Influence de l'hypoxie normobarique aiguë sur la repolarisation cardiaque (Intervalle QT) chez le sujet sain

S. Bisconte[a], J. Monin[b], A-P. Hornez[b], S. Nguyen Huynh[a], C. Bourrihlon[c], É. Perrier[b, d]

a CEMPN de Bordeaux, HIA R. Picqué, 351 route de Toulouse – 33140 Villenave d'Ornon.
b CPEMPN, Département d'expertise aéronautique, HIA Percy, BP 406 – 92141 Clamart Cedex.
c Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.
d École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

Introduction : l'allongement du QT corrigé (QTc) est associé à une augmentation graduelle du risque de mort subite d'origine cardiaque. Des facteurs acquis ont été décrits et ont un effet cumulatif sur l'allongement du QTc (médicaments, troubles électrolytiques, hypothermie…) dont l'exposition à certaines conditions externes spécifiques auxquelles risquent d'être exposés les personnels navigants. L'hypoxie aiguë est-elle un facteur indépendant d'allongement du QTc ? Matériels et méthode : nous avons comparé l'évolution du QTc de 2 groupes de 10 jeunes volontaires sains : le premier groupe sous hypoxie et le groupe contrôle en normoxie. L'hypoxie aiguë était provoquée par l'inhalation d'un mélange gazeux à 6 % d'O_2 et 94 % de N2 ce qui correspondrait à une altitude de 9 900 m. Après une phase contrôle, chaque sujet réalisait un test de calcul mental (PASAT) jusqu'à la fin de l'expérimentation. Résultats : le QTc moyen était significativement plus long dans le groupe hypoxie que dans le groupe contrôle (en fin d'expérimentation : 399 ms ± 1.02 vs 375 ms ± 0.99 ; p < 0.001). Cet effet semblait s'amplifier avec la profondeur de l'hypoxie. On observait pour chacun des groupes une augmentation significative du QTc pendant la réalisation du test PASAT. Conclusion : l'hypoxie aiguë normobarique et le calcul mental sont des facteurs acquis d'allongement du QTc et ont un effet cumulatif.

Mots-clés : Hypoxie aiguë normobarique. Intervalle QTc.

Abstract

EFFECT OF ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA ON CARDIAC REPOLARIZATION (QT INTERVAL) AMONG HEALTHY PEOPLE.

Background: a prolonged corrected QT interval (QTc) is associated with a gradually increasing risk of sudden cardiac death, dreaded in aviation medicine. Several acquired factors have been described to prolong the QTc with a cumulative effect (drugs, electrolytic disorders, hypothermia…) including the exposure to specific extreme conditions that aircrew members can encounter. Is hypoxia an independent acquired factor of QT prolongation? Methods: We analyzed the QTc evolution of 2 groups of 10 young healthy volunteers in different experimental conditions: a group under hypoxia and a control group under normoxia. Acute hypoxia was induced by inhaling a gaz composed of 6 % O2 and 94 % N2. After a control phase, each subject underwent mental arithmetic tests (PASAT test). Results: The mean QTc was significantly longer in the hypoxia group than in the control group (at the end of the experiment: 399 ms ± 1.02 vs 375 ms ± 0.99 ; p<0.001). This effect seemed to be correlated with the depth of the hypoxia. We observed for each group an increase in the QTc during the PASAT test. Conclusion: These findings indicate that acute normobaric hypoxia and mental arithmetic are acquired factors of QTc prolongation and have a cumulative effect.

Keywords : Acute normobaric hypoxia. QTc interval.

Introduction

« Toujours plus haut, toujours plus vite », l'Homme repousse les limites en explorant des espaces hostiles et s'expose ainsi à des contraintes extrêmes grandissantes. Parmi elles, l'hypoxie représente une des contraintes majeures en altitude.

L'hypoxie d'altitude est rencontrée principalement en milieu militaire par la population navigante, les parachutistes sautant à très grande hauteur et les troupes de haute montagne. Elle peut prendre de multiples visages : hypoxie modérée mais prolongée en montagne ou au cours des voyages aériens de longue durée, hypoxie plus profonde au cours des expéditions en haute et très haute montagne voire hypoxie aiguë extrême en situation de dépressurisation d'un aéronef ou dysfonctionnement du système d'oxygénation en cas de saut à très grande hauteur.

S. BISCONTE, médecin principal, praticien certifié. J. MONIN, médecin principal, praticien confirmé. A.-P. HORNEZ, médecin en chef, praticien confirmé. S. NGUYEN HUYNH, médecin en chef, praticien confirmé. C. BOURRIHLON, médecin en chef, praticien certifié. É. PERRIER, médecin en chef (TA), praticien professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Correspondance : Monsieur le médecin principal S. BISCONTE, CEMPN de Bordeaux, HIA R. Picqué, 351 route de Toulouse – 33140 Villenave d'Ornon.
E-mail : sebastien.bisconte@intradef.gouv.fr

Dans le milieu civil, la population exposée à l'hypoxie s'est clairement modifiée au cours des dernières décennies. D'abord réservé à une élite ou à de petits groupes d'explorateurs, le nombre de personnes exposées à cette contrainte augmente de manière exponentielle : 6 000 alpinistes ont touché le sommet du monde avant 2012 dont près de 550 au cours de la dernière année, 3 milliards de passagers aériens en 2013 et augmentation de plus de 30 % tous les 5 ans. De plus, la moyenne d'âge de ces voyageurs tend à augmenter avec des individus présentant de plus en plus souvent des états de santé partiellement altérés par des pathologies chroniques notamment cardio-pulmonaires.

L'association de cardiopathies chroniques à ces conditions extrêmes où la prise en charge est difficile et souvent retardée fait déplorer un nombre grandissant de mort subite d'origine cardiaque en condition d'hypoxie. Elle est secondaire dans plus de 80 % des cas à une tachycardie ventriculaire ou une torsade de pointe.

Le déclenchement de ces orages rythmiques peut être favorisé par une augmentation de la durée de la repolarisation myocardique, véritable période de vulnérabilité du cycle cardiaque caractérisé par l'espace QT à l'électrocardiogramme.

Dans ce contexte, il est licite de se demander dans quelles mesures l'hypoxie normobarique aiguë impacte l'électrophysiologie de la repolarisation cardiaque. L'hypoxie, isolée des autres contraintes liées à l'altitude, modifie-t-elle la durée du QT ?

Allongement du QT et mort subite

Le QT : phase de vulnérabilité rythmique du cycle cardiaque

Le QT est défini par l'intervalle séparant le début du complexe QRS de la fin de l'onde T. Il correspond principalement à la dépolarisation et repolarisation ventriculaire.

Au niveau histologique, c'est un véritable front de dépolarisation qui envahit le ventricule débutant au niveau du nœud auriculo-ventriculaire transmis au septum inter-ventriculaire puis aux parois ventriculaires. Il s'en suit un front identique de repolarisation empruntant le même chemin.

Cette progression du potentiel d'action à travers le parenchyme ventriculaire est à l'origine d'une hétérogénéité électro-physiologique des cellules myocardiques, certaines se trouvant en période réfractaire pendant que d'autres sont à nouveau excitables (1).

Dans cet intervalle, une extrasystole ventriculaire, foyer d'excitation prématurée naissant au milieu du parenchyme myocardique, peut provoquer un nouveau front de dépolarisation ventriculaire parasite (2). Celui-ci peut être l'origine d'un circuit de réentrée provoquant un trouble du rythme ventriculaire grave et, s'il persiste, une mort subite. (fig. 1)

Ainsi, l'hétérogénéité électrique fait de la repolarisation cardiaque une des phases du cycle cardiaque les plus vulnérables d'un point de vue rythmique.

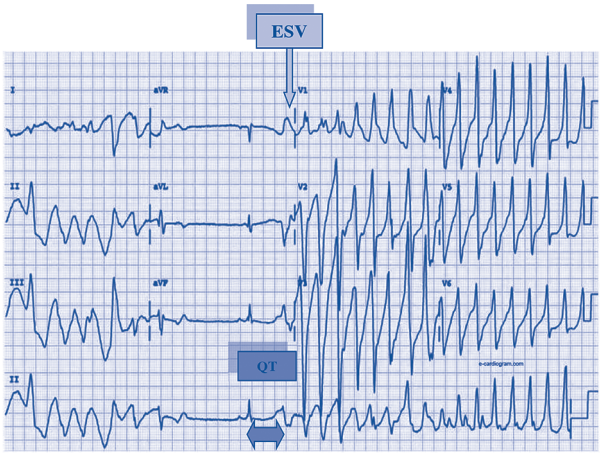


Figure 1. Électrocardiogramme présentant un syndrome du QT long (5, 10). Une extrasystole se produit au cours de l'intervalle QT et provoque une torsade de pointe.

Allongement du QT et mort subite

Un allongement du QT augmente la durée de cette phase de vulnérabilité et ainsi la fréquence d'apparition de trouble du rythme ventriculaire grave telle que la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire ou la torsade de pointe (3). Son lien avec le risque de mort subite est cliniquement prouvé (4). Ce risque serait graduel : un allongement de 10 ms d'un QT long augmenterait de 5 à 7 % le risque de mort subite (5). C'est ce lien avec le risque de trouble du rythme grave qui nous incite à nous intéresser particulièrement à tous les facteurs pouvant augmenter la durée de l'espace QT.

Facteurs modifiant la durée du QT

Les facteurs modifiant le QT peuvent être divisés en deux groupes : les facteurs génétiques et les facteurs acquis.

Les premiers facteurs décrits sont les facteurs génétiques à l'origine du syndrome du QT long congénital. Sa prévalence est de 1/2 000 naissances (6) et il est responsable de 2 % des cas de mort subite d'origine cardiaque avec une prédominance chez la femme (7). Les mutations en cause sont multiples. Plus de 500 ont été décrites sur plus de 12 gènes différents. Ces mutations peuvent provoquer une perte de fonction des sous-unités des canaux potassiques (diminution du nombre de canaux et altération de leurs propriétés biophysiques intrinsèques (8)), un gain de fonction des sous unités des canaux sodiques/calciques ou une modulation de la fonction des protéines régulatrices de ces mêmes canaux. Ces anomalies canalaires ralentissent les flux ioniques responsables de la repolarisation cardiaque et allongent le QT (9) (fig. 2).

Les facteurs acquis sont d'origines multiples (3) :

– certains médicaments peuvent modifier la repolarisation cardiaque : les antipsychotiques, antidépresseurs, anti-arythmiques, antibiotiques, anti-malariques, antihistaminiques ou bronchodilatateurs (liste disponible sur www.qtdrugs.org)… L'effet sur la repolarisation cardiaque de ces médicaments est

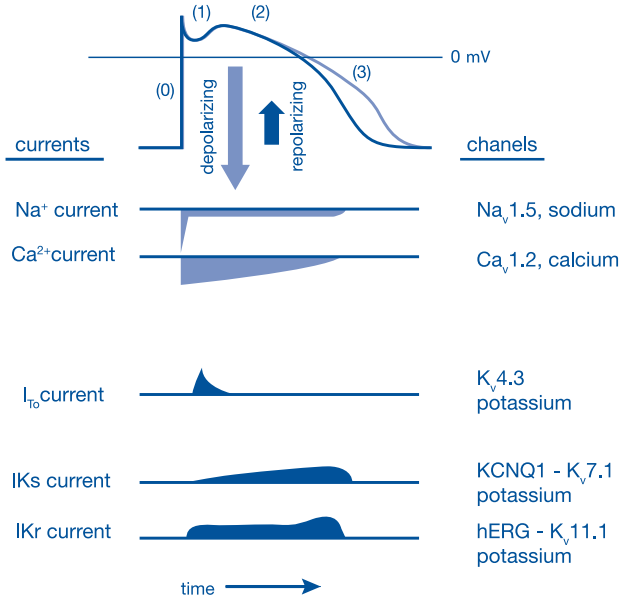


Figure 2. Représentation schématique du potentiel d'action de la cellule musculaire et des courants ioniques associés (9).

cumulatif et l'association fréquente antipsychotique et d'antidépresseur augmente de façon exponentielle le QT (10) ;

– les troubles électrolytiques modifient les concentrations ioniques ;

– la masse corporelle et la modification rapide du poids modifient la durée du QT ;

– l'hypothermie par son action bradycardisante augmenterait le QT…

Ces situations doivent être évitées en cas de QT long afin de minimiser le risque de trouble du rythme grave.

Il existe un effet cumulatif de ces facteurs appelé réserve de repolarisation : c'est le plus souvent une accumulation de facteurs congénitaux et/ou acquis qui aboutit à une augmentation majeure du QT et à l'avènement d'un trouble du rythme grave (11).

Ainsi, il est essentiel de rechercher l'ensemble des facteurs environnementaux (souvent évitables ou maîtrisables) pouvant être à l'origine d'une augmentation de l'espace QT.

Mort subite et hypoxie

Mort subite et situations d'hypoxie

La Mort subite d'origine cardiaque (MSC) est la première cause de décès en situations d'hypoxie. En montagne, plus de 30 % des décès sont d'origine cardiovasculaire et le risque relatif de MSC est multiplié par 4,3 en altitude (4-12). En avion, on décompte plus de 1 000 arrêts cardiorespiratoires par an au cours des vols commerciaux et les symptômes cardiovasculaires sont le premier motif d'urgences médicales en vol (13). On connaît mal la répartition entre l'origine coronarienne (probablement majoritaire) et l'origine purement rythmique de ces MSC.

De plus, on observe, en altitude, une augmentation du nombre d'extrasystoles ventriculaires pouvant être une véritable gâchette pour un trouble du rythme ventriculaire grave (14).

Ces observations entre mort subite et situations d'hypoxie sont troublantes. Dans son ouvrage de physiologie de 2001 (4), Wolfel conclut d'ailleurs que ce lien demeure une problématique actuelle encore non résolue et nécessite des investigations complémentaires.

Influence de l'hypoxie sur la repolarisation cardiaque

Au niveau cellulaire, la plupart des canaux se sont révélés sensibles à l'oxygène (potassique, sodique et calcique) (15). Les mécanismes physiologiques et moléculaires en cause sont encore sujets à controverse actuellement. Le mécanisme proposé est d'abord celui d'un capteur spécifique devant la rapidité de réponse du canal. Cette réponse serait liée à la sensibilité à l'oxygène du canal ionique lui-même ou à la modification des groupements thiol par les agents du stress oxydant (16).

D'un point de vue électrocardiographique, des expérimentations réalisées sur le chien concluent à une augmentation significative du QT corrigé (QTc) sous hypoxie (17). Chez l'Homme, deux expérimentations cliniques tendent à observer le même phénomène : la première est réalisée chez un faible nombre de volontaires sains et de QT analysés (<200 QTc uniquement) et sous hypoxie par FiO_2 à 11 %. Si les résultats sont significatifs, l'auteur soulève la difficulté d'analyse d'une donnée aussi variable que le QT. De plus, la formule de Bazett, mal adaptée à la correction du QT en tachycardie, est utilisée (18). La seconde est réalisée chez des patients atteints de pathologies respiratoires se présentant pour un test de marche en vue d'une aptitude au vol en tant que passager et présente des résultats concordants (19).

Si la relation entre les modifications des courants ioniques et la concentration en oxygène du milieu a été mise en évidence au niveau cellulaire, les conséquences de ces modifications au niveau de l'électrophysiologie cardiaque n'ont pas été définies avec précision.

L'objectif principal de notre étude est de savoir si une exposition à l'hypoxie aiguë normobarique modifie la durée de la repolarisation cardiaque représentée par le QT corrigé.

Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude de physiologie clinique réalisée à l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) entre mai et octobre 2012, portant sur 2 groupes de 10 sujets sains de sexe masculin, âgés de 18 à 35 ans, non-fumeurs et d'IMC < 25 kg/m².

Ce projet de recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de protection des personnes du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière en date du 19 janvier 2011 (CPP n° 121-10, ID RCB 2010-A01265-34). Une autorisation d'essai clinique a été demandée à l'Agence

française de sécurité sanitaire des produits de santé et accordé en date du 27 septembre 2011 (réf : B11028-30).

Les sujets de l'étude ont bénéficié d'une visite médicale d'inclusion comportant un examen clinique, un électrocardiogramme de repos et une épreuve fonctionnelle respiratoire afin de s'assurer qu'ils soient tous indemnes d'antécédent ou de pathologie cardiorespiratoire décelable.

Matériel utilisé

Installation des sujets

Le sujet était équipé d'électrodes pour un électrocardiogramme 12 dérivations et un électro-encéphalogramme. Une fois installé sur un siège confortable, un capteur de SpO_2 et un capteur de pression artérielle lui étaient apposés aux doigts de la main non dominante. Il portait un masque respiratoire hermétique permettant l'inhalation des mélanges gazeux (fig. 3).



Figure 3. Installation lors de l'expérimentation.

Hypoxie normobarique au cours de l'expérimentation

Relation entre altitude, pression barométrique et pression inspirée en oxygène

La pression barométrique diminue avec l'altitude. En effet, cette pression est de 1 013 hectopascals au niveau de la mer et diminue de moitié à 5 500 mètres et des trois quarts à 10 300 mètres. La composition de l'atmosphère est constante à toutes les altitudes à l'exception de la vapeur d'eau. La fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) dans l'air est fixe à 21 %.

D'après la loi de Dalton : dans un mélange gazeux, chaque gaz se comporte comme s'il était seul. En pratique, la Pression atmosphérique (PA) est égale à la somme des Pressions partielles (Pp) des gaz composant l'atmosphère, c'est-à-dire l'azote (N_2), l'oxygène (O_2), l'eau et quelques gaz rares.

$PA = \sum Pp$

De plus, la PpO_2 est aussi facteur de la pression barométrique et de la Fraction inspirée d'oxygène :

$PpO_2 = FiO_2 \times (PA - PpH_2O)$

La FiO_2 restant fixe avec l'altitude, la PpO_2 diminue proportionnellement à la PA. La baisse de la PpO_2 explique l'hypoxie d'altitude.

L'hypoxie en laboratoire

En laboratoire, il existe deux façons d'induire une hypoxie. La première consiste à reproduire la diminution de PA, c'est ce que l'on appelle l'hypoxie hypobare. Il s'agit du modèle qui nécessite l'utilisation d'un caisson hypobare.

La seconde consiste à diminuer spécifiquement la PpO2 en diminuant la FiO_2. C'est le principe de l'hypoxie normobare. Elle a été privilégiée pour notre expérimentation car elle permet d'isoler le facteur hypoxie de la modification de pression barométrique en altitude, et elle permet de conserver le caractère « simple aveugle » à l'expérimentation en évitant au sujet de percevoir les effets de l'hypobarie notamment au niveau ORL. En outre, elle est plus facile à mettre en œuvre, et elle autorise une mise en hypoxie sévère plus rapide qu'en caisson hypobare, tout en évitant d'éventuels barotraumatismes.

Mélanges gazeux utilisés au cours de l'expérimentation

L'hypoxie était réalisée par inhalation d'un mélange gazeux composé de 6 % d'O_2 et de 94 % de N^2. D'après les lois physiques sus citées, une FiO_2 à 6 % associée à une pression barométrique de 1 013 hPa produit la même hypoxie qu'une FiO_2 à 21 % associée à une pression barométrique à 290 hPa. L'altitude correspondant à cette pression barométrique est de 9 890 mètres ou 30 806 pieds.

La composition des gaz (mélange d'oxygène à 6 % et à 21 %) a été contrôlée avant l'expérimentation par Air Liquide Médical®.

Chaîne de mesures

Enregistrements électrophysiologiques

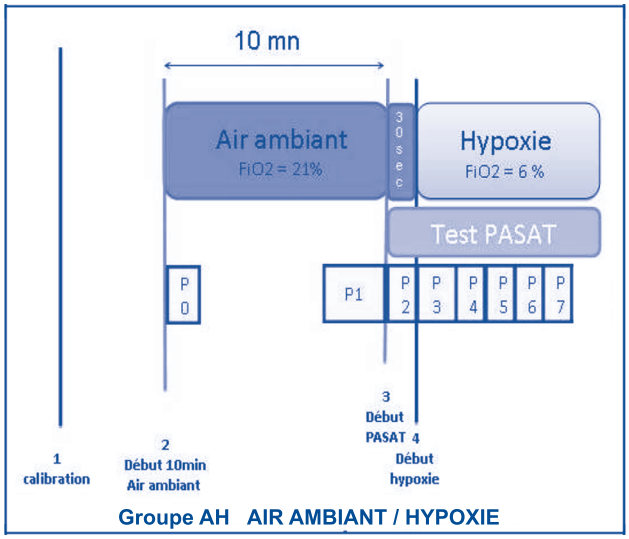
Signal électrocardiographique

L'ECG 12 dérivations était enregistré en continu au cours de toute la phase d'expérimentation par un système CASE®/Cardiosoft de GE MARQUETTE. Cet appareil est utilisé en médecine de soins dans le cadre de la réalisation des épreuves d'effort et est particulièrement performant pour conserver une qualité du signal électrophysiologique optimale malgré l'accélération du rythme cardiaque et les artéfacts musculaires.

Le signal brut analogique de la dérivation V3 était recueilli sur une chaîne d'acquisition POWERLAB® avec une fréquence d'échantillonnage à 1 024 kHz/s. Aucun algorithme de calcul n'était utilisé en post-traitement.

Oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls est une méthode non invasive qui permet de mesurer le contenu artériel en oxygène (SpO_2). La SpO_2 du sujet était mesurée tout au long de l'expérimentation. Deux types d'oxymètre étaient utilisés (MASIMO® et NELLCOR®). Les résultats de ces deux oxymètres étaient comparés afin de s'assurer de la fiabilité des résultats notamment pour les SpO_2 très basses et transmis au système POWERLAB® qui synchronisait l'ensemble des données. Les mêmes



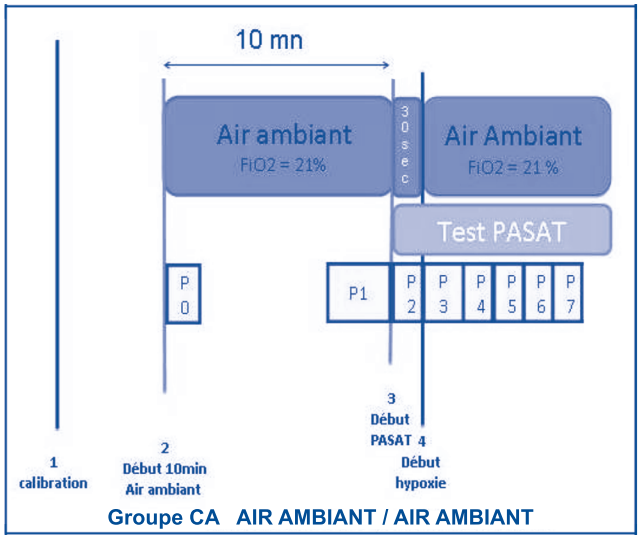


Figure 4. Schématisation du protocole d'étude pour le groupe AH et CA.

fréquences d'échantillonnage étaient utilisées pour l'acquisition du signal SpO_2.

Mesure des mélanges gazeux

La composition des gaz inhalés et exhalés par le sujet était analysée en continu par l'analyseur gaz INNOVA®. Le débit de gaz était mesuré à la sortie du sélecteur et comparé au débit de gaz expiré par le sujet. Ces deux systèmes permettaient de s'assurer de l'étanchéité du système de ventilation et du respect de la composition des gaz inhalés.

Test PASAT

Ce protocole a permis de coréaliser une étude portant sur l'analyse de troubles de la mémoire sous hypoxie et l'influence du stimulus oxygène.

Pour évaluer ces troubles, chacun des 20 sujets a été soumis un test PASAT (*Paced Auditory Serial Attention Test*) évaluant la mémoire de travail. Ce test consistait à additionner les deux derniers chiffres énoncés à allure constante par une bande audio. Le sujet donnait sa réponse oralement. Le nombre et le type d'erreur permettaient une évaluation précise et instantanée de la mémoire de travail.

Afin de minimiser l'impact de ce test sur les variables électrophysiologiques analysées, notamment le stress induit par le calcul mental, il débutait 30 secondes avant le début de la phase expérimentale et durait 7 minutes.

Synchronisation et acquisition des mesures

Toutes les variables enregistrées convergeaient vers le système POWERLAB® qui les synchronisait. Un boîtier « top événement » permettait de marquer le début et la fin des différentes phases de test. L'ensemble de ces informations étaient stockées et analysées dans une station de travail possédant le système LABCHART 7 PRO®.

Sécurisation de l'expérimentation

Tout au long de la phase d'expérimentation, un ensemble de systèmes permettait de s'assurer d'une sécurité optimale pour le sujet : surveillance clinique médicale et paramédicale par contact visuel et acoustique (direct ou vidéo-assisté), surveillance des constantes électrophysiologiques et alarmes intégrées au système CASE®, au capteur oxymétrique et au scope PROPAQ®.

Description du protocole (fig. 4)

Les sujets ont été répartis en 2 groupes de 10. La répartition des sujets avait été randomisée en simple aveugle. Une fois équipé, il était donné à chacun une période pour s'habituer à la respiration dans le masque.

Les deux groupes étaient les suivants :

– le groupe AH : première phase à 21 % d'oxygène puis phase d'étude hypoxique à 6 % d'oxygène ;

– le groupe CA : groupe contrôle réalisant l'ensemble du test en air à 21 % d'oxygène.

Le test était arrêté immédiatement par ordre du médecin dès l'apparition de l'un des critères suivant : demande du sujet, SpO2 inférieure à 60 %, troubles du rythme cardiaque à l'ECG ou ondes delta à l'électro-encéphalogramme.

Mesure et analyse du QT

Phases d'analyse de l'ECG

La phase P0 correspondait à une phase contrôle en début d'expérimentation durant 30 secondes sous FiO_2 à 21 % après une phase d'adaptation des sujets à la respiration sous masque. Un intervalle de 10 minutes libres pour habituation au masque à oxygène était laissé entre les phases P0 et P1.

La phase P1 durait 180 secondes et précédait le début du test PASAT. Les groupes CA et AH étaient sous FiO_2 à 21 %.

La phase P2 durait 30 secondes. Les sujets débutaient le test PASAT et étaient en air ambiant.

La phase P3 était définie par l'intervalle entre le début de l'hypoxie à 6 % de FiO_2 et la diminution de 2 % de saturation pour le groupe AH. Pour le groupe CA, la

durée de P3 a été calculée sur la durée moyenne des phases P3 du groupe AH.

Enfin, les phases P4 à P7 étaient des phases d'analyse de l'ECG sous hypoxie ou normoxie selon le groupe et duraient 30 secondes chacune.

Mesure de l'espace QT

La mesure du QT a été effectuée conformément aux recommandations actualisées en 2009 par l'American Heart Association (2-20).

La dérivation V3 a été utilisée car c'est celle qui présente le QT le plus long et qui doit, dans la mesure du possible être privilégiée. L'espace QT était mesuré (fig. 5) entre le début du complexe QRS en l'absence de pré-excitation, et la fin de l'onde T représentée par le point de croisement entre :

– la tangente dont la pente est la plus importante (en valeur absolue) de la phase descendante de l'onde T ;

– et la ligne iso-électrique considérée par le segment TP.

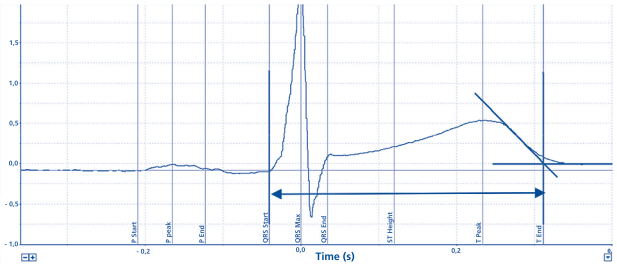


Figure 5. Méthode de mesure manuelle du QT.

Les principales difficultés dans la mesure du QT faisaient partie des critères d'exclusion des candidats (anomalie de l'ECG telle qu'un syndrome de pré-excitation ou un bloc de branche complet). Cette mesure est très souvent surestimée par l'analyse automatique. La mesure manuelle reste recommandée. C'est pourquoi chacun des espaces QT a été remesuré manuellement par un médecin familiarisé avec la lecture de l'ECG.

Afin de valider les corrections réalisées, il a été vérifié qu'un espace QT était enregistré par cycle cardiaque reconnu par le système d'exploitation. Enfin, une représentation graphique (LABCHART®) avec en abscisse le temps et en ordonnée l'espace QT permettait de rechercher et corriger si besoin les QT aberrants.

Méthode de calcul du QT corrigé

L'intervalle QT varie avec la fréquence cardiaque. Pour rechercher une réelle augmentation de l'espace QT indépendante de l'espace RR, il est nécessaire d'utiliser le QT corrigé qui peut être calculé par différentes formules (20, 21).

Si la formule non linéaire de Bazett est la plus communément utilisée, seules les méthodes d'analyse linéaire sont actuellement recommandées pour la mesure du QT corrigé. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la fonction linéaire de Hodges (QTcH). Cette formule est particulièrement performante pour la correction du QT dans la population masculine et pour des Fréquences cardiaques (FC) élevées.

$$QTcH = QT + 1.75 \times (FC - 60)$$

Le calcul du rythme cardiaque utilisé dans cette formule correspond au rythme cardiaque instantané soit l'inverse de l'espace RR en secondes séparant le pic de l'onde R du complexe QRS précédent et le pic de l'onde R du complexe étudié. Pour ce calcul, chaque pic de l'onde R a aussi été corrigé manuellement.

Le calcul du QTcH a été réalisé automatiquement par le système LABCHART®. Ces résultats ont été confirmés par l'utilisation de la formule originelle sur un tableur EXCEL®.

Analyse statistique

L'effectif de nos échantillons étant très grand (n = 10013), la distribution pouvait être estimée normale.

L'effectif très différent de nos deux échantillons rendait impossible la réalisation du test d'égalité des variances. En effet, même si la durée d'observation était identique, le rythme cardiaque, donc le nombre de QT étudiés, était très différent entre les sujets soumis à l'hypoxie et les sujets contrôles.

Une comparaison des moyennes type ANOVA à deux facteurs (groupe d'analyse et phase de recueil de données) a été utilisée pour rechercher une différence significative entre nos échantillons. En cas d'effet ou d'interaction significative, les valeurs moyennes étaient comparées deux à deux par un test post-hoc de TUKEY.

Au vu de l'effectif important de nos échantillons, nous avions choisi un seuil de significativité à 0,001 (risque alpha) pour l'ensemble de l'étude.

Pour cette étude statistique, les données ont été stockées dans un tableur EXCEL® et analysées via le logiciel SIGMAPLOT®.

Résultats

Aucun problème n'a été rencontré au cours de la collecte et analyse des données. Tous les espaces QT de l'ensemble des phases d'étude P0 à P7 et tous les groupes ont été pris en compte, soit un effectif total de 10013 données réparties comme suit : 4761 QTc pour le groupe AH, 5252 QTc pour le groupe CA (fig. 6).

Il n'a pas été constaté de différence significative dans la durée du QTc des groupes CA et AH lors de la phase P0 et P1 en normoxie qui sera utilisée comme référence.

Le QTc lors de la phase P2, alors que les sujets débutaient le test PASAT sous normoxie, augmentait de manière significative pour les deux groupes (AH-P1 : 373 ms ± 0.45 vs AH-P2 : 392 ms ±1.07 ; CA-P1 : 374 ms ± 0.44 vs CA-P2 : 389 ms ± 0.95 ; $p < 0.001$), mais il n'est pas apparu de différence significative entre ces groupes.

L'évolution de la durée du QTc entre les deux groupes devenait significative pour toutes les phases à partir de P3 (mise sous hypoxie pour le groupe AH) :

– pour le groupe CA, le QTc a diminué entre P3 et P7 avec une différence significative entre P3-P4 (CA-P3 : 389 ms ± 0.88 vs CA-P4 : 382 ms ± 0.97 ; $p < 0.001$) et

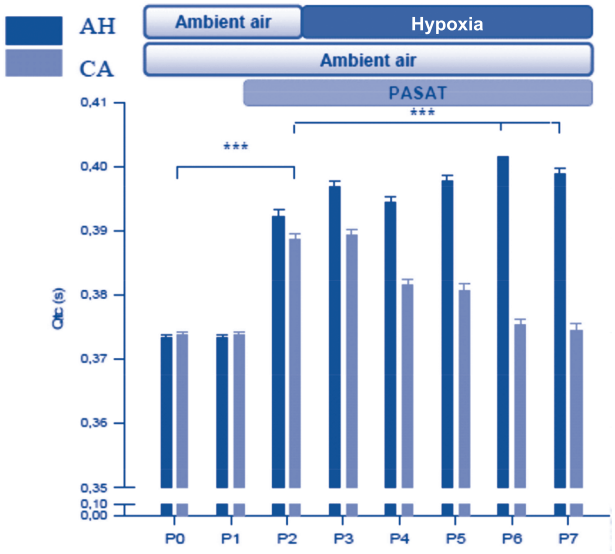


Figure 6. Évolution du QTc des groupes AH et CA au cours des différentes phases d'étude. *** p < 0,001

P5-P6 (CA-P5 : 381 ms ± 0.97 vs CA-P6 : 375 ms ± 0.99 ; p < 0.001). Le QTc allait jusqu'à une normalisation en fin d'expérimentation (pas de différence significative entre P0 et P6-P7) ;

– pour le groupe AH, le QTc a augmenté entre P3 et P7 avec une différence significative apparaissant entre P2 et P6-P7 (AH-P2 : 392 ms ± 1.07 vs AH-P6 : 402 ms ± 0.93 et AH-P7 : 399 ms ± 1.02 ; p < 0.001).

Discussion

Analyse critique de la méthode

Tout d'abord, il faut noter un biais quant à la réalisation du test PASAT pendant toutes les phases d'étude. Il n'a pas été possible de comparer l'évolution du QTc chez un groupe contrôle n'ayant pas réalisé de calcul mental. L'hypoxie, altérant les capacités cognitives, a pu avoir pour effet de maintenir un état de stress prolongé chez ces sujets. Cet effet stress potentiellement différent entre les sujets sous normoxie ou hypoxie doit être pris en compte. Néanmoins, ceci n'a que peu altérer l'analyse des résultats car les conditions expérimentales entre les différents groupes restaient identiques en dehors des gaz inhalés.

Nous devons souligner le recueil optimal de données sans perte d'information. Grâce à l'installation confortable des sujets et au respect d'une phase d'adaptation lors de la mise en place du masque et des capteurs, le nombre d'artéfacts électriques d'origine musculaire a été réduit permettant une analyse complète des tracés.

La grande variabilité du QT rend souvent difficile son analyse statistique. Le test de normalité a été réalisé grâce à un test graphique uniquement et le test d'égalité des variances n'a pas été possible. Toutefois, l'utilisation lors de l'analyse des résultats d'un test aussi robuste que l'ANOVA et le test de TUKEY, le nombre important d'échantillons et le faible risque alpha à 0,1 %, viennent partiellement compenser le défaut de ces tests.

Analyse des résultats

La durée du QTc augmente sous hypoxie aiguë normobarique

Les résultats de notre étude confirment l'hypothèse principale. L'allongement du QTc sous hypoxie semble progressif et devient significatif en fin d'expérimentation. D'après nos résultats, l'allongement du QTc est loin d'être négligeable : la différence entre les groupes en P7 est de 24 millisecondes entre CA et AH. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature (15, 16).

La durée du QTc augmente pendant le test PASAT

Le test PASAT, réalisé en phase 2, augmente de manière significative de 15 à 20 millisecondes le QTc dans les deux groupes observés. Ce mécanisme pourrait être lié au stress induit par le calcul mental et la sécrétion de catécholamines. Ceci serait concordant avec l'observation de HOOL en 2005 (22) objectivant un effet de la stimulation béta-adrénergique sur les courants potassiques rapides et lents au niveau de la cellule musculaire cardiaque. On note tout de même une décroissance progressive du QTc que l'on peut imaginer liée à la diminution de sécrétion de catécholamines avec la réduction progressive du stress liée à l'habituation au calcul mental.

Le calcul mental est parfois utilisé en clinique afin de faciliter le diagnostic de QT long mais reste classiquement peu contributif (23, 24).

Nos résultats sont concordants avec un effet cumulatif des facteurs modifiant le QTc

Au terme de ces observations, nous avons observé deux conditions expérimentales qui semblent augmenter le QTc : l'hypoxie et le calcul mental via le test PASAT. L'effet cumulatif de ces facteurs et le principe de réserve de repolarisation se confirment dans nos résultats, ce qui est concordant avec les données de la littérature [(11)]. L'augmentation du QTc de plus de 20 millisecondes semble liée à l'effet additif de l'hypoxie et du test PASAT.

Conséquences en expertise militaire et aéronautique

Ces résultats nous incitent à une extrême prudence lors de la sélection des candidats militaires ou pilotes qui seront exposés aux contraintes de l'hypoxie d'altitude associées au stress opérationnel ou au pilotage. Ceci est une raison supplémentaire de justifier la réalisation à titre systématique d'un ECG en visite d'admission et de manière régulière au cours de la carrière, devant le caractère extrêmement variable de la durée du QT chez les sujets présentant un syndrome du QT long. La méthode de mesure du QT n'est pas simple et a été rappelée dans cet article. La démarche d'expertise et les conséquences sur l'aptitude militaire et aéronautique ont été publiées récemment dans un article de la revue « Médecine aéronautique et spatiale » (25).

Limites de l'étude

Les limites pouvant être soulevées portent tout d'abord sur les critères d'inclusion de notre étude. La sélection de jeunes sujets sains était nécessaire pour

une homogénéité des groupes étudiés et permettre l'interprétation des résultats. Néanmoins, elle ne permet pas d'étendre nos résultats à une population plus large, notamment aux sujets présentant un syndrome du QT long ou un syndrome du QT court.

Si le lien entre la modification de la durée du QTc et le stimulus oxygène est mis en évidence au cours de notre étude, son lien avec l'avènement de troubles du rythme grave et le risque de mort subite n'est que supposé au vu des données actualisées de la littérature. Ces événements graves, appartenant aux critères d'arrêt de la phase d'hypoxie, n'ont pas été observés.

La courte durée de l'observation du QTc entre P3 et P7 est liée à la sévérité de l'hypoxie et dure moins de 4 minutes en moyenne. Pourtant, nous avons pu observer un effet persistant de la phase d'oxygénation sur le raccourcissement du QTc qu'il aurait été intéressant d'analyser sur une plus longue durée.

Conclusion

Cette expérimentation a permis de mettre en évidence l'effet modulateur de deux facteurs environnementaux sur la durée du QTc. L'hypoxie aiguë normobarique à 6 % de FiO_2, et la réalisation de calcul mental type test PASAT, sont des facteurs non négligeables et indépendants d'allongement du QTc chez le sujet sain.

Nos résultats semblent confirmer le principe de réserve de repolarisation et l'effet cumulatif des facteurs modifiant le QTc.

D'un point de vue médical, il faudra savoir prendre en compte ces facteurs environnementaux lors de la prise en charge des sujets qui présentent un risque rythmique majeur via la durée du QTc allongée et qui risquent d'être exposés à l'hypoxie (intubation, fibroscopie œsogastroduodénale, syndrome d'apnées du sommeil).

Par ailleurs, le milieu militaire et aéronautique cumule certains de ces facteurs environnementaux : hypoxie d'altitude majorée en cas de dépressurisation, et stress opérationnel ou lié au pilotage d'aéronefs. Connaissant ces facteurs d'exposition, une attention toute particulière devrait être portée à la durée du QTc sur l'ECG de repos au cours de la visite médicale d'admission mais aussi tout au long de la carrière.

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Milan D, MacRae C. Animals models for arrhythmias. Cardiovasc Res 2005 ; 67 : 426-37.
2. Drew B, Califf R, Funk M, Kauufman E, Krucoff M, Laks M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital setting : An American Heart Association scientific statement from the councils on cardiovascular nursing, clinical cardiology and cardiovascular disease in the young : endorsed by international society of computerized electrocardiology and the American association of critical care nurses. Circulation 2004 ; 110 : 2721-46.
3. Windsor JS, Rodway GW, Mukherjee R, Firth PG, Shattock M, Montgomery HE. Prolongation of corrected Qt complex – A cause of sudden cardiac death in the mountain environment. J R Army Med corps 2011 ; 157 : 63-7.
4. Wolfel E, Levine B. The cardiovascular system at high altitude : heart and systemic circulation. In : High Altitude. An experimentation of human adaptation. New York : Marcel Dekker, 2001 ; 235-92.
5. Drew B, Ackerman M, Funk M, Gibler B, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital setting : A scientific statement from the American heart association and the American college of cardiology foundation. Circulation 2010 ; 121 : 1047-60.
6. Schartz PJ, Sramba-badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long QT syndrome. Circulation 2009 ; 120 : 1761-7.
7. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. Circulation 1996 ; 93 : 1170-6.
8. Delisle B, Anson B, Rajamani S, January C. Biology of cardiac arrhythmias : ion channel protein trafficking. Circ Res 2004 ; 94 :1418-28.
9. Abriel H, Zaklyazminskaya E. Cadiac channelopathies : genetic and molecular mechanisms. Gene 2013 ; 517 : 1-11.
10. Sanguineti MC, Tristani-Firouzi M. HERG potassium channel and cardiac arrhythmia. Nature 2006 ; 440 : 463-9.
11. Roden DM. Long QT syndrome : reduced repolarisation reserve and genetic link. J intern med 2006 ; 259 : 56-69.
12. Woods DR, Boos C, Roberts PR. Cardiac arrhythmias at high altitude. J R Army Med Corps 2011 ; 157 : 59-62.
13. Malconian M, Rock P, Hultgren H, Donner H, Cymerman A, Groves BM, et al. The electrocardiogram at rest and excercice during a simulated ascent of Mount Everest (Operation Everest II). Am J Cardiol 1990 ; 65 : 1475-80.
14. Graft J, Stuben U. Pump in flight medical emergencies. Dtsch Arztebl Int 2012 ; 109 : 591-601.
15. Kemp PJ, Peers C. Oxygen sensing by ion channels. Essays biochem 2007 ; 43 : 77-90.
16. Gaur N, Rudy Y, Hool L. Contributions of ion channel currents to ventricular action potential changes and induction of early after depolarizations during acute hypoxia. Circ res 2009 ; 105 : 1196-203.
17. Kasuda H, Shimizu R, Yoshizawa Y, Akazawa S, Nemoto K, Inoue S, et al. Effects of acute hypoxia on cardiovascular dynamics, myocardial metabolism and ECG in Dogs. Masui 1989 ; 38 : 300-11.
18. Roche F, Reynaud C, Pichot V, Duverney D, Costes F, Garet M, et al. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. Am J Cardiol 2003 ; 91 : 916-9.
19. Shipworth J, Puthucheary Z, Raptis D, Rawal J, Shrikrishna D, Windor J, et al. Effect of acute hypoxia on QTc interval in respiratory patients undergoing fitness to fly tests. Thorax 2011 ; 66 : 726-7.
20. Rautaharju P, Surawicz B, Gettes L. AHA/ACC/HRS Recommendations for standardization and interpretation of electrocardiogram : Part IV : The ST segment, T and U waves, and QT interval. A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology ; the American College of Cardiology Foundation ; and the Heart Rhythm Society : Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol 2009 ; 53 : 982-91.
21. Luo S, Michler K, Johnson P, Macfarlane P. A comparison of commonly used QT correction formulae : the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. J Electrocardiol 2004 ; 37 : 81-90.
22. Hool LC. Acute hypoxia differentially regulates K + channels. Implications with respect to cardiac arrhythmia. Eur Biophys J 2005 ; 34 : 369-76.
23. Merc CNB, Pardo Y. Mental versus physical stress, QT prolongation, and the autonomic nervous system. Circulation 2000 ; 101 : 213-4.
24. Paavonen KJ, Swan H, Piippo K, Hokkanen L, Laitinen P, Viitasalo M, et al. Response of Qt interval to mental and physical stress in type LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 633-42.
25. Kanczuga V, Deman AL, Monin J, Manen O, Bonnevie L, Bertran PE, et al. Le syndrome du QT long congenital : à propos d'un cas diagnostiqué en visite d'aptitude. Rev Méd Aéro Spat 2015 ; 56 : 89-96.