

2m11.3177.3

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DE LA VOIE LENTE DU NŒUD
AURICULOVENTRICULAIRE : CARACTÉRISATION ET RÔLE
DANS LA FONCTION NODALE NORMALE CHEZ LE LAPIN**

PAR

CHABHA BOUMÉKLA

DÉPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES

EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE MAÎTRISE

EN PHYSIOLOGIE

DÉCEMBRE 2003



W

4

U58

2004

V.081

1976 - 1984

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Propriétés fonctionnelles de la voie lente du nœud auriculoventriculaire :
caractérisation et rôle dans la fonction nodale normale chez le lapin

Présenté par :
Chabah Boumékla

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Réjean Couture
Président rapporteur

Jacques Billette
Directeur

René Cardinal
Membre

RÉSUMÉ

Introduction : Le nœud auriculoventriculaire (AV) possède des propriétés fréquence-dépendantes et une double voie de conduction. Le lien entre leur substrat fonctionnel demeure peu connu. Nous proposons que chaque voie (une lente et une rapide) possède ses propres propriétés fréquence-dépendantes et que les propriétés nodales normales reflètent leur expression nette. Cette étude vise à caractériser les propriétés fréquence-dépendantes de la voie lente et sa contribution à la fonction du nœud AV normal.

Méthodes et résultats : Les propriétés de récupération, facilitation, de fatigue et de facilitation-fatigue combinées furent indépendamment caractérisées avec des protocoles de stimulation prématurée avant et après ablation de la voie rapide sur neuf préparations de cœur de lapin. Les ablations furent pratiquées à l'aide de microlésions appliquées à la jonction entre le tissu transitionnel et le nœud compact. L'ablation de la voie rapide a prolongé le temps de conduction minimum contrôle de 11 ms ($p \leq 0.002$) sans changer le temps de conduction maximum, la plage de récupération, les périodes réfractaires efficace et fonctionnelle. Le nœud normal et la voie lente répondirent aussi de la même façon aux protocoles de facilitation, de fatigue et de facilitation-fatigue combinée. Le succès de l'ablation de la voie rapide fut confirmé à la fin de chaque expérience par l'ablation de l'extension postérieure qui entraîna un bloc nodal du 3^{ème} degré.

Conclusions : La voie lente et le nœud AV normal ont les mêmes propriétés fréquence-dépendantes, suggérant que la voie lente est le principal déterminant de ces propriétés. Contrairement au postulat actuellement prévalant, les propriétés fréquence-dépendantes du nœud AV dépendent davantage de l'extension postérieure que du nœud compact.

Mots clefs: nœud AV, voie rapide, voie lente, ablation, électrophysiologie

ABSTRACT

Introduction: The AV node has rate-dependent and dual pathway properties but the relationship between their functional substrate remains unclear. We propose that each pathway (one slow and one fast) has its own set of rate-dependent properties and that overall rate-dependent AV nodal function reflect their net expression. This study establishes rate-dependent properties of slow pathway and their role in overall rate-dependent AV nodal function.

Methods and Results: The rate-dependent properties of the AV node (recovery, facilitation, de fatigue and combined facilitation-fatigue) were determined with specifically designed premature protocols before and after a fast pathway ablation in 9 rabbit heart preparations. The fast pathway ablation was performed by means of microlesions applied at the junction between septal transitional tissues and compact node. The ablation prolongs the minimum nodal conduction time by 11 ms ($p \leq 0.002$) but did not otherwise affect maximum conduction time, conducting coupling interval range, minimum His-atrial interval, or effective and functional refractory period. Changes in these variables under facilitation, fatigue or combined facilitation-fatigue effects were very similar in slow pathway and normal node. The efficacy of fast pathway ablation was confirmed at end of all experiments with a posterior extension ablation, which resulted in a 3rd degree nodal block.

Conclusions: The slow pathway and normal AV node have similar rate-dependent properties, indicating that normal rate-dependent AV nodal function primarily depends on posterior extension based SP conduction. Conversely to a prevailing postulate, rate-dependent properties of AV node depend more on posterior extension than compact node.

Key words: AV node, fast pathway, slow pathway, ablation, electrophysiology

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT.....	IV
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	X
REMERCIEMENTS.....	XI
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	2
Anatomie et physiologie du nœud AV	2
Définition du nœud AV	2
Localisation du nœud AV	3
Dimensions du nœud AV.....	3
Vascularisation du nœud AV	4
Innervation du nœud AV	6
Morphologie et composition cellulaires	6
Mécanisme du délai nodal et de son augmentation avec la prématurité.....	10
Extension postérieure du nœud AV	11
Voies internodales et inputs nodaux	13
Propriétés fonctionnelles du nœud AV.....	14
Délai nodal.....	14
Déterminants du délai nodal	15
Modulation autonome de la conduction nodale.....	20
Les propriétés fonctionnelles de conduction du nœud AV	22
1. <i>Récupération</i>	23
2. <i>Facilitation</i>	24
3. <i>Fatigue</i>	25
4. <i>Effets combinés de facilitation et fatigue</i>	25
Propriétés réfractaires du nœud AV.....	26
Indices du temps de récupération nodale	28
Rôle pacemaker du nœud AV	29

Nœud AV et la double voie	29
Manifestations variables de la double voie.....	33
Rôle de la voie lente dans la fonction nodale normale	34
Types et propriétés des tachycardies par réentrée	34
1. <i>Types slow/ fast</i>	34
2. <i>Types fast/ slow</i>	34
3. <i>Slow/ slow</i>	35
Mécanismes alternatifs de la tachycardie nodale par réentrée.....	35
Traitement de la tachycardie nodale par réentrée	37
Variations de la fonction nodale après ablation par radiofréquence.....	38
OBJECTIF ET APPROCHE.....	40
CHAPITRE II : MANUSCRIT	41
ABSTRACT.....	43
INTRODUCTION	44
METHODS	44
Protocols	45
Interval Measurements and Analyses	46
RESULTS	47
Basic properties of slow pathway exposed with a fast pathway ablation.....	47
Rate-dependent properties of intact node and slow pathway	47
Effects of slow pathway ablation.....	48
Histological findings.....	49
DISCUSSION	49
Anatomic and functional substrate of rate-dependent AV nodal function	50
Ablation approach and consistency of resulting effects	51
Slow pathway, a misnomer?	52
Limitations	52
ACKNOWLEDGMENTS	54
REFERENCES	55
LEGENDS	59

TABLE.....	61
Figure 1	62
Figure 2	63
Figure 3	64
Figure 4	65
Figure 5	66
Figure 6.....	67
CHAPITRE III : DISCUSSION GÉNÉRALE	68
Contribution de la voie lente aux propriétés fréquentielles du nœud AV	68
Contribution de la voie lente aux propriétés conductrices et réfractaires du nœud AV	70
Substrat anatomique et fonctionnel des propriétés fréquentielles du nœud AV..	71
Caractérisation des propriétés fonctionnelles à l'aide de protocoles prématurés	73
Substrat anatomique de la voie lente	76
Implications	79
Limites	80
Conclusions.....	81
BIBLIOGRAPHIE.....	82

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure 1: Structure nodale et repères anatomiques

Figure 2: Localisation du nœud AV

Figure 3: Différents groupes de cellules transitionnelle

Figure 4: Potentiels d'action transmembranaire des différents types cellulaire du nœud AV au rythme de base et à différents degrés de prématurité

Figure 5: Inputs nodaux

Figure 6: Distribution spatiale et quantification des connexines-40 et -43 dans le système de conduction AV

Figure 7: Courbe représentant la symétrie des inputs nodaux (CT, IAS)

Figure 8: Courbes des propriétés fonctionnelles du nœud AV

Figure 9: Courbes des périodes réfractaires du nœud AV

Figure 10: Modèle classique du circuit de réentrée

Figure 11: Courbe réfractaire et de conduction nodale témoignant la double voie chez l'humain

Figure 12: Modèle fonctionnel de la double voie proposé par notre laboratoire

Figure 13: Mécanisme et circuit de réentrée proposés par notre laboratoire

Figure 14: Courbes de récupération postablation vs contrôle

CHAPITRE II

Figure 1 : A, préparation de cœur de lapin avec points de repère anatomiques, sites d'enregistrement et lésions d'ablation de la voie rapide. B, courbe de récupération de la voie rapide et de la voie lente.

Figure 2 : Effets de l'ablation de la voie rapide et des protocoles de stimulation sur le temps de conduction de base du nœud AV.

Figure 3 : Effets des protocoles de facilitation, fatigue et facilitation-fatigue combinée sur la courbe de récupération du nœud AV normal et de la voie lente.

Figure 4 : Effets moyens des protocoles et de l'ablation de la voie rapide sur différents paramètres de la courbe de récupération.

Figure 5 : Électrogrammes enregistrés à l'entrée et à la sortie du nœud AV au contrôle, après ablation de la voie rapide et après ablation de la voie lente.

Figure 6 : Coupes histologiques illustrant une lésion typique de la voie rapide à faible A et plus fort grossissement.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- A-A : auriculo-auriculaire
AH : auriculo-hissien
AV : auriculoventriculaire
CT : crista terminalis
Cx : connexine
HA : hissien-auriculaire
HH : hissien-hissien
ERPn : période réfractaire efficace nodale
FRPN : période réfractaire fonctionnelle nodale
IAS : septum interauriculaire
TNR : tachycardie nodale par réentrée

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude à mon directeur de recherche Dr Jacques Billette pour m'avoir accueillie dans son équipe et m'avoir fait confiance. Ce travail n'aurait pu s'accomplir sans son aide précieuse. J'admire toute sa passion et son grand dévouement pour la recherche.

Je remercie beaucoup Maurice Tremblay pour l'apprentissage de l'instrumentation électronique et informatique ainsi que pour ses nombreux conseils. Il a l'art de transmettre son savoir avec passion et patience. Son soutien moral m'a été aussi d'un grand secours.

Je remercie le sympathique Adam Tremblay qui m'a initié à l'informatique.

Un gros merci à Lise Plamondon qui m'a beaucoup aidée et soutenue. J'admire son courage.

Merci à Marie Claude Reid qui m'a beaucoup aidée lors de mes premières expériences. Un gros merci aussi à Rafik Tadros.

Je tiens également à remercier énormément Denis Rodrigue et Jeanne Lavoie pour les efforts qu'ils ont prodigués pour me transmettre leurs techniques histologiques.

Merci à Johanne Payette qui fait son travail consciencieusement. Elle est toujours disponible pour les étudiants. Le dynamisme, la bonne humeur et l'humanisme la caractérisent.

Merci à Lise Imbeault et Hélène Dusseault pour leur accueil toujours chaleureux.

Je ne peux clôturer cette page sans remercier infiniment mon frère Tarik, sa femme, ma sœur Nacéra et son mari qui m'ont soutenue sur tous les plans dans les pires moments de ma vie.

INTRODUCTION

Le nœud auriculoventriculaire (AV) a été découvert dans des cœurs de différentes espèces par Tawara en 1906.¹ Il démontre que le nœud AV fait partie des structures spécialisées qui conduisent l'impulsion des oreillettes aux ventricules. Depuis, de nombreuses études ont établi que le nœud AV conduit lentement et produit ainsi un délai hémodynamiquement souhaitable entre les activations auriculaire et ventriculaire. Ce délai provient d'une faible excitabilité qui sert aussi à filtrer les impulsions auriculaires surnuméraires. Loin d'être constant, le délai nodal varie beaucoup avec la fréquence cardiaque et ce même de battement en battement. Trois propriétés fonctionnelles intrinsèques connues sous le nom de récupération, facilitation, fatigue contrôlent ces variations.²⁻⁵ La récupération réfère à une augmentation progressive du délai nodal avec la prématurité. La facilitation réfère au phénomène par lequel le délai nodal diminue pour une même prématurité lorsque le cycle précédent est court. Pour une même prématurité et facilitation, le délai nodal augmente avec la durée du rythme rapide, un phénomène appelé fatigue. Ces propriétés fonctionnelles ont été définies en considérant le nœud AV comme un tout alors que plusieurs études récentes suggèrent que le nœud AV contient une voie lente et une voie rapide.⁶⁻⁹ Ces deux voies seraient présentes chez des patients souffrant de tachycardie nodale par réentrée (TNR) mais aussi chez les sujets normaux. Toutefois, les propriétés de récupération, de facilitation, et de fatigue des deux voies ne sont pas connues. Nous proposons que chaque voie possède ses propres propriétés et que la réponse du nœud AV à une fréquence rapide reflète la somme nette des événements indépendants induits dans ces voies. Des développements récents de notre laboratoire permettent de caractériser séparément chacune des deux voies.⁷⁻⁹ Le but de ce travail est de caractériser les propriétés

de récupération, facilitation et fatigue de la voie lente et de déterminer sa contribution spécifique aux réponses nodales globales.

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Anatomie et physiologie du nœud AV

Définition du nœud AV

La structure anatomique du nœud AV est complexe et demeure controversée. La définition du nœud AV varie et continue de susciter des débats parmi les morphologistes, les

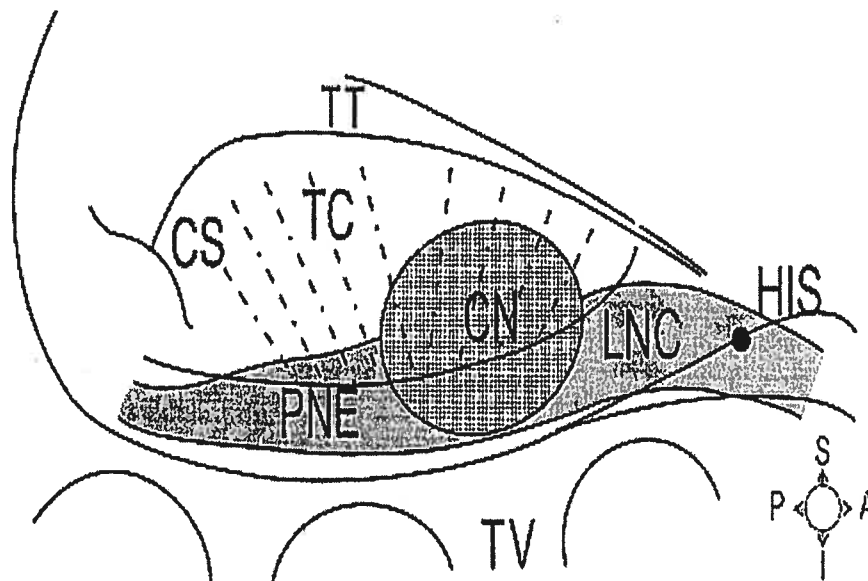


Figure 1 Structure nodale et repères anatomiques chez le lapin. His, faisceau de His; LNC, cellules nodales inférieures; CN, nœud compact; PNE, extension postérieure; TC, cellules transitionnelles; CS, sinus coronaire; TT, tendon de Todaro; TV, valve tricuspide. Tiré de Medkour et coll.⁹

cliniciens et les électrophysiologistes. Certains limitent le nœud AV à sa structure centrale i.e., le nœud compact (Figure 1). Pour d'autres et plus particulièrement les électrophysiologistes, le nœud AV est défini comme une région englobant le nœud compact lui-même, le tissu transitionnel, l'extension postérieure (PNE) et le faisceau de His, i.e.,

toutes les structures contribuant à la fonction nodale tel que définie par sa courbe de récupération décrite plus loin.^{7,9-11} Cette définition est utilisée dans cette étude.

Localisation du nœud AV

Le nœud AV est situé dans la partie inférieure de l'oreillette droite au-dessus du septum ventriculaire (Figure 2). Il est localisé dans une région triangulaire appelée triangle

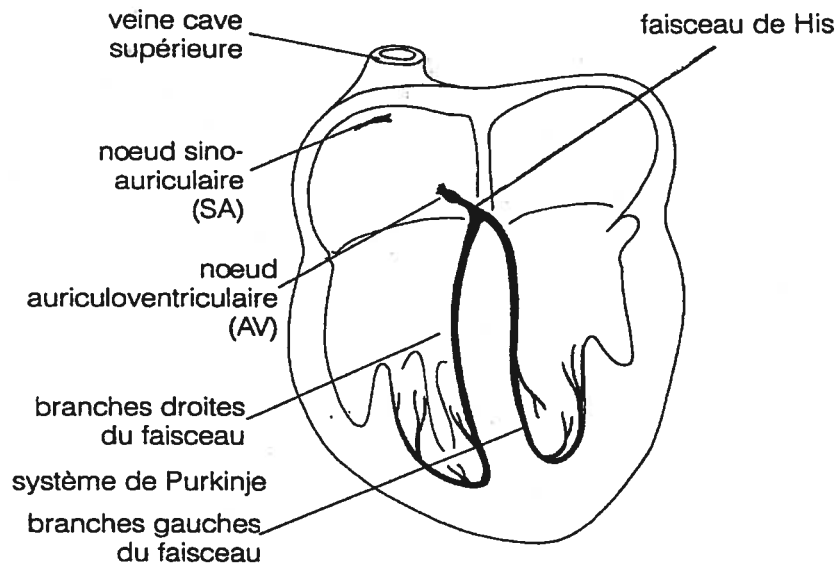


Figure 2 Système de conduction du cœur. (D'après Rushmer, 1972).

de Koch (Figure 3). Ce triangle est délimité antérieurement par le septum fibreux (apex), postérieurement par l'ouverture du sinus coronaire (base), supérieurement par le tendon de Todaro et inférieurement par le septum ventriculaire où s'insère la valve tricuspide. Chez le lapin, l'ostium du sinus coronaire est si large que le nœud AV est déplacé antérieurement et la région occupée par le nœud compact et le faisceau de His se trouve réduite.¹²

Dimensions du nœud AV

Les dimensions du triangle de Koch déterminées pour le cœur humain adulte sont comme suit. La distance du septum fibreux interauriculaire jusqu'au bord de l'ouverture du

sinus coronaire (longueur du triangle) est de 17 ± 3 mm (écart de 10 à 24). La hauteur de l'anneau tricuspide jusqu'au bord du sinus coronaire est de 13 ± 3 mm (écart de 6 à 21). Ces valeurs ne sont pas différentes chez la femme. Toutefois, la dimension du triangle de Koch varie avec les individus ce qui a des implications cliniques lors de procédures d'ablation.¹³ La longueur de l'extension postérieure chez l'humain est de 4.4 ± 2.0 mm avec

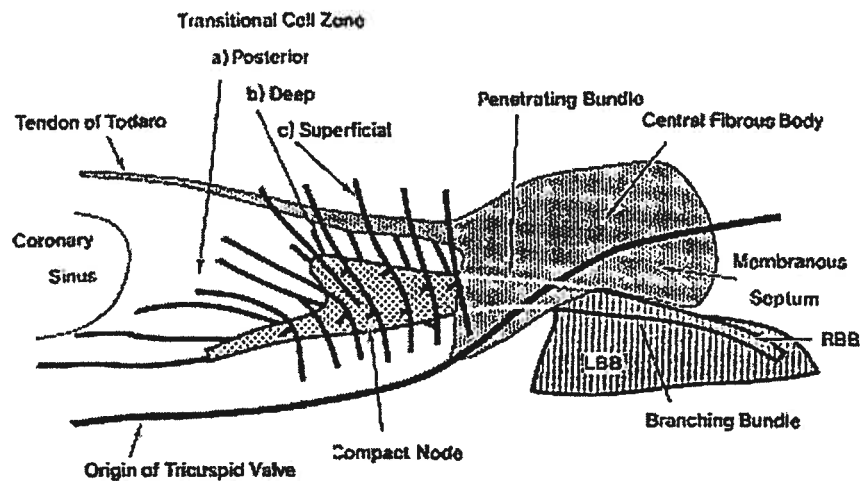


Figure 3 Différents groupes de cellules (superficielles, profondes et postérieures) de la zone transitionnelle chez l'humain. Tiré de Anderson et coll.²⁹

un maximum de 9 mm, selon une étude faite à l'autopsie sur 21 cœurs humains. Le nœud compact varie entre 2 et 5 mm avec une moyenne 3.7 ± 0.9 mm. Il n'existe pas de relation de proportionnalité entre la longueur du triangle, la longueur du nœud et celle de l'extension postérieure.¹⁴ La longueur de l'extension postérieure chez le lapin est de 2488 ± 331 μm , la longueur postéroantérieure du nœud AV est de 4850 ± 608 μm .⁹

Vascularisation du nœud AV

Chez l'humain et à tous les âges, le nœud AV est plus vascularisé que le tissu myocardique auriculaire. Chez l'humain, une artère irrigue spécifiquement le nœud AV. Elle

provient dans 83 à 93 % des cas de l'artère coronaire droite et dans 10 à 17 % des cas, de l'artère coronaire circonflexe.^{15,16} Beaucoup d'anastomoses existent entre l'artère nodale et les autres artères telle que l'artère coronaire gauche, le plexus sousendocardique ventriculaire gauche (dans le septum ventriculaire) et avec les branches septales des artères coronaires descendantes postérieure et antérieure. D'autres anastomoses avec les artères auriculaires ont été aussi observées; ceci est intéressant parce que ces dernières ne sont pas affectées par la compression provoquée par le cycle cardiaque comme le sont les vaisseaux ventriculaires. Ces anastomoses sont retrouvées dans tous les cœurs normaux mais sont augmentées chez les patients souffrant de maladies coronariennes.¹⁵ Cette abondance vasculaire protège le nœud lors des maladies coronariennes.

Chez le chien, on retrouve aussi deux artères importantes, l'artère du nœud AV ou artère septale postérieure provenant de l'artère circonflexe gauche et l'artère septale.¹⁷ L'artère septale antérieure provenant de l'artère descendante antérieure irrigue la marge ventriculaire du nœud AV. L'artère septale postérieure provenant de l'artère circonflexe gauche irrigue la marge auriculaire du nœud AV. L'apport sanguin provenant de l'artère postérieure serait critique puisque la ligature de cette artère ralentit la conduction nodale.¹⁸

Chez le lapin, l'apport vasculaire artériel est antérieur et proviendrait de l'artère septale provenant elle-même de l'artère coronaire gauche.¹⁷ Les branches de cette artère sont perpendiculaires à son axe principal. Elles remontent et traversent l'endocarde du septum ventriculaire droit pour atteindre le faisceau de His puis le nœud AV.

Comparativement à la vascularisation artérielle, moins d'attention a été accordée au drainage veineux du nœud AV et peu d'études le décrivent. Chez l'homme, il se fait par deux voies principales : la partie supérieure du nœud AV est drainée par la veine

Thébésienne qui se déverse dans l'ostium du sinus coronaire et les parties postérieure et inférieure sont drainées par une veine qui se déverse dans la veine cardiaque moyenne.¹⁹

Innervation du nœud AV

Le nœud AV reçoit de multiples fibres nerveuses provenant du système sympathique et parasympathique.^{20,21} Cette innervation est plus abondante que celle du myocarde contractile.²² Les fibres sympathiques proviennent des chaînes paravertébrales et passent par les ganglions stellaires. Les fibres sympathiques longent la face postérieure des veines et des artères pulmonaires pour atteindre le sillon auriculoventriculaire et la région du nœud AV.^{21,23-25} Le système sympathique affecte la conduction nodale. Une stimulation sympathique droite et gauche entraîne une diminution du délai nodal.²⁶

Les deux voies parasympathiques (vague) droite et gauche traversent la partie supérieure de l'oreillette gauche et la région où se situe la veine cave inférieure près de la marge inférieure de l'oreillette gauche. Les synapses entre les fibres parasympathiques préganglionnaires et postganglionnaires se font dans les ganglions intracardiaques. Les ganglions intracardiaques qui innervent le nœud AV sont encastrés dans de petits bourrelets graisseux au niveau épicaudique, à la jonction de la veine cave inférieure et de la partie inférieure de l'oreillette gauche à proximité de l'entrée du sinus coronaire.²⁵ La destruction avec du phénol ou l'excision de ces ganglions chez le chien prévient l'inhibition vagale droite et gauche sur la conduction nodale²⁷ et élimine même le bloc AV obtenu pendant la stimulation maximale des nerfs vagues cervicaux.²⁵ Ceci suggère que c'est à ce niveau que convergent tous les inputs vagues de la région nodale.

Morphologie et composition cellulaires

Le nœud AV possède une architecture complexe et non homogène d'où découle une physiologie aussi compliquée et parfois énigmatique. Il est divisé en trois zones : une zone

atrionodale formée de cellules transitionnelles, une zone nodale correspondant à la position du nœud compact et une zone inférieure comprenant le faisceau inférieur ou nodohissien (Figures 1 et 3).²⁸

La zone de cellules transitionnelles ou atrionodale (AN) est la masse cellulaire la plus importante de la région nodale. Ces cellules font la jonction entre les fibres auriculaires et les fibres nodales. Ces cellules transitionnelles se distinguent des fibres myocardiques auriculaires par leurs caractéristiques histologiques. Elles sont souvent pâles à la coloration, elles sont petites et séparées en petits faisceaux par du tissu conjonctif. On a décrit chez l'humain des cellules transitionnelles profondes, superficielles et postérieures (Figure 3).²⁹ Le groupe profond connecte les cellules myocardiques du côté gauche du septum interauriculaire à la partie profonde du nœud compact. Ces fibres sont relativement courtes. Le groupe superficiel est relié par la partie supérieure du côté superficiel droit du septum interauriculaire. Ces fibres descendent vers la base de la valve tricuspide en passant par-dessus le nœud compact. Passant par-dessus le nœud, elles établissent des contacts transversalement avec ce dernier. Le groupe postérieur émane de la partie sous-jacente du sinus coronaire. Devant ce dernier, elles sont renforcées par des cellules provenant du septum sinusal puis s'insèrent à la partie postérieure du nœud compact.²⁹

Le nœud compact est formé d'une région antérieure encapsulée dans une gaine fibreuse émanant du corps fibreux central et d'une région postérieure dite ouverte (non encapsulée) faisant contact avec les cellules transitionnelles. Histologiquement, le nœud compact est composé de petites cellules denses et enchevêtrées entre elles donnant l'apparence d'un nœud, "Knoten" tel décrit par Tawara.¹ Peu de tissu fibreux sépare les cellules d'où le qualificatif de compact. Le faisceau nodo-hissien est la zone de transition entre la zone N et le faisceau de His. Les cellules nodales inférieures forment un faisceau parallèle à l'anneau

tricuspïdien. Il est composé de cellules allongées et plus petites que les cellules auriculaires. Elles sont séparées en groupes par du tissu fibreux. Dans la région postérieure, la branche est très mince. Elle augmente de diamètre en s'approchant de la région du nœud compact. Dans la région antérieure, les cellules sont en continuité avec les fibres du faisceau de His. La transition est progressive et sans démarcation nette entre ces deux zones.

Le nœud AV est aussi subdivisé en trois zones selon la morphologie des potentiels d'action transmembranaires des cellules nodales et leur réponse à la prématurité. Ces zones sont la zone atrionodale (AN), la zone nodale (N) qui correspond à la localisation du nœud compact et la zone nodohissienne (NH). Les études détaillées de Billette basées sur des enregistrements multiples obtenus directement durant des cycles complets de stimulation prématurée ont fourni plus de détails sur la configuration des potentiels d'action, leurs temps d'activation et leurs changements avec la prématurité (Figure 4).³⁰ Dans cette étude, les cellules sont classées en six groupes soit AN, ANCO, ANL, N, NH et H. Les cellules AN ont une phase 0 bien définie suivie d'un plateau et un temps d'activation constant durant la stimulation prématurée. Les ANCO ont un temps d'activation similaire aux cellules AN mais leurs potentiels présentent une amplitude plus faible et une encoche lors de la dépolarisation rapide. Les ANL "AN late" ont des caractéristiques intermédiaires entre les cellules AN et N. Les cellules ANL ont une phase de montée moins rapide que les AN et pas de phase 1 mais leurs phase de dépolarisation est plus rapide que celle des cellules N. Les N ont une vitesse de dépolarisation plus lente et un potentiel de repos réduit par rapport aux ANL. La durée de leurs potentiels d'action augmente avec la prématurité.

Le potentiel d'action des cellules N diminue en amplitude et se dissocie en 2 composantes avec la prématurité. La première composante est synchrone avec les ANL; elle pourrait à la fois provenir d'une réponse ionique active et d'un courant électrotonique

provenant des cellules proximales. La deuxième composante coïncide avec la dépolarisation des cellules NH. Elle ne peut provenir d'une réponse active de la cellule qui est réfractaire à

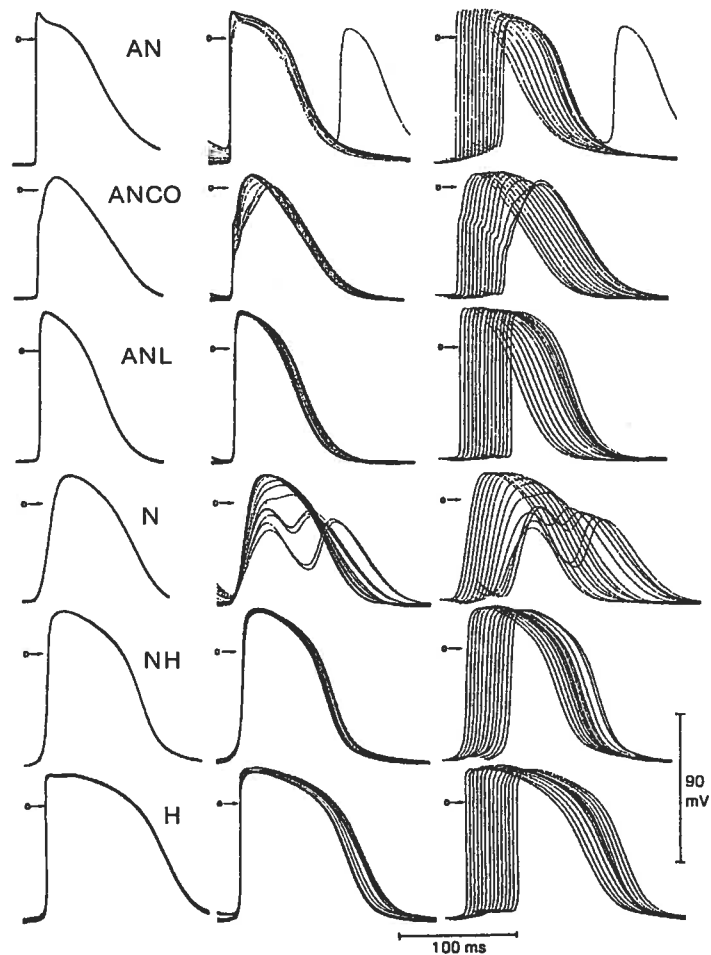


Figure 4 Potentiels transmembranaires du nœud AV à différents degrés de prématurité. À gauche, superposition des potentiels des derniers battements de base. Au centre, potentiels prématurés correspondants. À droite, mêmes potentiels prématurés présentés avec un décalage vers la droite pour des intervalles de couplage décroissant. Reproduit de Billette.³⁰

ce moment. Elle serait due au courant électrotonique provenant des cellules NH. Aucune dépolarisation nodale ne survient durant l'intervalle entre ces 2 composantes. Le temps

d'activation des cellules N est associé à celui des cellules AN, ANCO et ANL et n'augmente que légèrement avec la prématurité. Celui des cellules NH augmente beaucoup avec la prématurité en association avec celui du faisceau de His. Les cellules H ont une longue durée de potentiel d'action. Cette étude³⁰ a démontré que la partie centrale du nœud est la principale source du délai nodal de base et de sa prolongation dépendante de la prématurité. La majorité du délai nodal (environ 50 %) correspondrait à la transmission de nature électrotonique de l'impulsion entre les cellules N et NH. Elle est aussi considérée comme zone de bloc tel que le bloc de Wenckebach.^{11,30} Il est à noter que le temps d'activation change peu avec la prématurité dans les cellules proximales du nœud.

Mécanisme du délai nodal et de son augmentation avec la prématurité

Le mécanisme soustendant l'importante contribution de la zone N et NH au délai nodal et à son augmentation avec la prématurité demeure incertain. Billette¹¹ suggère que la conduction dans cette zone est de nature électrotonique. Cette portion du nœud se comporterait comme un circuit résistif-capacitif (RC), interposé entre les cellules excitables AN et NH. Le délai de transmission serait relié au temps nécessaire pour le courant électrotonique généré par les cellules proximales pour dépolariser les cellules NH jusqu'à leur seuil d'excitabilité. Ce temps augmente avec la prématurité à cause de la récupération incomplète des NH qui mettent plus de temps pour atteindre le seuil.³⁰ La nature électrotonique de la transmission N-NH est supportée par la dissociation des potentiels d'action de ces cellules en deux composantes avec la prématurité (Figure 4). La première composante est synchronisée avec l'activité proximale alors que la deuxième est synchronisée avec l'activité distale. De plus, la première composante décroît en amplitude dans le sens A vers H alors que la deuxième composante décroît en sens inverse. Toutefois, ce mécanisme reste à être formellement établi.

Extension postérieure du nœud AV

L'extension postérieure (PNE) a été reconnue par Tawara en 1906.¹ Il l'a décrit comme des petites branches de fibres parallèles originant du nœud compact en direction postérieure jusqu'à proximité de la région antérieure du sinus coronaire. Les études subséquentes ont considéré cette structure comme un vestige embryonnaire et une voie sans issue "dead end pathway".³¹ La recherche d'un substrat anatomique et physiologique pour la voie lente que l'ablation par cathéter chez l'humain avait localisé dans la partie postérieure du nœud AV a contribué à raviver l'intérêt pour cette structure.^{9,14} L'étude de Inoue et coll¹⁴ chez l'humain décrit l'extension postérieure comme une languette de petites cellules semblables à celles du nœud compact s'étendant de sa partie postérieure jusqu'à l'ouverture du sinus coronaire le long de l'insertion de la valve tricuspide. Ils avaient spéculé que cette extension peut être impliquée dans la conduction lente. L'étude de Medkour et coll⁹ chez le lapin a montré une structure anatomique similaire à celle décrite chez l'humain. Ils l'ont histologiquement décrite comme un petit faisceau allongé de tissu spécialisé similaire à celui du nœud compact et localisé le long du côté inférieur du triangle de Koch. Le PNE n'est pas encapsulé. Il établit des contacts avec le tissu transitionnel avoisinant et la zone nodohissienne. Cette étude a aussi établi le lien entre les potentiels lents de surface enregistrés et leur origine du PNE grâce à des marques de brûlures au site d'enregistrement. Cette étude a montré aussi une corrélation entre les potentiels lents de surface et les potentiels transmembranaires enregistrés au même site. Les temps d'activation de ces deux types de potentiels morphologiquement différents correspondent étroitement.⁹ Ces études établissent que l'extension postérieure est une composante du nœud AV normal.⁹ Ses caractéristiques fonctionnelles sont compatibles avec un rôle dans le substrat de la voie lente.^{9,14}

Des potentiels lents ont aussi été souvent observés dans la région correspondant au PNE. McGuire et coll³² dans leurs études chez le chien et le porc ont montré que du tissu de type nodal est présent autour de la valve tricuspide. Cette zone a été nommée zone jonctionnelle postérieure du nœud AV. Ils ont montré que les cellules de cette zone présentent des caractéristiques électrophysiologiques semblables à celles des cellules nodales. Leur réponse à l'adénosine est de type nodal; elles génèrent des réponses de type Wenckebach lors de stimulations auriculaires rapides. Ils ont aussi montré une corrélation entre ce site et l'absence de la connexine 43. Ils concluent que cette zone jonctionnelle pourrait être le substrat de la voie lente mais n'établissent pas comme tel le rôle du PNE. Haissaguerre et coll^{33,34} ont montré chez l'humain que des potentiels lents sont enregistrés le long d'une bande verticale antérieure au sinus coronaire dans la partie moyenne ou postérieure du septum près de l'anneau tricuspide. Toutefois, ils ne spécifient ni leur origine ni leur signification. Leur principale caractéristique est que leur altération est fréquence dépendante et que le bloc nodal se produit simultanément avec leur atténuation. Les ablations dirigées au site d'enregistrement de ces potentiels entraînent l'élimination de la TNR chez les patients.

Bien que l'étude de Medkour et coll⁹ indique que le PNE a des propriétés de conduction lente, le mécanisme profond de conduction lente dans la partie postérieure du nœud AV demeure incertain. Des études faites chez l'homme au niveau de la région prétawarienne ont montré que les cellules de cette région possèdent des caractères histochimiques des fibres à conduction lente et que leur équipement enzymatique est voisin de celui des cellules du nœud sinusal.³⁵ L'anisotropie de conduction dans cette région pourrait aussi jouer un rôle. En effet, l'activation se propage de façon perpendiculaire à l'axe de la fibre, ce qui ralentit la conduction alors que dans la voie rapide la propagation se fait

parallèle à l'axe des fibres.³⁶ D'autres suggèrent que la conduction est lente parce qu'elle traverse plus de tissu et est donc liée à la longueur de la voie.³⁷ En effet, la complexité architecturale du nœud ne permet pas de mesure précise de l'orientation des fibres en relation avec le temps d'activation de sorte que la vitesse de conduction est très difficile à établir dans les différentes parties du nœud. Le rôle des courants ioniques et de leur modulation par le système nerveux autonome reste aussi à établir.

Voies internodales et inputs nodaux

Depuis la découverte du nœud sinusal et du nœud AV, plusieurs études ont examiné les liens entre ces structures. Les études autant anatomiques que physiologiques n'ont pu démontrer un système de conduction spécialisé analogue à celui des ventricules.³⁸ Malgré l'absence de faisceaux spécialisés encapsulés, on reconnaît trois voies préférentielles pour la propagation de l'impulsion, une antérieure, une moyenne et une postérieure.

La voie antérieure quitte la marge antérieure du nœud sinusal par la crista terminalis, passe devant la veine cave supérieure et pénètre dans le septum interauriculaire. À ce niveau,

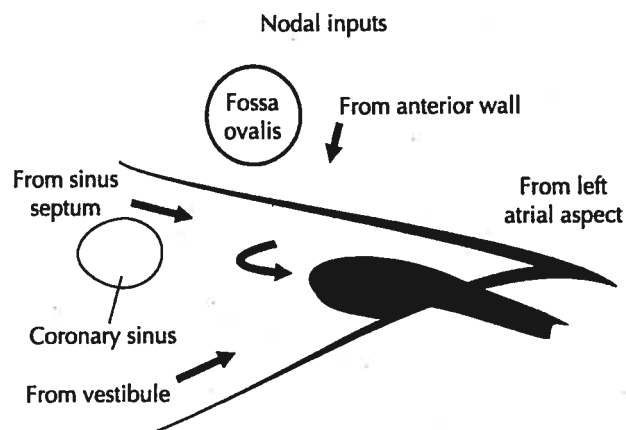


Figure 5 Les quatre inputs nodaux : antérieur, postérieur, intermédiaire et gauche (flèche courbée). Tiré de McGuire et coll.¹¹⁷

elle se divise en deux branches. Une se dirige vers l'oreillette gauche et forme le faisceau de Bachmann. L'autre descend le long du septum interauriculaire et rejoint la crête du nœud AV pour former son input antérieur (IAS). La voie moyenne quitte le nœud sinusal par la marge supérieure, longe le côté droit du septum interauriculaire rejoint la crête du nœud AV où elle se fusionne avec la voie antérieure. La voie postérieure quitte le nœud sinusal par la crista terminalis en direction du sinus coronaire qu'elle contourne pour former l'input postérieur (CT) au nœud AV.¹² L'impulsion transportée par ces voies préférentielles pénètre donc au nœud par deux inputs principaux (CT et IAS). Les études en stimulation rétrograde montrent aussi deux sorties vers l'oreillette, une antérieure au voisinage du septum interauriculaire et une postérieure près de l'ouverture du sinus coronaire.³⁷ Toutefois un troisième input intermédiaire entre le CT et IAS a été décrit (Figure 5). Finalement, on a rapporté l'existence d'un quatrième input en provenance de l'oreillette gauche.³⁹ Cet input pourrait se connecter à la partie gauche de l'extension postérieure décrite chez l'humain.¹⁴ Ce dernier input pourrait ainsi jouer un rôle dans certaines formes de TNR et expliquerait la persistance de conduction lors de l'ablation combinée de l'input antérieur (voie rapide) et postérieure (voie lente), malgré une remarquable augmentation de l'intervalle AH et de la longueur du cycle de Wenckebach.⁴⁰

Propriétés fonctionnelles du nœud AV

Délai nodal

Le délai nodal est typiquement mesuré par l'intervalle AH (intervalle entre l'activation auriculaire et l'activation du faisceau du His). En clinique où l'activation Hissienne n'est pas accessible, le délai nodal est estimé par l'intervalle PR de l'électrocardiogramme (ECG) qui mesure le temps entre les dépolarisations auriculaire et ventriculaire. Malgré que le PR

reflète la conduction AV dans son ensemble, on l'utilise largement en clinique pour évaluer la conduction nodale. Cet usage est basé sur le fait que les 2/3 de sa durée origine au niveau du nœud AV.

Le PR varie énormément chez les mammifères et la compréhension de ces variations constitue un déficit contemporain.⁴¹ La relation entre le PR et la taille de l'animal est non linéaire. Chez les petits animaux, le PR est relativement constant. Un rat de 300gr a un même PR (40 ms) qu'une souris nouvellement née de 5gr.⁴² Cette dernière a un PR plus long que celui attendu de la longueur du cœur. À l'autre extrémité de l'échelle, le PR demeure aussi constant bien qu'à des valeurs beaucoup plus grandes (400 ms) pour de très grandes variations de poids. Une baleine de 30 000 kg a un même PR que le cheval de 500 kg. Pour des échelles intermédiaires où l'on retrouve toute une série d'espèces dont l'homme, le singe et le chien, on observe une augmentation plus ou moins linéaire du PR avec le poids de l'animal et présumément la longueur du circuit d'activation. Selon Meijler,⁴² malgré que la taille du cœur varie énormément chez les mammifères, l'arrangement structurale macroscopique et microscopique du système de conduction tend à être similaire sinon uniforme. La raison pour la constance du PR court chez les petits animaux et du PR long chez les très gros animaux demeure inconnue. Cette énigme serait peut-être élucidée si la contribution de chaque segment du système de conduction au PR selon les différences anatomiques et fonctionnelles de chaque espèce pouvait être déterminée.

Déterminants du délai nodal

Un déterminant important du long délai nodal est la faible amplitude et la dépolarisation lente du potentiel d'action. Cette dépolarisation lente serait due aux courants entrants lents de type calcique.⁴³ En effet, les potentiels d'action nodaux ont un potentiel de repos entre -50 et -60 mV et un faible dV/dt_{max} . En ceci, ils diffèrent remarquablement de

ceux des fibres contractiles et de Purkinje qui ont un potentiel de repos entre -80 et -90 mV et une dépolarisation rapide. Dès 1969, il a été suggéré que des courants entrants lents seraient responsables de cette montée lente.⁴⁴ Plusieurs études l'ont confirmé par la suite. Noma et coll⁴⁵ utilisant la technique de voltage imposé sur un petit morceau < 0.2 mm de tissu nodal de lapin ont montré un courant transitoire entrant lent entre -40 et +35 mV avec un pic à -10 mV se produisant 5-10 ms après la pulsion de voltage. Le courant lent est inactivé avec une constante de temps de 15-30 ms. Ce courant lent est aboli par un bloqueur calcique D600 (dérivé du vérapamil). Par contre, la tétrotoxine (TTX) qui est un bloqueur des canaux sodiques rapides n'affecte pas le courant lent. Les canaux lents dépendent du voltage et du temps, et le courant résultant est transporté par les ions calciques. Par contre, les études de Zipes et Mendez⁴⁶ ont montré que des ions manganèses (Mn^{2+}) à une dose de 2-4 mM suppriment l'activité des cellules AN, N et NH sans modifier la réponse des cellules auriculaires ou du His quand elles sont directement stimulées. En contrepartie, la TTX à la dose de 5×10^{-10} gm/ml de Tyrode rend les fibres auriculaires et hissiennes inexcitables mais n'affectent pas la phase de dépolarisation des cellules N et les potentiels nodaux d'origine automatique. Ces auteurs suggèrent que les canaux inhibés par des ions Mn^{2+} transportent des ions Na^+ et Ca^{2+} . Ceci confirmait l'hypothèse émise par Rougier et Vassort⁴⁴ suggérant que des canaux lents dépendant du voltage et du temps, et transportant des ions Na^+ et Ca^{2+} pourraient jouer un rôle important dans la genèse des potentiels nodaux. La participation des canaux sodiques aux potentiels AN et NH pourrait expliquer leur dépolarisation rapide alors que les canaux lents expliqueraient la dépolarisation lente des cellules N.⁴⁷ Il est aussi possible que les cellules N n'aient pas de canaux sodiques ou que ces canaux ne participent pas à l'activation due à leur désactivation causée par leur potentiel de repos dépolarisé. Ces

études pharmacologiques i.e., l'inhibition de l'activité des cellules nodales par le vérapamil (bloqueur des canaux calciques),⁴⁸ le blocage par les ions Mn^{2+} des canaux lents qui transportent le Ca^{2+} et le Na^{+} et la résistance des cellules nodale à la TTX concordent pour supporter un rôle important des canaux lents dans l'activation nodale.

Un deuxième facteur important dans le délai nodal est la pauvreté du tissu nodal en connexines.⁴⁹ Cette rareté a été documentée dans de nombreuses espèces dont le chien, le singe, la vache, le porc et le rat. Les "gap junctions" ou connections intercellulaires sont des canaux composés de protéines transmembranaires appelées connexines. Elles sont détectées par immunofluorescence et anticorps anticonnexines. Elles permettent la diffusion ionique interplasmatisque et ainsi la propagation électrique intercellulaire. Dans les cœurs de mammifères, la principale connexine est la connexine-43.⁴⁹ Elle est abondante dans le myocarde auriculaire et ventriculaire mais rare dans le tissu spécialisé. Les études de Pollack⁵⁰ par fluorescence chez le lapin ont montré que les jonctions intercellulaires du tissu nodal sont trois fois moins importantes en nombre que dans le tissu auriculaire et ventriculaire. Les études de Gourdie, chez le rat,⁴⁹ montrent une colocalisation de connexines-40 et -43 au niveau nodal avec une plus faible concentration dans la région midnodale. Elles sont abondantes dans les fibres de Purkinje et le myocarde ventriculaire (Figure 6).

La faible densité de connexine-43 dans le nœud a été observée chez le rat dès la période prénatale. La connexine-43 serait détectable chez un embryon de 13 jours dans le tissu myocardique auriculaire et ventriculaire alors qu'aucune expression n'est détectée dans le canal AV; elle reste indétectable jusqu'à la naissance.⁵¹

D'autres facteurs mais de moindre importance peuvent ralentir la conduction. Un d'entre eux est le petit diamètre des cellules nodales qui est 4 fois plus petit que celui des cellules auriculaires (3 μm vs. 12 μm). L'organisation des cellules transitionnelles en petits

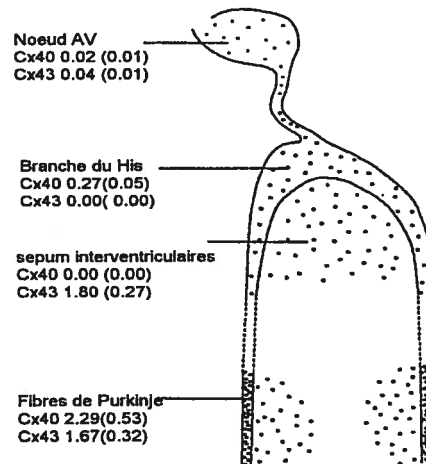


Figure 6 Distribution et quantification des connexines-40 et -43 dans le système de conduction AV chez le rat de 90 jours. On observe une faible quantité de connexine-40 et -43 au niveau du nœud et une abondance de la connexine-43 dans les autres régions en particulier les fibres de Purkinje. Les résultats sont donnés en surface moyenne (\pm SE) par μm^2 d'immunofluorescence par noyau (index des protéines de jonction par cellule). Tiré de Gourdie et coll.⁴⁹

faisceaux irréguliers séparés par du tissu conjonctif peut contribuer à ralentir la conduction. Durant la propagation normale, l'activation de la zone AN occuperait seulement 21 à 25% du AH.²⁸ Le caractère enchevêtré des fibres du nœud compact pourrait entraîner que la propagation de l'impulsion suive un chemin tortueux. Ceci pourrait allonger la conduction. D'autres facteurs pouvant affecter la conduction nodale sont la sommation et la collision des fronts d'onde qui, lorsqu'ils arrivent dans la région AN, peuvent s'additionner pour améliorer la conduction ou faire collision pour s'annuler. Les études de Zipes et coll⁵² ont

montré qu'une stimulation très prématurée d'un input à la fois donne une réponse nodale locale de faible amplitude et non propagée alors qu'une stimulation simultanée des deux inputs entraîne un potentiel d'action de plus grande amplitude qui se propage au faisceau de

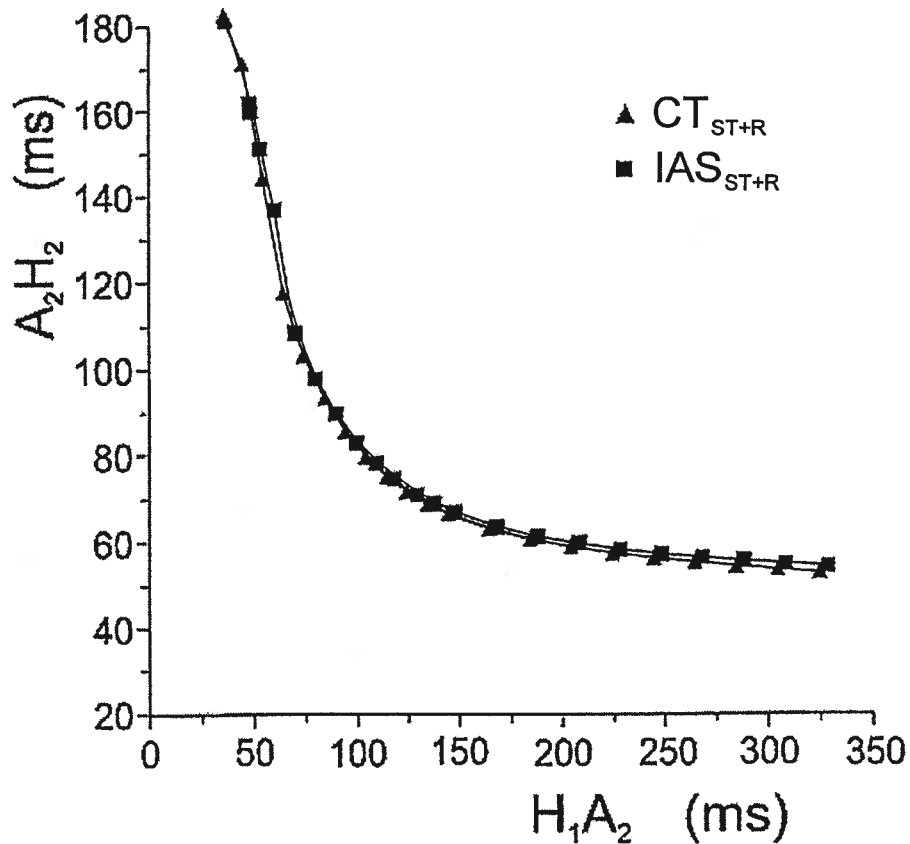


Figure 7 Symétrie fonctionnelle des inputs au nœud AV. Chevauchement des deux courbes de récupération nodale obtenues quand le site de stimulation et de référence est sur la crista terminalis (CT_{ST+R}) et sur le septum interauriculaire (IAS_{ST+R}). Reproduit de Amellal et coll.⁵⁵

His. Toutefois, une prolongation du temps de conduction peut survenir lors d'une stimulation simultanée à cause d'un phénomène de collision. Pour ces auteurs, l'arrivée bien réglée des deux ondes aux deux inputs serait un facteur important pour la conduction. Par contre, les études d'Amellal et Billette⁵³ basées sur une variation de la phase entre les inputs

concluent que la sommation des inputs n'augmente pas l'efficacité de la propagation nodale. Pour ces auteurs, l'interaction des deux inputs serait donc un déterminant mineur de la fonction nodale.

On a aussi rapporté chez l'humain⁵⁴ un raccourcissement du temps de conduction lors de la stimulation du CT; le site de stimulation serait donc un facteur déterminant du temps de conduction. Les études d'Amellal et Billette⁵⁵ basées sur une stimulation à des sites différents (IAS, CT, région sinusale) chez le lapin ont montré que les paramètres nodaux ne changent pas significativement avec le site de stimulation. Le site de stimulation n'affecte que l'activation périnodale. Lorsque obtenues à l'aide de stimulations et d'enregistrements faits directement au niveau des inputs, les courbes de conduction nodale ne varient pas avec l'input au nœud AV (Figure 7). La façon d'obtenir ces courbes et leur signification sont décrites plus loin. Ces auteurs concluent que les inputs ont des propriétés fonctionnelles symétriques et sont également efficaces pour activer le nœud.

Modulation autonome de la conduction nodale

Le tonus sympathique et parasympathique influence la conduction nodale. Celle-ci est accélérée par la stimulation du système nerveux sympathique et ralentie ou même bloquée par la stimulation du vague. Plusieurs études ont montré que le vague (acétylcholine) affecte le délai nodal. Le mécanisme est une hyperpolarisation due à une augmentation de la perméabilité pour le potassium sortant par l'acétylcholine, rendant ainsi le potentiel de repos des cellules nodales plus négatif. Les études de Cranefield et coll⁵⁶ ont montré que l'acétylcholine ajoutée dans le bain de perfusion déprime les cellules AN, N et NH chez le lapin. L'acétylcholine entraîne une forte diminution de la pente de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action et une abolition ou forte diminution de la conduction. Ces effets ne sont pas observés au niveau des cellules auriculaires et du faisceau de His. Les

études de Mazgalev et coll⁵⁷ chez le lapin ont montré aussi que l'acétylcholine entraîne une sévère dépression ou une abolition du potentiel d'action des cellules AN, N et NH mais surtout des deux dernières. Ils ajoutent que la dépression ou l'abolition du potentiel d'action dépend du moment d'arrivée de l'impulsion; les effets seraient plus importants lorsque la stimulation survient au moment du maximum d'hyperpolarisation.

On a rapporté que, chez le chien, les effets du vague gauche prédominent sur ceux du droit en ce qui concerne la conduction nodale. La stimulation vagale gauche et non la droite induit un bloc AV.²⁶ La stimulation vagale droite entraîne une augmentation rapide de l'intervalle RR (intervalle entre deux battements cardiaques) sans prolongation significative du AH. Une stimulation du vague gauche entraîne une prolongation graduelle de l'intervalle AV sans changement de l'intervalle RR. Une asymétrie gauche droite est aussi observée au niveau des réponses sympathiques. Une stimulation du ganglion stellaire gauche entraîne une réduction de l'intervalle AV plus importante que la stimulation du ganglion droit. Le degré de prolongation du AH par le vague dépendrait de l'effet direct sur la conduction et de l'effet concomitant indirect sur la fréquence sinusale ou durée du cycle.²² Urthaler et coll⁵⁸ ont étudié chez des chiots les réponses suscitées par la combinaison des stimulations sympathique et parasympathique sur l'automatisme sinusale et sur la conduction AV antégrade et rétrograde. Ils concluent que la conduction nodale est spécialement sensible à la modulation sympathique et que l'automatisme sinusale est particulièrement sensible à l'influence cholinergique.

Chez l'homme, l'influence du parasympathique et du sympathique sur la conduction nodale au repos semble être équilibrée.⁵⁹ Toutefois, une augmentation du tonus vagal réflexe comme par exemple lors du massage des sinus carotidiens lors de la TNR entraîne un arrêt de celle-ci en bloquant l'impulsion dans le nœud AV.⁶⁰

Les propriétés fonctionnelles de conduction du nœud AV

Le temps de conduction nodal varie avec la fréquence cardiaque. Trois propriétés fonctionnelles intrinsèques (la récupération, la facilitation et la fatigue) contrôlent ces variations.^{4,5,61,62} Ces propriétés sont caractérisées à l'aide de protocoles de stimulations prématurées. La stimulation prématurée consiste à mener l'oreillette à un rythme de base fixe et à introduire périodiquement un battement test avec un intervalle de couplage de plus en plus court jusqu'à l'obtention d'un block AV. La conduction nodale se trouve alors à être évaluée à différents degrés de prématurité alors que les conditions d'évaluation sont maintenues stables par le rythme de base constant. Pour l'évaluation des réponses résultantes, le nœud AV est considéré comme une boîte noire avec une entrée auriculaire A et une sortie hissienne H. En compilant l'intervalle AH prématuré (A_2H_2) en fonction du temps de récupération précédent (H_1A_2 ou A_1A_2), on obtient une courbe de récupération nodale. Le H_1A_2 correspond à l'intervalle mesuré entre le complexe hissien du battement de base et le complexe auriculaire de l'impulsion prématurée. Le A_1A_2 mesure le cycle auriculaire entre le battement de base et le battement prématuré. Dans cette étude, nous avons utilisé le H_1A_2 comme variable de récupération. Les implications de ce choix sont discutées plus loin. Dans les deux cas, le A_2H_2 peut être mesuré à partir de la déflection auriculaire enregistrée soit au niveau de la crista terminalis ou au niveau du septum interauriculaire et la courbe de récupération refléchit la façon dont le nœud récupère son excitabilité à la suite d'une activation. Les séquences de stimulation des quatre protocoles utilisés sont schématisées ci-dessous. La Figure 8 illustre les courbes résultantes obtenues chez le lapin (A_2H_2 vs. H_1A_2).

Récupération : 20L + 1P

L = cycle long

Facilitation : 20L + 1C + 1P

P = cycle prématuré

Fatigue*: 20C + 1L + 1P

C = cycle court

Fac + Fat*: 20C + 1P

* Protocoles effectués après avoir atteint un état stable de fatigue par 5-min de stimulation au cycle court.

1 - Récupération

La courbe obtenue au rythme de base lent est affectée exclusivement par le changement du temps de récupération et est donc utilisée pour caractériser cette propriété.

Propriétés fonctionnelles nodales

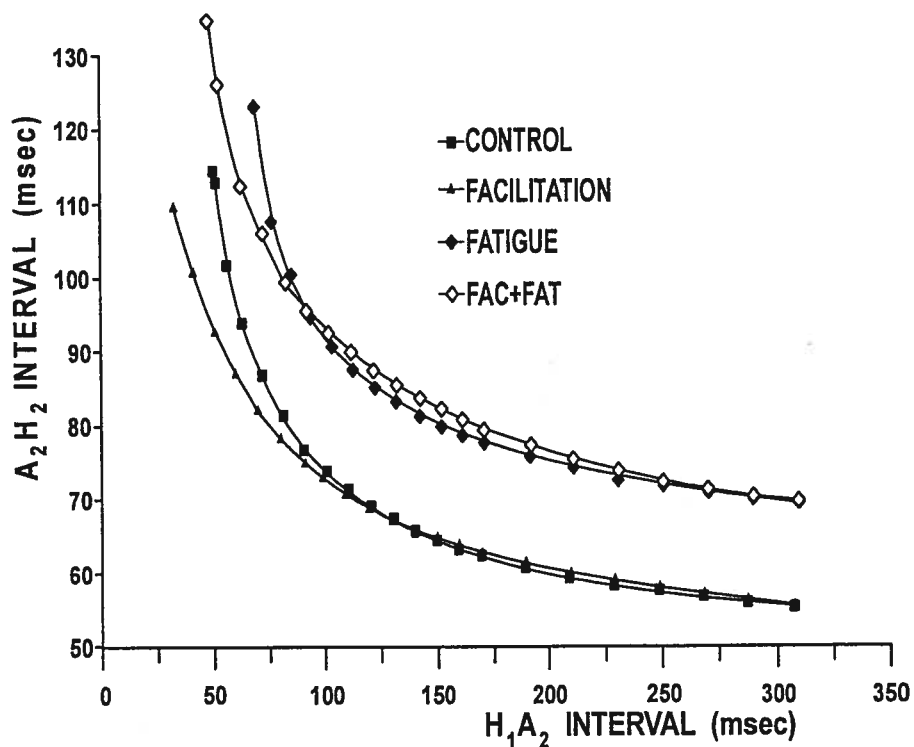


Figure 8 Courbes de récupération représentant les propriétés fonctionnelles nodales. Reproduit de Billette et Giles.⁴⁷

Cette courbe d'allure exponentielle montre une augmentation progressive du A_2H_2 avec le raccourcissement du H_1A_2 . Elle est formée de deux parties. La partie droite montre peu d'augmentation du A_2H_2 avec le raccourcissement du H_1A_2 dans le domaine des longs. La partie gauche montre une augmentation de plus en plus rapide de A_2H_2 dans le domaine des H_1A_2 courts (Figure 8).

2 - Facilitation

Lewis et Master⁶³ ont été les premiers à rapporter en 1925 que le deuxième battement d'un rythme rapide, bien qu'ayant un même intervalle RP que le premier, présentait un temps de conduction plus court que celui du premier battement. Cette propriété, maintenant nommée facilitation, a été étudiée plus en détail par Dr Billette qui a utilisé des protocoles qui permettent sa dissociation de l'effet de fatigue. La facilitation est caractérisée à l'aide d'un protocole qui diffère du protocole standard par l'insertion d'un cycle court facilitateur entre le dernier battement de base et le battement test. Ce cycle court cause une déviation de la courbe vers la gauche dans le domaine des H_1A_2 court par rapport au contrôle (Figure 8). La facilitation est donc définie comme une diminution du A_2H_2 pour un même H_1A_2 court. Billette² a démontré que la facilitation dépend entièrement du cycle précédent et augmente avec la diminution du cycle court. L'effet facilitateur est entièrement dissipé après un seul cycle long. Ces études ont révélé que lors de fréquences cardiaques rapides la facilitation s'oppose à la fatigue pour donner des effets nets réduits et variables.

Le mécanisme de la facilitation demeure peu étudié et peu compris. La facilitation est compatible avec le raccourcissement marqué de la durée du potentiel d'action dans les cellules distales du nœud observé après un seul cycle court.³⁰ Mazgalev et coll⁶⁴ attribuent ce phénomène au fait que la partie proximale a plus de temps pour récupérer pour un même H_1A_2 à la suite d'un cycle court et peut donc conduire plus rapidement le battement suivant.

Toutefois, parce que le temps de conduction dans la partie proximale du nœud varie peu avec la prématurité,^{11,30} il est invraisemblable que ce facteur joue un rôle majeur dans la facilitation. Dans un autre ordre d'idée, il est probable que la voie lente, principal contributeur à la partie gauche de la courbe de récupération,^{7,8} joue un rôle clef dans la facilitation. Toutefois, ceci reste aussi à être établi formellement.

3 - *Fatigue*

La fatigue est définie comme une augmentation progressive du temps de conduction survenant à un rythme de base rapide. Sa détermination rigoureuse nécessite un protocole qui élimine les effets de facilitation et prévient les changements incontrôlés du temps de récupération.³ La facilitation est dissipée par l'insertion d'un cycle long avant chaque battement test et le temps de récupération est contrôlé en imposant chaque stimulus avec un intervalle His-stimulus prédéfini et en mesurant l'intervalle de récupération avec le H_1A_2 . Dans ces conditions, un rythme de base rapide déplace la courbe de récupération vers le haut de façon assez uniforme pour tous les H_1A_2 (Figure 8). L'effet fatigue sur le A_2H_2 a été reconnu par Lewis et Master.⁶³ La fatigue augmente avec la durée d'un rythme rapide et sa fréquence. La fatigue augmente particulièrement au cours de la première minute d'un rythme rapide mais continue d'augmenter plus lentement par la suite. Cinq minutes sont nécessaires pour atteindre un nouvel état stationnaire après le début d'un rythme rapide. La dynamique de son induction et de sa dissipation est presque symétrique.⁵ Le mécanisme de la fatigue serait lié à une diminution de l'excitabilité des différentes cellules nodales particulièrement dans la région centrale du nœud mais le mécanisme ionique reste inconnu.³

4 – *Effets combinés de facilitation et fatigue*

Lors d'un rythme rapide, les effets de facilitation et de fatigue surviennent en même temps. Les effets nets résultant peuvent être étudiés tout simplement en éliminant le cycle

long qui précède le cycle test dans le protocole de fatigue. La courbe de récupération résultante ne diffère pas substantiellement de la courbe de fatigue pour les H_1A_2 longs mais dévie vers la gauche pour les H_1A_2 courts (Figure 8). L'effet net est alors la somme des effets de facilitation et de fatigue.

Propriétés réfractaires du nœud AV

Deux indices de l'état réfractaire nodal soit la période réfractaire efficace (ERP) et la période réfractaire fonctionnelle (FRPN) sont établis à partir du même protocole que celui

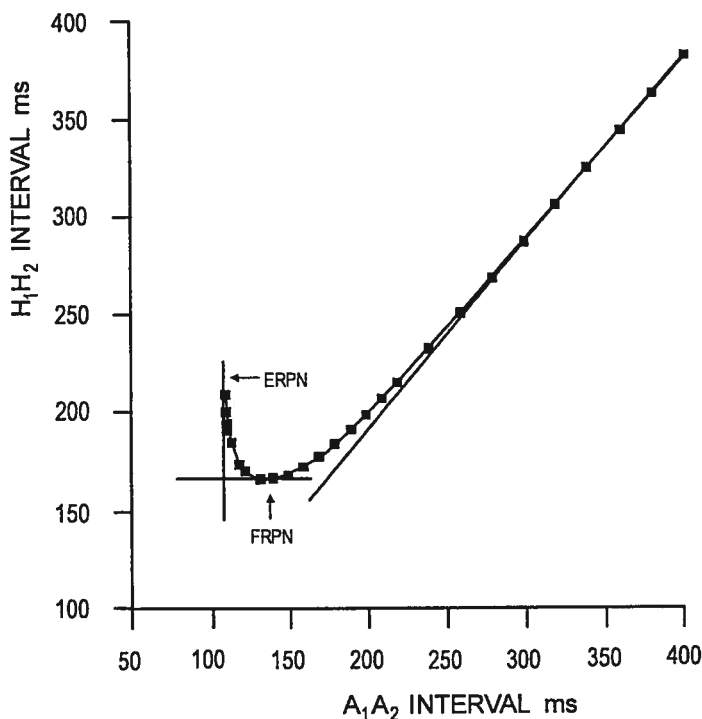


Figure 9 Courbe des périodes réfractaires efficace (ERP) et fonctionnelle (FRPN). Tiré de Billette et Giles.⁴⁷

qui permet de construire la courbe de récupération. La compilation des intervalles hissiens (H_1H_2) en fonction du A_1A_2 permet de les déterminer (Figure 9). La FRPN est définie comme l'intervalle H_1H_2 minimum conduit ou du V_1V_2 minimum lorsque l'enregistrement hissiens n'est pas disponible. Il reflète la capacité du nœud AV à imposer une durée minimale pour le cycle ventriculaire lors des hautes fréquences auriculaires.

La mesure de la FRPN et de ses variations avec la fréquence cardiaque est très utilisée en clinique. Billette et Métayer⁶⁵ ont étudié l'origine, le domaine et la dynamique des variations du FRPN induites par les fréquences rapides. Ils ont montré que la FRPN peut augmenter, diminuer ou rester inchangé en présence d'un rythme rapide. Le raccourcissement de la FRPN causé par la facilitation est maximal après un seul cycle court et reste inchangé tant que le cycle demeure court. La FRPN augmente avec la fatigue qui elle dépend de la durée du rythme rapide. Ces études ont aussi montré le lien entre les effets de la facilitation et de la fatigue sur la FRPN. Les effets nets combinés de la facilitation et de la fatigue sont très variables.⁶⁵ Ainsi, pour des fréquences rapides et de courte durée où la facilitation est maximale et la fatigue est minimale, l'effet net sur la FRPN se rapprochera de l'effet de facilitation seule. Pour des rythmes rapides de plus longue durée, la fatigue augmente et masque de plus en plus la facilitation. Ceci se traduit par un raccourcissement réduit ou même sa prolongation. Des études faites chez l'homme ont montré que la FRPN raccourcit en moyenne avec l'augmentation de la fréquence cardiaque mais que l'absence de changements ou une augmentation sont aussi assez souvent observées.^{66,67}

La ERPN est défini comme le plus long A_1A_2 non conduit. Lorsqu'une période réfractaire auriculaire plus longue que celle du nœud rend impossible une mesure directe de la ERPN, elle peut être estimée par le plus court A_1A_2 conduit. Contrairement à la FRPN, la ERPN diminue avec l'augmentation de fréquence. Chez l'homme, elle est généralement prolongée par l'augmentation de fréquence mais les effets sont très variables.^{66,67} Des études récentes faites chez le lapin dans notre laboratoire mais non publiées montrent que les variations fréquentielles de la ERPN pourraient être le résultat net d'effets de facilitation et de fatigue.

L'origine des périodes réfractaires nodales demeure incertaine. La FRPN reflèterait la période limite de réactivation des cellules localisées à la sortie du nœud (NH et H).⁴⁷ La

ERPn refléterait l'état réfractaire des cellules AN et ANCO. Les changements de l'activation nodale dans les battements associés à la ERPn et à la FRPN de même que les courants ioniques sous-jacents demeurent inconnus.

Indices du temps de récupération nodal

La mesure du temps de récupération nodale est depuis longtemps⁶³ l'objet de controverse. La difficulté provient du fait que, pour les mêmes réponses nodales, les deux indices (H_1A_2 ou A_1A_2) donnent des résultats différents dont la signification demeure débattue. Le problème est lié au changement du temps de conduction de base. Lorsque la fréquence de base augmente, le AH de base augmente et cause un délai d'activation et de récupération des cellules situées distalement dans le nœud; ceci entraîne un raccourcissement du temps de récupération nodale qui n'est pas pris en compte par le A_1A_2 . L'utilisation du RP ou H_1A_2 , qui par définition est indépendant du battement de base, prévient ce biais.^{62,63,68} Par contre, la comparaison des A_2H_2 pour un même H_1A_2 souffre d'un biais inverse.⁶² Un même H_1A_2 est associé à un A_1A_2 allongé quand le AH de base s'allonge. Ceci entraîne que les cellules nodales proximales ont un temps de récupération réel plus long que celui estimé par le H_1A_2 . Une étude réalisée par Billette³⁰ a démontré que le temps d'activation des cellules nodales proximales (AN, ANCO, ANL et N) n'était que très peu influencé par le degré de prématurité alors que le temps d'activation des cellules distales (NH) l'était de façon importante. En conséquence, il semble que le temps d'arrivée de l'impulsion prématurée dans le cycle de récupération des cellules distales plutôt que la valeur absolue du A_1A_2 détermine le délai qui s'en suit. Quoiqu'il en soit, Billette et coll ont montré que les deux approches contenaient exactement la même information sur les propriétés de récupération, facilitation et fatigue, leur différence étant limitée aux effets du changement du temps de conduction de base.^{5,62} En d'autres mots, la compilation AA contient un raccourcissement additionnel du temps de récupération par rapport à celui imposé par le

protocole. La courbe AA doit donc être corrigée pour étudier ces propriétés de façon adéquate alors que la courbe HA les expose directement. Pour cette raison, nous favorisons l'utilisation de la courbe HA.

Rôle pacemaker du nœud AV

Le nœud AV joue le rôle de pacemaker auxiliaire en cas de défaillance du nœud sinusal. Cette fonction est attribuée à l'activité automatique des cellules appelées cellules P (pacemaker). Elles sont de forme ronde ou ovale. Elles ont très peu de connections entre elles. Elles montrent une dépolarisation spontanée lors de la phase 4. Ces cellules sont dispersées à travers tout le nœud mais sont retrouvées en amas et plus nombreuses dans la région NH et H. Ceci suggère que la région pacemaker du nœud se trouve dans la partie distale du nœud.⁶⁹

Nœud AV et la double voie

Le nœud AV est le siège d'une double voie, une lente et une rapide. Ce concept trouve son origine dans les travaux de Mines en 1913 qui fut le premier à rapporter l'existence et l'induction d'un rythme réciproque chez la grenouille.⁷⁰ Il propose qu'une légère différence de récupération entre les parties du système de conduction AV peut déclencher une extrasystole ventriculaire en réponse à une stimulation appliquée au niveau du ventricule peu de temps après l'activation du nœud. Deux ans plus tard, White⁷¹ décrivait un cas clinique et donna la même explication que Mines. Les études expérimentales et cliniques subséquentes mènent au développement du concept de la double voie tel que nous le connaissons aujourd'hui.

Une étude clef à cet effet est celle de Moe et coll⁷² qui en 1956 ont postulé l'existence des deux voies pour expliquer les phénomènes d'augmentation subite du A_2H_2 et de réentrée nodale observés chez le chien. Ils ont émis l'hypothèse de l'existence de deux voies nodales

avec des propriétés fonctionnelles distinctes, une voie lente avec une période réfractaire courte et une voie rapide avec une période réfractaire longue. Plus tard à l'aide d'enregistrements de potentiels transmembranaires à plusieurs sites au niveau du nœud chez

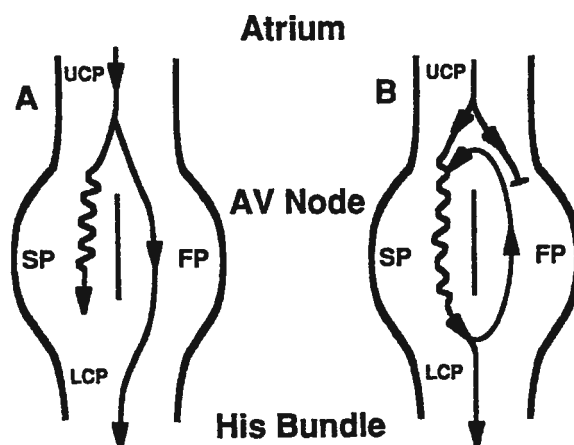


Figure 10 Modèle du circuit de réentrée, i.e., circuit confiné à l'intérieur du nœud compact. A, conduction par la voie rapide aux cycles longs et conduction cachée dans la voie lente. B, cycle court résultant en un bloc dans la voie rapide, une conduction dans la voie lente et le retour rétrograde de l'impulsion à l'oreillette. UCP, partie commune supérieure. SP, voie lente. FP, voie rapide. LCP, partie commune inférieure. Tiré de McGuire et coll., J Cardiovasc Electrophysiol 1993.

le lapin, Mendez et Moe⁷³ ont obtenu des évidences d'une dissociation fonctionnelle longitudinale de la partie proximale du nœud AV qui fut attribué à l'existence de deux voies, une voie lente α et une voie rapide β . Ces deux voies convergent pour former une voie commune (FCP = final commun pathway) à un endroit laissé indéfini mais présumément situé dans le nœud compact (Figure 10).

Ainsi une activation auriculaire prématurée bloquée au niveau de la voie rapide à cause de sa période réfractaire longue peut se propager au ventricule par la voie lente et retourner

sous forme d'écho à l'oreillette par la voie rapide qui a récupéré (Figure 10). La séquence d'activation résultante peut se résumer comme suit : A ou UCP - SP - FP - A ou UCP. Une stimulation prématurée initiée au niveau du His voyage par la voie commune puis la voie rapide pour atteindre l'oreillette et revenir sous forme d'écho au ventricule par la voie lente. La séquence résultante est donc alors LCP - FP - UCP - SP - LCP. De nombreuses études supportent cette théorie.⁷⁴

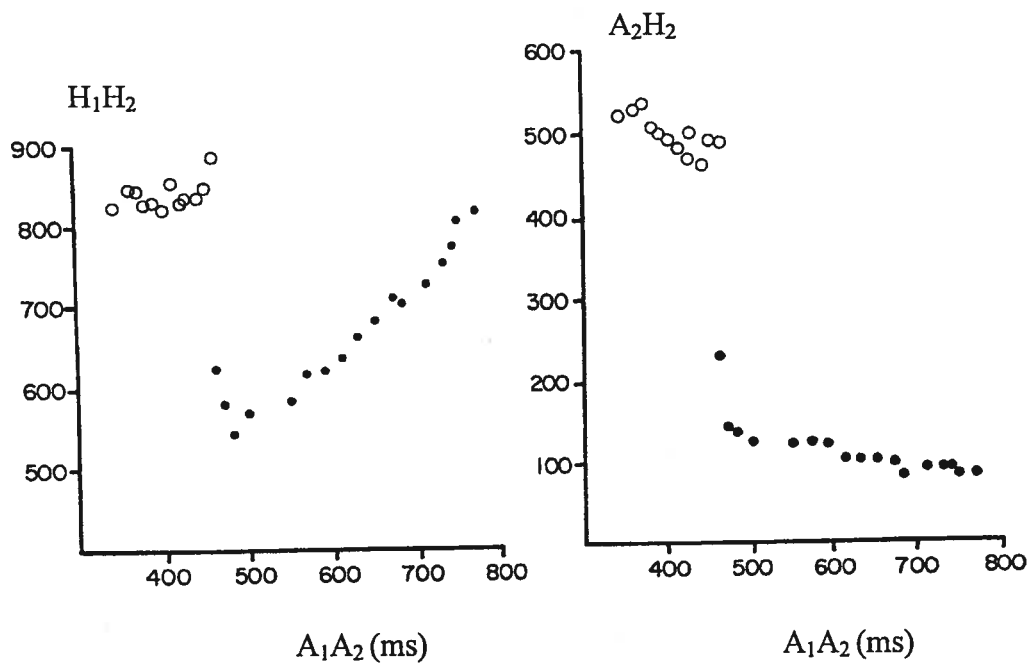


Figure 11 À gauche: courbe réfractaire nodale. À droite courbe de récupération nodale montrant des sauts (témoignant de la double voie) chez un patient souffrant de tachycardie paroxystique. Reproduit de Denes et coll.⁶

L'application du concept de la double voie pour expliquer la présence d'une discontinuité i.e., une augmentation subite du A₂H₂ dans la courbe de récupération nodale chez les patients souffrant de TNR a été développée par Denes et coll.⁶ Ils ont caractérisé grâce à des stimulations et des enregistrements endocavitaires par cathéter les propriétés de

conduction et d'état réfractaire chez des patients présentant des tachycardies supraventriculaires paroxystiques. Les courbes de récupération et d'état réfractaire ont montré des sauts et des discontinuités (Figure 11). Ils ont suggéré que la première partie de la courbe reflète la voie rapide et la deuxième reflète la voie lente.

Même si ce concept de deux voies avec des propriétés fonctionnelles différentes est maintenant bien accepté, leur substrat anatomique demeure très controversé. L'avènement du catheter d'ablation ciblant l'input postérieur du nœud AV pour éliminer la TNR chez l'humain a ravivé l'intérêt pour cette région. Le succès de cette intervention a mené à la vision que l'input postérieur joue un rôle clef dans la voie lente.^{33,75} Toutefois, des mesures locales faites au niveau de l'input postérieur n'ont pas permis d'établir des propriétés de conduction lente et de période réfractaire courte dans le tissu transitionnel sousjacent. Notre laboratoire a démontré que la conduction lente dans la région postérieure du nœud survient dans le PNE qui pourrait donc agir comme voie lente.⁹ Une ablation du PNE laissant l'input postérieur intact élimine sélectivement la conduction lente.⁷ Inversement, une ablation à la jonction du tissu transitionnel antérieur et du nœud compact entraîne l'interruption sélective de la voie rapide.⁸ Conséquemment, un modèle a été développé où le nœud compact et le PNE forment respectivement le substrat pour la voie rapide et la voie lente (Figure 12).

Dans son cheminement atrio-hissien, une impulsion conduite par la voie rapide empruntera successivement les cellules transitionnelles antérieures, le nœud compact et le faisceau inférieur. Elle aura une période réfractaire longue. Une impulsion transmise par la voie lente empruntera le tissu transitionnel, le PNE et le faisceau inférieur. Elle aura une période réfractaire courte. La voie rapide domine aux intervalles de couplage long et prévient la manifestation de la voie lente. Celle-ci se manifeste seulement aux intervalles de couplage courts alors que la voie rapide est réfractaire.

Manifestations variables de la double voie

Le saut subi dans la courbe de récupération est fréquemment observé chez les patients souffrant de TNR (Figure 11).^{6,76} Un saut caractéristique observé chez l'humain est défini

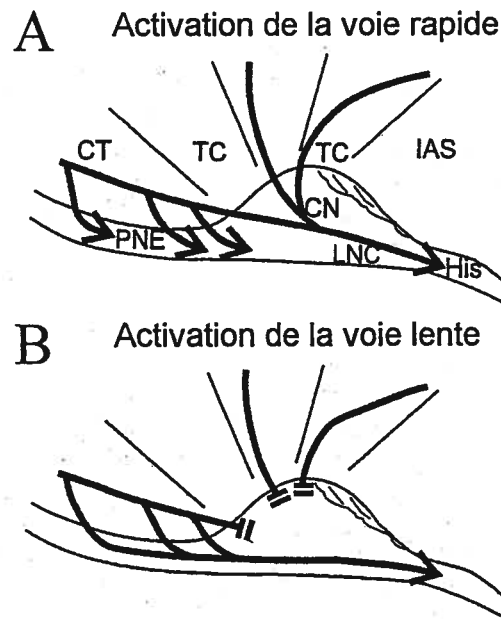


Figure 12 Modèle fonctionnel de la double voie. A, activation nodale durant la conduction à travers la voie rapide. B, activation nodale à travers la voie lente. Tiré de Khalife et coll.⁷

comme une augmentation de 50 ms du A_2H_2 pour une diminution du A_1A_2 de 10 ms.^{77,78}

Selon cette définition, de 50% à 90 % des patients souffrant de TNR manifestent la double voie de conduction.^{79,80} Toutefois, la présence de TNR confirme aussi la double voie et en

est parfois la seule manifestation. Si la présence d'un saut est significative de la double voie, son absence ne l'exclut pas.⁸¹ On observe aussi des sauts dans la courbe de récupération sans

TNR associée.⁸² Chez l'animal, la double voie peut se manifester par un petit saut, un point d'inflexion sur la courbe de récupération nodale ou encore un battement de réentrée. La TNR est aussi rencontrée chez l'animal mais son incidence est inconnue.

Rôle de la voie lente dans la fonction nodale normale

Rappelons d'abord que la double voie a été mise en évidence à partir d'expériences faites sur des cœurs de chiens et de lapin normaux.^{72,73} Les études récentes sur le cœur de lapin suggèrent que la double voie est une propriété consistante du cœur normal.^{7-9,14,83} Le concept de l'existence de la voie lente dans tout cœur normal est soutenu par l'étude histologique faite sur des cœurs humains transplantés.⁸⁴ Cette étude n'a révélé rien d'anormal dans l'anatomie du nœud alors que l'étude électrophysiologique avant la transplantation avait montré l'existence d'une double voie chez ces patients. Ces derniers n'avaient aucun antécédent de TNR.

Types et propriétés des tachycardies nodales par réentrée

La TNR est la plus commune des tachycardies paroxystiques supraventriculaires rencontrées chez l'adulte.⁷⁵ Elle se rencontre aussi chez l'enfant.^{85,86} La fréquence cardiaque peut aller de 100 à 285 batt/min. Trois types de TNR sont décrits: slow/fast, fast/slow et slow/slow. La slow/fast est la plus fréquente (90% des patients). Les deux autres types sont rares.

1- *Type slow/fast*

Dans cette forme de TNR, la conduction antégrade se fait à travers la voie lente et la conduction rétrograde via la voie rapide. Les activations ventriculaire et auriculaire sont rapprochées ou même simultanées, ce qui résulte souvent en un camoufflage de l'onde P par le complexe QRS sur l'ECG.

2- *Type fast/slow*

La conduction antégrade se fait à travers la voie rapide et la conduction rétrograde via la voie lente. Ceci laisse suggérer que la période réfractaire de la voie lente est plus longue que

celle de la voie rapide. La conduction rétrograde lente se traduit à l'ECG par une onde P qui survient tardivement après le QRS.

3- *Type slow/slow*

La conduction antégrade et rétrograde se fait à travers deux voies lentes mais qui conduisent à des vitesses différentes.

Mécanismes alternatifs de la tachycardie nodale par réentrée

Bien que le concept de la double voie soit bien accepté, le substrat sous-jacent a donné lieu à la formulation d'hypothèses divergentes. Plusieurs études ont suggéré que l'asymétrie des deux inputs (IAS et CT) puisse être responsable pour l'asymétrie fonctionnelle des 2 voies pour réentrée nodale. Cette vision découle logiquement de l'observation que l'ablation de l'input postérieur peut interrompre la voie lente alors que l'ablation de l'input antérieur peut interrompre la voie rapide. Certaines évidences suggèrent que deux inputs fonctionnellement distincts existent chez l'homme et seraient responsables de la TNR.⁸⁷ Cette étude compare des patients qui ont subi l'ablation de l'input postérieure pour TNR avec des patients qui ont subi l'ablation de la voie accessoire droite qui bloque l'input postérieur. Ils constatent que les changements des propriétés nodales de conduction et d'état réfractaire sont similaires. Mazgalev et coll⁸⁸ dans une étude chez le lapin attribuent aussi la réentrée nodale à l'asymétrie des inputs et concluent que le phénomène de réentrée peut être induit ou terminé avec une stimulation programmée au niveau des deux inputs. Par contre, Amellal et Billette⁵³ ainsi que Sanchis et coll⁸⁹ ont montré en stimulant et en enregistrant directement au niveau des deux inputs que ces derniers sont fonctionnellement symétriques. D'autres études^{90,91} ont suggéré que des fibres spécialisées décrites comme un faisceau de fibres atrio-hissien connectant le faisceau pénétrant à l'oreillette formeraient la branche

rétrograde du circuit de réentrée. Ces fibres correspondraient à celles décrites par James,¹² mais aucune autre étude n'a rapporté l'existence de cette particularité du système spécialisé.

La découverte et le grand succès de l'ablation par cathéter de la voie lente avec des lésions appliquées à l'input postérieur pour traiter la TNR chez l'humain ont mené à une

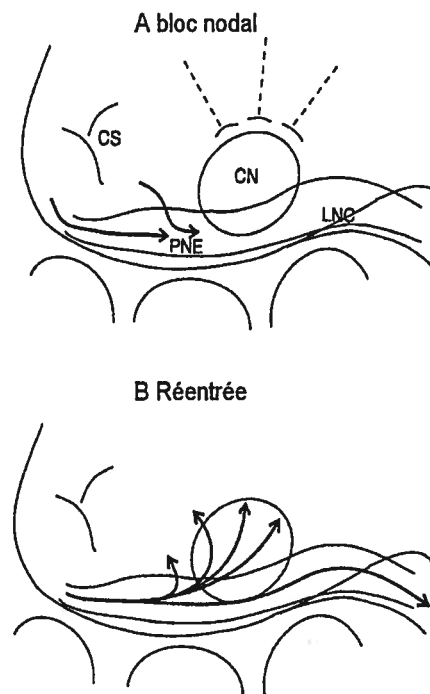


Figure 13 Mécanisme et circuit de réentrée proposés. A, bloc nodal au niveau des cellules transitionnelles associé à une activation retardée PNE. B, activation retardée du PNE se propage vers le His, le nœud compact et génère le battement de réentrée. CS, sinus coronaire; CN, nœud compact; LNC, faisceau inférieur. PNE, extension postérieure. Tiré de Medkour et coll.⁹

remise en question du concept de la dissociation longitudinale au sein du nœud compact. Puisque la TNR peut être traité efficacement sans toucher au nœud compact, on peut s'interroger sur l'importance de son rôle dans le circuit de réentrée. En effet, les études

cliniques et expérimentales ont rapporté des évidences de plus en plus convaincantes de voies antérieure et postérieure impliquées dans le circuit de réentrée.

À partir de l'hypothèse que le PNE et le nœud compact fournissent le substrat respectif pour la voie lente et la voie rapide, notre laboratoire a proposé que le circuit de réentrée implique la survenue d'un bloc à l'entrée du nœud compact, la conduction antégrade dans le PNE et l'activation rétrograde du nœud compact (Figure 13).⁹ Les études chez le lapin normal ne permettent pas de reproduire de façon fiable la TNR mais résulte souvent en des réentrées nodales qui sont systématiquement éliminées par l'ablation de l'une des voies. Les études histologiques post ablation chez l'humain et l'animal confirment aussi la localisation des lésions en dehors du nœud et l'intégrité de ce dernier.⁹²⁻⁹⁵

Toutefois, d'autres études chez l'humain ont rapporté que plusieurs voies⁹⁶⁻⁹⁸ pourraient être impliquées dans la TNR. Une étude faite chez des chiens avec cartographie optique fluorescente par Wu et coll⁹⁹ rapportent l'existence de trois voies, une voie rapide, une voie lente et une voie intermédiaire. Cette dernière masquerait le passage de la voie rapide à la voie lente par conséquent expliquerait la TNR avec courbe de conduction continue.⁸¹ D'autres études ont rapporté l'existence d'une voie intermédiaire.^{40,100,101}

Traitement de la tachycardie nodale par réentrée

Le traitement des TNR peut être médical ou chirurgical par cathéter transcutané. Les lésions par cathéter ont été initialement produites par courant continu mais sont maintenant produites par radiofréquence ou par refroidissement (cryoablation). Les médicaments utilisés en traitement aigu de la TNR visent à ralentir la conduction nodale. Ils incluent l'adénosine, le vérapamil, le diltiazem, la digitale et les β -bloqueurs. L'adénosine augmente la conductance potassique et produit un effet similaire à celui de l'acétylcholine. Le vérapamil

bloque les canaux calciques entrant. Les β -bloqueurs exercent leurs effets indirectement en inhibant l'effet facilitateur des catécholamines. Le vérapamil et l'adénosine¹⁰² intraveineux sont efficaces pour arrêter la tachycardie supraventriculaire paroxystique. Les autres agents sont utilisés pour le contrôle des tachycardies supraventriculaires chroniques.

À ses débuts, l'ablation par cathéter visait la voie rapide afin d'interrompre la conduction rétrograde. Cette approche s'est avérée efficace pour éliminer la TNR mais a été vite délaissée au profit de l'ablation de la voie lente, qui s'est avérée légèrement plus efficace et comporte un risque moins élevé de bloc AV. La voie lente est donc devenue la cible de prédilection dans le traitement de la TNR avec un taux de succès supérieur à 95% et un taux de bloc AV de 1%.¹⁰³ Deux approches sont utilisées à cette fin.⁸⁰ L'approche anatomique vise à insérer l'extrémité du cathéter postérieurement entre l'ouverture du sinus coronaire et l'anneau tricuspide. Une 1^{ère} lésion y est appliquée et on vérifie son effet. La procédure est répétée pour des positions de plus en plus antérieures jusqu'à l'élimination de la voie lente ou la non induction de la TNR.¹⁰⁴ L'approche électrophysiologique est guidée par les potentiels lents enregistrés au niveau du septum moyen ou postérieur en avant de l'ostium du sinus coronaire, le long de l'anneau tricuspide.^{33,105,106} Les deux approches ont le même le taux de succès mais certaines études suggèrent que l'utilisation de l'approche électrophysiologique diminue le nombre d'applications. Ce nombre varie de 3 à 12 avec l'approche anatomique. L'approche électrophysiologique est parfois efficace avec une seule lésion. Par conséquent, cette dernière raccourcit le temps de la procédure.¹⁰⁷

Variations de la fonction nodale après ablation par radiofréquence

L'ablation de la voie rapide appliquée à la région antérosupérieure du nœud prolonge le AH alors que le cycle le plus court conduit (1:1) et la période réfractaire efficace demeure

inchangés. La conduction rétrograde via la voie rapide est aussi supprimée.^{107,108} L'ablation de la voie lente ciblant l'input postérieur ne change pas le AH de base, prolonge la longueur du cycle le plus court conduit (1:1) et la ERPN. La conduction antégrade et rétrograde via la voie rapide reste inchangée.¹⁰⁸

La voie rapide domine la conduction dans le domaine des H_1A_2 longs et intermédiaires. La voie lente prend le relais pour les H_1A_2 courts. Ceci a été démontré par ablation chez le lapin. En effet, de petites lésions dirigées à la jonction du tissu transitionnel et du nœud

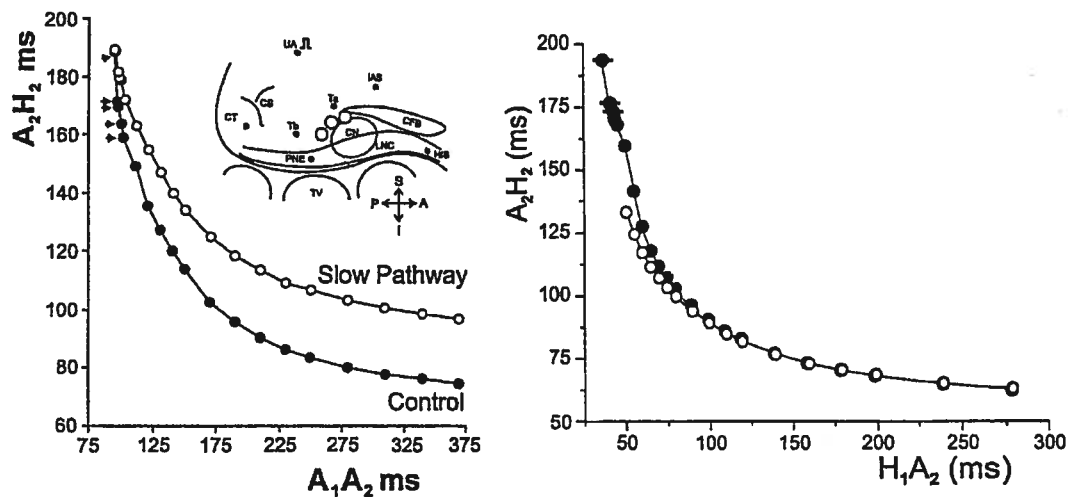


Figure 14 À gauche : ablation de la voie rapide, conduction de la voie lente. Tiré de Lin, J Cardiovasc Electrophysiol 2001. À droite : ablation de la voie lente montrant l'amputation de la partie gauche de la courbe post ablation / courbe contrôle. Tiré de Khalife et coll.⁷

compact pour interrompre la voie rapide ont déplacé la courbe de récupération vers le haut dans les H_1A_2 longs et intermédiaires sans l'affecter dans les courts et sans changer ERPN (Figure 14). L'ablation de la voie rapide expose la conduction lente pour toute la plage des H_1A_2 , mettant ainsi fin à la conduction cachée par la dominance de la voie rapide. De petites

lésions ciblant le PNE pour interrompre la voie lente éliminent la partie gauche de la courbe sans affecter sa ligne de base (Figure 14).

La voie lente joue aussi un rôle important dans la ERPn normale. Ce rôle est supporté par la prolongation de ERPn après l'ablation de la voie lente. Inversement, l'ablation de la voie rapide n'affecte pas la ERPn. La FRPN est peu ou pas changée par l'ablation de la voie lente alors qu'elle est allongée par l'ablation de la voie rapide.^{7,8} La FRPN contrôle dépendrait donc de la voie rapide mais passerait sous le contrôle de la voie lente après l'ablation de la voie rapide. Des changements semblables sont aussi observés après de l'ablation de la voie rapide ou de la voie lente chez des patients traités pour TNR.^{107,108}

OBJECTIF ET APPROCHE

L'étude vise à mieux comprendre les propriétés fréquence-dépendantes sélectives de la voie lente et leur contribution à celles du nœud AV normal. À cette fin, nous avons caractérisé les propriétés de récupération, facilitation et fatigue avant (voie double normale) et après (voie lente seule) l'ablation de la voie rapide. Nous avons aussi contrôlé histologiquement la position des lésions d'ablation.

CHAPITRE II : MANUSCRIT

RATE-DEPENDENT PROPERTIES OF SLOW PATHWAY: SELECTIVE CHARACTERIZATION AND ROLE IN NORMAL ATRIOVENTRICULAR NODAL FUNCTION

Le manuscrit a été soumis en décembre 2003 à Heart Rhythm, le nouveau journal officiel de NASPE (North American Society for Pacing and Electrophysiology).

**RATE-DEPENDENT PROPERTIES OF SLOW PATHWAY:
SELECTIVE CHARACTERIZATION AND ROLE
IN NORMAL ATRIOVENTRICULAR NODAL FUNCTION**

Short title: Slow pathway and rate-dependent nodal function

Chabah Boumékla MD, Jacques Billette MD PhD

Département de physiologie, Faculté de médecine

Université de Montréal, Montréal, Canada

Supported by Canadian Institutes of Health Research, Quebec Heart and Stroke

Foundation, and Fonds de la recherche en santé du Québec

Address for correspondence:

Dr Jacques Billette

Dép. physiologie (Fac. Médecine)

Pavillon Desmarais #2135

Université de Montréal

CP 6128 Succ CV

Montréal (Québec)

Canada, H3C 3J7

Tel: 514-343-7953

Fax: 514-343-2111

E-mail: jacques.billette@umontreal.ca

ABSTRACT

Introduction: The role of slow pathway (SP) in normal rate-dependent AV nodal function remains undefined. We selectively characterized the rate-dependent properties of SP and determined their role in normal AV nodal function.

Methods and Results: Recovery, facilitation, fatigue and combined facilitation-fatigue properties of the AV node were determined with premature protocols and assessed with nodal curves (premature conduction time vs. recovery time) before and after a fast pathway (FP) ablation in 9 rabbit heart preparations. The FP ablation was produced with microlesions applied at junction between transitional and compact node tissues. Despite a longer minimum nodal conduction time (11 ± 5 ms, $p \leq 0.002$) in SP, the SP and intact node did not differ significantly at control in conducting coupling interval range, maximum conduction time, minimum His-atrial interval, and effective and functional refractory period. The effects of facilitation and fatigue protocols on these variables did not differ significantly either between SP and intact node; facilitation similarly tilted both nodal curves to the left in short coupling interval range while fatigue similarly shifted their baseline upward. However, the fatigue effects on SP were hidden by prevailing FP in intact node. The SP was interrupted at the end of all experiments with a posterior extension ablation, which resulted in a 3rd degree nodal block. Positions of FP and SP microlesions were histologically confirmed.

Conclusions: SP and intact node share common posterior extension based rate-dependent properties. Normal rate-dependent AV nodal function is a composite in which posterior extension based SP and compact node based FP account for rate-induced modulations occurring in short and long coupling interval range, respectively.

Key words: AV node, fast pathway, slow pathway, ablation, electrophysiology

INTRODUCTION

The atrioventricular (AV) node has both rate-dependent and dual pathway properties. Its rate-dependent behavior is controlled by three intrinsic properties called recovery, facilitation and fatigue.¹⁻³ The nodal conduction time may indeed increase with shortening of time elapsed since last activation (recovery time) and cumulative impairing effects of rate (fatigue). Moreover, for a constant short recovery time, the nodal conduction time decreases (facilitation) with shortening of recovery time at pretest cycle (last before test cycle). Numerous studies indicate that in addition to its rate-dependent properties, the normal AV node also has dual pathways, a fast (FP) and a slow pathway (SP).⁴⁻⁷ Recent studies indicate that the compact node and posterior extension provide the necessary substrate.⁸⁻¹² Local microlesions of the posterior extension amputate the left steep rising portion of the nodal recovery curve but leave the flat horizontal portion unchanged.^{9,10,12} Microlesions applied at transitional compact node tissue junction shift the baseline of the curve up without significantly affecting its steep rising portion.^{11,12} Thus, the nodal curve is a composite contributed to by both the compact node and posterior extension. While the posterior extension accounts for the steep rising portion of the nodal curve, its role in rate-dependent nodal behavior remains unclear. We propose that the posterior extension based SP also accounts for rate-dependent modulations of the steep rising portion of the normal nodal curve. To test this hypothesis, the rate-dependent properties of SP were selectively characterized and compared to those of the normal node. For this purpose, the characterization protocols were performed before (normal i.e., intact node) and after (selective SP) a FP ablation.^{11,12}

METHODS

The experiments were performed in 9 superfused isolated rabbit heart preparations with described techniques.⁸⁻¹² Animal care was according to guiding principles of Declaration of Helsinki. The preparation included the right atrium with AV node area and right ventricular septum (Figure 1). The atrium was driven with twice threshold 2-ms pulses

applied to the upper crista terminalis near sinus node region with a bipolar platinum-iridium electrode. Surface unipolar electrograms were recorded from upper atrium near pacing site, crista terminalis (CT), interatrial septum (IAS), posterior extension and His bundle with 250- μm polytetrafluorethylene-insulated silver electrodes. Electrograms were digitized and stored both on hard disk and Vetter video tape. Amplifier bandwidth was 1 Hz to 3 kHz. Stimulation sequences were generated by computer with a 250- μs resolution.¹³

Protocols

The rate-dependent properties were determined with previously described premature protocols allowing the independent characterization of recovery, facilitation, fatigue and combined facilitation-fatigue effects.^{2,3} Each stimulus was imposed with a predefined His-stimulus interval. The recovery property is determined with a premature protocol performed at a slow basic rate. Facilitation protocol differs from the recovery one by the insertion of one short His-atrial interval between last regular basic beat and test beat. Fatigue is independently characterized with a protocol that is performed after 5 min of fast rate (shortest plus 20 ms His-stimulus interval maintaining 1:1 conduction) and included a facilitation-dissipating long His-stimulus interval before each test beat.¹⁴ Combined facilitation and fatigue effects are characterized by repeating the fatigue protocol while omitting the long cycle before the test cycle. The rate-dependent properties were determined in intact node and during selective SP conduction obtained after a FP ablation. Selective SP conduction was obtained with a FP ablation performed with a recently developed technique targeting the junction between septal transitional and upper compact node tissues (Figure 1A).^{11,12} In brief, each microlesion (5 ± 2) was obtained with a 90V constant voltage applied through a 250- μm -diameter silver electrode for 30 sec. The first lesion was applied midway between the tendon of Todaro and tricuspid valve insertion in the anterior third of the Koch's triangle. Subsequent lesions were applied by trial and error at same level along an ostio-Hissian axis¹⁵ until successful. A recovery curve was obtained on line after each lesion. A successful lesion was one that produced a maximum upward shift of nodal curve baseline

with minimal changes in short H_1A_2 range (Figure 1B).¹¹ The addition of a lesion anterior and another posterior to already existing ones that did not result in further A_2H_2 min increase provided indication that FP was completely interrupted. This was verified at the end of each experiment with a posterior extension ablation that resulted in 3rd degree block. Note that such ablation affects only the left steep rising part of the nodal curve when FP is intact;^{9,10} the 3rd degree block could only occur when FP had been effectively interrupted.^{11,12} Microlesions were histologically controlled in 6 preparations from serial sagittal sections colored with Masson trichrome according to previously described techniques.⁸

Interval Measurements and Analyses

Electrograms were digitalized at 5 kHz per channel (0.2 ms precision) with Axoscope (Axon Instruments) and analyzed with DATAPAC 2000 (Run Technologies). For each premature protocol, a nodal recovery curve (A_2H_2 vs. H_1A_2 , test atrial-His conduction time vs. preceding His-atrial interval) was constructed in which A and H refer to atrial and His bundle activation, respectively. The 1 and 2 subscripts identify last beat before test beat and test beat, respectively. Changes in nodal function were assessed from superimposed curves. The curve obtained with the recovery protocol was used as the reference from which facilitation and fatigue effects were determined. ANOVA showed that input used for measurements (crista terminalis vs. interatrial septum) has no statistically significant effects; reported data are from crista measurements. For each protocol, A_2H_2 min (minimum conduction time), A_2H_2 max (maximum conduction time), H_1A_2 min (minimum recovery time), ERPN (effective refractory period, maximum A_1A_2 not conducted to His bundle), ERPNc (ERPn corrected for A_1H_1 increase),^{2,16} and FRPN (functional refractory period, minimum H_1H_2) were determined. Data are given as mean \pm SD. Data were analyzed with multifactorial analyzes of variance using Windows SPSS program. The AV node is defined as including all structures contributing to its recovery curve.¹⁵

RESULTS

Basic Properties of Slow Pathway Exposed With a Fast Pathway Ablation

The FP ablation led to SP conduction over the entire cycle length range, a phenomenon reflected by an upward shift of the baseline of nodal curve (Figure 1B).^{11,12} The magnitude of this shift was assessed from changes in A_2H_2min , which was 61 ± 13 ms at control in intact node and 72 ± 12 in SP (Figure 2). This 11 ms increase was highly statistically significant ($p < 0.001$) and similarly affected the baseline value in all protocols (Figure 2). In short H_1A_2 range, the intact node curve and SP curve converged, overlapped and sometimes crossed (Figure 1B). In illustrated example, A_2H_2max increases from 115 ms to 129 ms and H_1A_2min decreases from 53 to 41 ms. Intact node and SP ERPn were 104 ms and 97 ms, respectively. However, mean differences in A_2H_2max , H_1A_2min , ERPn, ERPnc and FRPN between intact node and SP were small, inconsistent and not statistically significant. In summary, intact node and SP curve differ in baseline but not in other characteristics. Baseline difference persists in different protocols.

Rate-dependent Properties of Intact Node and Slow Pathway

The rate-dependent responses obtained in intact node and SP in one preparation are illustrated at the left and right of Figure 3, respectively. Figure 3A is a superimposition of control and facilitation curve for intact node (left) and SP (right). Despite their difference in baseline, the intact node and SP curves show equivalent tilting to the left of facilitation vs. control curve. This effect is limited to short H_1A_2 range; curves overlap in long and intermediate H_1A_2 range. The superimposition of the fatigue and control curve shows a similar fatigue effect (upward shift) in intact node and SP (Figure 3B). The combined effects of facilitation and fatigue differ slightly but not substantially either between intact node and SP (Figure 3C).

Mean effects of protocols are illustrated in Figures 2 and 4, and their statistical significance is summarized in Table 1. The protocols significantly ($p < 0.001$) affected A_2H_2min , H_1A_2min , FRPN, ERPn and ERPnc but not A_2H_2max . These protocol-induced

changes did not differ significantly between intact node and SP as shown by the absence of statistically significant interaction between protocol and pathway factor. Moreover, as listed in Table 1, the individual comparisons made for the effects of protocol in intact node and SP yielded very similar results. In other words, the intact node and SP responded in a similar manner to the protocols.

The fatigue and combined facilitation-fatigue protocols similarly increased A_2H_2min in intact node and SP but, by definition, the facilitation did not affect this variable (Figure 2). H_1A_2min (Figure 4A) and FRPN (Figure 4B) underwent sawtooth pattern of variations with protocols; they decreased under the facilitation protocol, increased with fatigue, and were unchanged under combined effects of facilitation-fatigue. ERPN varied also in parallel in intact node and SP (Figure 4C). However, protocol induced changes in ERPN were quite paradoxical. ERPN was increased by the facilitation protocol and less so by the fatigue protocol. Combined facilitation-fatigue protocol produced a maximum prolongation of ERPN. When ERPN values were corrected for changes in A_1H_1 ,^{2,16} resulting ERPNC (Figure 4D) underwent a sawtooth pattern of changes similar to that of H_1A_2min and FRPN; ERPNC decreased under facilitation protocol, increased with fatigue and was unchanged by combined facilitation-fatigue. There were no statistically significant differences in any of the nodal variables studied with the input used for its measurement. In conclusion, the protocols used to characterize the rate-dependent nodal properties induced similar changes in recovery curve parameters of intact node and SP.

Effects of Posterior Extension Ablation

An upward shift of the baseline that was insensitive to further lesions and occurred without ERPN changes was confirmed to be an effective on-line indicator of the efficacy of FP ablation.^{11,12} Indeed, in all 9 preparations in which the FP ablation was considered successful during the experiment, the posterior extension ablation performed with 3 ± 1 lesions at the end of the experiment resulted in a 3rd degree nodal block. In the illustrated example, the nodal input and His bundle electrograms show a typical 45 ms atrial-His

interval obtained at control (Figure 5A), its prolongation to 62 ms after FP ablation (Figure 5B) and the lack of His bundle response (3rd degree block) after posterior extension ablation (Figure 5C). Because a similar SP ablation performed in the presence of an intact FP does not affect the baseline of the curve,^{11,12} the 3rd degree block ought to reflect the absence of a functional FP, thereby confirming that FP interruption was effectively achieved during the experiment.

Histological Findings

Serial sections were obtained in 6 preparations.⁸ One example of a section is illustrated in Figure 6A with lesion portion (box) presented at higher magnification (Figure 6B). Figure 6A shows a 300- μ m diameter lesion located at junction between transitional and compact node tissues. Figure 6B further illustrates this location and shows gradually decreasing tissue destruction with depth from endocardial surface. Note that at the lesion level, the connection between transitional and compact node tissues is thin. Higher up, the interatrial septum thickens and connects to left atrium; at this level, a FP ablation would have required a substantially larger lesion. As microlesions were positioned using nodal landmarks and their number varied due to trials and errors, position and overall dimension of lesions varied but they were consistently located very close from the transitional - compact node tissue junction in all 6 preparations studied. SP ablation lesions also consistently reached their posterior extension target and yielded lesions similar to those previously reported.⁹

DISCUSSION

The findings show that the posterior extension based SP has rate-dependent properties similar to those of the intact AV node. Fully exposed by means of a FP ablation, the SP responded to the recovery, facilitation, fatigue, and combined facilitation and fatigue protocols largely in the same manner than did the intact node. This consistently applied to A_2H_2 max, H_1A_2 min, FRPN, ERPN and ERPNc (Figures 2 to 4, and Table 1), and to measurements made from either crista terminalis or interatrial septum. Moreover, the rate-dependent properties of SP were abolished by a posterior extension ablation. The only

significant difference was a longer A_2H_2 min in SP than in intact node, which was expected from known FP and SP properties. We also found that, equally sensitive to fatigue, FP and SP account for fatigue observed in intact node at long and short coupling interval range, respectively. In conclusion, SP and intact node share common posterior extension based rate-dependent properties. Normal rate-dependent AV nodal function is a composite in which posterior extension based SP and compact node based FP account for rate-induced modulations occurring in short and long coupling interval range, respectively.

Anatomic and Functional Substrate of Rate-dependent AV Nodal Function

The dependence of rate-dependent nodal properties upon the posterior extension is particularly supported by ablation results. As previously demonstrated, the steep rising portion of the intact node curve can be selectively eliminated with microlesions applied to the posterior extension and thus depends upon this structure.^{9,10,12} Moreover, this elimination occurs without affecting curve baseline that thus depends upon another structure than the posterior extension. According to present and other previous results,^{11,12} this baseline depends upon FP that can be interrupted with microlesions applied at junction between transitional and compact node tissues (Figure 6). Such FP ablation shifts the baseline of the curve up but does not affect its cycle length range, recovery pattern or rate-dependent modulations (Figures 1 to 3). Efficacy of FP ablation and dependence of rate-dependent properties upon SP was further supported by the 3rd degree block obtained at the end of experiments with a posterior extension ablation (Figure 5). To understand this, one has to realize that the posterior extension ablation can produce a 3rd degree nodal block only when the FP has been previously interrupted; otherwise, it affects the steep rising portion of the curve but leaves its FP-dependent baseline intact.^{9,10,12} Thus, the block indicates that the FP was effectively interrupted. The block also demonstrates that the substrate of the studied fully exposed SP was the posterior extension. As transitional and lower nodal tissue activations do not greatly change with rate,^{17,18} it is likely that the posterior extension provides the main substrate for rate-dependent function in intact node and SP.

One exception to this rule was the contribution of the FP to fatigue-induced upward shift of baseline of intact node curve. While fatigue induced similar upward shift of SP and FP curve at long coupling intervals (Figures 2 and 3), FP conduction still prevails during fatigue and thereby accounts for upward shift of baseline in intact node curve. As in control conditions, the FP ought to be interrupted for the fatigue induced changes in SP baseline to become manifest. However, the SP entirely accounts for the fatigue induced upward shift of curve observed in short coupling interval range regardless of whether the FP was interrupted or not. Thus, fatigue effects have a different origin in long and short coupling interval range of intact node curve but not of fully exposed SP one.

Ablation Approach and Consistency of Resulting Effects

The slightly longer A_2H_2 min (mean of 11-ms) observed in SP as compared to intact node was very consistent and statistically significant (Figure 2) but may appear at variance with known effects of FP ablation that range from no changes in nodal curve to substantial upward shift of baseline and even 3rd degree AV block.¹⁹⁻²⁸ Substantial differences in clinical FP ablation approaches and lack of knowledge upon resulting lesion size and position prevent a rigorous comparison with present results. However, our results clearly establish that microlesions at the junction between transitional and compact node tissues (Figure 6) consistently produced a FP ablation that allows for posterior extension based SP conduction over the entire coupling interval range. Thus, our approach resulted in interruption of both FP and potential intermediate pathways²⁸ together and yet induced a very consistent but modest A_2H_2 prolongation. Because slender at this position, the septal connection can be readily and totally interrupted with small lesions. Deeper and more extensive lesions would have been necessary to achieve the same goal if lesions were applied slightly higher up on atrial septum; interruption of connection coming from left atrium would then have been more difficult to achieve (Figure 6). Whatsoever, previous^{11,12} and present findings clearly establish that the posterior extension based SP can be independently studied with consistent

results after a FP ablation achieved with microlesions positioned at transitional compact node tissue junction.

Slow Pathway, a Misnomer?

The SP deserves its name when one considers markedly longer A_2H_2 max of SP vs. those of FP. This occurs because SP conducts at shorter cycle lengths than FP. However, at comparable cycle lengths, SP results in only slightly longer A_2H_2 (11 ms in present study) than the FP. Whether this longer A_2H_2 arises from slower conduction or longer pathway remains unclear. Moreover, cycle length dependent changes in A_2H_2 over common range are similar in SP and FP. This observation, also valid for humans,¹⁶ suggests that the recovery pattern is similar in SP and FP at same cycle lengths. However, the SP recovers its excitability earlier after activation and conducts in short cycle length range where the FP does not. Moreover, present findings show that A_2H_2 of SP and FP increase similarly in response to fatigue induced by a 5-min very fast rate (Figure 2). When considering that SP as compared to FP results in only slightly longer A_2H_2 at comparable cycle lengths, recover its excitability earlier along a similar recovery pattern, similarly sustains 1:1 conduction during fast rates and results in similar fatigue, one may suggest that SP is as effective and reliable conductor as FP. In other words, the SP results in longer A_2H_2 in short coupling interval range not because it is depressed but because its shorter refractory period allows for greater cycle-length-dependent increase. High resolution dye mapping studies will be necessary to reliably measure conduction velocity in different nodal substructures and establish their specific contributions to SP and FP physiology. So far, this approach has beautifully and convincingly confirmed the role of posterior extension in nodal SP physiology and reentry²⁹ as initially documented with functional characterization, surface recordings and local ablation.⁸⁻¹² Prevalent role of compact node in FP remains to be confirmed.³⁰⁻³²

Limitations

The present findings likely apply to the normal human heart, which consistently has a posterior extension³³ and similar dual pathway properties.³⁴ However, patients suffering

from AVNRT ought to have some extra features to account for their broken nodal curve. Specifically designed studies will be necessary to establish the rate-dependent properties of SP in both normal and AVNRT heart. Another limitation comes from the fact that there is no objective means to rule out that FP ablation had undetected effect on SP function. However, this is made unlikely by the observation that SP and intact node properties did not differ significantly in short cycle length range; a depressed SP would likely have had different rate-dependent properties. Yet, it is possible that partial damage to SP could have contributed to small inconsistent differences observed between SP and intact node (Figures 1B and 4). Whatsoever, our FP ablation approach achieved greater consistency and reproducibility of results than those previously reported.¹⁹⁻²⁸ However, this has required small ablation electrodes and precise localization tools not applicable in endocavitary investigations of human heart. Finally, our study clearly establishes that the posterior extension has a critical role in normal rate-dependent AV nodal function but further studies will be necessary to sort out underlying local activation and its relationship to compact node function.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the skillful experimental support of Marie-Claude Reid, Lise Plamondon and Maurice Tremblay.

REFERENCES

1. Lewis T, Master AM: Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 1925;12:209-269.
2. Billette J, Amellal F, Zhao J, Shrier A: Relationship between different recovery curves representing rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:63-75.
3. Billette J, Amellal F: Functional properties of the AV node: Characterization and role in cardiac rhythms. In Mazgalev TN, Tchou PJ, eds: *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Futura Publishing Co., Inc, Armonk, NY, 2000, pp 155-173.
4. Mendez C, Moe GK: Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1966;19:378-393.
5. Zipes DP, Mendez C, Moe GK: Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973;32:170-177.
6. Patterson E, Scherlag BJ: Functional anatomy of AV conduction: changing concepts in the ablation era. *J Electrocardiol* 2001;34 Suppl:135-141.
7. Mazgalev TN, Tchou PJ: The AV nodal dual pathway electrophysiology: still a controversial concept. In Mazgalev TN, Tchou PJ, eds: *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium* . Futura Publishing Co., Inc, Armonk, NY, 2000, pp 217-236.
8. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J: Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998;98:164-174.
9. Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ: Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1439-1451.

10. Lin LJ, Billette J, Khalife K, Martel K, Wang J, Medkour D: Characteristics, circuit, mechanism, and ablation of reentry in the rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:954-964.
11. Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K: Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:479-486.
12. Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R: Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1342-1350.
13. Tremblay M, Billette J: A versatile PC-based stimulator for experimental cardiac investigations. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;1:345-346.
14. Billette J, Metayer R, St Vincent M: Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1988;62:790-799.
15. Billette J: What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:515-518.
16. Young ML, Kuo CT, Kohli V, Wolff GS: Similar time-dependent recovery property of fast and slow atrioventricular nodal pathways. *Am J Cardiol* 1997;79:424-430.
17. Billette J: Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987;252:H163-H177.
18. Amellal F, Billette J: Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation* 1996;94:824-832.
19. Ross DL, Johnson DC, Denniss AR, Cooper MJ, Richards DA, Uther JB: Curative surgery for atrioventricular junctional ("AV nodal") reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1383-1392.

20. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillem JP, Blanchot P: Closed-chest ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med* 1989;320:426-433.
21. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J: Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation* 1991;83:827-835.
22. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M: Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1992;85:1318-1328.
23. Mitrani RD, Klein LS, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM: Radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia: comparison between fast (anterior) and slow (posterior) pathway ablation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:432-441.
24. McGuire MA, Yip AS, Robotin M, Bourke JP, Johnson DC, Dewsnap BI, Chard R, Uther JB, Ross DL: Surgical procedure for the cure of atrioventricular junctional ("AV node") reentrant tachycardia: anatomic and electrophysiologic effects of dissection of the anterior atrionodal connections in a canine model. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:784-794.
25. Antz M, Scherlag BJ, Otomo K, Pitha J, Tondo C, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Evidence for multiple atrio-AV nodal inputs in the normal dog heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:395-408.
26. Antz M, Scherlag BJ, Patterson E, Otomo K, Tondo C, Pitha J, Gonzalez MD, Jackman WM, Lazzara R: Electrophysiology of the right anterior approach to the atrioventricular node: studies in vivo and in the isolated perfused dog heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:47-61.

27. Hirao K, Scherlag BJ, Poty H, Otomo K, Tondo C, Antz M, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Electrophysiology of the atrio-AV nodal inputs and exits in the normal dog heart: radiofrequency ablation using an epicardial approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:904-915.
28. Scherlag BJ, Patterson E, Yamanashi W, Jackman WM, Lazzara R: The AV junction: a concept based on ablation techniques in the normal heart. In Mazgalev TN, Tchou PJ, eds: *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Futura Publishing Co., Inc, Armonk, NY, 2000, pp 199-216.
29. Nikolski V, Efimov IR: Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res* 2001;88:E23-E30.
30. Wu J, Wu J, Olgin J, Miller JM, Zipes DP: Mechanisms underlying the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in isolated canine atrioventricular nodal preparation using optical mapping. *Circ Res* 2001;88:1189-1195.
31. Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, Greener ID, Yamamoto M, Boyett MR, Efimov IR: Site of origin and molecular substrate of atrioventricular junctional rhythm in the rabbit heart. *Circ Res* 2003;93:1102-1110.
32. Nikolski VP, Jones SA, Lancaster MK, Boyett MR, Efimov IR: Cx43 and dual-pathway electrophysiology of the atrioventricular node and atrioventricular nodal reentry. *Circ Res* 2003;92:469-475.
33. Inoue S, Becker AE: Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998;97:188-193.
34. Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S: Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;20:000-000 (in press).

LEGENDS

Figure 1

A, preparation with landmarks, recording sites and FP ablation lesions.^{11,12} B, superimposed control curve (intact node) and SP curve obtained after FP ablation. Note upward shift of baseline of SP curve as compared to intact node one. UA= upper atrium; CT= crista terminalis; IAS= interatrial septum; CS= coronary sinus; TT= tendon of Todaro; PNE = posterior nodal extension; CN= compact node; CFB= central fibrous body; His= His bundle.

Figure 2

Mean \pm SD A₂H₂min values obtained during the 4 protocols performed in intact node and SP. A₂H₂min is systematically longer in SP as compared to intact node but otherwise varies similarly with protocol. REC, recovery; FAC, facilitation; FAT, fatigue; FC+FT, combined facilitation + fatigue.

Figure 3

Effects of protocols on intact node curve (left, closed symbols) and SP curve (right, open symbols). The control curve is superimposed to the facilitation one A, fatigue one B, and combined facilitation-fatigue one C. Note that intact node and SP curves differ in baseline but only slightly in response to protocols.

Figure 4

A, B, C and D, mean effects of protocols on H₁A₂min, FRPN, ERPN and ERPNC, respectively, for both intact node (close circles) and SP (open circles). Note parallel variations in nodal variables with the protocol in intact node and SP. REC, recovery; FAC, facilitation; FAT, fatigue; FC+FT, facilitation + fatigue.

Figure 5

Effects of FP and SP ablation on electrograms recorded from crista terminalis CT, interatrial septum IAS and His bundle. A, recordings obtained during a basic beat at control. B,

recordings obtained after FP ablation and showing a prolonged A₂H₂. C, 3rd degree block after posterior extension ablation.

Figure 6

Example of a histological sagittal section of the AV node across a FP microlesion. A, lower magnification showing reference landmarks and lesion position at junction between transitional tissues and compact node. B, greater magnification (portion enclosed in box in A) showing details of tissue damage. IAS, interatrial septum; T, transitional tissues; ABL, ablation lesion; CN, compact node, VS, ventricular septum.

Table 1 Significance (p values) of protocol effects on intact node and SP recovery curve variables

Variable	F		Fac	Fat	Fac+Fat	Fat	Fac+Fat	Fac+Fat
			vs. Rec	vs. Rec	vs. Rec	vs. Fac	vs. Fac	vs. Fat
A ₂ H ₂ min	0.001	Intact N	NS	0.001	0.001	0.001	0.001	NS
		SP	NS	0.001	0.001	0.001	0.001	NS
A ₂ H ₂ max	NS	Intact N	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		SP	NA	NA	NA	NA	NA	NA
H ₁ A ₂ min	0.001	Intact N	0.009	0.007	NS	0.001	NS	0.012
		SP	0.011	0.009	NS	0.001	NS	0.037
FRPN	0.001	Intact N	0.001	0.025	NS	0.001	0.001	0.001
		SP	0.002	0.005	NS	0.001	0.001	0.001
ERPn	0.001	Intact N	0.007	0.001	0.001	NS	NS	NS
		SP	0.002	0.001	0.001	NS	NS	NS
ERPnc	0.001	Intact N	0.002	0.037	NS	0.001	NS	0.011
		SP	0.011	0.008	NS	0.002	NS	0.02

F, ANOVA overall statistical significance (p value) of protocol effects for each variable.

Comparison is specified on top of column. Rec, control recovery. Fac, facilitation. Fat, fatigue. Fac+Fat, facilitation + fatigue. Intact N = intact node. SP = slow pathway. Nodal variables as defined in methods. NS = not statistically significant. NA = not applicable because F was NS.

A PREPARATION

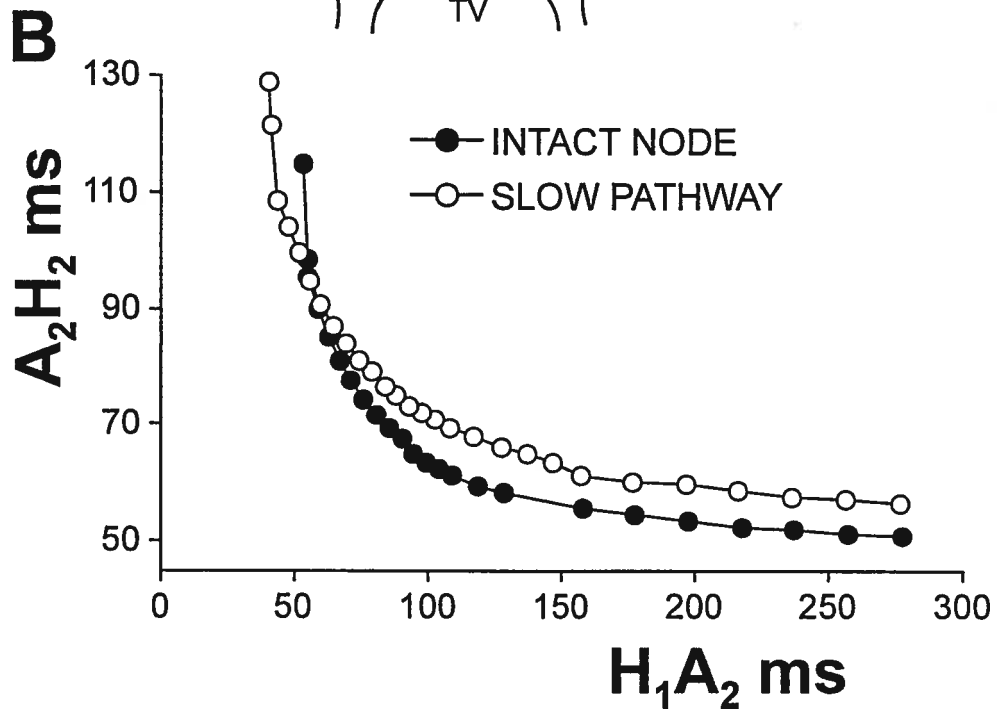
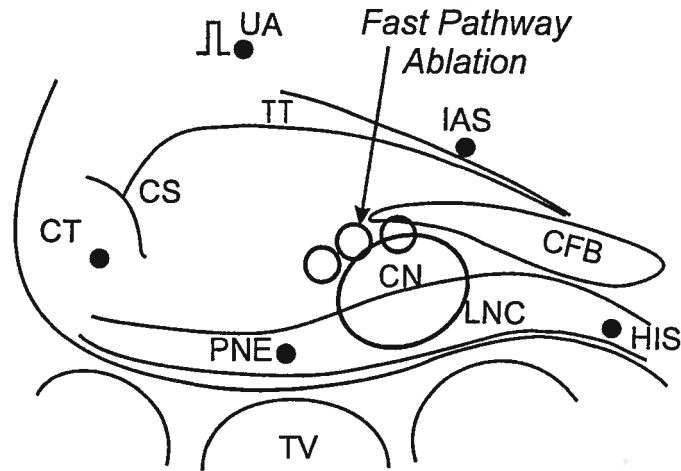


Figure 1

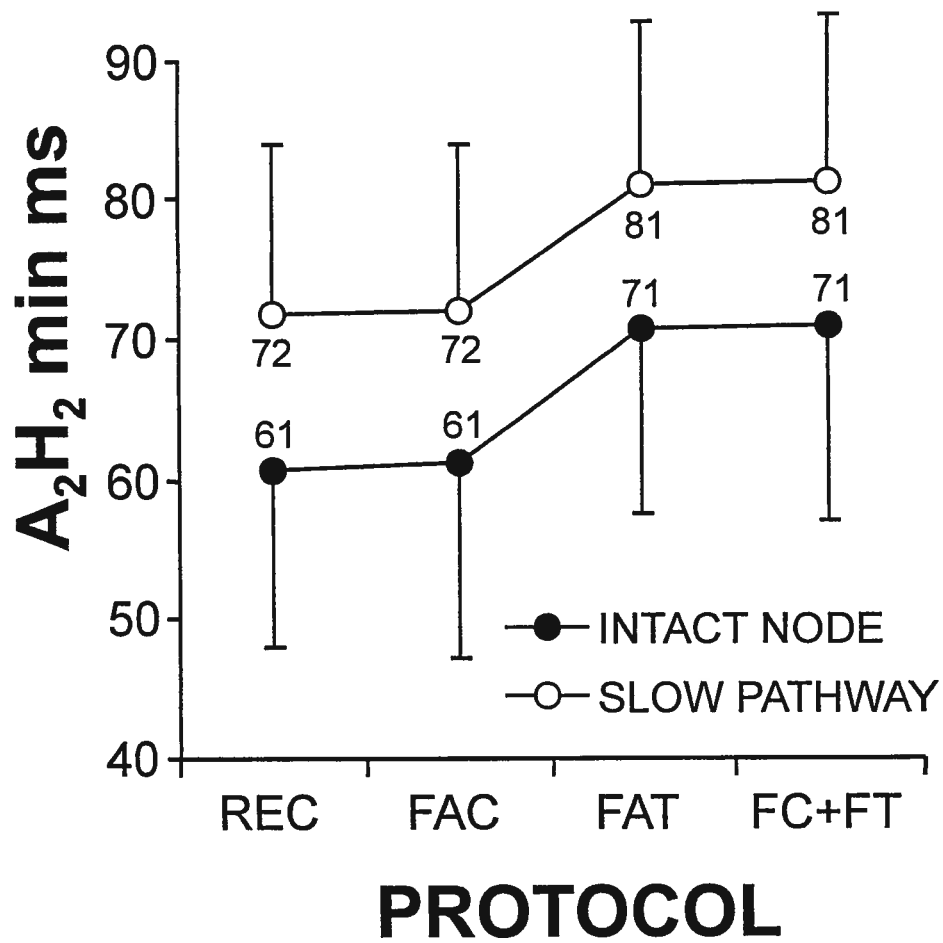


Figure 2

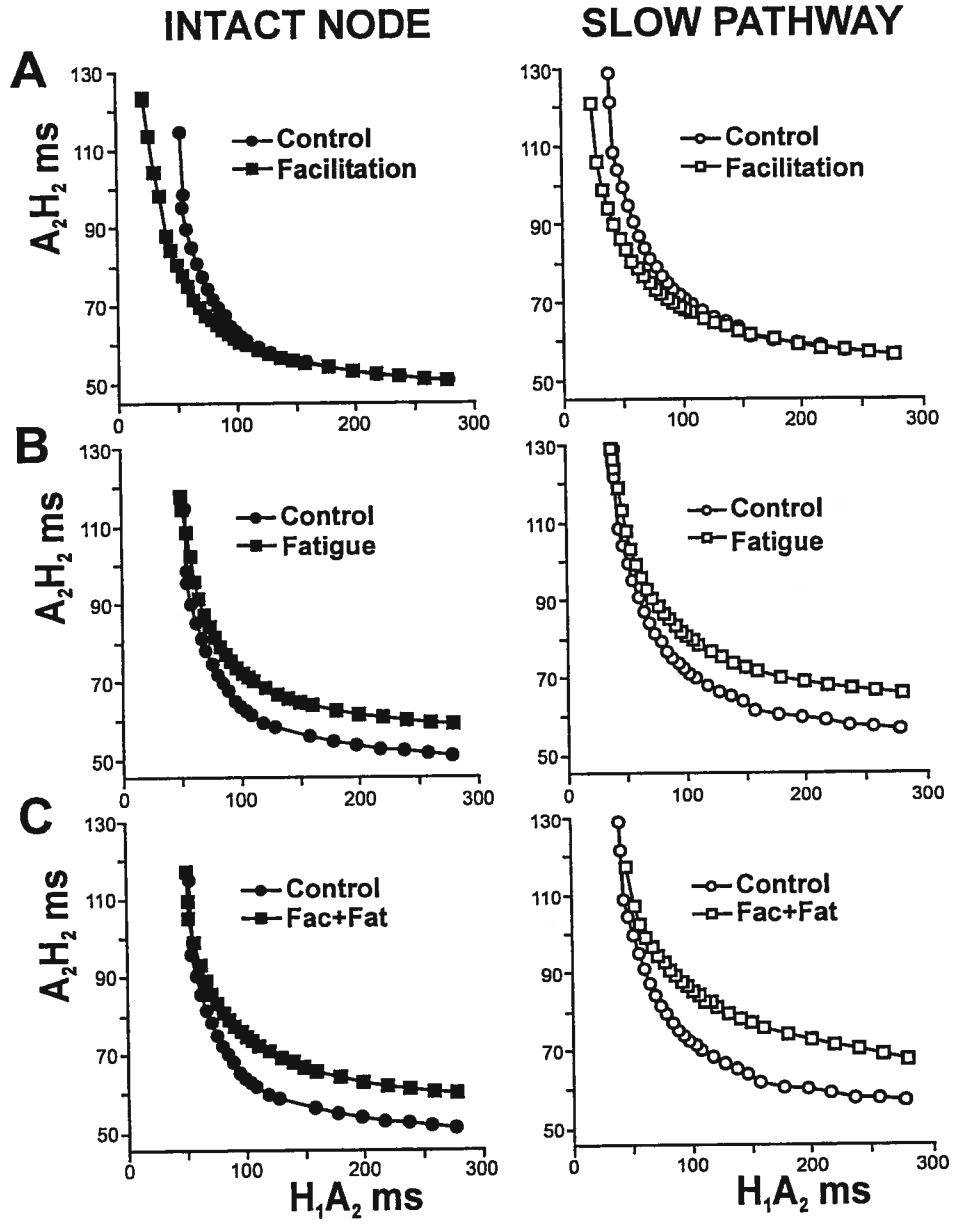


Figure 3

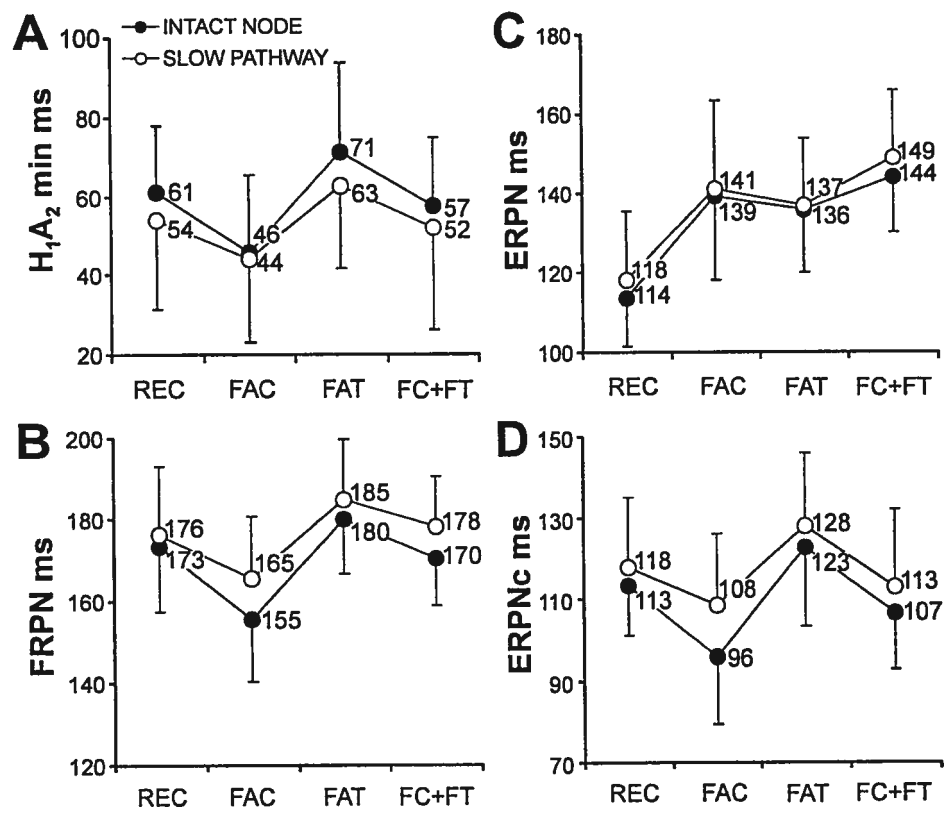


Figure 4

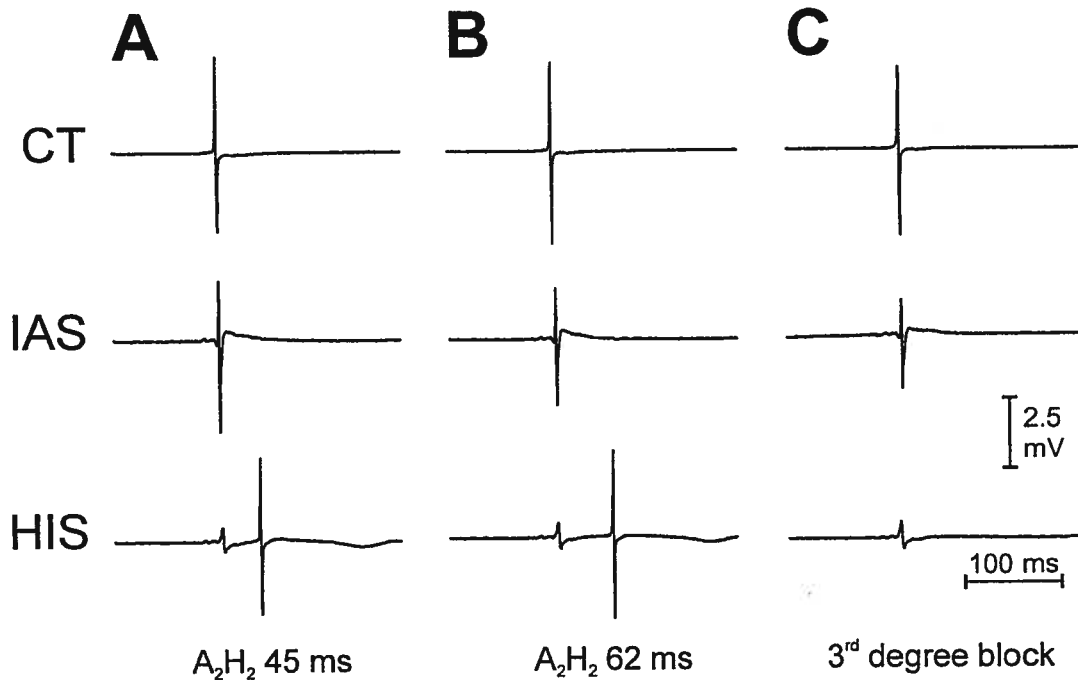


Figure 5

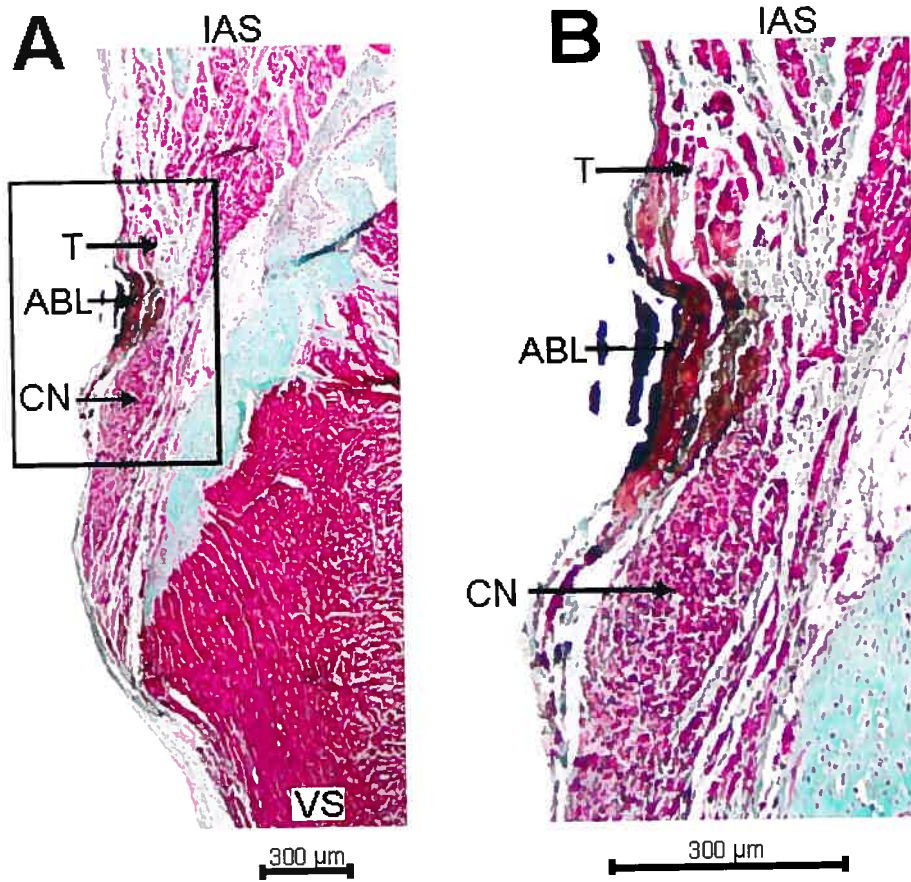


Figure 6

DISCUSSION GÉNÉRALE

Contribution de la voie lente aux propriétés fréquentielles du nœud AV

Cette étude est la première à caractériser sélectivement les propriétés fréquentielles de la voie lente du nœud AV et à déterminer leur contribution à celles du nœud AV intact. L'interruption par ablation de la voie rapide a fait en sorte que la conduction de l'oreillette au faisceau de His survenait entièrement par la voie lente pour toute la plage des intervalles de récupération. Les propriétés fréquentielles de cette voie lente ont pu être déterminées et comparées à celles du nœud AV intact qui contient la voie lente et la voie rapide. Notre étude établit que la voie lente est un déterminant majeur dans la fonction fréquentielle normale du nœud AV intact.

La première propriété fréquentielle affectant la conduction dans le nœud AV est le temps de récupération; son raccourcissement se traduit par une augmentation de forme exponentielle du temps de conduction. Des études antérieures ont déjà démontré que la voie rapide contribue à la portion de la courbe correspondant aux intervalles de récupération longs et intermédiaires alors que la voie lente contribue seulement dans les intervalles de récupération courts.^{7,8,83} Cette courbe de base est typiquement utilisée comme référence pour déterminer les effets de facilitation et de fatigue. Notre étude démontre que la voie lente possède des propriétés de facilitation semblables à celles qui sont exprimées dans le nœud AV intact i.e., un déplacement vers la gauche et vers le bas de la courbe de récupération pour les temps de récupération courts (Figure 3 A). Les paramètres liés à la facilitation ne différaient pas significativement entre la voie lente et le nœud intact; ceci suggère que la voie lente est la principale responsable de la facilitation dans les deux conditions. Notre étude est aussi la première à établir les propriétés de fatigue de la voie lente pour toute la

plage des temps de récupération (Figure 3 B). Dans le nœud AV intact, on peut déterminer la fatigue particulièrement aux intervalles de récupération longs et intermédiaires qui dépendent de la voie rapide. Dans ces conditions, les propriétés de fatigue de la voie lente demeuraient indéterminées parce que cachées par celles de la voie rapide dominante. L'ablation de la voie rapide a permis de les caractériser pour toute la plage de conduction. L'étude montre que les propriétés de fatigue de la voie lente sont très semblables à celles de la voie rapide. Toutefois, contrairement à ce qui est observé pour la facilitation, il est invraisemblable que la voie lente contribue aux effets de fatigue observés dans le nœud AV intact sauf aux intervalles de récupération très courts. La voie lente est responsable pour toute la fatigue observée à ce niveau mais ceci est difficile à établir objectivement à cause des interactions entre la fatigue et la facilitation qui surviennent à ce niveau et qui rendent la détermination de la fatigue plus difficile.

Les études antérieures ont démontré que la portion gauche de la courbe où l'on observe un allongement marqué du temps de conduction implique la voie lente puisque l'ablation de cette dernière entraîne l'amputation de la partie gauche de la courbe de conduction nodale.^{7,8,83} Notre étude montre que l'ablation de la voie rapide entraîne une légère augmentation du temps de conduction aux intervalles de stimulation longs et intermédiaires sans modification significative de la partie gauche de la courbe. Ceci se traduit par une déviation vers le haut de la partie droite de la courbe de la voie lente par rapport à la courbe témoin et un chevauchement des deux courbes aux intervalles de récupération courts. Ceci suggère qu'après l'ablation de la voie rapide, la conduction se fait par la voie lente aux intervalles longs et intermédiaires, et que la partie gauche de la courbe témoin continue à provenir de la voie lente. Dans le nœud AV intact, la voie rapide domine la conduction aux cycles de récupération longs et intermédiaires alors que la voie lente se

manifeste seulement dans les cycles courts. Parce que la voie rapide domine la conduction, la voie lente demeure fonctionnelle mais non apparente.¹⁰⁹ L'expression de la voie lente devient possible seulement quand l'intervalle de couplage devient plus court que la ERP de la voie rapide qui est plus longue que celle de la voie lente. Cette double contribution persiste dans les courbes provenant des protocoles de facilitation et de fatigue. La courbe de récupération antégrade et ses modulations fréquentielles sont donc l'expression nette de l'interaction de la voie lente et de la voie rapide.

Contribution de la voie lente aux propriétés conductrices et réfractaires du nœud AV

L'analyse des paramètres fonctionnels montre une augmentation significative du A_2H_2 min dans la voie lente par rapport au nœud intact alors que le A_2H_2 max, le H_1A_2 min, la FRPN, la ERPN et la ERPNC ne diffèrent pas significativement. Ceci montre que ces paramètres dépendent de la voie lente autant dans la voie lente seule que dans le nœud intact. Ce rôle majeur de la voie lente dans les propriétés normales du nœud AV est aussi soutenu par les résultats de l'ablation de l'extension postérieure effectuée en fin d'expériences. Le bloc AV complet alors obtenu démontre que la voie rapide avait été complètement interrompue; si la voie rapide avait été fonctionnelle, elle aurait maintenu la conduction après l'interruption de la voie lente comme elle le fait lorsque l'ablation de la voie lente est effectuée en premier et entraîne seulement l'amputation de la partie gauche de la courbe de récupération sans changer la ligne de base.^{7,8,83} Notre étude indique aussi que ERPNC dépendrait de la voie lente. En effet, la ERPNC de la voie lente demeure inchangé après ablation de la voie rapide. Ce résultat est en accord avec ceux des études cliniques qui ont rapporté que la ERPNC reste inchangée après ablation de la voie rapide.^{107,108} Par contre, une autre étude clinique¹¹⁰ a rapporté un raccourcissement du ERPNC après ablation de la voie lente dans des conditions où l'on estimait un tonus constant du système nerveux autonome.

Par contre, puisque le FRPN dépend de la voie rapide^{7,8} l'ablation de celle-ci et le passage au contrôle par la voie lente aurait pu entraîner un léger allongement, qui ne fut pas observé. La grande similitude de la morphologie des courbes et plus particulièrement l'analogie de leur pente aux intervalles de récupération correspondant au FRPN pourraient expliquer cette absence de différence dans le FRPN de la voie rapide et de la voie lente. La possibilité d'un effet direct de l'ablation est invraisemblable puisque les autres paramètres ne sont pas affectés. La nature isolée de la préparation rend invraisemblable l'implication de modulations autonomiques. Une explication plus probable est que la voie lente est presque aussi efficace que la voie rapide pour conduire l'impulsion auriculaire; la conduction dans la voie lente résulte en seulement une légère augmentation du A_2H_2 min par rapport à celui de la voie rapide. De plus, la voie lente présente une marge de sécurité plus grande puisqu'elle soutient la conduction pour tous les intervalles de récupération même dans des conditions stressantes de fréquence auriculaire rapide, là où la voie rapide échoue.

Substrat anatomique et fonctionnel des propriétés fréquentielles du nœud AV

Le mécanisme sous-jacent au délai nodal et à son augmentation avec la prématurité demeure incertain. Les études par microélectrodes ont permis d'identifier trois types de cellules à partir de leurs temps d'activation et de la morphologie de leurs potentiels d'action, soit les cellules AN (atrionodales), N (nodales) et NH (nodo-Hissiennes). Billette³⁰ a apporté des compléments à cette classification et proposé que la conduction électrotonique explique l'augmentation du délai nodal avec la prématurité. En effet, aucune dépolarisation ne survient entre l'activation des cellules N et NH. De plus, les potentiels d'action des cellules N surviennent en même temps que commence la dépolarisation lente (foot) dans les cellules NH et montrent 2 composantes de plus en plus dissociées avec l'augmentation de la prématurité. Ceci suggère que l'impulsion est transmise à travers la zone N-NH grâce au

courant électrotonique généré par les cellules N. Ce courant se transmet dans cette zone comme dans un circuit RC (résistif capacitif); il diminue en amplitude avec la distance mais demeure suffisant pour amener les cellules NH à leur seuil et pour déclencher la réponse hissienne. Billette³⁰ a attribué 25% du délai nodal de base à la zone AN-N, soit la partie proximale du nœud AV. La zone centrale (N-NH) correspondait au site principal du délai et de son augmentation avec la prématurité. D'autres études attribuent la majeure fraction du délai nodal à la zone AN.¹⁰ Hoffman et Cranefield¹¹¹ en 1960 ont suggéré le concept de conduction décrémente pour expliquer le délai nodale. Selon ces auteurs, l'augmentation du délai est due à une lenteur de propagation due à une faible excitabilité sur une courte distance. Cette hypothèse suggère que les cellules nodales deviennent de moins en moins excitables avec leur profondeur temporelle dans le nœud de sorte que le potentiel d'action perd de son efficacité à se propager. Cette efficacité diminue à cause d'une faible amplitude, d'une vitesse lente et d'un potentiel de repos réduit. Cependant, cette hypothèse n'a pu être directement démontrée à l'aide d'enregistrements transmembranaires des cellules nodales. L'origine intranodale des propriétés de facilitation et de fatigue demeure inconnue. Plus récemment, on a établi que le nœud AV normal ne fonctionne pas comme un tout mais comporte une voie lente et une voie rapide distincte. Le rôle respectif des différents groupements cellulaires dans cette double voie demeure débattu.¹¹² Dans le contexte de la présente étude, nous considérons que la zone des cellules AN constitue une voie proximale commune aux voies lente et rapide per se qui elles dépendent de l'extension postérieure et du nœud compact, respectivement.^{7,8,83} Notre étude suggère que la récupération lente et progressive de l'excitabilité typique du nœud AV provient avant tout des propriétés de la voie lente qui dépend de l'extension postérieure plutôt que du nœud compact. Il en va de même pour les variations d'excitabilité causées par la facilitation.

Caractérisation des propriétés fonctionnelles à l'aide de protocoles prématurés

Notre étude confirme que les réponses aux protocoles prématurés permettent de caractériser les propriétés de récupération, de facilitation, de fatigue et de facilitation-fatigue combinée de la voie lente. La facilitation qui est définie comme une augmentation de la conductibilité aux intervalles de récupération courts a été rapportée en 1925 par Lewis et Master.⁶³ Des études plus récentes ont permis de la caractériser sélectivement.² Ces études ont montré que la facilitation est induite par un cycle court inséré avant le cycle test, se dissipe au bout d'un cycle long et ne se manifeste qu'aux intervalles de récupération courts. Elle augmente avec le raccourcissement du cycle qui l'induit. Notre étude confirme que la facilitation n'entraîne aucun changement de A_2H_2 min avant et après ablation alors qu'elle résulte en une déviation vers la gauche de la courbe de récupération par rapport à la courbe contrôle correspondante. Dans notre étude, un seul cycle prétest correspondant à un raccourcissement de 100 % a été évalué. Bien que le mécanisme de la facilitation ne soit pas élucidé à ce jour, notre étude suggère que la voie lente contribue de façon importante à la facilitation du nœud AV puisque cet effet est présent avant et après ablation de la voie rapide, et ne se manifeste qu'aux temps de récupération courts i.e., dans la partie gauche de la courbe qui représente la voie lente. Quand le même temps de récupération court est appliqué de façon répétitive pendant un certain temps, il résulte en une fréquence rapide pendant laquelle la fatigue se développe. Contrairement à la facilitation, la fatigue allonge le temps de conduction de base. Son effet est largement similaire pour tous les intervalles de récupération. La fatigue se développe rapidement au cours de la première minute du rythme rapide mais continue d'augmenter plus lentement par la suite. On assume que 5-min de rythme rapide sont nécessaires pour atteindre un nouvel état stationnaire. La fatigue dépend donc de la fréquence mais aussi de la durée du rythme rapide. Sa dissipation est aussi

progressive et correspond à l'image en miroir de son induction.³ Notre étude montre que la fatigue augmente le A_2H_2 pour tous les intervalles de récupération aussi bien dans la voie lente que dans le nœud intact. Ceci se traduit par une courbe déplacée vers le haut par rapport au témoin; la courbe est aussi déplacée vers la droite aux intervalles de récupération courts. L'effet de fatigue se manifeste donc aussi bien sur la partie droite que gauche de la courbe. Ceci suggère que les deux voies sont sensibles à la fatigue. Les effets des propriétés facilitation-fatigue combinées montrent aussi le même effet fatigue puisque la facilitation ne se manifeste pas aux intervalles de récupération longs. Par contre, aux intervalles courts, l'effet fatigue est largement masqué par l'effet facilitation. Cette interaction est présente et semblable aussi bien dans la voie lente que dans le nœud AV intact.

La fréquence rapide a des effets divergents sur les deux paramètres mesurant l'état réfractaire du nœud AV soit la ERPN et la FRPN. La FRPN, définie comme le H1H2 minimum conduit, est généralement raccourcie par l'augmentation de la fréquence mais demeure souvent inchangée et est même souvent raccourcie.⁶⁶ Dans notre étude, le protocole de facilitation a systématiquement résulté en un raccourcissement de la FRPN autant dans la voie lente que dans le nœud intact. Des études faites dans notre laboratoire combinant les changements du battement régulier et du cycle prétest ont rapporté que les effets de la facilitation sur le battement test dépend exclusivement du cycle prétest.¹¹³ Ferrier et Dresel¹¹⁴ suggèrent que la diminution de la FRPN causée par un rythme rapide provient du changement du temps de conduction du battement régulier et signalent un manque de corrélation entre le changement du FRPN et du temps de conduction sur la courbe de récupération. Cependant, le protocole utilisé dans cette étude produisait un effet combiné de facilitation-fatigue.

La fatigue obtenue à 100% de raccourcissement du cycle de base et après l'introduction d'un cycle long dissipant la facilitation avant chaque battement test prolonge systématiquement la FRPN. La facilitation-fatigue combinée montre des changements variables, allant de la diminution à l'augmentation ou même des effets nuls, dépendant de l'effet net de l'interaction des deux propriétés. Cette étude est en accord avec les études de Billette et Métayer⁶⁵ sur les effets nets de fréquence sur le FRPN et qui ont montré que pour des fréquences rapides et de courte durée où la facilitation est maximale et la fatigue est minimale, l'effet net sur la FRPN se rapprochera de l'effet de facilitation seule. Pour des rythmes rapides de plus longue durée, la fatigue augmente et masque de plus en plus la facilitation. Ceci se traduit par un raccourcissement réduit ou même la prolongation de FRPN. Ceci expliquerait les effets observés en clinique qui ont montré que l'augmentation de la fréquence entraîne en moyenne le raccourcissement du FRPN malgré que l'absence de changement ou une prolongation soit fréquemment observée.

La ERPN est allongée presque autant par la facilitation que par la fatigue. Cet effet est donc paradoxal par rapport à celui observé sur la FRPN. Les deux indices de l'état réfractaire nodal varient dans des directions opposées sous l'effet du même facteur. La facilitation augmente paradoxalement le ERPN par rapport au FRPN. Ceci proviendrait du fait que la ERPN, définie comme le A1A2max non conduit, dépend du A1H1 (temps de conduction du battement précédent le battement test).¹¹⁵ Le A1H1 se trouve augmenté par le protocole de facilitation et ceci prolongerait la ERPN. Par contre, la ERPN varie de façon similaire à la FRPN quand elle est corrigée pour le changement du A1H1 (ERPNC). Ceci suggère que la ERPN dépend de la fréquence mais aussi du cycle précédent le cycle test.

Cette étude montre donc que la facilitation raccourcit le temps de conduction, la FRPN et le ERPNC aussi bien dans le nœud intact que dans la voie lente alors que la fatigue

prolonge ces paramètres aussi dans les deux modèles. Ceci suggère une relation entre les changements fréquentiels du temps de conduction et des indices de l'état réfractaire.

Substrat anatomique de la voie lente

Notre étude soutient l'existence d'un substrat fonctionnel et anatomique bien défini pour la voie lente du nœud AV. En effet, nos ablations de la voie rapide dirigée vers la région antérieure du nœud AV visent la jonction du tissu transitionnel et du nœud compact.^{8,109} Ce site résulte en une interruption des connexions entre le tissu transitionnel et le nœud compact. Le prolongement du A_2H_2min était utilisé en cours d'expérience comme indice de réussite d'exposition de la voie lente pour sa caractérisation. Toutefois, une démonstration plus formelle de l'efficacité de l'ablation était obtenue en fin d'expérience par l'obtention d'un bloc complet par ablations de l'extension postérieure. Ce résultat confirme aussi que la voie lente effectivement dépend de l'extension postérieure.^{7-9,83}

Pendant longtemps, on a attribué la double voie à une dissociation longitudinale impliquant les deux inputs nodaux et leur prolongement dans le nœud compact. Mendez et Moe⁷³ ont postulé la présence de deux voies α et β fonctionnellement distinctes mais pas nécessairement séparées anatomiquement. Ce concept a été longtemps soutenu jusqu'à l'avènement du cathéter d'ablation chez l'humain. En effet, les ablations ciblant la région postérieure du nœud AV, supprimant ainsi la tachycardie et la voie lente, ont ravivé l'intérêt pour cette région. Toutefois, ce succès thérapeutique ne fournit pas de précision sur le site exacte de la voie lente. Une étude électrophysiologique confirmée par l'étude histologique⁹ faite dans notre laboratoire a montré chez le lapin que le PNE est le substrat anatomique probable de la voie lente. Cette étude a établi que la partie postérieure du faisceau inférieur qui était préalablement considéré comme un résidu embryonnaire sans rôle fonctionnel joue un rôle clef dans la voie lente observé dans le cœur de lapin normal. Cette extension

postérieure établit des contacts avec le tissu transitionnel, la zone nodohissienne et le nœud compact. Ceci a permis de présenter un modèle de voie lente et de voie rapide chez le lapin. Dans ce modèle, le nœud compact et l'extension postérieure fournissent respectivement le substrat de la voie rapide et de la voie lente. Le tissu transitionnel forme une voie proximale commune. Le faisceau formé par les cellules inférieures constitue une voie commune distale. Ces parties communes établissent des contacts avec le nœud compact et l'extension postérieure. Le concept d'une voie lente et d'une voie rapide fonctionnellement différentes confinées à l'intérieur du nœud compact est incompatible avec nos résultats et le succès obtenu en clinique avec les ablations de la voie lente dans les TNR. En tenant compte des faibles dimensions du nœud compact (1mm chez le lapin), il serait pratiquement impossible de supprimer une voie aussi proche de la voie rapide sans endommager ou modifier les propriétés électrophysiologiques de cette dernière. L'ablation de la voie lente ciblant la partie inféro-postérieure du nœud AV chez les patients élimine la TNR avec un minimum de bloc AV(1%), augmente la durée de cycle antégrade de Wenckebach sans changer le temps de conduction nodal antégrade ou rétrograde via la voie rapide. Nos résultats ont montré aussi que l'ablation de la voie rapide entraîne une augmentation de A_2H_2 min sans changer le ERPn. Les études histologiques aussi bien chez l'animal que chez l'humain ont montré que les lésions supprimant la voie lente sont localisées en dehors du nœud et que ce dernier demeure intact.^{92,93,95} D'autres études expliquent les deux voies à partir de la complexité de l'anatomie et de la physiologie de la région nodale. On a postulé que l'anisotropie du tissu transitionnel peut entraîner une dissociation de l'activation de la zone transitionnelle et possiblement du nœud compact.¹¹⁶ Il a été démontré qu'une telle anisotropie pouvait exister mais était invraisemblablement responsable pour la double voie.¹¹⁷ Dans le tissu

transitionnel antérieur, l'onde se propagerait de façon perpendiculaire aux fibres alors que dans le tissu transitionnel postérieur, l'onde se propagerait en parallèle avec l'axe des fibres.

Notre étude suggère que la voie lente peut être activée autant par la crista terminalis (input postérieur) que par le septum interauriculaire (input antérieur). Ce mode d'activation ne change pas les propriétés fréquentielles de la voie lente, comme le témoignent les valeurs des paramètres fonctionnelles de la voie lente, déterminés par rapport au IAS ou au CT. Ceci est en accord avec les études d'Amellal et Billette⁵³ selon lesquelles les inputs nodaux sont fonctionnellement symétriques. Le PNE activé par le tissu transitionnel transmet l'impulsion au His. Il reste à démontrer que cette activation provenant du PNE passe directement par le faisceau inférieur pour atteindre le faisceau de His. L'absence de participation du nœud compact reste aussi à démontrer. Le 'mapping' de la région nodale pourrait peut être clarifier le cheminement de l'onde de propagation provenant du PNE lors des intervalles de récupération courts. Une étude récente suggère même que la double voie se prolongerait jusqu'au niveau du faisceau de His.¹¹²

Les mécanismes à la base de la conduction lente demeurent inconnus. Les potentiels d'action extracellulaires lents enregistrés à l'aide des électrodes unipolaires de surface dans l'extension postérieure nous aident à repérer la voie lente. Des potentiels lents sont aussi souvent enregistrés dans la région postérieure du nœud AV et servent de guide pour localiser le site d'ablation en clinique. Toutefois, aucune étude n'a été publiée à date sur les potentiels de l'extension postérieure chez l'humain.

L'étude de Medkour et coll⁹ a montré que des potentiels intracellulaires enregistrés au niveau du PNE correspondent aux potentiels d'action de surface enregistrés dans cette région. Notre étude a montré une augmentation significative de A_2H_2 min dans la voie lente sans changement significatif des autres paramètres. La vitesse de l'onde de conduction n'a

jamais été mesurée directement. On peut suggérer que le temps de conduction est long dans la voie lente simplement parce qu'elle est plus longue. L'onde de propagation dans la voie lente traverserait plus de tissu que dans la voie rapide. Ainsi, le nom de voie lente serait peut être inapproprié puisque elle ne conduit pas à une vitesse plus lente que la voie rapide aux intervalles de couplage correspondant. Il faut bien réaliser que la voie dite rapide est aussi faite de cellules lentes que l'on croit provenir du nœud compact. Les courants ioniques sous-jacents aux potentiels d'action de la voie lente et leur implication dans la conduction demeurent aussi inconnus.

Implications

Même si son substrat anatomique demeure controversé, le concept de la double voie nodale responsable pour la TRN est bien accepté. La TNR est la plus fréquente des arythmies supraventriculaires et se rencontre aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. L'ablation par cathéter visant la voie lente donne des résultats spectaculaires dans le traitement des TNR. La double voie aurait aussi un rôle déterminant dans la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire. La voie lente serait particulièrement impliquée dans les hautes fréquences ventriculaires; son ablation entraîne un ralentissement de la fréquence ventriculaire.¹¹⁸ Notre étude a permis de caractériser les propriétés fréquentielles de cette voie lente et de montrer que la voie lente contribue aux propriétés fonctionnelles globales normales du nœud AV. L'applicabilité de ces résultats à l'humain demeure incertaine. Récemment, il a été confirmé que l'extension postérieure fait partie de l'anatomie normale du nœud AV chez l'humain.¹⁴ De plus, on a observé dans un cœur de patient ayant subi une ablation complète de la voie lente à la suite d'une seule application de radiofréquence mais étant décédé d'autres causes par la suite que la lésion impliquait principalement l'extension postérieure.⁹⁵ Cependant, le rôle exacte de l'extension postérieure dans la voie lente et la

TRN reste à être établi chez l'humain. L'étude anatomique du nœud AV n'a pas montré de différence de structure chez des patients qui présentent une double voie confirmée par rapport aux cœurs normaux.⁸⁴ Une meilleure compréhension de ces phénomènes et de la progression de l'activation dans la double voie nécessitera sans doute des études cartographiques sophistiquées (dye mapping); toutefois, des problèmes techniques empêchent d'atteindre une résolution suffisante dans le nœud en ce moment. Une meilleure compréhension électrophysiologique de la double voie nodale peut emmener au développement de traitements plus précis des arythmies impliquant le nœud AV. Ceci permettrait aussi de mieux comprendre la réponse ventriculaire dans les arythmies complexes tel que la FA. L'étude des réponses ventriculaires lors de la FA avant et après ablation de la voie lente chez l'animal pourrait établir l'implication de cette voie dans les réponses irrégulières et désorganisées, une question qui demeure sans réponse à ce jour.

Limites

Malgré la similitude des courbes de récupération du nœud intact et de la voie lente dans les intervalles de récupération courts, ces courbes n'étaient pas identiques. La courbe de la voie lente tendait à être déviée vers la gauche au H_1A_2 courts par rapport à la courbe témoin. Bien que ce phénomène ne soit pas statistiquement significatif, cette tendance soulève des questions quant aux effets de l'ablation de la voie rapide. Cet effet ne peut être expliqué par une atteinte partielle de la voie lente qui se manifesterait plutôt par un effet dépressif sur les paramètres. Une autre explication provient du fait que le A_2H_2min est allongé après ablation dans la voie lente. Ceci prolongerait la période de récupération nodale proximale et permettrait une conduction plus rapide du battement prématuré. Les études de Billette³⁰ ont montré que le temps d'activation des cellules proximales est largement indépendant de la prématurité. Quant à la récupération nodale distale, elle est optimalement

contrôlée grâce à l'intervalle His-stimulus utilisé dans notre étude. Cette déviation ne peut donc être due à la prolongation du temps de récupération du battement précédent le cycle prétest. Bien que notre méthode d'ablation produise de petites lésions bien circonscrites et qu'une lésion endommageant la voie lente peut être détectée en direct sur la courbe fonctionnelle, on ne peut détecter les dommages fins à l'échelle membranaire par électroporation ou autrement. Actuellement, la localisation des deux voies repose sur des repères anatomiques et sur les potentiels extracellulaires captés. Ces potentiels offrent l'avantage d'être stables et faciles à capter mais ils reflètent l'activité d'un groupe de cellules contrairement aux potentiels intracellulaires qui sont plus précis mais difficiles à capter et instables dans le temps. La principale raison qui rend difficile la détermination du site d'ablation des voies est surtout la large variation dans les dimensions du triangle de Koch et de ses structures. De telles variations requièrent un repérage anatomique plus spécifique. Une meilleure technique de l'ablation reposant sur le repérage en trois dimensions des structures nodales pourrait éventuellement aider à réaliser des ablations mieux contrôlées. Il serait aussi intéressant d'utiliser la cryoablation¹¹⁸ pour repérer les voies nodales, méthode plus sécuritaire puisque réversible. Pour consolider nos résultats, il serait important d'étudier ces propriétés sur d'autres espèces puisqu'une telle étude ne peut être réalisée chez l'homme.

Conclusions

La voie lente peut soutenir une conduction auriculo-Hissienne très efficace. Elle possède des propriétés fréquence-dépendantes très semblables à celles du nœud AV normal ; les propriétés fréquence-dépendantes de la voie lente sont donc vraisemblablement responsables pour les propriétés du nœud AV normal. Ces propriétés dépendent donc de l'extension postérieure plutôt que du nœud compact à qui on les a souvent attribuées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tawara S: *The Conduction System of the Mammalian Heart: an Anatomico-histological Study of the Atrioventricular Bundle and the Purkinje Fibers (Translated by Suma, K. and Shimada, M.) (Preface by Anderson, R.H.)*. London, Imperial College Press, 2000,
2. Billette J: Short time constant for rate-dependent changes of atrioventricular conduction in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:H26-H33.
3. Billette J, Metayer R, St-Vincent M: Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1988;62:790-799.
4. Billette J, Nattel S: Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:90-102.
5. Billette J, Shrier A: Atrioventricular nodal activation and functional properties. In Zipes DP, Jalife J, eds: *Cardiac Electrophysiol: From Cell to Beside*. Saunders, Philadelphia, 1995, pp 216-228.
6. Denes P, Wu D, Dhingra RC, Chuquimia R, Rosen KM: Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1973;48:549-555.
7. Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ: Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1439-1451.

8. Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K: Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:479-486.
9. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J: Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998;98:164-174.
10. Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJ, Billette J, Becker AE, Durrer D: A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. *Circ Res* 1974;35:909-922.
11. Billette J, Janse MJ, van Capelle FJL, Anderson RH, Touboul P, Durrer D: Cycle-length-dependent properties of AV nodal activation in rabbit hearts. *Am J Physiol* 1976;231:1129-1139.
12. James TN: Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circ Res* 1967;20:638-648.
13. McGuire MA, Johnson DC, Robotin M, Richards DA, Uther JB, Ross DL: Dimensions of the triangle of Koch in humans. *Am J Cardiol* 1992;70:829-830.
14. Inoue S, Becker AE: Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998;97:188-193.
15. Kennel AJ, Titus JL: The vasculature of the human atrioventricular conduction system. *Mayo Clin Proc* 1972;47:562-566.
16. McKay R, Anderson RH, Smith A: The coronary arteries in hearts with discordant atrioventricular connections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:988-997.

17. James TN: Small arteries of the heart. *Circulation* 1977;56:2-14.
18. Hashimoto K, Iijima T, Taira N: The isolated and cross-circulated AV node preparation of the dog. *Tohoku J Exp Med* 1972;107:263-275.
19. Davies MJ, Anderson RH, Becker AE: Blood supply of the conduction tissues. In Anonymous, *The Conduction System of the Heart*. 1983, pp 71-79.
20. Martin PJ, Levy JR, Wexberg S, Levy MN: Phasic effects of repetitive vagal stimulation on atrial contraction. *Circ Res* 1983;52:657-663.
21. Randall WC, Ardell JL, O'Toole MF, Wurster RD: Differential autonomic control of SAN and AVN regions of the canine heart: structure and function. *Prog Clin Biol Res* 1988;275:15-31.
22. Martin P: The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. *Circ Res* 1977;41:593-599.
23. Kaye MP, Geesbreght JM, Randall WC: Distribution of autonomic nerves to the canine heart. *Am J Physiol* 1970;218:1025-1029.
24. Randall WC, Thomas JXJ, Barber MJ, Rinkema LE: Selective denervation of the heart. *Am J Physiol* 1983;244:H607-H613.
25. Ardell JL, Randall WC: Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol* 1986;251:t-73.
26. Irisawa H, Caldwell WM, Wilson MF: Neural regulation of atrioventricular conduction. *Jpn J Physiol* 1971;21:15-25.
27. Randall WC, Milosavljevic M, Wurster RD, Geis GS, Ardell JL: Selective vagal innervation of the heart. *Ann Clin Lab Sci* 1986;16:198-208.
28. Meijler FL, Janse MJ: Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol Rev* 1988;68:608-647.

29. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L: The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur J Cardiol* 1975;3:11-25.
30. Billette J: Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987;252:H163-H177.
31. van Capelle FJ, Janse MJ, Varghese PJ, Freud GE, Mater C, Durrer D: Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. *Circ Res* 1972;31:602-616.
32. McGuire MA, de Bakker JM, Vermeulen JT, Moorman AF, Loh P, Thibault B, Vermeulen JL, Becker AE, Janse MJ: Atrioventricular junctional tissue: discrepancy between histological and electrophysiological characteristics. *Circulation* 1996;94:571-577.
33. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF: Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation* 1992;85:2162-2175.
34. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Takahashi A, Gaita F, Barold SS, Clementy J: Analysis of electrophysiological activity in Koch's triangle relevant to ablation of the slow AV nodal pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2470-2481.
35. They C, Krivosic I, Asseman P: Enzyme histochemical study of the atrioventricular junction area. Correlation with slow and fast atrial pathways. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:507-513.

36. Hocini M, Loh P, Ho SY, Sanchez-Quintana D, Thibault B, de Bakker JM, Janse MJ: Anisotropic conduction in the triangle of Koch of mammalian hearts: electrophysiologic and anatomic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:629-636.
37. Sung RJ, Lauer MR, Chun H: Atrioventricular node reentry: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1413-1430.
38. Janse MJ, Anderson RH: Specialized internodal atrial pathways- fact or fiction? *Europ J Cardiol* 1974;2:117-136.
39. Gonzalez MD, Contreras LJ, Cardona F, Klugewicz CJ, Conti JB, Curtis AB, Morey TE, Dennis DM: Demonstration of a left atrial input to the atrioventricular node in humans. *Circulation* 2002;106:2930-2934.
40. Hirao K, Scherlag BJ, Poty H, Otomo K, Tondo C, Antz M, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Electrophysiology of the atrio-AV nodal inputs and exits in the normal dog heart: radiofrequency ablation using an epicardial approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:904-915.
41. Billette J: Functional origin of mammalian PR interval variations, a challenge for the 21st century. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:
42. Meijler FL: Atrioventricular conduction versus heart size from mouse to whale. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:363-365.
43. Scheinman MM: Atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:592-598.
44. Rougier O, Vassort G, Garnier D, Gargouil YM, Coraboeuf E: Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. *Pflug Archiv (Europ J Physiol)* 1969;308:91-110.

45. Noma A, Irisawa H, Kokobun S, Kotake H, Nishimura M, Watanabe Y: Slow current systems in the A-V node of the rabbit heart. *Nature* 1980;285:228-229.
46. Zipes DP, Mendez C: Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts. *Circ Res* 1973;32:447-454.
47. Billette J, Giles WR: Electrophysiology of the atrioventricular node; conduction, refractoriness, and ionic current. In Dangman KH, Miura DS, eds: *Electrophysiology and Pharmacology of the Heart; A Clinical Guide*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1991, pp 141-160.
48. Tritthart HA: Pharmacology and electrophysiology of calcium ion antagonists. *Clin Invest Med* 1980;3:1-7.
49. Gourdie RG, Severs NJ, Green CR, Rothery S, Germroth P, Thompson RP: The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43 correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system. *J Cell Sci* 1993;105:985-991.
50. Pollack GH: Intercellular coupling in the atrioventricular node and other tissues of the rabbit heart. *J Physiol* 1976;255:275-298.
51. Van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, Moorman AF, Lamers WH: Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ Res* 1991;68:1638-1651.
52. Zipes DP, Mendez C, Moe GK: Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973;32:170-177.
53. Amellal F, Billette J: Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation* 1996;94:824-832.

54. Amat YL, Denes P, Wu D, Pietras RJ, Rosen KM: Effects of atrial pacing site on atrial and atrioventricular nodal function. *Brit Heart J* 1975;37:576-582.
55. Amellal F, Billette J: Effects of atrial pacing site on rate-dependent AV nodal function in rabbit hearts. *Am J Physiol* 1995;269:H934-H942.
56. Cranefield PF, Hoffman BF, Carvalho AP: Effects of acetylcholine on single fibers of the atrioventricular node. *Circ Res* 1959;7:19-23.
57. Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL, Pelleg A: Vagally induced hyperpolarization in atrioventricular node. *Am J Physiol* 1986;251:H631-H643.
58. Urthaler F, Neely BH, Hageman GR, Smith LR: Differential sympathetic-parasympathetic interactions in sinus node and AV junction. *Am J Physiol* 1986;250:43-51.
59. Prystowsky EN, Jackman WM, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipes DP: Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness. *Circ Res* 1981;49:511-518.
60. Cohn AE, Fraser FR: Paroxysmal tachycardia and the effect of stimulation of the vagus nerves by pressure. *Heart* 1913;14:93-108.
61. Gendreau R, Billette J, Zhao J, Couture R: Intrinsic origin of atrioventricular nodal functional properties in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:722-727.
62. Billette J, Amellal F, Zhao J, Shrier A: Relationship between different recovery curves representing rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:63-75.
63. Lewis T, Master AM: Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 1925;12:209-269.

64. Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ: Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am J Physiol* 1997;273:1658-1668.
65. Billette J, Metayer R: Origin, domain, and dynamics of rate-induced variations of functional refractory period in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1989;65:164-175.
66. Cagin NA, Kunststadt D, Levitt B: The influence of cycle length on the effective and functional refractory period of the human AV node. *Angiology* 1976;27:468-474.
67. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM: The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation* 1974;49:32-41.
68. Billette J: Preceding His-atrial interval as a determinant of atrioventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. *Acta Cardiol* 1976;38:889-896.
69. Sherf L, James TN, Woods WT: Function of the atrioventricular node considered on the basis of observed histology and fine structure. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:770-780.
70. Mines GR: On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913;46:349-382.
71. White PD: A study of atrioventricular rhythm following auricular flutter. *Arch Intern Med* 1915;16:517-535.
72. Moe GK, Preston JB, Burlington H: Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res* 1956;4:357-375.
73. Mendez C, Moe GK: Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1966;19:378-393.

74. Janse MJ, van Capelle FJ, Freud GE, Durrer D: Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1971;28:403-414.
75. Otomo K, Wang Z, Lazzara R, Jackman WM: Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: electrophysiologic characteristics of four forms and implications for the reentrant circuit. In Zipes DP, Jalife J, eds: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, pp 504-521.
76. Denes P, Wu D, Dhingra R, Amat, Wyndham C, Rosen KM: Dual atrioventricular nodal pathways. A common electrophysiological response. *Brit Heart J* 1975;37:1069-1076.
77. Thapar MK, Gillette PC: Dual atrioventricular nodal pathways: a common electrophysiologic response in children. *Circulation* 1979;60:1369-1374.
78. Brooks R, Goldberger J, Kadish A: Extended protocol for demonstration of dual AV nodal physiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:277-284.
79. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ: Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation* 1992;85:1675-1688.
80. Kadish A, Goldberger J: Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37:273-293.
81. Sheahan RG, Klein GJ, Yee R, Le Feuvre CA, Krahn AD: Atrioventricular node reentry with 'smooth' AV node function curves: a different arrhythmia substrate? *Circulation* 1996;93:969-972.

82. Lai WT, Lee CS, Sheu SH, Hwang YS, Sung RJ: Electrophysiological manifestations of the excitable gap of slow-fast AV nodal reentrant tachycardia demonstrated by single extrastimulation. *Circulation* 1995;92:66-76.
83. Lin LJ, Billette J, Khalife K, Martel K, Wang J, Medkour D: Characteristics, circuit, mechanism, and ablation of reentry in the rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:954-964.
84. Ho SY, McComb JM, Scott CD, Anderson RH: Morphology of the cardiac conduction system in patients with electrophysiologically proven dual atrioventricular nodal pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:504-512.
85. Dhala A, Bremner S, Deshpande S, Blanck Z, Natale A, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M: Efficacy and safety of atrioventricular nodal modification for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the pediatric population. *Am Heart J* 1994;128:903-907.
86. Crosson JE, Hesslein PS, Thilenius OG, Dunnigan A: AV node reentry tachycardia in infants. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:2144-2149.
87. Stein KM, Lerman BB: Evidence for functionally distinct dual atrial inputs to the human AV node. *Am J Physiol* 1994;267:2333-2341.
88. Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J, Michelson EL: The mechanism of AV junctional reentry: role of the atrionodal junction. *Anat Rec* 1981;201:179-188.
89. Sanchis J, Chorro FJ, Such L, Matamoros J, Monmeneu JV, Cortina J, Lopez M, V: Effect of site, summation and asynchronism of inputs on atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *Eur Heart J* 1993;14:1421-1426.
90. Brechenmacher C: Atrio-His bundle tracts. *Brit Heart J* 1975;37:853-855.

91. Stein KM, Engelstein ED, Lippman N, Lerman BB: Physiologic role of atrio-Hisian and nodo-Hisian bypass tracts in supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1994;128:759-768.
92. Gamache MC, Bharati S, Lev M, Lindsay BD: Histopathological study following catheter guided radiofrequency current ablation of the slow pathway in a patient with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:247-251.
93. McGuire MA, Robotin M, Yip AS, Bourke JP, Johnson DC, Dewsnap BI, Grant P, Uther JB, Ross DL: Electrophysiologic and histologic effects of dissection of the connections between the atrium and posterior part of the atrioventricular node. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:693-701.
94. Olgin JE, Ursell P, Kao AK, Lesh MD: Pathological findings following slow pathway ablation for AV nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:625-631.
95. Inoue S, Becker AE, Riccardi R, Gaita F: Interruption of the inferior extension of the compact atrioventricular node underlies successful radio frequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 1999;3:273-277.
96. Dopirak MR, Schaal SF, Leier CV: Triple AV nodal pathways in man? *J Electrocardiol* 1980;13:185-188.
97. Ward DE, Garratt CJ: The substrate for atrioventricular "nodal" reentrant tachycardia: is there a "third pathway"? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:62-67.

98. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chen YJ, Chang MS: Multiple anterograde atrioventricular node pathways in patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:725-731.
99. Wu J, Wu J, Olgin J, Miller JM, Zipes DP: Mechanisms underlying the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in isolated canine atrioventricular nodal preparation using optical mapping. *Circ Res* 2001;88:1189-1195.
100. Antz M, Scherlag BJ, Otomo K, Pitha J, Tondo C, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Evidence for multiple atrio-AV nodal inputs in the normal dog heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:395-408.
101. Patterson E, Scherlag BJ: Functional anatomy of AV conduction: changing concepts in the ablation era. *J Electrocardiol* 2001;34 Suppl:135-141.
102. DiMarco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S, Sharma AD, Platia E, McGovern B, Scheinman MM, Govier WC: Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. The Adenosine for PSVT Study Group. *Ann Intern Med* 1990;113:104-110.
103. Chen SA, Chiang CE, Tsang WP, Hsia CP, Wang DC, Yeh HI, Ting CT, Chuen WC, Yang CJ, Cheng CC: Selective radiofrequency catheter ablation of fast and slow pathways in 100 patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am Heart J* 1993;125:1-10.
104. Wathen M, Natale A, Wolfe K, Yee R, Newman D, Klein G: An anatomically guided approach to atrioventricular node slow pathway ablation. *Am J Cardiol* 1992;70:886-889.

105. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI: Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;327:313-318.
106. McGuire MA, de Bakker JM, Vermeulen JT, Opthof T, Becker AE, Janse MJ: Origin and significance of double potentials near the atrioventricular node: correlation of extracellular potentials, intracellular potentials, and histology. *Circulation* 1994;89:2351-2360.
107. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M: Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1992;85:1318-1328.
108. Jazayeri MR, Akhtar M: Electrophysiological behavior of atrioventricular node after selective fast or slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1-8.
109. Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R: Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;(in press):
110. Natale A, Klein G, Yee R, Thakur R: Shortening of fast pathway refractoriness after slow pathway ablation. Effects of autonomic blockade. *Circulation* 1994;89:1103-1108.
111. Hoffman BF, PF Cranefield: *Electrophysiology of the Heart*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1960, pp 132-174.

112. Zhang Y, Bharati S, Mowrey KA, Mazgalev TN: His electrogram alternans reveal dual atrioventricular nodal pathway conduction during atrial fibrillation: the role of slow-pathway modification. *Circulation* 2003;107:1059-1065.
113. Tadros R, Billette J: Rate-dependent atrioventricular nodal function: genuine competing role of impairing and facilitatory effects assessed with double premature protocols. *Europace* 2003;4:A1.
114. Ferrier GR, Dresel PE: Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ Res* 1974;35:204-214.
115. Zhao J, Billette J: Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am J Physiol* 1992;262:H1899-H1907.
116. Spach MS, Josephson ME: Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:182-209.
117. McGuire MA, Janse MJ: New insights on anatomical location of components of the reentrant circuit and ablation therapy for atrioventricular junctional reentrant tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:3-8.
118. Dubuc M, Talajic M, Roy D, Thibault B, Leung TK, Friedman PL: Feasibility of cardiac cryoablation using a transvenous steerable electrode catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:285-292.