréflexe semble être diminuée significativement chez les femmes ménopausées (197). Ces changements affecteraient les réponses cardiovasculaires au cours du stress aigu en rendant cette population plus sensible à la décharge sympathique.

Notre étude non seulement confirme directement une hyper activation du SNS mais fournit aussi des preuves directes de la présence d'une altération du baroréflexe artériel spontané chez les patients TTC, suggérant un possible mécanisme pour l'altération du système nerveux autonome dans cette cardiomyopathie et offrant une possible contribution à la compréhension de sa physiopathologie.

PUBLICATION 4

Transcatheter aortic valve implantation reduces sympathetic activity and normalizes arterial spontaneous baroreflex in patients with aortic stenosis

Nicolas Dumonteil*, Angelica Vaccaro*, Fabien Despas, Marc Labrunee, Bertrand Marcheix, Elisabeth Lambert, Murray Esler, Didier Carrie, Jean Michel Senard, Michel Galinier, Atul Pathak.

JACC Cardiovascular Interventions 2013; 6(11): 1195-1202

* These authors contributed equally to this work.

PUBLICATION 4

Question posée :

Quel est le rôle du système nerveux sympathique dans la sténose aortique ?

Quel est le rôle du traitement par TAVI de la sténose aortique sur l'activité du système nerveux sympathique ?

La sténose aortique est, dans les pays développés, la plus fréquente de toutes les maladies cardiaques valvulaires et sa prévalence augmente nettement avec l'âge (167). Les principaux facteurs prédictifs du pronostic dans la SA sont l'apparition des symptômes et de la dysfonction ventriculaire gauche. Les patients symptomatiques ont un pronostic sombre, avec trois quarts qui meurent dans les trois ans de l'apparition des symptômes. Le remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI) est une option thérapeutique émergente chez les patients avec une SA sévère symptomatique à haut risque pour la chirurgie traditionnelle (199), (336).

La réponse du ventricule gauche à la SA semble se produire à travers un continuum qui commence par une hypertrophie, avec réduction résultante de la fonction diastolique et une fibrose progressive et, finalement, au fil du temps progresse vers une réduction de la fonction systolique (285). L'association, chez les patients avec SA, de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec des facteurs comme le genre, le diabète, l'obésité, la résistance à l'insuline et les maladies rénales chroniques, soutient davantage la nature multifactorielle du remodelage ventriculaire gauche (185), (208), (52), (266) et possiblement indique aussi la possible implication de facteurs non hémodynamiques, y compris le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique dans la progression de la maladie, comme dans l'hypertension artérielle systémique.

Une hyperactivation du système nerveux sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque avec FE réduite est bien connue (95). Moins connu est le rôle du SNS dans le développement d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction diastolique (372) telle qu'il est possible d'observer dans l'histoire naturelle de l'évolution de la SA. Différentes études ont montré, chez des patients présentant une dysfonction diastolique, que l'activité du SNS est augmentée (132), (275), (343), mais il n'est pas encore clairement établi que la dysfonction diastolique pourrait potentialiser l'hyperactivité sympathique ou bien si l'augmentation du SNS soit à l'origine de la dysfonction diastolique.

Le rôle du système nerveux sympathique dans la pathophysiologie de la sténose aortique n'est pas bien compris ni étudié. Les effets du TAVI sur le SNS n'étaient pas encore connus non plus.

Avec la présente étude nous avons voulu évaluer l'activation du système nerveux sympathique chez des patients présentant une sténose aortique sévère

symptomatique, en évaluant aussi le rôle éventuel du baroreflex artériel périphérique. En plus nous avons voulu étudier l'effet de l'implantation d'une valve aortique par TAVI sur le système nerveux sympathique.

Pour étudier l'activité sympathique nous avons utilisé la microneurographie qui permet une analyse directe de l'activité de base du système nerveux orthosympathique. Cet examen permet également d'explorer les boucles réflexes de modulation de l'activité sympathique. Nous avons réalisé de manière prospective une étude comportant l'évaluation de l'activité sympathique et du baroréflexe artériel chez 14 patients avec SA sévère à haut risque pour une chirurgie traditionnelle, avant et après le TAVI et chez 14 patients control sans SA. Les patients ont été appariés suivant l'âge et l'indice de masse corporelle.

Transcatheter Aortic Valve Implantation Reduces Sympathetic Activity and Normalizes Arterial Spontaneous Baroreflex in Patients With Aortic Stenosis

Nicolas Dumonteil, MD,* Angelica Vaccaro, MD,†† Fabien Despas, PHARMAD, PHD,†‡§
Marc Labrunee, MD,*†† Bertrand Marcheix, MD, PHD,*†† Elisabeth Lambert, PHD,||
Murray Esler, MD, PHD,|| Didier Carrie, MD, PHD,*†† Jean-Michel Senard, MD, PHD,†‡§
Michel Galinier, MD, PHD,*† Atul Pathak, MD, PHD*††||

Toulouse, France; and Melbourne, Victoria, Australia

Objectives This study sought to measure muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in patients with aortic stenosis (AS) before and after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and to compare MSNA with that of control patients.

Background TAVI is an emerging therapeutic option in patients with severe AS at high risk of open heart surgery. Whether patients with AS have increased sympathetic activity remains to be established, and the effects of TAVI on the sympathetic nervous system are also unknown.

Methods We prospectively enrolled 14 patients with severe symptomatic AS treated by TAVI. Fourteen control patients matched for age, body mass index, and unscathed of AS were also included. All patients underwent MSNA and arterial baroreflex gain assessment at baseline and 1 week after TAVI for AS patients.

Results Patients with AS had lower blood pressure (BP) levels, a significant increase in MSNA (61.0 ± 1.7 burst/min vs. 55.4 ± 1.4 burst/min; $p < 0.05$), and a decrease in arterial baroreflex gain ($2.13 \pm 0.14\%$ burst/mm Hg vs. $3.32 \pm 0.19\%$ burst/mm Hg; $p < 0.01$) compared with matched control patients. The TAVI procedures induced an increase in BP associated with a significant decrease in MSNA (from 61.0 ± 1.7 burst/min to 54.1 ± 1.0 burst/min; $p < 0.01$) and was associated with a significant increase in arterial baroreflex gain (from $2.13 \pm 0.14\%$ burst/mm Hg to $3.49 \pm 0.33\%$ burst/mm Hg; $p < 0.01$).

Conclusions We report for the first time, through direct measurement of nerve activity, that patients with AS have increased sympathetic nervous system activity associated with a decrease in sympathetic baroreflex gain and that TAVI normalizes these parameters. This study provides evidence of a new beneficial effect of TAVI, namely, normalization of sympathetic nervous system hyperactivity. (*J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:1195–202) © 2013 by the American College of Cardiology Foundation

From the *Service de Cardiologie, Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; †Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR-1048, Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires, Toulouse, France; ‡Université de Toulouse, UPS, Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil, IFR31, Toulouse, France; §Service de Pharmacologie médicale et clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; and the ||Human Neurotransmitter Laboratory, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia. Dr. Dumonteil is a physician proctor for Edwards Lifescience, Medtronic, and Boston Scientific; and is a consultant for Biotronik. Dr. Marcheix is a physician proctor for Edwards Lifescience and Medtronic. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Dumonteil and Vaccaro contributed equally to this work.

Manuscript received January 18, 2013; revised manuscript received June 14, 2013; accepted June 20, 2013.

In developed countries, aortic stenosis (AS) is the most prevalent of all valvular heart diseases (1,2). Symptomatic patients have a dire outlook, with three-fourths dying within 3 years of symptom onset. Surgical aortic valve replacement is currently the gold standard treatment for patients with severe symptomatic AS (3,4). However, 33% of all patients 75 years and older with severe AS are not surgical candidates (5). In this context, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an emerging therapeutic option in patients with AS at high risk of open heart surgery (6-9). Whether patients with AS have increased sympathetic activity remains to be established. As AS worsens, cardiac output is reduced, and this situation may increase sympathetic nervous system (SNS) activity as in patients with chronic heart failure (CHF). An increase in SNS activity may trigger or exacerbate many of the pathophysiological features associated with AS such as cardiac hypertrophy and decreased peripheral perfusion (mediated by both low cardiac output and systemic vasoconstriction).

Abbreviations and Acronyms

AS = aortic stenosis
CHF = chronic heart failure
DBP = diastolic blood pressure
MAP = mean arterial blood pressure
MSNA = muscle sympathetic nerve activity
SNS = sympathetic nervous system
TAVI = transcatheter aortic valve implantation
TF = transfemoral

Moreover, sympathetic outflow stimulates renin release from the kidney and potentiates the described mechanisms (fluid and sodium retention promoting pulmonary congestion but also systemic vasoconstriction or cardiac failure). Finally, sympathetic stimulation increases heart rate, which shortens the diastolic filling period and may increase the risk of cardiac ischemia. Thus, increased SNS activity may represent an important risk factor for the progression and prognosis of AS patients. Sympathetic activation has been identified in patients with multiple cardiovascular conditions (i.e., arterial hypertension, CHF). In most cases, SNS activation is a marker of a poor prognosis, and therapeutic interventions leading to a decrease in SNS activity are usually associated with a beneficial outcome (i.e., beta-blockers in heart failure, hypertension, or ischemic heart disease). Until now, it has remained unknown whether sympathetic tone is increased in patients with AS, and, if so, which mechanisms are involved. Moreover, the effect of AS treatment on autonomic tone has never been studied adequately because sympathetic nerve activity and related reflexes have not been directly measured in this pathological condition. This question is clinically relevant because identification of increased sympathetic tone in AS patients could explain the progression and prognosis of this condition. Finally, it could be assumed that AS treatment that alleviates the obstruction of blood flow and eliminates afterload mismatch may normalize sympathetic activity and improve the prognosis of patients (9,10).

The present study was undertaken to determine whether AS is associated with an increase in sympathetic nerve activity as assessed directly by muscle sympathetic nerve activity (MSNA) recording. Thus, we aimed to investigate the role of sympathetic baroreflex function in the genesis of this elevated sympathetic tone. Finally, we also assessed MSNA and calculated sympathetic baroreflex function in AS patients before and after TAVI as well as in a control group of patients (without AS) matched for age and body mass index.

Methods

Patients. Between January and April 2011, we prospectively enrolled in this study high-risk patients with severe symptomatic AS (aortic valve area <1 cm² or 0.6 cm²/m² of body surface area) treated by TAVI at the Rangueil University Hospital, Toulouse, France. Patients were considered at high risk of surgery on the basis of clinical judgment after multidisciplinary evaluation including cardiologists (interventional and noninterventional), cardiovascular surgeons, cardiovascular anesthesiologists, and geriatricians and on a quantitative assessment of the expected operative mortality by the Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) (11) and on the Society of Thoracic Surgeons score (12). Patients treated by TAVI were selected following the recommendations of the position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery/European Society of Cardiology/European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (4) and had a logistic EuroSCORE $>20\%$ or a Society of Thoracic Surgeons score $>10\%$, or other risk factors not covered by scores such as chest radiation, porcelain aorta, and liver cirrhosis. Extreme frailty precluding any invasive intervention, comorbidities limiting life expectancy to <1 year, coagulopathy, sepsis including active endocarditis, active digestive bleeding, and recent (<30 days) ST-segment elevation myocardial infarction were considered exclusion criteria for this study. At admission, all patients underwent coronarography and transthoracic echocardiography with measurement of all conventional parameters.

Control patients matched for age, body mass index, and without AS were also included.

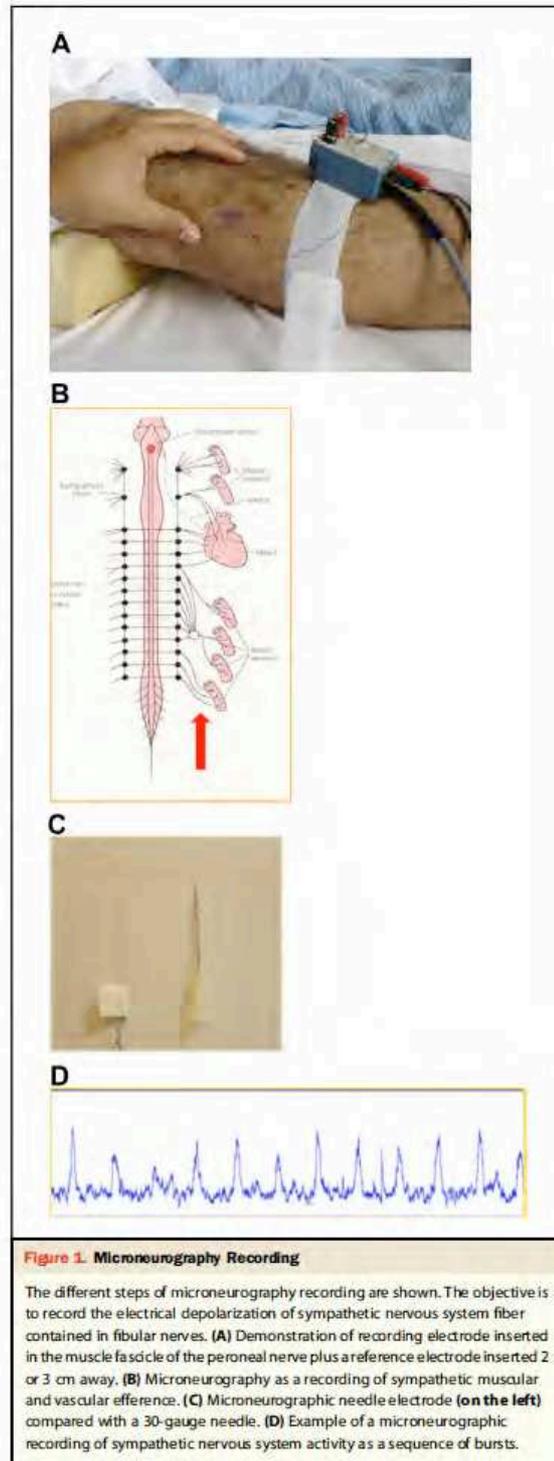
The research protocol complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the Toulouse University Hospital Human Research and Ethics Committee. Informed written consent was obtained from all participants. **Transfemoral TAVI.** The retrograde transfemoral (TF) approach was used as the first option whenever possible. Both devices currently available during the study were implanted: the Edwards XT valve delivered by its NovaFlex catheter requiring a 16- or 18-F sheath (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, California) and the third-generation Medtronic CoreValve ReValving System requiring an 18-F

sheath (Medtronic, Minneapolis, Minnesota). Procedures were performed in a catheterization laboratory, with patients under general anesthesia, with fluoroscopic and transesophageal echocardiography guidance. Details of patient selection for TAVI, choice of the device, access site selection, choice of surgical cutdown or percutaneous approach with pre-closing of the femoral artery were previously published (8), as well as technical aspects of the implantations (4,13–16).

Alternative approaches. The transapical approach was proposed when the TF approach was contraindicated with the Edwards prosthesis, most of the time because of unsuitable femoroiliac arterial anatomy for retrograde access. Procedures were performed in a catheterization laboratory, following technical standards previously detailed (4,17,18), using the ES valve and Ascendra system (Edwards Lifesciences Inc.). When the TF approach was contraindicated with the Medtronic CoreValve device and the left subclavian arterial anatomy was deemed suitable after appropriate screening, a left subclavian Medtronic CoreValve implantation was performed as previously described (19).

MSNA assessment. All patients underwent MSNA recording before and a week after TAVI. MSNA assessment was performed with patients in the supine position under carefully standardized conditions. MSNA allows a direct and dynamic evaluation of post-ganglionic SNS activity. As previously described (20), MSNA was recorded by a tungsten microelectrode (shaft diameter, 200 μm) inserted selectively in sympathetic efferent fibers around the peroneal nerve. A subcutaneous reference electrode is inserted 2 to 3 cm away from the recording microelectrode (Fig. 1). Once positioned, the recording microelectrode allows the collection of the electrical activity of sympathetic contingent, which appears as a sequence of electrical bursts. In the absence of sensory stimuli and muscle movement, the potential difference measured between the 2 microelectrodes is the sum of the electrical activity of orthosympathetic fibers of the peripheral muscle vessels. The neural signal is amplified, filtered, rectified, and integrated to obtain a neurogram identifying trains of SNS discharge visualized as a sequence of bursts (Fig. 1D). SNS activity can then be expressed as bursts per min. Heart rate was measured continuously by electrocardiography (AD Instruments, Castle Hill, New South Wales, Australia). Blood pressure (BP) was measured continuously using the Finometer system (Finapres Medical System BV, Amsterdam, the Netherlands). Oxygen saturation was monitored with a pulse oximeter (AD Instruments), and respiratory rate was assessed continuously with a thoracic belt (Pneumotrace II, UFI, Morro Bay, California).

Arterial baroreflex gain determination. The spontaneous arterial baroreflex gain was calculated during the MSNA exploration. Assessment of spontaneous arterial baroreflex



gain was performed as described previously (21). Briefly, over a 3- to 5-min resting period, diastolic blood pressure (DBP) values of individual heart beats were grouped in intervals of 2 mm Hg, and for each interval, the percentage of diastoles associated with a sympathetic burst was plotted against the mean of the pressure interval (threshold diagram). Muscle sympathetic bursts were advanced by 1.3 s to compensate for the baroreflex delay. The baroreflex gain was defined as the absolute value of the slope of the regression line.

Follow-up. In-hospital clinical, biological, and transthoracic echocardiography follow-up were performed before discharge. Thirty-day follow-up was active, and information was obtained for all survivors by medical visit or direct contact with their cardiologist. All events and values were prospectively site recorded. Because of the publication of the Valve Academic Research Consortium consensus report during analysis of this study, we decided to retrospectively readjudicate events according to these harmonized endpoint definitions (22).

Statistical analysis. The amplitude of each burst was determined and sympathetic activity was calculated as bursts per min. MSNA-related data were collected by F.D., A.V., and M.L., sampled by a research assistant, and analyzed blindly by investigators. Measurements of MSNA and spontaneous arterial baroreflex and hemodynamic parameters of the 2 periods (before and after TAVI) were compared using a Wilcoxon test (matched, nonparametric). Parameters determined for TAVI patients were compared with those for control patients with a Wilcoxon test (matched, nonparametric). Testing was 2-sided, and results are presented as the mean ± SEM. Statistically significant differences are reported for p values <0.05. Statistical analyses were performed with Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software, La Jolla, California).

Results

Clinical characteristics. We enrolled 14 consecutive high-risk patients with a diagnosis of AS treated by TAVI.

Table 1. Patient Baseline Clinical Characteristics

Measurements	Control Patients (n = 14)	Patients (n = 14)
Male	10 (71)	8 (57.1)
Age, yrs	80.0 ± 3.8	84.3 ± 2.1
Body mass index, kg/m ²	24.2 ± 1.9	25.3 ± 1.6
NYHA functional class		
II	11 (78.6)	2 (14.3)*
III	0 (0)	4 (28.6)†
IV	0 (0)	8 (57.1)†
Symptoms		
Angina	0 (0)	5 (35.7)†
Syncope	0 (0)	1 (7.1)
Left ventricular ejection fraction, %	59.7 ± 1.2	50.4 ± 4.7
Hemoglobin, g/dl	12.1 ± 0.8	11.8 ± 0.6
Creatinine clearance, ml/min	68.5 ± 6.3	62.2 ± 5.8
Treatments at exploration time		
Beta-blockers	2 (14.3)	4 (28.6)
ACEI + AT1 receptor blocker	6 (42.8)	3 (21.4)

Values are n (%) or mean ± SEM. *p < 0.01 versus control patients. †p < 0.05 versus control patients.
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; NYHA = New York Heart Association.

During the same period, 14 control patients matched for age, body mass index, and without AS were prospectively included. The demographic characteristics of the 2 populations did not significantly differ (Table 1) except for AS-related symptoms, with angina and dyspnea being more prevalent and severe in AS patients.

Assessment of hemodynamic parameters, sympathetic nerve activity, and sympathetic baroreflex function. Baseline characteristics of AS and control patients are presented in Table 1. Patient characteristics before and after TAVI are presented in Table 2. DBP and mean arterial blood pressure (MAP) were lower in patients with AS before TAVI. Baseline MSNA was increased in AS patients compared with control patients (61.0 ± 1.7 burst/min vs. 55.4 ± 1.4 burst/min, p < 0.05). The spontaneous sympathetic arterial baroreflex gain was significantly decreased in AS patients

Table 2. Effect of TAVI on Hemodynamic Parameters, Sympathetic Activity, and Arterial Baroreflex

Measurements	Control Patients (N = 14)	Before TAVI Procedure (N = 14)	After TAVI Procedure (N = 14)
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	124.0 ± 5.0	111.7 ± 4.7*	125.3 ± 5.1
Diastolic	63.6 ± 3.3	53.2 ± 2.5*	64.3 ± 3.5†
Mean	83.7 ± 2.5	74.0 ± 2.8*	84.5 ± 3.2†
Heart rate, beats/min	77.1 ± 4.8	71.3 ± 3.0	76.7 ± 4.4
Oxygen saturation, %	93.8 ± 0.5	93.9 ± 0.6	93.6 ± 0.7
MSNA, bursts/min	55.4 ± 1.4	61.0 ± 1.7*	54.1 ± 1.0†
Arterial baroreflex gain, %burst/mm Hg	3.32 ± 0.19	2.13 ± 0.14‡	3.49 ± 0.33

Values are mean ± SEM. *p < 0.05 versus control patients. †p < 0.05 versus before TAVI procedure. ‡p < 0.01 versus before TAVI procedure. §p < 0.01 versus control patients.
MSNA = muscle sympathetic nerve activity; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

before TAVI compared with controls (2.13 ± 0.14 vs. 3.32 ± 0.19 ; $p < 0.01$) (Fig. 2, Table 2).

Effect of TAVI. In patients with AS, TAVI had an expected effect on hemodynamic parameters with an increase in DBP and MAP (Table 2). At the cardiac level, aortic valve area and cardiac output improved, whereas the mean gradient decreased (Table 3). Despite a trend toward a decrease, levels of brain natriuretic peptide levels were not significantly different after TAVI (550 ± 153 pg/ml vs. 496 ± 121 pg/ml; NS). TAVI decreased MSNA significantly from 61.0 ± 1.7 bursts/min to 54.1 ± 1.0 bursts/min ($p < 0.01$) (Table 2). Moreover, TAVI increased the sympathetic arterial baroreflex gain from 2.13 ± 0.14 to 3.49 ± 0.33 ($p < 0.01$) (Fig. 2, Table 2). No differences were found between patients treated with an Edwards or CoreValve prosthesis. In AS patients after TAVI, BP, MSNA, and sympathetic arterial baroreflex gain were not different compared with control patients, suggesting that TAVI normalizes SNS activity. There were no significant changes in beta-blocker and/or angiotensin-converting enzyme inhibitor/AT1 blocker therapy in the AS group after TAVI.

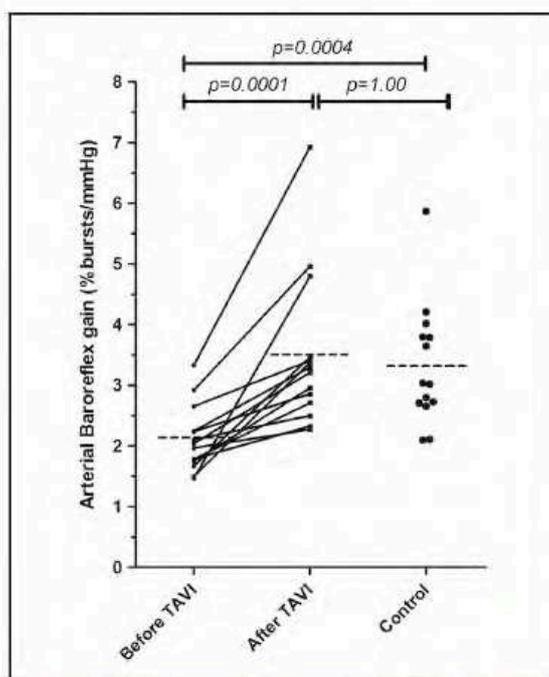


Figure 2. Individual Arterial Baroreflex Gain (%Bursts/mm Hg) in Patients Before and After TAVI and in Control Patients

The arterial baroreflex gain evaluates the modification of sympathetic nervous system activity consecutively to spontaneous diastolic arterial blood pressure variation. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) restores arterial baroreflex gain.

Table 3. Effect of TAVI on Hemodynamic Parameters Assessed by Echocardiography

Measurements	Before TAVI Procedure (N = 14)	After TAVI Procedure (N = 14)
Aortic valve area, cm^2	0.66 ± 0.04	$1.55 \pm 0.11^*$
Indexed aortic valve area, cm^2/m^2	0.39 ± 0.03	$0.90 \pm 0.07^*$
Maximum volume, m/s	4.65 ± 0.20	2.45 ± 0.08
Mean gradient, mm Hg	56.0 ± 4.5	12.85 ± 0.79
Velocity time integral left ventricular outflow tract, cm/s	19.5 ± 1.6	19.8 ± 1.6
Left ventricular end-diastolic volume, ml	94.2 ± 10.5	90.6 ± 8.4
Left ventricular end-systolic volume, ml	45.3 ± 10.6	$37.6 \pm 7.6^*$
Left ventricular ejection fraction, %	50.4 ± 4.7	61.3 ± 4.6
Cardiac output, l/min	3.13 ± 0.24	$4.22 \pm 0.42^*$

Values are mean \pm SEM. * $p < 0.05$ versus before TAVI procedure. † $p < 0.01$ versus before TAVI procedure.

TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

Procedural characteristics and 30-day follow-up are shown in Table 4.

Discussion

The novel and important finding of this study is that SNS activity is increased and arterial baroreflex is impaired in AS patients. We also showed that TAVI normalizes SNS activity and restores arterial baroreflex gain. We can hypothesize that decreased arterial baroreflex gain contributes to increased MSNA in AS patients and that TAVI normalizes SNS activity through enhancement of arterial baroreflex gain. Hence, the progression and prognosis in AS patients could be related to both hemodynamic impairment and also sympathoexcitation and additional impairment of

Table 4. Procedural Characteristics and 30-Day Outcome (N = 14)

Approach	
Transfemoral	11 (79)
Transapical	2 (14)
Left subclavian	1 (7)
Prosthesis	
Edwards Sapien	10 (71)
Medtronic CoreValve	4 (29)
Device success	13 (93) [†]
Mortality	
Intraprocedural	0
30-day all cause	0
30-day cardiovascular	0
Combined safety endpoint (at 30 days)	1 (7) [†]

Values are n (%). *1 patient with post-implantation moderate paravalvular regurgitation at discharge. †Combined safety endpoint: composite of all-cause mortality, major stroke, major vascular complication, life-threatening bleeding, acute kidney injury stage III, periprocedural myocardial infarction, repeat procedure for valve-related dysfunction. ‡1 major vascular complication.

baroreflex restraint of sympathetic tone. This autonomic dysfunction provides a further possible explanation for the high incidence of sudden death, mortality, or morbidity observed in AS patients but also insight into additional benefits of TAVI.

Determinant of SNS hyperactivity during AS. In this study we examined the effect of TAVI on SNS activity in AS patients. There are 3 key observations. First, MSNA was higher in AS patients than in control patients; this provides evidence of the first time that central sympathetic outflow to the skeletal muscle is increased in AS patients. Second, MSNA decreased to control patient level after successful treatment with TAVI. Finally, sympathetic baroreflex function was significantly impaired in AS patients but normalized with treatment of AS by TAVI.

Sympathetic activity may be increased in AS patients in association with decreased cardiac index and increased left ventricular volume or left ventricular hypertrophy. These modifications seen in patients with hypertrophic cardiomyopathy or CHF have been related to sympathetic activation in association with various hemodynamic and mechanical modifications (i.e., decrease in cardiac index, increase in left ventricular mass) (23). On the other hand, in AS patients, an increase in left ventricular or atrial pressure and even in pulmonary arterial pressure may inhibit sympathetic activity through cardiopulmonary mechanisms (i.e., Bezold-Jarisch reflex). In this study, MSNA at rest was significantly increased in AS patients.

The strength of our study is the assessment of sympathetic nerve activity via direct recording by MSNA. Only a small number of clinical studies with few patients have investigated autonomic function in AS thus far. Although these studies underscore a potential role of increased SNS activity, some of them have drawbacks such as small sample size, inappropriate control subjects, or even the absence of any control. Some of these studies have used indirect SNS measurement techniques, such as heart rate variability (24), known to be influenced by other systems (i.e., nitric oxide release, temperature, thermoregulation) and do not reflect cardiac sympathetic nerve activity (25) and cardiac norepinephrine spillover (26). Plasma levels of norepinephrine may also be influenced by norepinephrine transporter function. Given that as much as 80% of neuronally released norepinephrine in the heart is taken up by the neuronal norepinephrine transporter, the heart is more susceptible than other organs to defects in norepinephrine transporter function (27). Other studies used myocardial scintigraphy with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine, which is known to be less informative in patients, especially when they have severe left ventricular dysfunction (28–30). Overall, none of these studies directly assessed sympathetic nerve function or sympathetic baroreflex. Among tools able to measure SNS activity, MSNA remains the gold standard because of its low intervariability and intravariability as well as excellent reproducibility, as shown in studies performed in

patients with various conditions (e.g., CHF [26,31], metabolic syndrome [32]). Moreover, available evidence indicates that indirect assessment of SNS activity cannot always be used to detect differences in sympathetic activity between patients and control subjects. Accordingly, our study allows us to draw a conclusion about increased SNS activity in AS patients.

Effects of TAVI on MSNA. Surgical aortic valve replacement may damage cardiac autonomic nerves, and the surgical procedure itself may influence sympathetic nerve activity. However, TAVI is less invasive than open surgery and therefore may minimally affect cardiac autonomic nerves. After TAVI, all patients showed a significant increase in aortic valve area and a significant decrease in the left ventricular/aortic pressure gradient, changes that indicate a successful hemodynamic outcome of TAVI. After a mean duration of a week, the elevated MSNA decreased significantly to the normal range. This suggests that TAVI appears to normalize increased levels of SNS activity in the short term. After TAVI, we observed an increase in MAP and DBP and a trend toward an increase in systolic BP. In an experimental model of aortic occlusion, it was shown that sustained increases in MAP induce increases in aortic depressor nerve activity, which persists after the return of MAP to control levels (33). These observations suggest that increased afterload in AS patients leads to a decrease in BP at the level of the aortic arch with a reduction of the depressor effect mediated by baroreceptor stimulation. After TAVI, the acute and sustained increase in arterial pressure may produce pressure-induced changes in afferent baroreceptor nerve activity and could explain the reduction of MSNA through a baroreflex-mediated mechanism. Hence, cardiac output and BP increase appear to be a major determinant of sympathetic activity. A reduction in afferent activity from the baroreceptor is considered a possible cause of sympathetic activation (34). In our study, AS patients had decreased spontaneous arterial baroreflex sensitivity and increased MSNA compared with control patients. In addition, after TAVI, arterial baroreflex gain increased (from $2.13 \pm 0.14\%$ burst/mm Hg to $3.49 \pm 0.33\%$ burst/mm Hg) and MSNA decreased to control levels (from 61.0 ± 1.7 bursts/min to 54.1 ± 1.0 bursts/min). Consequently, in patients with AS, decreased baroreflex sensitivity appears to be reversible. Furthermore, baroreceptor dysfunction may contribute to increased sympathetic activity in AS patients, and the reduction in SNS activity after TAVI may be related to the improvement of baroreflex gain. Baroreflex gain has been reported to be impaired in patients with AS (35), mitral stenosis (36), or CHF (37). Pharmacological intervention as well as cardiac transplantation leading to improvement of cardiac output reverses impaired arterial baroreflex gain; thus, a decrease in cardiac output may decrease afferent activity from the baroreceptor and increase SNS activity.

The negative impact of moderate to severe aortic regurgitation after TAVI on 1-year survival was recently described (38). In this study, we found that in the TAVI cohort, the only

patient without sympathetic baroreflex improvement was the one with moderate post-procedural aortic paravalvular regurgitation. The hemodynamic consequence of such leaks is particularly a decrease in DBP. In light of our results, we could assume that this condition would lead to a decrease in the depressor effect mediated by aortic baroreceptor stimulation. It may produce pressure-induced changes in afferent baroreceptor nerve activity and could explain the increase in MSNA via a baroreflex-mediated mechanism. Knowing the deleterious effect of SNS in other cardiovascular diseases such as hypertension and CHF, it could be the missing link between these significant regurgitations after TAVI and the associated poorer survival rate (38). However, our study does not allow us to draw conclusions from this single case observation, and this pathophysiological concept would need to be further evaluated.

Study limitations. Our findings do not indicate whether the excessive sympathetic activation occurring in AS is limited to the muscular vascular area only or whether it is generalized to the whole cardiovascular system. Evidence is available that under similar conditions such as CHF, sympathetic outflow is increased not only at the level of skeletal muscle but also in the coronary and renal circulation (39). Moreover, a significant positive correlation exists between spontaneous MSNA (expressed as the number of sympathetic bursts/min⁻¹) and both the spillover of norepinephrine from the heart and the concentration of norepinephrine in coronary sinus venous plasma, as demonstrated by Leimbach et al. (23) in 1992 in healthy subjects. Furthermore, a significant correlation between plasma norepinephrine levels and MSNA was demonstrated in heart failure subjects (23).

We have not assessed baroreceptor reflex function by using intravenous infusion of vasopressor and depressor agents. This technique cannot be used in patients with severe AS because of the high risk of hemodynamic failure after sodium nitroprusside or phenylephrine infusion. Moreover, this approach can be affected by long-term treatment. Finally, there are several limitations to the interpretation of sympathetic response to vasoactive drugs, among them nitroprusside inhibition of sympathetic neurotransmission (40) and unpredictable effects of cardiac loading conditions on low-pressure mechanoreceptor nerve firing. We have not investigated other reflexes such as chemoreflexes or muscular reflexes (i.e., metabomechanoreflexes). In this study, we cannot exclude that other mechanisms were involved in the increase in SNS activity such as renin-angiotensin system activation. Finally, further studies are needed to confirm whether MSNA decrease and sympathetic baroreflex gain increase after TAVI are maintained in the long-term.

Conclusions

We provide for the first time evidence via direct recording that SNS is increased in AS patients. Levels of SNS

activity decreased to the normal range after TAVI, which increased cardiac output and sympathetic baroreflex function. These data illustrate the unknown effects of TAVI on SNS and baroreflex gain. Knowing that SNS hyperactivity and baroreflex dysfunction are prognostic of a poor outcome in various conditions (i.e., CHF, metabolic syndrome), our results provide insight and explanation about how TAVI, in addition to its hemodynamic effect, could reduce morbidity and mortality in AS patients. This opens the path for new research on autonomic markers as diagnostic, therapeutic, and prognostic tools for the management and follow-up of AS patients.

Acknowledgment

The authors acknowledge the help and support of Marine Lebrin.

Reprint requests and correspondence: Dr. Anul Pathak, Service de Pharmacologie médicale et clinique, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France. E-mail: anul.pathak@univ-tlse3.fr.

REFERENCES

1. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin* 2006;2:379-93.
2. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.
3. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
4. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008;29:1463-70.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
6. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circ J* 2011;75:11-9.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
8. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705-15.
9. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
10. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66.

11. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:101-5.
12. Jamieson WR, Edwards FH, Schwartz M, Bero JW, Clark RE, Grover FL. Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database. Database Committee of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 1999;67:943-51.
13. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
14. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transcatheter aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
15. Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention* 2008;4:242-9.
16. Tchetché D, Dumontell N, Sauguet A, et al. Thirty-day outcome and vascular complications after transcatheter aortic valve implantation using both Edwards Sapien and Medtronic CoreValve bioprostheses in a mixed population. *EuroIntervention* 2010;5:659-65.
17. Walther T, Simon P, Dewey T, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007;116:1240-5.
18. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86:46-54; discussion 54-5.
19. Fraccaro C, Napolitano M, Tarantini G, et al. Expanding the eligibility for transcatheter aortic valve implantation the trans-subclavian retrograde approach using the III generation CoreValve revalving system. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009;2:828-33.
20. Despas F, Deis N, Dumontell N, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens* 2009;27:1849-54.
21. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens* 2012;30:753-60.
22. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:253-69.
23. Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986;73:913-9.
24. Vukasovic JL, Florenzano F, Adriaola P, Escobar E. Heart rate variability in severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 1999;8:143-8.
25. Kochiadakis G, Marketou M, Koukouraki S, et al. Cardiac autonomic disturbances in patients with vasovagal syndrome: comparison between iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability. *Europace* 2012;14:1352-8.
26. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994;90:234-40.
27. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001;91:35-62.
28. Despas F, Guerriero E, Galinier M, Senard J, Pathak A. Limited prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:591-2.
29. Cohen-Solal A, Esanu Y, Logeart D, et al. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:759-66.
30. Nagamatsu H, Momose M, Kobayashi H, Kusakabe K, Kasanuki H. Prognostic value of 123I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases. *Ann Nucl Med* 2007;21:513-20.
31. van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation* 1997;96:4326-32.
32. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1359-65.
33. Kenney MJ, Morgan DA. Sustained increases in aortic depressor nerve activity after acute elevation in arterial pressure. *J Hypertens* 1994;12:1171-6.
34. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1058-66.
35. Limbruno U, Strata G, Mengozzi G, et al. [Spectrum analysis of heart rate variability in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence of altered autonomic function]. *Cardiologia* 1992;37:847-52.
36. Ashino K, Gotoh E, Sumita S, Moriya A, Ishii M. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty normalizes baroreflex sensitivity and sympathetic activity in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1997;96:3443-9.
37. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206-11.
38. Sinning JM, Hammersling C, Vasa-Nicotera M, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1134-41.
39. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615-21.
40. Casadei B, Paterson DJ. Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? *J Hypertens* 2000;18:3-6.

Key Words: aortic stenosis ■ arterial baroreflex ■ sympathetic nervous system ■ transcatheter aortic valve implantation.

Commentaires sur la publication 4:

Avec cette étude nous avons montré, avec une technique évaluant directement l'activité du SNS au niveau post ganglionnaire que:

- les patients atteints d'une sténose aortique sévère présentent une hyperactivité sympathique et une altération de la fonction du baroréflexe artérielle périphérique par rapport aux sujets sans sténose aortique
- la procédure de traitement de la SA per TAVI est capable de diminuer l'activité du SNS et d'améliorer le baroréflexe artériel spontanée.

Tant que la sténose aortique s'aggrave, la fonction diastolique et systolique gauche se détériorent et cette situation pourrait contribuer à augmenter l'activité sympathique comme démontré chez des patients hypertendus avec dysfonction diastolique (132) ou comme démontré chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (198).

Le SNS pourrait donc participer à différents niveaux de l'histoire naturelle de la SA: le développement de l'hypertrophie gauche et du remodelage ventriculaire, le développement de la dysfonction diastolique et systolique.

L'hyperactivation du SNS permettrait aussi d'expliquer nombreux processus physiopathologiques associés à la sténose aortique:

- l'hyperactivité sympathique stimule la libération de rénine par le rein, contribuant à la rétention de fluides et à une congestion pulmonaire
- la stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque, ce qui raccourcit la période de remplissage diastolique et peut empirer la réserve coronaire en provoquant une ischémie cardiaque
- ainsi, l'activité sympathique élevée peut être un facteur de risque important pour le développement des manifestations cliniques de la sténose aortique comme les arythmies.

Nous pouvons envisager l'hypothèse qu'au cours de la SA l'altération de la fonction du baroréflexe artériel puisse contribuer à l'augmentation de l'activité sympathique. Dans un modèle animal expérimental d'occlusion aortique, il a été montré que l'augmentation soutenue de la pression artérielle moyenne entraîne des changements dans l'activité nerveuse de la partie afférente des barorécepteurs aortiques, qui persiste après le retour de la pression artérielle moyenne aux niveaux normales (180). Ces observations suggèrent que l'augmentation de la postcharge chez les patients atteints de SA conduit à une diminution de la pression artérielle au niveau de la crosse aortique qui provoque une réduction de l'effet dépresseur médiée par la stimulation des barorécepteurs. La dysfonction de barorécepteurs pourrait donc contribuer à l'augmentation de l'activité sympathique chez les patients atteints de SA.

Chez les patients atteints de SA, la procédure de TAVI a eu un effet attendu sur les paramètres hémodynamiques avec une augmentation de la pression

diastolique et moyenne. Au niveau cardiaque, la surface valvulaire et le débit cardiaque s'améliorent et le gradient moyen de pression a diminué. La procédure de traitement de la SA per TAVI s'est montré aussi capable de diminuer l'activité du SNS et d'améliorer le baroréflexe artériel spontanée. Après le TAVI, l'augmentation aiguë et persistante de la pression artérielle peut produire des changements dans l'activité afférente des barorecepteurs et cela pourrait expliquer la réduction de l'activité sympathique à travers un mécanisme médié par le baroréflexe. Une réduction de l'activité afférente du barorécepteur est considérée comme une cause possible de l'activation sympathique. Le mécanisme de ces modifications peut s'expliquer donc par l'amélioration des fonctions hémodynamiques qui font suite à la substitution valvulaire par TAVI.

L'implantation de la valve aortique, qui élimine l'obstruction au flux sanguin du ventricule gauche, peut normaliser la fonction systolique (si le myocarde n'est pas endommagé de manière irréversible) et peut normaliser l'activité sympathique en améliorant le pronostic des patients.

Notre travail suggère que le SNS pourraient constituer une cible pharmacologique d'intérêt pour la thérapie de la SA.

IV. CONCLUSION

Les anomalies du système nerveux sympathique contribuent au développement de certaines pathologies cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies de stress. Ces anomalies impliquent une activation persistante, défavorable du SNS dans l'insuffisance cardiaque et une activation sympathique épisodique dans les cardiomyopathies de stress. Le rôle du SNS au cours des cardiopathies valvulaires reste quand à lui encore peu étudié.

Notre travail de thèse avait pour objectif d'analyser par microneurographie l'activité du SNS et sa modulation par les arcs réflexes physiologiques, au cours de l'IC. Dans un second temps, nous avons démontré que certaines comorbidités de l'insuffisance cardiaque (notamment l'anémie, l'insuffisance rénale) pouvaient moduler l'activité sympathique. Nous avons donc voulu ainsi étudier le rôle du système nerveux sympathique au cours des cardiomyopathies de stress. Enfin, nous nous sommes proposés par la suite de démontrer le papier joué par le SNS au cours de la sténose aortique, avant et après son traitement par la technique TAVI.

L'hyperactivité du système nerveux sympathique est une des signatures de l'insuffisance cardiaque. Elle participe à l'initiation et à la progression de la maladie. Elle constitue un marqueur pronostique et une cible thérapeutique. Les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'activation du SNS au cours de l'IC restent encore incertains. Cette hyperactivité sympathique peut être, entre autres, le résultat d'une diminution des réflexes inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique et une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique. Avec notre premier travail nous rapportons que l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique diminue directement la fonction du baroréflexe artériel chez les patients IC et que cette interaction contribue à l'hyperactivité sympathique (Publication 1). Notre étude suggère donc un possible mécanisme d'activation du SNS médié par l'inactivation directe du baroréflexe sympathique par le chemoreflexe périphérique, chez les patients atteints d'IC et avec chémosensibilité périphérique élevée.

Notre équipe avait déjà démontré qu'au cours de l'IC, l'insuffisance rénale et l'anémie contribuent à l'augmentation de l'activité du SNS et que cette hyperactivité orthosympathique est en partie expliquée par une augmentation tonique de l'activité de l'arc chémoréflexe (76), (111). La sévérité de l'insuffisance rénale est corrélée positivement à l'activité du système nerveux orthosympathique et la majoration de l'activité MSNA est directement liée à la baisse de l'hémoglobininémie. Bien que la dysfonction rénale et l'anémie aient été largement étudiées séparément dans l'IC, des données épidémiologiques suggèrent également que l'IR peut coexister avec l'anémie chez les patients atteints d'IC dans ce qu'on désigne par le «syndrome d'anémie cardio-rénale». Nous avons démontré que ce syndrome au cours de l'IC est associé à une

hyperactivité sympathique médiée à la fois par une activation tonique du chémoréflexe périphérique et une atténuation du baroréflexe artériel (Publication 2). Dans un environnement où l'activité sympathique est déjà fortement élevée, les comorbidités peuvent donc potentialiser cette hyperactivité.

Avec nos deux premiers travaux nous démontrons donc que l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients insuffisants cardiaques avec chémosensibilité périphérique élevée pourrait être liée à la fois à une stimulation directe du SNS sympathique et à une diminution de la capacité à moduler le tonus sympathique, du fait d'un baroréflexe altéré. Ce dysfonctionnement autonome combiné fournit une explication possible de l'incidence élevée de morbidité, de mort subite et de mortalité cardiovasculaire plus large observée chez les patients atteints d'IC et d'une augmentation de l'activité du chémoréflexe, malgré une thérapie appropriée par les inhibiteurs neuro-hormonaux. Certaines comorbidités, notamment l'insuffisance rénale et l'anémie, en particulier si en synergie dans le «syndrome d'anémie cardio-rénale», contribuent donc à une augmentation du tonus du chemoreflexe périphérique. Le mécanisme d'activation de l'arc chémoréflexe n'est pas encore totalement élucidé. Un stimulus potentiel pour l'augmentation de la chémosensibilité périphérique pourrait être une hypoxie relative au niveau des corps carotidiens, due à une altération du flux sanguin tel que démontré sur des modèles animaux d'IC. Il semble donc important de comprendre les mécanismes conduisant à une augmentation de la chémosensibilité périphérique afin d'identifier les patients à risque et étudier l'efficacité d'éventuelles approches thérapeutiques.

Le syndrome du Tako Tsubo est une cardiomyopathie de stress caractérisée par une insuffisance ventriculaire gauche aiguë réversible. La physiopathologie exacte reste inconnue. Le lien entre l'évènement stressant et le développement du ballonnement du ventricule gauche n'est pas bien compris. Il a été proposé que le stress active le SNS avec un relargage excessif de catecholamines et une sidération myocardique réversible. Mais le mécanisme sous-jacent l'association entre l'activation sympathique et la sidération du myocarde demeure inconnue également. L'hyperactivation sympathique semble donc jouer un rôle fondamental. Nous avons démontré par microneurographie la présence d'une hyperactivation du SNS dans la phase subaiguë de la maladie associée à une altération du baroréflexe périphérique (Publication 3). La nouveauté de notre étude, par rapport à des études précédentes a été de confirmer l'hyperactivité du SNS dans la TTC par une technique capable d'évaluer directement l'activité sympathique post-ganglionnaire musculaire et donnant des informations sur l'activation globale du SNS en utilisant un groupe de sujets de contrôle. Notre étude a permis de confirmer en plus qu'une altération de la fonction du baroréflexe pourrait contribuer à l'hyperactivité sympathique chez les patients Tako Tsubo, ou précédemment les évidences dérivant d'un seul cas rapporté dans la littérature d'une TTC associé à une encéphalomyélite aiguë disséminée affectant les deux noyaux du tractus solitaire, où convergent les afférences des

barorécepteurs. Alors nous pouvons spéculer que les patients atteints de cardiomyopathie de Tako Tsubo en présentant une altération de la fonction du baroreflex, en particulier une anomalie subtile dans leurs voies afférentes du baroréflexe, seraient plus sensibles à la sidération myocardique induit par les catécholamines. Ces données offrent une possible contribution à la compréhension de la physiopathologie de la cardiomyopathie de Tako Tsubo en offrant aussi des cibles thérapeutiques possibles.

La sténose aortique est, dans les pays développés, la plus fréquente de toutes les pathologies valvulaires cardiaques et sa prévalence augmente nettement avec l'âge. Les principaux facteurs prédictifs du pronostic dans la SA sont l'apparition des symptômes et la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche. Les patients symptomatiques ont un pronostic sombre, dont trois quarts décèderont dans les trois années suivantes l'apparition des symptômes. Le remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI) est une option thérapeutique émergente chez les patients avec une SA sévère symptomatique à haut risque chirurgical. Une hyperactivation du système nerveux sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite est bien connue. Moins connu est le rôle du SNS dans le développement d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction diastolique telle qu'il est possible d'observer dans l'histoire naturelle de l'évolution de la SA. Avec notre quatrième étude nous avons démontré que les patients atteints de SA sévère symptomatiques présentent une hyperactivation du système nerveux sympathique qui est associée à une diminution du gain du baroréflexe périphérique. Le traitement par TAVI est capable à la fois de réduire l'activité sympathique et d'améliorer la fonction du baroréflexe périphérique. Ces résultats pourraient être importants d'un point de vue clinique et thérapeutique car l'hyperactivité du SNS pourrait contribuer à expliquer le pronostic réservé des patients avec SA sévère symptomatique et être un cible thérapeutique ultérieure aux options chirurgicales. En fait dans des modèles animaux il a été décrit que l'augmentation de l'activité du SNS joue un rôle dans le remodelage cardiaque et peut induire l'expression de cytokines pro inflammatoire au niveau cardiaque. Chez l'homme au cours de la SA donc, de nouvelles stratégies thérapeutique qui ciblent le système nerveux sympathique pourraient contribuer à améliorer le pronostic de ces patients.

Au total, ce travail de thèse, à l'aide d'outils sensibles comme la MSNA, a permis d'identifier des nouveaux mécanismes qui contribuent à l'hyperactivité du tonus sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque, de la sténose aortique et du syndrome de Tako Tsubo.

L'évidence que le niveau de l'activité sympathique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère est un déterminant majeur du pronostic, et que la mortalité dans l'insuffisance cardiaque est réduite par le blocage bêta-adrénergique, indique la pertinence clinique d'étudier le système nerveux

autonome dans l'insuffisance cardiaque. Suite à l'avantage manifeste des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque, d'autres mesures antiadrénergiques supplémentaires pharmacologiques (suppression centrale de la décharge sympathique avec des agents de liaison des récepteurs imidazoline tels que moxonidine, le blocage de la synthèse de noradrénaline par inhibition de la dopamine-beta-hydroxylase) et non pharmacologiques (stimulation du baroréflexe périphérique au niveau carotidien, dénervation rénale) sont maintenant sous enquête.

L'hyperactivité du SNS jouant un rôle critique dans l'insuffisance cardiaque, la connaissance des mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent pourrait permettre l'identification et/ou la validation de nouvelles stratégies pour son traitement.

V. PERSPECTIVES

Dans notre travail, à l'aide de la microneurographie, nous avons pu identifier le rôle du système nerveux sympathique et de ses arcs reflexes physiologiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite, au cours de la cardiomyopathie de stress de Tako Tsubo et de la sténose aortique.

Nous souhaitons désormais évaluer par microneurographie les effets de nouvelles stratégies thérapeutiques de l'insuffisance cardiaque telle que la stimulation du baroréflexe et la dénervation rénale. Nous souhaitons aussi, grâce à cette technique, évaluer dans le temps l'évolution de l'hyperactivité sympathique chez des sujets avec TTC et comparer les effets sur le SNS par une chirurgie traditionnel de la valve aortique e par la procédure TAVI.

La preuve du rôle pronostique défavorable de l'activation sympathique dans l'IC fournit une justification solide pour une stratégie de traitement qui réduit les influences adrénérergiques. Ceci peut être accompli avec des bêta-bloquants, les IECA, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (230), (126). Au cours des dernières années les stratégies thérapeutiques complémentaires aux approches pharmacologiques ont été développées avec des dispositifs médicaux encore à l'étude. L'activation électrique chronique du baroréflexe carotidien, connue comme thérapie d'activation du baroréflexe (BAT), est une option thérapeutique émergente dans l'insuffisance cardiaque. Cette thérapie a été étudiée d'abord dans des modèles animaux et chez les humains atteints d'une hypertension artérielle (HTA) résistante et a démontré être sans danger et efficace dans la réduction de la pression artérielle (30), (22), (160). La BAT est obtenue par un dispositif implanté par voie sous-cutanée à la bifurcation carotidienne, capable d'activer le baroreflex carotidien par stimulation électrique des afférences des barorécepteurs. La BAT réduit la pression artérielle élevée dans l'hypertension résistante via l'inhibition profonde de l'hyperactivité adrénérergique (151). Les effets bénéfiques de cette intervention peuvent s'étendre à l'IC vu que sa pathophysiologie est censée être médiée par un dysfonctionnement autonome, y compris une sympatho-excitation chronique et une fonction du baroréflexe périphérique diminuée. Dans un modèle canin d'IC (par microembolisation), la BAT réduit les taux de noradrénaline, augmente la FE, et diminue la sensibilité à l'induction de tachycardies ventriculaires mortelles (298), (297). Dans un modèle canin d'IC induit par « pacing » rapide, la BAT réduit la pression de remplissage du ventricule gauche, induit une diminution des taux plasmatiques de norépinephrine et de l'angiotensine II, et double la durée de la survie (411). Les récentes études menées chez l'homme montrent un rôle pour la BAT dans l'insuffisance cardiaque (139), (6), (406). Gronda et al. dans un étude monocentrique ouverte, ont étudié les effets de six mois de BAT chez des 11 patients IC (classe NYHA III, EF <40%, avec traitement médical optimisé, et

inéligible pour la resynchronisation cardiaque). L'efficacité a été évaluée par la mesure sérielle de la MSNA (avant la pose du dispositif et à 1, 3 et 6 mois du début de la thérapie) et par des mesures cliniques de la qualité de vie et la capacité fonctionnelle. L'activité sympathique, exprimée comme MSNA, était significativement réduite à 6 mois (réduction de 30%). Des améliorations significatives concomitantes se sont produites dans la sensibilité du baroréflexe périphérique, la FE, la classe NYHA, la qualité de vie et dans le test de distance de marche en 6 minutes. Une complication importante, anémie nécessitant une transfusion périopératoire, a eu lieu au cours de l'étude. Les paramètres hémodynamiques étaient stables, sans tachycardie ou réduction significative de la pression artérielle (139). La BAT semble donc sans danger. La stimulation chronique des barorécepteurs carotidiens réduit durablement l'activation sympathique caractérisant les patients IC et cette réduction est accompagnée d'une amélioration d'un modulateur majeur de l'activité sympathique, le baroréflexe artériel, dont la fonction est altérée dans l'IC. Enfin, l'activation du baroréflexe est accompagnée par des effets favorables sur la fonction cardiaque et le profil clinique des patients IC. Les résultats de l'étude de Gronda et al. exigent de la prudence en raison de la petite taille de la cohorte, de la durée limitée du suivi (6 mois) et de l'absence d'un groupe témoin.

Dans une étude randomisée multicentrique récemment publiée, 146 patients IC (avec classe fonctionnelle NYHA III, fractions d'éjection $\leq 35\%$, sur thérapie médicale chronique stable) ont été assignés au hasard à recevoir thérapie médicale seule (groupe de contrôle) ou thérapie médicale plus BAT (groupe de traitement) pendant 6 mois (6). Les résultats de cette étude ont montré que la BAT est sans danger majeur et améliore de manière significative la classe NYHA, la qualité de vie et la capacité d'exercice à 6 mois chez les patients IC avec FE réduite. Les symptômes associés à la thérapie avec la BAT étaient rares, avec une incidence de 0,67% de bradycardie transitoire ou une hypotension nécessitant une intervention, au-delà de la reprogrammation du dispositif en aiguë. Aucun changement n'a été détecté dans la pression artérielle diastolique dans les deux groupes, par contre la pression systolique a connu une tendance à la hausse dans le groupe de traitement.

Un essai clinique à grande échelle de la conception appropriée (prospective, randomisée, en aveugle, avec groupe « shamed ») est nécessaire pour vraiment évaluer tout d'abord l'effet de la BAT sur le système nerveux sympathique par microneurographie et sur le baroréflexe périphérique. Ensuite, la valeur pronostic de la stimulation des barorécepteurs carotidiens dans l'IC doit être établie par des essais randomisés avec « end points » durs (mortalité, survenance d'arythmies malignes) et avec une plus longue durée de suivi.

Il serait également important d'étudier si le même avantage de la thérapie BAT pourrait s'observer dans les patients IC avec fonction systolique préservée.

Les reins sont richement innervés par les fibres nerveuses sympathiques, qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. Les efférences sympathiques à destination rénale provoquent une vasoconstriction rénale artériolaire, réduisant ainsi le flux sanguin rénal; la libération de rénine par les cellules granulaires juxtaglomérulaires (ce qui augmente les niveaux d'angiotensine II et de l'aldostérone); et augmentent la réabsorption tubulaire du sodium et d'eau. A partir des reins proviennent aussi des projections afférentes sympathiques qui ont des effets sympatho-exciteurs en augmentant le flux sympathique central, comme on le voit chez les patients souffrant d'hypertension artérielle résistante, d'insuffisance rénale chronique ou IC.

La dénervation rénale est une technique percutanée pour l'ablation sélective des nerfs sympathiques rénaux. Dans cette approche les nerfs sympathiques rénaux (présents tout au long de l'adventice de l'artère rénale) sont ablatés en utilisant un cathéter de radiofréquence (ou ultrasons) acheminé par la lumière de l'artère rénale principale, au contact de la paroi, par cathétérisme de l'artère fémorale. Cette technique a été d'abord étudiée chez les patients présentant une hypertension artérielle réfractaire au traitement, situation clinique qui s'associe, comme l'IC, à une augmentation de l'activité sympathique rénale et systémique (186). Cette approche de dénervation rénale pour l'HTA résistante s'est révélée sans danger e sans séquelles cliniques défavorables à long terme ni détérioration significative de la fonction rénale (186), (348), (347), (101), (23). Les premiers études, d'abord sans contrôles (proof of principle trials) (186), (347) et en suite avec contrôle en essai ouvert (348), (101) ont démontré que la dénervation rénale induit une diminution importante et persistante (6 mois, 1 an, 2 ans) de la pression artérielle mesurée au cabinet médical. Dans une étude multicentrique prospective, en ouvert, randomisée et contrôlée, récemment publié, la dénervation rénale, plus la thérapie médicale, a montré à 6 mois de diminuer la pression artérielle ambulatoire plus que la même thérapie standard médicale seule (20). Dans une autre étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert, la dénervation rénale montre une réduction de la pression artérielle ambulatoire comparable à celle obtenue avec une pharmacothérapie intensifiée (291). L'étude clinique simplicity HTN-3, randomisée, contrôlée, en aveugle et avec traitement « sham » a confirmé la sécurité de la procédure de dénervation rénale mais n'a pas réussi à montrer un effet significatif sur l'abaissement de la pression artérielle systolique moyenne mesurée avec un monitoring ambulatoire sur les 24 heures, par rapport à la procédure « sham », à 6 mois (23). D'autres essais cliniques, avec des conceptions rigoureuses, seront nécessaires pour comprendre si la dénervation rénale a un rôle dans le traitement de l'hypertension résistante.

Au cours de l'IC, il a été démontré l'existence d'une sécrétion augmentée de la noradrénaline au niveau cardiaque et au niveau rénal (144). Ces signaux afférents à destinée du système nerveux central sont intégrés et il en résulte une augmentation de la fréquence des décharges sympathiques dirigées vers plusieurs organes (reins, cœur, vaisseaux sanguins etc.) (309). La stimulation

sympathique efférente à destinée rénale entraîne une augmentation de la libération de rénine, une rétention sodée et une vasoconstriction avec une réduction du flux sanguin rénal et finalement une réduction du taux de filtration glomérulaire. L'activation sympathique rénale dans l'IC est cliniquement importante car elle contribue à la perte de la fonction rénale, une des complications typiques de cette pathologie, vraisemblablement en lien avec sa forte valeur prédictive négative sur la mortalité toutes causes chez les patients atteints d'IC (273). La dénervation rénale pourrait offrir une approche potentiellement plus directe et organe-spécifique en ciblant un mécanisme crucial impliqué dans l'initiation du cercle vicieux de l'activation du SNS, typique de l'IC. La dénervation rénale, en réduisant l'influx sympathique d'origine rénal à destinée centrale, peut aussi diminuer l'activité des chémorécepteurs périphériques et restaurer le gain du baroréflexe. Des études précliniques sur des modèles animaux d'IC (rats et chiens) ont documenté les effets positifs de la dénervation rénale bilatérale (réduction de rétention de sodium et de la pression de remplissage ventriculaire et amélioration de la FE ventriculaire gauche) (260), (373), (337).

Deux études pilotes chez l'homme démontrent le potentiel positif de la dénervation rénale dans l'insuffisance cardiaque systolique. L'étude REACH a étudié la sécurité de la dénervation rénale chez 7 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe NYHA III à IV, FE de 28% à 58%) sans hypertension. A 6 mois après la procédure, il n'y avait pas d'événements indésirables majeurs et des avantages ont été signalés pour les paramètres cliniques importants comme l'augmentation de la capacité de marche à 6 minutes (69). L'étude pilote Olomouc (<http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=54&fp=3148>, disponible en ligne) a étudié 51 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe NYHA de II à IV) randomisés pour dénervation rénale versus la seule thérapie médicale optimale. Le groupe de dénervation rénale a eu une incidence plus faible d'hospitalisation et une amélioration de la classe NYHA, avec une diminution de niveau du NT-proBNP.

D'autres études portant sur les effets à long terme de la dénervation rénale, dans l'insuffisance cardiaque systolique, sur l'activité du système nerveux sympathique, les événements cardiovasculaires et la mortalité sont nécessaires pour consolider les connaissances quant à l'effet de la dénervation rénale dans ce domaine. Notre équipe souhaite appliquer cette technique de dénervation chez les patients IC afin d'évaluer son effet sur l'activité du SNS (évalué par microneurographie).

Il n'y a pas de consensus sur la gestion à long terme de la cardiomyopathie de Tako Tsubo. Bien qu'il soit raisonnable de traiter les patients avec des bêta-bloquants et des IECA au cours de la période de récupération ventriculaire, il n'y a actuellement aucune donnée pour soutenir que l'utilisation chronique de ces agents prévient la récurrence de la TTC ou améliore la survie (393). Il est donc devenu pratique d'arrêter ces médicaments une fois la fonction ventriculaire gauche normalisée. Dans notre troisième travail nous avons démontré par microneurographie la présence d'une hyperactivation du SNS dans la phase subaiguë de la maladie associée à une altération du baroréflexe périphérique. Il serait donc fondamental, pour la prise en charge optimale de ces patients, d'étudier l'activation du système nerveux sympathique à distance de l'évènement aigu. La présence chez les patients TTC d'une activité sympathique chroniquement plus élevée que chez des patients control pourrait justifier le traitement chronique avec des médicaments capables de moduler l'activité du SNS (bêtabloquants, et IECA) au de la de la période nécessaire à la récupération de la fonction ventriculaire.

Dans la dernière étude présentée dans ces travaux de thèse nous avons démontré que les patients atteints de sténose aortique sévère symptomatique présentent une hyperactivation du système nerveux sympathique qui est associée à une diminution du gain du baroréflexe périphérique. Le traitement par TAVI est capable à la fois de réduire l'activité sympathique et d'améliorer la fonction du baroréflexe périphérique. Le premier essai clinique randomisé comparant le TAVI à la chirurgie de remplacement de la valve aortique, chez des patients opérables mais à haut risque, a montré que la TAVI n'est pas inférieure en termes de mortalité pour toutes causes à 1 an (24,2% vs 26,8%) par rapport à la chirurgie traditionnelle, avec une nette amélioration fonctionnelle dans les deux groupes (336). Il serait intéressant de comparer les effets de deux techniques sur l'activité du système nerveux sympathique après les deux procédures. Cette étude pourrait souligner l'intérêt de la technique de microneurographie dans l'évaluation des effets attendus ou non, de différentes techniques thérapeutiques, sur l'activité sympathique au cours de la sténose aortique.

Il n'existe toujours pas suffisamment de preuves, sur l'existence d'un traitement médical approprié qui puisse ralentir la progression de la SA de formes légères à des formes sévères et symptomatiques et il n'y a pas de évidences claire non plus portant spécifiquement sur la gestion médicale des patients avec SA (255), (362). Il serait intéressant d'étudier l'activité du système nerveux sympathique dans les cours de l'histoire naturelle de la sténose aortique pour évaluer le rôle joué par le système nerveux sympathique afin de pouvoir développer de stratégies thérapeutique ciblées.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-81.
2. Abate NI, Mansour YH, Tuncel M, Arbique D, Chavoshan B, Kizilbash A, Howell-Stampley T, Vongpatanasin W, and Victor RG. Overweight and sympathetic overactivity in black Americans. *Hypertension*. 2001; 38: 379-83.
3. Abdel-Wahab M, El-Mawardy M, and Richardt G. Update on transcatheter aortic valve replacement. *Trends in cardiovascular medicine*. 2015; 25: 154-61.
4. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, and Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 737-42.
5. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, and Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1320-5.
6. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, and Little WC. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2015; 3: 487-96.
7. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambuceti G, Unlu M, Estorch M, Banerjee G, and Jacobson AF. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008; 35: 535-46.
8. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, and Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004; 45: 1121-7.
9. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, and Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *The American journal of physiology*. 1985; 249: H867-75.
10. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, and Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002; 106: 2533-6.
11. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith JL, MacLeod B, Salem DN, and Sarnak MJ. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1276-82.
12. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, and Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *British heart journal*. 1993; 70: 357-62.
13. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, and Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989; 14: 177-83.
14. Anderson EA, Wallin BG, and Mark AL. Dissociation of sympathetic nerve activity in arm and leg muscle during mental stress. *Hypertension*. 1987; 9: III114-9.

15. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, and Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226-9.
16. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, and Investigators F-HT. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 2436-48.
17. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, and Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *The American journal of physiology*. 1989; 256: H132-41.
18. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287: R262-71.
19. Astor BC, Arnett DK, Brown A, and Coresh J. Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004; 43: 836-45.
20. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, and Renal Denervation for Hypertension i. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1957-65.
21. Azzarelli S, Galassi AR, Amico F, Giacoppo M, Argentino V, Tomasello SD, Tamburino C, and Fiscella A. Clinical features of transient left ventricular apical ballooning. *The American journal of cardiology*. 2006; 98: 1273-6.
22. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, and Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2012; 6: 152-8.
23. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, Cohen SA, D'Agostino R, Flack JM, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, Negoita M, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt DL, and Investigators SH-. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1071-8.
24. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, Okubagzi P, Syed AI, Maluenda G, Collins SD, Delhaye C, Wakabayashi K, Gaglia MA, Jr., Torguson R, Xue Z, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, and Waksman R. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2010; 122: S37-42.
25. Berganzo K, Ciordia R, Gomez-Esteban JC, Tijero B, Agundez M, Velasco F, Valle MA, and Zarranz JJ. Tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with bilateral lesions in the dorsal medulla. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2011; 21: 65-7.

26. Berne C, Fagius J, Pollare T, and Hjemdahl P. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinaemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia*. 1992; 35: 873-9.
27. Berry C, Lloyd SM, Wang Y, Macdonald A, and Ford I. The changing course of aortic valve disease in Scotland: temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1538-47.
28. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi YJ, and Banach M. Takotsubo cardiomyopathy--the current state of knowledge. *Int J Cardiol*. 2010; 142: 120-5.
29. Bilgen M, Heddings A, Al-Hafez B, Hasan W, McIlff T, Toby B, Nudo R, and Brooks WM. Microneurography of human median nerve. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005; 21: 826-30.
30. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, and Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 765-73.
31. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, and Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1614-9.
32. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, and Folsom AR. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2148-55.
33. Bolli R, and Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiological reviews*. 1999; 79: 609-34.
34. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, and Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*. 2005; 26: 11-7.
35. Boulos M, Barron S, Nicolski E, and Markiewicz W. Power spectral analysis of heart rate variability during upright tilt test: a comparison of patients with syncope and normal subjects. *Cardiology*. 1996; 87: 28-32.
36. Brandle M, Patel KP, Wang W, and Zucker IH. Hemodynamic and norepinephrine responses to pacing-induced heart failure in conscious sinoaortic-denervated dogs. *Journal of applied physiology*. 1996; 81: 1855-62.
37. Briest W, Holzl A, Rassler B, Deten A, Leicht M, Baba HA, and Zimmer HG. Cardiac remodeling after long term norepinephrine treatment in rats. *Cardiovascular research*. 2001; 52: 265-73.
38. Brooks WW, and Conrad CH. Isoproterenol-induced myocardial injury and diastolic dysfunction in mice: structural and functional correlates. *Comparative medicine*. 2009; 59: 339-43.
39. Brunner-La Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, and Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1136-43.
40. Buckler KJ, and Vaughan-Jones RD. Effects of hypoxia on membrane potential and intracellular calcium in rat neonatal carotid body type I cells. *J Physiol*. 1994; 476: 423-8.
41. Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, and Grube E. 2-

- year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1650-7.
42. Buellesfeld L, and Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence is catching up with reality. *Eur Heart J*. 2011; 32: 133-7.
 43. Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, Schunkert H, and Radke PW. Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1015-9.
 44. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, and Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2008; 15: 65-72.
 45. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Wang Y, Young JB, and Krumholz HM. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004; 147: 331-8.
 46. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, and Rihal CS. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Annals of internal medicine*. 2004; 141: 858-65.
 47. Bybee KA, Murphy J, Prasad A, Wright RS, Lerman A, Rihal CS, and Chareonthaitawee P. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (takotsubo) syndrome. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2006; 13: 244-50.
 48. Bybee KA, and Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008; 118: 397-409.
 49. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, and Rihal CS. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *The American journal of cardiology*. 2004; 94: 343-6.
 50. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2011; 5: 449-55.
 51. Calhoun DA, Mutinga ML, Collins AS, Wyss JM, and Oparil S. Normotensive blacks have heightened sympathetic response to cold pressor test. *Hypertension*. 1993; 22: 801-5.
 52. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Cote N, Mathieu P, Despres JP, Pibarot P, and Investigators A. Insulin resistance and LVH progression in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER trial. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013; 6: 165-74.
 53. Carabello BA, and Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009; 373: 956-66.
 54. Chang PC, van der Krogt JA, and van Brummelen P. Demonstration of neuronal and extraneuronal uptake of circulating norepinephrine in the forearm. *Hypertension*. 1987; 9: 647-53.
 55. Chidsey CA, Harrison DC, and Braunwald E. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1962; 267: 650-4.

56. Chong VH, Singh J, Parry H, Saunders J, Chowdhury F, Mancini DM, and Lang CC. Management of non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Cardiovascular therapeutics*. 2015.
57. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, and Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 650-7.
58. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, and Coats AJ. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997; 18: 480-6.
59. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart*. 2006; 92: 12-6.
60. Clark AL, Poole-Wilson PA, and Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 1092-102.
61. Clementi A, Virzi GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G, and Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal medicine*. 2013; 3: 63-70.
62. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, and Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1984; 311: 819-23.
63. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, and Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *The New England journal of medicine*. 1992; 327: 1912-8.
64. Cousineau D, Goresky CA, Bach GG, and Rose CP. Effect of beta-adrenergic blockade on in vivo norepinephrine release in canine heart. *The American journal of physiology*. 1984; 246: H283-92.
65. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, and Dolan RJ. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain : a journal of neurology*. 2003; 126: 2139-52.
66. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, and McCullough PA. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to nephrology*. 2013; 182: 117-36.
67. D'Errico S, Neri M, Nieddu A, Mazzeo E, Riezzo I, Turillazzi E, and Fineschi V. Cardiac beta1-adrenoceptor expression in two stress-induced cardiomyopathy-related deaths. *Forensic science international*. 2011; 207: e8-11.
68. Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li YW, Polson JW, Potts PD, and Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2002; 29: 261-8.
69. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, Hamady M, Hughes AD, Sever PS, Sobotka PA, and Francis DP. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013; 162: 189-92.
70. Davy KP. The global epidemic of obesity: are we becoming more sympathetic? *Current hypertension reports*. 2004; 6: 241-6.

71. Davy KP, Seals DR, and Tanaka H. Augmented cardiopulmonary and integrative sympathetic baroreflexes but attenuated peripheral vasoconstriction with age. *Hypertension*. 1998; 32: 298-304.
72. Del Rio R, Marcus NJ, and Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 2422-30.
73. Del Rio R, Marcus NJ, and Schultz HD. Inhibition of hydrogen sulfide restores normal breathing stability and improves autonomic control during experimental heart failure. *Journal of applied physiology*. 2013; 114: 1141-50.
74. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, and Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta physiologica Scandinavica*. 1972; 84: 65-81.
75. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, and Wallin BG. Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human muscle nerves. *Acta physiologica Scandinavica*. 1972; 84: 82-94.
76. Despas F, Detis N, Dumonteil N, Labrunee M, Bellon B, Franchitto N, Galinier M, Senard JM, and Pathak A. Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation. *J Hypertens*. 2009; 27: 1849-54.
77. Despas F, Guerriero E, Galinier M, Senard J, and Pathak A. Limited prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 591-2.
78. Dibner-Dunlap ME, and Thames MD. Control of sympathetic nerve activity by vagal mechanoreflexes is blunted in heart failure. *Circulation*. 1992; 86: 1929-34.
79. Dinunno FA, Dietz NM, and Joyner MJ. Aging and forearm postjunctional alpha-adrenergic vasoconstriction in healthy men. *Circulation*. 2002; 106: 1349-54.
80. Ding Y, Li YL, and Schultz HD. Downregulation of carbon monoxide as well as nitric oxide contributes to peripheral chemoreflex hypersensitivity in heart failure rabbits. *Journal of applied physiology*. 2008; 105: 14-23.
81. Ding Y, Li YL, and Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011; 589: 245-58.
82. Dodt C, Lonnroth P, Fehm HL, and Elam M. Intraneural stimulation elicits an increase in subcutaneous interstitial glycerol levels in humans. *J Physiol*. 1999; 521 Pt 2: 545-52.
83. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, Banya W, Gulati A, Roussin I, Raza S, Prasad NA, Wage R, Quarto C, Angeloni E, Refice S, Sheppard M, Cook SA, Kilner PJ, Pennell DJ, Newby DE, Mohiaddin RH, Pepper J, and Prasad SK. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1271-9.
84. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Gulati A, Alpendurada F, Jabbour A, Maceira A, Roussin I, Northridge DB, Kilner PJ, Cook SA, Boon NA, Pepper J, Mohiaddin RH, Newby DE, Pennell DJ, and Prasad SK. Left ventricular remodeling and hypertrophy in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012; 14: 50.
85. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, Denahan T, and Smith JJ. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *The American journal of physiology*. 1992; 263: H798-803.

86. Eckberg DL, Drabinsky M, and Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *The New England journal of medicine*. 1971; 285: 877-83.
87. Eckberg DL, Nerhed C, and Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol*. 1985; 365: 181-96.
88. Eckberg DL, Wallin BG, Fagius J, Lundberg L, and Torebjork HE. Prospective study of symptoms after human microneurography. *Acta physiologica Scandinavica*. 1989; 137: 567-9.
89. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, and Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *Jama*. 2011; 306: 277-86.
90. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, Rihal CS, and Prasad A. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J*. 2006; 152: 469 e9-13.
91. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, and Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 448-52.
92. Elghozi JL, and Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2007; 21: 337-47.
93. Elian D, Osherov A, Matetzky S, Hod H, Guetta V, Feinberg MS, and Di Segni E. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol*. 2006; 29: 9-12.
94. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gueret P, and Investigators FR. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011; 32: 191-7.
95. Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *Journal of applied physiology*. 2010; 108: 227-37.
96. Esler M, Jackman G, Bobik A, Kelleher D, Jennings G, Leonard P, Skews H, and Korner P. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life sciences*. 1979; 25: 1461-70.
97. Esler M, Jennings G, Korner P, Blombery P, Sacharias N, and Leonard P. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *The American journal of physiology*. 1984; 247: E21-8.
98. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, and Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988; 11: 3-20.
99. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, and Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiological reviews*. 1990; 70: 963-85.
100. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, and Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *The American journal of cardiology*. 1997; 80: 7L-14L.

101. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Bohm M, Sobotka PA, and Symplicity HTNI. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012; 126: 2976-82.
102. Esler MD, Wallin G, Dorward PK, Eisenhofer G, Westerman R, Meredith I, Lambert G, Cox HS, and Jennings G. Effects of desipramine on sympathetic nerve firing and norepinephrine spillover to plasma in humans. *The American journal of physiology*. 1991; 260: R817-23.
103. Ettinger SM, Silber DH, Collins BG, Gray KS, Sutliff G, Whisler SK, McClain JM, Smith MB, Yang QX, and Sinoway LI. Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. *Journal of applied physiology*. 1996; 80: 245-51.
104. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control--some basic concepts. *Acta physiologica Scandinavica*. 2003; 177: 337-43.
105. Fagius J, and Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 1993; 3: 201-5.
106. Fagius J, and Wallin BG. Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy. *Journal of the neurological sciences*. 1980; 47: 449-61.
107. Ferguson DW, Abboud FM, and Mark AL. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation*. 1984; 69: 451-60.
108. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, and Mark AL. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *The American journal of cardiology*. 1992; 69: 523-31.
109. Fiore G, Suppress P, Triggiani V, Resta F, and Sabba C. Neuroimmune activation in chronic heart failure. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2013; 13: 68-75.
110. Folkow B, Di Bona GF, Hjemdahl P, Toren PH, and Wallin BG. Measurements of plasma norepinephrine concentrations in human primary hypertension. A word of caution on their applicability for assessing neurogenic contributions. *Hypertension*. 1983; 5: 399-403.
111. Franchitto N, Despas F, Labrunee M, Roncalli J, Boveda S, Galinier M, Senard JM, and Pathak A. Tonic chemoreflex activation contributes to increased sympathetic nerve activity in heart failure-related anemia. *Hypertension*. 2010; 55: 1012-7.
112. Francis GS. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1985; 55: 15A-21A.
113. Fu Q, Witkowski S, Okazaki K, and Levine BD. Effects of gender and hypovolemia on sympathetic neural responses to orthostatic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: R109-16.
114. Gaasch WH, and Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1733-40.
115. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, and House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney international*. 2002; 61: 1486-94.

116. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, and Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1523-9.
117. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, Piepoli M, and Passino C. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1975-80.
118. Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, and Woodward WR. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1989; 30: 1182-91.
119. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, and Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004; 351: 1296-305.
120. Goldfinger JZ, Nair A, and Sealove BA. Brain-heart interaction in takotsubo cardiomyopathy. *Heart failure clinics*. 2013; 9: 217-23, ix.
121. Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A, and Rigual R. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiological reviews*. 1994; 74: 829-98.
122. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, and Mary DA. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106: 605-11.
123. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, and Mary DA. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002; 106: 793-7.
124. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16: 1979-87.
125. Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, and Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci (Lond)*. 1997; 92: 285-9.
126. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, and Mancia G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation*. 1997; 96: 1173-9.
127. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, and Mancia G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension*. 1998; 31: 64-7.
128. Grassi G, and Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999; 17: 719-34.
129. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, and Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995; 25: 560-3.
130. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, and Pozzi M. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 3206-11.
131. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, and Mancia G. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998; 97: 2037-42.

132. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Arenare F, Spaziani D, and Mancia G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009; 53: 205-9.
133. Grech ED, and Ramsdale DR. Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J*. 1991; 121: 603-6.
134. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Walker JJ, and Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation*. 2001; 104: 2200-4.
135. Greenwood JP, Scott EM, Walker JJ, Stoker JB, and Mary DA. The magnitude of sympathetic hyperactivity in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *American journal of hypertension*. 2003; 16: 194-9.
136. Grieve DA, Clark AL, McCann GP, and Hillis WS. The ergoreflex in patients with chronic stable heart failure. *Int J Cardiol*. 1999; 68: 157-64.
137. Grimard BH, and Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2008; 78: 717-24.
138. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, and van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 818-27.
139. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, Costantino G, Casini A, Alsheraei A, Lovett EG, Mancia G, and Grassi G. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16: 977-83.
140. Gudbjornsdottir S, Lonroth P, Sverrisdottir YB, Wallin BG, and Elam M. Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men. *Hypertension*. 1996; 27: 276-80.
141. Hagbarth KE, and Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. *Acta physiologica Scandinavica*. 1968; 74: 96-108.
142. Halter JB, Pflug AE, and Tolas AG. Arterial-venous differences of plasma catecholamines in man. *Metabolism: clinical and experimental*. 1980; 29: 9-12.
143. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, and Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 353-7.
144. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, and Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation*. 1986; 73: 615-21.
145. Hayes SG, and Kaufman MP. Gadolinium attenuates exercise pressor reflex in cats. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001; 280: H2153-61.
146. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schonburg M, Elsasser A, Polyakova V, Bauer EP, Klovekorn WP, and Schaper J. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003; 107: 984-91.
147. Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, and Schmid PG. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *The Journal of clinical investigation*. 1974; 53: 1226-36.

148. Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR, Jansen DE, Pippin JJ, Kulkarni P, Ugolini V, Akers MS, Hansen C, Buja LM, and et al. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1988; 78: 1192-9.
149. Hering D, Zdrojewski Z, Krol E, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Rutkowski B, and Narkiewicz K. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J Hypertens*. 2007; 25: 157-61.
150. Hess OM, Villari B, and Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation*. 1993; 87: IV73-6.
151. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM, Luft FC, and Jordan J. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010; 55: 619-26.
152. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, Committee ASA, and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *Journal of cardiac failure*. 2007; 13: 422-30.
153. Hill JA, and Olson EN. Cardiac plasticity. *The New England journal of medicine*. 2008; 358: 1370-80.
154. Hjemdahl P. Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1984; 527: 43-54.
155. Hjemdahl P. Plasma catecholamines--analytical challenges and physiological limitations. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. 1993; 7: 307-53.
156. Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard GA, Jr., Boden G, and Owen OE. Assessment of norepinephrine secretion and production. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983; 101: 772-82.
157. Hoffman RP, Sinkey CA, and Anderson EA. Microneurographically determined muscle sympathetic nerve activity levels are reproducible in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 1998; 12: 307-10.
158. Hogarth AJ, Mackintosh AF, and Mary DA. The sympathetic drive after acute myocardial infarction in hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2006; 19: 1070-6.
159. Holmes C, Eisenhofer G, and Goldstein DS. Improved assay for plasma dihydroxyphenylacetic acid and other catechols using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of chromatography B, Biomedical applications*. 1994; 653: 131-8.
160. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, and Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2012; 6: 270-6.
161. Houssiere A, Najem B, Ciarka A, Velez-Roa S, Naeije R, and van de Borne P. Chemoreflex and metaboreflex control during static hypoxic exercise. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005; 288: H1724-9.

162. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, and Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003; 108: 3097-101.
163. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, P MA, and Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart*. 2005; 91: 102-4.
164. Iturriaga R, and Alcajaga J. Neurotransmission in the carotid body: transmitters and modulators between glomus cells and petrosal ganglion nerve terminals. *Brain research Brain research reviews*. 2004; 47: 46-53.
165. Iung B. Management of asymptomatic aortic stenosis. *Heart*. 2011; 97: 253-9.
166. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, and Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1231-43.
167. Iung B, and Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014; 30: 962-70.
168. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, Miura K, and Iwao H. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009; 32: 339-46.
169. Johansson M, Elam M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Herlitz H, Lambert G, and Friberg P. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation*. 1999; 99: 2537-42.
170. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, and Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2451-96.
171. Jones M, Schenkel B, and Just J. Epoetin alfa's effect on left ventricular hypertrophy and subsequent mortality. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 253-65.
172. Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA, Jordan J, Shannon JR, Quaife RA, and Seals DR. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation*. 2001; 104: 2424-9.
173. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, and Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2002; 162: 1689-94.
174. Julien C, Chapuis B, Cheng Y, and Barres C. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 285: R834-41.
175. Kaufman M. P. FH. Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: *Handbook of Physiology*, edited by Rowell L. B. SJT. New York: Oxford University Press, 1996, p. 381-447.
176. Kawano H, Okada R, and Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart and vessels*. 2003; 18: 32-9.
177. Kaye DM, Lambert GW, Lefkovits J, Morris M, Jennings G, and Esler MD. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central

- nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 570-8.
178. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, and Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1257-63.
 179. Kemp PJ. Hemeoxygenase-2 as an O₂ sensor in K⁺ channel-dependent chemotransduction. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005; 338: 648-52.
 180. Kenney MJ, and Morgan DA. Sustained increases in aortic depressor nerve activity after acute elevation in arterial pressure. *J Hypertens*. 1994; 12: 1171-6.
 181. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, and Stewart KP. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *Jama*. 2002; 288: 2144-50.
 182. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, and Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001; 12: 2427-33.
 183. Kobayashi M, Massiello A, Karimov JH, Van Wagoner DR, and Fukamachi K. Cardiac autonomic nerve stimulation in the treatment of heart failure. *The Annals of thoracic surgery*. 2013; 96: 339-45.
 184. Kopin IJ. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacological reviews*. 1985; 37: 333-64.
 185. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, Podolec P, and Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol*. 1999; 71: 57-61.
 186. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, and Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 1275-81.
 187. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Toyota E, Neishi Y, Watanabe N, Hayashida A, Okahashi N, Yoshimura Y, Saito K, Nezu S, Yamada R, and Yoshida K. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008; 72: 106-8.
 188. Kupari M, Turto H, and Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J*. 2005; 26: 1790-6.
 189. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T, and Sato H. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004; 68: 77-81.
 190. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M, and Sato H. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 743-8.

191. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, and Nakamura S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002; 143: 448-55.
192. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, and Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351: 478-84.
193. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, and Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 18-28.
194. Lambert E, Straznicky N, Schlaich M, Esler M, Dawood T, Hotchkiss E, and Lambert G. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2007; 50: 862-8.
195. Lambert EA, and Schlaich MP. Reduced sympathoneural responses to the cold pressor test in individuals with essential hypertension and in those genetically predisposed to hypertension. No support for the "pressor reactor" hypothesis of hypertension development. *American journal of hypertension*. 2004; 17: 863-8.
196. Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi JL, Esler MD, and Lambert GW. Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder. *J Hypertens*. 2002; 20: 2445-51.
197. Lavi S, Nevo O, Thaler I, Rosenfeld R, Dayan L, Hirshoren N, Gepstein L, and Jacob G. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292: R788-93.
198. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, and Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation*. 1986; 73: 913-9.
199. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, and Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010; 363: 1597-607.
200. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, and Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension*. 2010; 55: 270-6.
201. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, and Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1982; 49: 1659-66.
202. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, and Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990; 322: 1561-6.
203. Lewis A, Peers C, Ashford ML, and Kemp PJ. Hypoxia inhibits human recombinant large conductance, Ca(2+)-activated K(+) (maxi-K) channels by a mechanism which is membrane delimited and Ca(2+) sensitive. *J Physiol*. 2002; 540: 771-80.

204. Li YL, Gao L, Zucker IH, and Schultz HD. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovascular research*. 2007; 75: 546-54.
205. Li YL, Xia XH, Zheng H, Gao L, Li YF, Liu D, Patel KP, Wang W, and Schultz HD. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovascular research*. 2006; 71: 129-38.
206. Liang C, Rounds NK, Dong E, Stevens SY, Shite J, and Qin F. Alterations by norepinephrine of cardiac sympathetic nerve terminal function and myocardial beta-adrenergic receptor sensitivity in the ferret: normalization by antioxidant vitamins. *Circulation*. 2000; 102: 96-103.
207. Litvinov IV, Kotowycz MA, and Wassmann S. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the "broken heart syndrome". *Clin Res Cardiol*. 2009; 98: 457-62.
208. Lund BP, Gohlke-Barwolf C, Cramariuc D, Rossebo AB, Rieck AE, and Gerds E. Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis [SEAS] substudy). *The American journal of cardiology*. 2010; 105: 1456-60.
209. Luria D, Klutstein MW, Rosenmann D, Shaheen J, Sergey S, and Tzivoni D. Prevalence and significance of left ventricular outflow gradient during dobutamine echocardiography. *Eur Heart J*. 1999; 20: 386-92.
210. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, and Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5: 22-9.
211. Macefield VG, Elam M, and Wallin BG. Firing properties of single postganglionic sympathetic neurones recorded in awake human subjects. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2002; 95: 146-59.
212. Macefield VG, Rundqvist B, Sverrisdottir YB, Wallin BG, and Elam M. Firing properties of single muscle vasoconstrictor neurons in the sympathoexcitation associated with congestive heart failure. *Circulation*. 1999; 100: 1708-13.
213. Macefield VG, Wallin BG, and Vallbo AB. The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. *J Physiol*. 1994; 481 (Pt 3): 799-809.
214. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, and Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482-92.
215. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiological reviews*. 2010; 90: 513-57.
216. Mancina G, Daffonchio A, Di Rienzo M, Ferrari AU, and Grassi G. Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. *Eur Heart J*. 1998; 19 Suppl F: F7-13.
217. Mancina G, Grassi G, Parati G, and Zanchetti A. The sympathetic nervous system in human hypertension. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1997; 640: 117-21.
218. Mancina G, Seravalle G, Giannattasio C, Bossi M, Preti L, Cattaneo BM, and Grassi G. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1992; 69: 17G-22G; discussion G-3G.

219. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, and Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 1982; 307: 1362-6.
220. Marcus NJ, Del Rio R, Schultz EP, Xia XH, and Schultz HD. Carotid body denervation improves autonomic and cardiac function and attenuates disordered breathing in congestive heart failure. *J Physiol*. 2014; 592: 391-408.
221. Marcus NJ, Del Rio R, and Schultz HD. Central role of carotid body chemoreceptors in disordered breathing and cardiorenal dysfunction in chronic heart failure. *Frontiers in physiology*. 2014; 5: 438.
222. Marmor A, Green T, Krakuer J, Szucs T, and Schneeweiss A. A single dose of cilazapril improves diastolic function in hypertensive patients. *The American journal of medicine*. 1989; 87: 61S-3S.
223. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, and Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.
224. Martin-Fernandez B, de las Heras N, Miana M, Ballesteros S, Valero-Munoz M, Vassallo D, Davel AP, Rossoni LV, Cachofeiro V, and Lahera V. Spironolactone prevents alterations associated with cardiac hypertrophy produced by isoproterenol in rats: involvement of serum- and glucocorticoid-regulated kinase type 1. *Experimental physiology*. 2012; 97: 710-8.
225. Mathias CJB, R. *Autonomic failure* New York: Oxford - University press, 1999.
226. Matsukawa T, Sugiyama Y, and Mano T. Age-related changes in baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in healthy humans. *Journal of the autonomic nervous system*. 1996; 60: 209-12.
227. Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, and Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *The American journal of physiology*. 1998; 275: R1600-4.
228. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, Fink ME, Beckford A, and Klebanoff LM. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999; 30: 780-6.
229. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, and Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*. 2004; 109: 1004-9.
230. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, and Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787-847.

231. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, and Esler MD. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *The New England journal of medicine*. 1991; 325: 618-24.
232. Merlet P, Dubois-Rande JL, Adnot S, Bourguignon MH, Benvenuti C, Loisanche D, Valette H, Castaigne A, and Syrota A. Myocardial beta-adrenergic desensitization and neuronal norepinephrine uptake function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1992; 19: 10-6.
233. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon MH, Benvenuti C, Duval AM, Agostini D, and et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992; 33: 471-7.
234. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1750-7.
235. Minson CT, Halliwill JR, Young TM, and Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation*. 2000; 101: 862-8.
236. Miura M, and Reis DJ. The role of the solitary and paramegan reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. *J Physiol*. 1972; 223: 525-48.
237. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, Matsukawa T, Shionoiri H, Tochikubo O, and Ishii M. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*. 1991; 17: 1057-62.
238. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, and Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994; 90: 1826-31.
239. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, and Okino H. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovascular research*. 1993; 27: 192-8.
240. Morlin C, Wallin BG, and Eriksson BM. Muscle sympathetic activity and plasma noradrenaline in normotensive and hypertensive man. *Acta physiologica Scandinavica*. 1983; 119: 117-21.
241. Mosterd A, and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137-46.
242. Muntzel MS, Anderson EA, Johnson AK, and Mark AL. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clinical and experimental hypertension*. 1995; 17: 39-50.
243. Murakami H, Liu JL, and Zucker IH. Blockade of AT1 receptors enhances baroreflex control of heart rate in conscious rabbits with heart failure. *The American journal of physiology*. 1996; 271: R303-9.
244. Murray DR, Prabhu SD, and Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation*. 2000; 101: 2338-41.
245. Nakajo M, Shimabukuro K, Yoshimura H, Yonekura R, Nakabeppu Y, Tanoue P, and Shinohara S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1986; 27: 84-9.

246. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, Matsui T, Matsuo S, Travin MI, and Jacobson AF. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013; 6: 772-84.
247. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, and Somers VK. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension*. 2005; 45: 522-5.
248. Narkiewicz K, and Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*. 1997; 15: 1613-9.
249. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, Behrens CB, Weber M, Hamm CW, and Elsasser A. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 758-64.
250. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, Dill T, Rolf A, Brandt R, Hamm CW, and Elsasser A. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2456-64.
251. Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Kostin S, Voss S, Hilpert P, Behrens CB, Rolf A, Rixe J, Weber M, Hamm CW, and Elsasser A. Abnormalities in intracellular Ca²⁺ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2155-64.
252. Netter F. *Atlante di Anatomia Fisiopatologia e Clinica*. Milan CIBA, 1983.
253. Ng AV, Callister R, Johnson DG, and Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension*. 1993; 21: 498-503.
254. Nguyen SB, Cevik C, Otahbachi M, Kumar A, Jenkins LA, and Nugent K. Do comorbid psychiatric disorders contribute to the pathogenesis of tako-tsubo syndrome? A review of pathogenesis. *Congest Heart Fail*. 2009; 15: 31-4.
255. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: e57-185.
256. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2438-88.
257. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, and Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005-11.
258. Noll G, Wenzel RR, Schneider M, Oesch V, Binggeli C, Shaw S, Weidmann P, and Luscher TF. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin

- by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Circulation*. 1996; 93: 866-9.
259. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, and Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *The Annals of thoracic surgery*. 1986; 41: 520-4.
 260. Nozawa T, Igawa A, Fujii N, Kato B, Yoshida N, Asanoi H, and Inoue H. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart and vessels*. 2002; 16: 51-6.
 261. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, Hirata A, Asai M, Kusuoka H, Hori M, and Hoki N. Prognostic significance of cardiac (123)I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*. 2001; 86: 656-60.
 262. Ortak J, Khattab K, Barantke M, Wiegand UK, Bansch D, Ince H, Nienaber CA, and Bonnemeier H. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2009; 32 Suppl 1: S21-5.
 263. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, and O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994; 90: 844-53.
 264. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, and Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996; 334: 1349-55.
 265. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, and et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation research*. 1986; 59: 178-93.
 266. Page A, Dumesnil JG, Clavel MA, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Mathieu P, Despres JP, Pibarot P, and Investigators A. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1867-74.
 267. Parati G, and Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1058-66.
 268. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, and Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*. 1995; 25: 1276-86.
 269. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, Salvadori C, Memisha G, Simonetti I, Antonucci D, and Gensini GF. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *The American journal of cardiology*. 2007; 99: 182-5.
 270. Peers C, Wyatt CN, and Evans AM. Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010; 174: 292-8.
 271. Penas-Lado M, Barriales-Villa R, and Goicolea J. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1143-4; author reply 4.

272. Peng YJ, Nanduri J, Raghuraman G, Souvannakitti D, Gadalla MM, Kumar GK, Snyder SH, and Prabhakar NR. H2S mediates O2 sensing in the carotid body. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107: 10719-24.
273. Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, Lambert G, and Rundqvist B. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 906-13.
274. Petersson MJ, Rundqvist B, Johansson M, Eisenhofer G, Lambert G, Herlitz H, Jensen G, and Friberg P. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J Hypertens*. 2002; 20: 1181-7.
275. Piccirillo G, Germano G, Vitarelli A, Ragazzo M, di Carlo S, De Laurentis T, Torrini A, Matera S, Magnanti M, Marchitto N, Bonanni L, and Magri D. Autonomic cardiovascular control and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2006; 110: 160-6.
276. Pilgrim TM, and Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2008; 124: 283-92.
277. Pilliere R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, and Dubourg O. Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *The American journal of cardiology*. 2006; 98: 662-5.
278. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, and Coats AJ. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001; 104: 544-9.
279. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, and Coats AJ. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997; 96: 2586-94.
280. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L, Atlas Study Group. Assessment of treatment with I, and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003; 89: 42-8.
281. Porto I, Della Bona R, Leo A, Proietti R, Pieroni M, Caltagirone C, Spalletta G, Bolognese L, and Cravello L. Stress cardiomyopathy (tako-tsubo) triggered by nervous system diseases: a systematic review of the reported cases. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 2441-8.
282. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, and Camici PG. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 2002; 105: 470-6.
283. Rakusan K, Cicutti N, and Kolar F. Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001; 280: H1407-14.
284. Ramchandra R, Hood SG, Watson AM, and May CN. Responses of cardiac sympathetic nerve activity to changes in circulating volume differ in normal and heart failure sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295: R719-26.
285. Rassi AN, Pibarot P, and Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2014; 30: 1004-11.

286. Ray CA, and Monahan KD. Sympathetic vascular transduction is augmented in young normotensive blacks. *Journal of applied physiology*. 2002; 92: 651-6.
287. Rea RF, and Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation*. 1990; 82: 856-62.
288. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, and Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet*. 1984; 2: 1113-6.
289. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelliere R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, and Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1080-90.
290. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, and Acute Dialysis Quality Initiative consensus g. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31: 703-11.
291. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, and Widimsky J, Jr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015; 65: 407-13.
292. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y, American Heart Association Statistics C, and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25-146.
293. Rosendorff C. The chicken and the egg: sympathetic nervous system activity and left ventricular diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2009; 53: 108-9.
294. Rotto DM, and Kaufman MP. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *Journal of applied physiology*. 1988; 64: 2306-13.
295. Rozec B, Erfanian M, Laurent K, Trochu JN, and Gauthier C. Nebivolol, a vasodilating selective beta(1)-blocker, is a beta(3)-adrenoceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1532-8.
296. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, and Friberg P. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation*. 1997; 95: 169-75.
297. Sabbah HN. Baroreflex activation for the treatment of heart failure. *Current cardiology reports*. 2012; 14: 326-33.
298. Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, Irwin ED, Rastogi S, Rossing MA, and Kieval RS. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left

- ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circulation Heart failure*. 2011; 4: 65-70.
299. Samuels MA. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *The American journal of cardiology*. 1987; 60: 15J-9J.
 300. Sanders JS, Mark AL. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during elevation of blood pressure in normal man: dominance of aortic baroreflexes. *Circulation* 1988; 77: 279-88.
 301. Sanders JS, Mark AL, and Ferguson DW. Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. Evidence from direct sympathetic nerve recordings in humans. *Circulation*. 1989; 79: 83-92.
 302. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, and Foley RN. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *Journal of cardiac failure*. 2005; 11: 99-105.
 303. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease HBPRCC, Epidemiology, and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
 304. Sasayama S, Ross J, Jr., Franklin D, Bloor CM, Bishop S, and Dilley RB. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circulation research*. 1976; 38: 172-8.
 305. Sato H, Uchida T, et al. . *Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm*. Tokyo, Japan: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990, p. 56-64.
 306. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, and Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994; 89: 2634-40.
 307. Schiffrin EL, Lipman ML, and Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116: 85-97.
 308. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, and Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension*. 2004; 43: 169-75.
 309. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, and Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England journal of medicine*. 2009; 361: 932-4.
 310. Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, Werdan K, and Piepoli MF. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 369-78.
 311. Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, Schoeller R, Gerecke B, Hoffmann E, Wegner C, and Sechtem U. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013; 166: 584-8.
 312. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, and Schmieder RE. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. *The New England journal of medicine*. 1996; 335: 1480-5.

313. Schobel HP, Heusser K, Schmieder RE, Veelken R, Fischer T, and Luft FC. Evidence against elevated sympathetic vasoconstrictor activity in borderline hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998; 9: 1581-7.
314. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, Weber K, and Schluter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12: 1252-8.
315. Schultz HD, and Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2007; 157: 171-85.
316. Schultz HD, Marcus NJ, and Del Rio R. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. *Experimental physiology*. 2015; 100: 124-9.
317. Schultz HD, Marcus NJ, and Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Current hypertension reports*. 2013; 15: 356-62.
318. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, and Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *The American journal of cardiology*. 1969; 23: 647-58.
319. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, and Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 61-7.
320. Seals DR, and Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol*. 2000; 528: 407-17.
321. Seals DR, Johnson DG, and Fregosi RF. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *The American journal of physiology*. 1991; 260: R873-8.
322. Seals DR, Suwarno NO, and Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circulation research*. 1990; 67: 130-41.
323. Serratrice J, Verschueren A, and Serratrice G. Système nerveux autonome. In: *EMC - Neurologie* Elsevier Masson SAS, 2013, p. 1-18.
324. Shah RV, Desai AS, and Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiac failure*. 2010; 16: 260-7.
325. Shannon R, and Chaudhry M. Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. *Am Heart J*. 2006; 152: 842-50.
326. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, and Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation*. 2005; 111: 472-9.
327. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, Haas TS, Hodges JS, and Maron BJ. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 333-41.
328. Shedd OL, Sears SF, Jr., Harvill JL, Arshad A, Conti JB, Steinberg JS, and Curtis AB. The World Trade Center attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New York City. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1265-7.
329. Shepherd JT, and Mancia G. Reflex control of the human cardiovascular system. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 1986; 105: 1-99.

330. Shoemaker JK, Hogeman CS, Khan M, Kimmerly DS, and Sinoway LI. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2001; 281: H2028-35.
331. Showkathali R, Patel H, Ramoutar A, Kabir AM, Sayer JW, Clesham GJ, Aggarwal RK, and Kelly PA. Typical takotsubo cardiomyopathy in suspected ST elevation myocardial infarction patients admitted for primary percutaneous coronary intervention. *European journal of internal medicine*. 2014; 25: 132-6.
332. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, and Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Seminars in nephrology*. 2006; 26: 296-306.
333. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, and Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure--the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *International urology and nephrology*. 2006; 38: 295-310.
334. Sinoway LI, Smith MB, Enders B, Leuenberger U, Dzwonczyk T, Gray K, Whisler S, and Moore RL. Role of diprotonated phosphate in evoking muscle reflex responses in cats and humans. *The American journal of physiology*. 1994; 267: H770-8.
335. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, and Jacques S, Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1987; 28: 1620-4.
336. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, and Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011; 364: 2187-98.
337. Sobotka PA, Krum H, Bohm M, Francis DP, and Schlaich MP. The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Current cardiology reports*. 2012; 14: 285-92.
338. Somers VK, Mark AL, and Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *The Journal of clinical investigation*. 1991; 87: 1953-7.
339. Somers VK, Mark AL, and Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988; 11: 608-12.
340. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, and Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *Journal of applied physiology*. 1989; 67: 2101-6.
341. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, and Anderson EA. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *The Journal of clinical investigation*. 1993; 92: 1730-5.
342. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, and McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 315-22.
343. Sugiura M, Yamamoto K, Takeda Y, Takeda Y, Dohmori T, Ogata M, Kondo H, Suzuki S, and Fukutomi T. The relationship between variables of 123-I-

- metaiodobenzylguanidine cardiac imaging and clinical status of the patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006; 113: 223-8.
344. Sun SY, Wang W, Zucker IH, and Schultz HD. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *Journal of applied physiology.* 1999; 86: 1273-82.
345. Sun SY, Wang W, Zucker IH, and Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *Journal of applied physiology.* 1999; 86: 1264-72.
346. Sundlof G, and Wallin BG. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol.* 1977; 272: 383-97.
347. Symplicity HTNI. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57: 911-7.
348. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, and Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1903-9.
349. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, and Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011; 123: 299-308.
350. Tang XD, Xu R, Reynolds MF, Garcia ML, Heinemann SH, and Hoshi T. Haem can bind to and inhibit mammalian calcium-dependent Slo1 BK channels. *Nature.* 2003; 425: 531-5.
351. Tataranni PA, Cizza G, Snitker S, Gucciardo F, Lotsikas A, Chrousos GP, and Ravussin E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system activities in Pima Indians and Caucasians. *Metabolism: clinical and experimental.* 1999; 48: 395-9.
352. Telezhkin V, Brazier SP, Cayzac SH, Wilkinson WJ, Riccardi D, and Kemp PJ. Mechanism of inhibition by hydrogen sulfide of native and recombinant BKCa channels. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2010; 172: 169-78.
353. Thames MD, Kinugawa T, Smith ML, and Dibner-Dunlap ME. Abnormalities of baroreflex control in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 56A-60A.
354. Thomas JA, and Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *The American journal of cardiology.* 1978; 41: 233-43.
355. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R, Schwarz RR, and Wendler O. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011; 124: 425-33.
356. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, and Wendler O. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2010; 122: 62-9.
357. Thomas R, Kanso A, and Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Primary care.* 2008; 35: 329-44, vii.

358. Tobes MC, Jaques S, Jr., Wieland DM, and Sisson JC. Effect of uptake-one inhibitors on the uptake of norepinephrine and metaiodobenzylguanidine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1985; 26: 897-907.
359. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, and Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1747-62.
360. Trzebski A, Lipski J, Majcherczyk S, Szulczyk P, and Chruscielewski L. Central organization and interaction of the carotid baroreceptor and chemoreceptor sympathetic reflex. *Brain Res*. 1975; 87: 227-37.
361. Ueyama T. Emotional stress-induced Tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1018: 437-44.
362. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, and European Association for Cardio-Thoracic S. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012; 42: S1-44.
363. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, and Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiological reviews*. 1979; 59: 919-57.
364. Vallbo AB, Hagbarth KE, and Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *Journal of applied physiology*. 2004; 96: 1262-9.
365. van de Borne P, Montano N, Zimmerman B, Pagani M, and Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations. *Circulation*. 1997; 96: 4326-32.
366. van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, Anderson E, and Somers VK. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 1998; 81: 432-6.
367. van de Borne P, Oren R, Anderson EA, Mark AL, and Somers VK. Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Circulation*. 1996; 94: 1325-8.
368. van de Borne P, Oren R, and Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation*. 1998; 98: 126-31.
369. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD, and Investigators S. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2150-8.

370. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, and Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute cardiac care*. 2014; 16: 15-22.
371. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, and van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1147-59.
372. Verloop WL, Beeftink MM, Santema BT, Bots ML, Blankestijn PJ, Cramer MJ, Doevendans PA, and Voskuil M. A systematic review concerning the relation between the sympathetic nervous system and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *PloS one*. 2015; 10: e0117332.
373. Villarreal D, Freeman RH, Johnson RA, and Simmons JC. Effects of renal denervation on postprandial sodium excretion in experimental heart failure. *The American journal of physiology*. 1994; 266: R1599-604.
374. Vizzardi E, D'Aloia A, Zanini G, Fiorina C, Chiari E, Nodari S, and Dei Cas L. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 67-74.
375. Volz HC, Erbel C, Berentelg J, Katus HA, and Frey N. Reversible left ventricular dysfunction resembling Takotsubo syndrome after self-injection of adrenaline. *Can J Cardiol*. 2009; 25: e261-2.
376. von Kanel R, and Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *European journal of haematology*. 2000; 65: 357-69.
377. Waldenborg M, Soholat M, Kahari A, Emilsson K, and Frobert O. Multidisciplinary assessment of tako tsubo cardiomyopathy: a prospective case study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 14.
378. Wallin BG. Interindividual differences in muscle sympathetic nerve activity: a key to new insight into cardiovascular regulation? *Acta physiologica*. 2007; 190: 265-75.
379. Wallin BG, Blumberg H, and Hynninen P. Intraneural stimulation as a method to study sympathetic function in the human skin. *Neuroscience letters*. 1983; 36: 189-94.
380. Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, and Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol*. 1992; 453: 45-58.
381. Wallin BG, Kunimoto MM, and Sellgren J. Possible genetic influence on the strength of human muscle nerve sympathetic activity at rest. *Hypertension*. 1993; 22: 282-4.
382. Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, and Lindblad LE. Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. *Acta physiologica Scandinavica*. 1981; 111: 69-73.
383. Wallin BG, Thompson JM, Jennings GL, and Esler MD. Renal noradrenaline spillover correlates with muscle sympathetic activity in humans. *J Physiol*. 1996; 491 (Pt 3): 881-7.
384. Wang T, Lang GD, Moreno-Vinasco L, Huang Y, Goonewardena SN, Peng YJ, Svensson EC, Natarajan V, Lang RM, Linares JD, Breyse PN, Geyh AS, Samet JM, Lussier YA, Dudley S, Prabhakar NR, and Garcia JG. Particulate matter induces cardiac arrhythmias via dysregulation of carotid body sensitivity and cardiac sodium channels. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2012; 46: 524-31.

385. Wang W, Chen JS, and Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor reflex in dogs with experimental heart failure. *Circulation research*. 1991; 68: 1294-301.
386. Watson AM, Hood SG, and May CN. Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006; 33: 1269-74.
387. Watson AM, Mogulkoc R, McAllen RM, and May CN. Stimulation of cardiac sympathetic nerve activity by central angiotensinergic mechanisms in conscious sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286: R1051-6.
388. Wennergren G, Little R, and Oberg B. Studies on the central integration of excitatory chemoreceptor influences and inhibitory baroreceptor and cardiac receptor influences. *Acta physiologica Scandinavica*. 1976; 96: 1-18.
389. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, and Beierwaltes WH. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1981; 22: 22-31.
390. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, Pohl T, Sper S, Volker C, Guthlin D, Plasse A, Knez A, Kuchenhoff H, and Steinbeck G. Cardiovascular events during World Cup soccer. *The New England journal of medicine*. 2008; 358: 475-83.
391. Williams SE, Wootton P, Mason HS, Bould J, Iles DE, Riccardi D, Peers C, and Kemp PJ. Hemoxygenase-2 is an oxygen sensor for a calcium-sensitive potassium channel. *Science*. 2004; 306: 2093-7.
392. Witte KK, and Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Progress in cardiovascular diseases*. 2007; 49: 366-84.
393. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cellular and molecular neurobiology*. 2012; 32: 847-57.
394. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, and Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 539-48.
395. Wyatt CN, Mustard KJ, Pearson SA, Dallas ML, Atkinson L, Kumar P, Peers C, Hardie DG, and Evans AM. AMP-activated protein kinase mediates carotid body excitation by hypoxia. *The Journal of biological chemistry*. 2007; 282: 8092-8.
396. Xia XHSS, Cornish KG, Y.C. Z, Wang W, and Schultz HD. Effect of carotid body denervation on Cheyne-Stokes respiration and baroreflex function in heart failure [Abstract]. *Circulation*. 2000; 102: 700-1.
397. Xing DT, May CN, Booth LC, and Ramchandra R. Tonic arterial chemoreceptor activity contributes to cardiac sympathetic activation in mild ovine heart failure. *Experimental physiology*. 2014; 99: 1031-41.
398. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, and Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989; 13: 870-7.
399. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F, and American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College

- of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: e147-239.
400. Yarbrough WM, Mukherjee R, Ikonomidis JS, Zile MR, and Spinale FG. Myocardial remodeling with aortic stenosis and after aortic valve replacement: mechanisms and future prognostic implications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012; 143: 656-64.
401. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, Yajima K, Ohte N, Yokoi K, and Kimura G. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2598-604.
402. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, and Minematsu K. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008; 64: 547-54.
403. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Sun JL, Yancy CW, Fonarow GC, Investigators O-H, and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *The American journal of cardiology*. 2008; 101: 223-30.
404. Younis-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2014; 15: 35-42.
405. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senges J, and German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry I. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. 2011; 32: 198-204.
406. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, and Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2015.
407. Zile MR, and Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002; 105: 1503-8.
408. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2008; 75 Suppl 2: S94-6.
409. Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, and Heistad DD. The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *The Journal of clinical investigation*. 1972; 51: 2967-72.
410. Zucker IH. Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension*. 2006; 48: 1005-11.
411. Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, Hiser BA, Anderson NR, Kieval R, Irwin ED, Serdar DJ, Peuler JD, and Rossing MA. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension*. 2007; 50: 904-10.

412. Zucker IH, Schultz HD, Li YF, Wang Y, Wang W, and Patel KP. The origin of sympathetic outflow in heart failure: the roles of angiotensin II and nitric oxide. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2004; 84: 217-32.
413. Zucker IH, and Wang W. Modulation of baroreflex and baroreceptor function in experimental heart failure. *Basic research in cardiology*. 1991; 86 Suppl 3: 133-48.
414. Zucker IH, Wang W, Brandle M, Schultz HD, and Patel KP. Neural regulation of sympathetic nerve activity in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*. 1995; 37: 397-414.

ABSTRACT: Sympathetic nervous system (SNS) abnormalities contribute to the development of some cardiovascular diseases such as heart failure (HF) and stress cardiomyopathies. These abnormalities involve persistent, adverse activation of SNS in HF and episodic sympathetic activation in stress cardiomyopathies. Less is still known about the role of SNS in valvular heart diseases.

Our PhD work had as a purpose to analyse, by microneurography, the activity of SNS and its modulation by physiological reflex arcs, during HF, with and without comorbidities (including anemia and kidney failure), in stress cardiomyopathies and during aortic stenosis.

SNS hyperactivity participates in the initiation and progression of HF being also a prognostic marker and a therapeutic target. The fundamental mechanisms underlying the activation of SNS in HF remain uncertain. One hypothesis would include a decrease in inhibitory reflexes activity, such as peripheral arterial baroreflex and an increase in excitatory reflexes activity, such as peripheral arterial chemoreflex. With our first work we report that the increased activity of peripheral chemoreflex directly decreases the arterial baroreflex function in HF patients and that this interaction contributes to sympathetic hyperactivity.

Our team had already shown that during HF, renal dysfunction and anemia contribute to the increased activity of SNS. Although renal dysfunction and anemia have been widely studied separately in HF, epidemiological data also suggest that renal impairment can coexist with anemia in HF patients in the so called «cardio-renal anemia syndrome». We demonstrated that this syndrome during HF is associated with elevated sympathetic activity mediated by both tonic peripheral chemoreflex activation and arterial baroreflex impairment.

The Tako Tsubo (TTC) is a stress cardiomyopathy characterized by acute reversible left ventricular failure. The exact pathophysiology remains unknown but sympathetic hyperactivation seems to play a fundamental role. We reported by microneurography the presence of SNS hyperactivation in the subacute phase of the disease associated with impairment in arterial baroreflex.

In developed countries, aortic stenosis (AS) is the most prevalent of all valvular heart diseases. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an emerging therapeutic option in symptomatic patients with severe AS at high surgical risk. AS is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. We wanted to assess whether in AS sympathetic hyperactivity existed that could help to explain the poor prognosis of these patients and be the target of TAVI. We have shown that AS patients have an increased SNS activity that is associated with reduced peripheral baroreflex gain. The TAVI normalizes these parameters.

On the whole this PhD work identified new mechanisms that contribute to SNS hyperactivity in heart failure, aortic stenosis and Tako Tsubo cardiomyopathy. Since SNS hyperactivity plays a critical role in heart failure, knowledge of the pathophysiological mechanisms that underlie it could allow identification and/or validation of new strategies for its treatment.

KEY WORDS: Heart failure, sympathetic nervous system, baroreflex, Tako Tsubo cardiomyopathy, chemoreflex, aortic stenosis.

AUTEUR : Angelica VACCARO

TITRE : DETERMINANTS CLINIQUES DE L'HYPERACTIVITE SYMPATHIQUE AU COURS DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Atul PATHAK

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, 29 septembre 2015

RESUME EN FRANÇAIS: Les anomalies du système nerveux sympathique (SNS) contribuent au développement de certaines pathologies cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque (IC) et les cardiomyopathies de stress. Ces anomalies impliquent une activation persistante, défavorable du SNS dans l'IC et une activation sympathique épisodique dans les cardiomyopathies de stress. Le rôle du SNS au cours des cardiopathies valvulaires reste quand à lui encore mal connu. Notre travail de thèse avait pour objectif d'analyser par microneurographie l'activité du SNS et sa modulation par les arcs réflexes physiologiques, au cours de l'IC avec ou sans comorbidités (notamment l'anémie, l'insuffisance rénale) ainsi qu'au cours des cardiomyopathies de stress et de la sténose aortique. L'hyperactivité du SNS participe à l'initiation et à la progression de l'IC et constitue un marqueur pronostique mais aussi une cible thérapeutique. Les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'activation du SNS au cours de l'IC restent encore incertains. Une hypothèse engloberait une diminution des réflexes inhibiteurs, comme le baroréflexe artériel périphérique et une augmentation des réflexes excitateurs, comme le chémoréflexe artériel périphérique. Avec notre premier travail nous rapportons que l'augmentation de l'activité du chémoréflexe périphérique diminue directement la fonction du baroréflexe artériel chez les patients IC et que cette interaction contribue à l'hyperactivité sympathique. Notre équipe avait déjà démontré qu'au cours de l'IC, l'insuffisance rénale (IR) et l'anémie contribuent à l'augmentation de l'activité du SNS. Bien que la dysfonction rénale et l'anémie aient été largement étudiées séparément dans l'IC, des données épidémiologiques suggèrent également que l'IR peut coexister avec l'anémie chez les patients atteints d'IC dans ce qu'on désigne par le «syndrome d'anémie cardio-rénale». Nous avons démontré que ce syndrome au cours de l'IC est associé à une hyperactivité sympathique médiée à la fois par une activation tonique du chémoréflexe périphérique et une atténuation du baroréflexe artériel. Le syndrome du Tako Tsubo est une cardiomyopathie de stress caractérisée par une insuffisance ventriculaire gauche aiguë réversible. La physiopathologie exacte reste inconnue, mais l'hyperactivation sympathique semble jouer un rôle fondamental. Nous avons démontré par microneurographie la présence d'une hyperactivation du SNS dans la phase subaiguë de la maladie associée à une altération du baroréflexe périphérique. La sténose aortique (SA) est, dans les pays développés, la plus fréquente de toutes les maladies cardiaques valvulaires. Le remplacement valvulaire aortique transcathéter (TAVI) est une option thérapeutique émergente chez les patients avec une SA sévère symptomatique à haut risque chirurgical. La SA est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue. Nous avons souhaité apprécier si au cours de la SA il existait une hyperactivité du SNS qui pouvait contribuer à expliquer le pronostic réservé des patients et être la cible du TAVI. Nous avons montré que les patients atteints de SA ont une activité du SNS augmentée et qui est associée à une diminution du gain du baroréflexe périphérique. Le TAVI normalise ces paramètres. Au total, ce travail de thèse a permis d'identifier de nouveaux mécanismes contribuant à l'hyperactivité du tonus sympathique au cours de l'insuffisance cardiaque, de la sténose aortique et de la cardiomyopathie du Tako Tsubo. L'hyperactivité du SNS jouant un rôle critique dans l'insuffisance cardiaque, la connaissance des mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent pourrait permettre l'identification et/ou la validation de nouvelles stratégies pour son traitement.

MOTS-CLES : Insuffisance cardiaque, système nerveux sympathique, baroréflexe, cardiomyopathie du Tako Tsubo, chémoréflexe, sténose aortique.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacologie (École Doctorale BSB)

INTITULE ET ADRESSE DE L'UNITÉ DE RECHERCHE : Inserm/UPS UMR 1048 - I2MC, Équipe 8, directeur Pr. Jean Michel SENARD, Déterminants moléculaires et cliniques de l'activité sympathique et de l'architecture cardiaque. Adresse : 1 avenue Jean Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse Cedex 4.