

2m11.2824.1

Université de Montréal

Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur
la dilatation ventriculaire et l'allongement du QRS dans un modèle
canin d'insuffisance cardiaque

par

Nathalie Defoy

Département de pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître es sciences (M.Sc.)
en pharmacologie

Juin 1999

©Nathalie Defoy, 1999



1.9575.11m2

Université de Moncton

Étant donné l'importance de l'enseignement de l'anglais dans le programme de
la formation des enseignants de l'enseignement de l'anglais dans les écoles
secondaires de la province de New Brunswick

W
4
U58
2000
N. 088



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire est intitulé:

Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur
la dilatation ventriculaire et l'allongement du QRS dans un modèle
canin d'insuffisance cardiaque

présenté par:

Nathalie Defoy

au jury composé des personnes suivantes

Chantal Lambert..... présidente

Teresa Kus.....membre

René Cardinaldirecteur

Pierre Savardcodirecteur

SOMMAIRE

Des données issues d'une étude prospective, l'étude CAMI (The Canadian Assessment of Myocardial Infarction) montrent que la durée du QRS est un indicateur important de susceptibilité de fibrillation ventriculaire et de mort subite chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde. Dans ces cas, la durée du QRS montre une prolongation mesurée par ECG standard.

À partir de cette étude, nous avons formulé deux hypothèses pouvant expliquer la prolongation de la durée du QRS. D'abord, un ralentissement de la conduction myocardique peut survenir dans l'ensemble du muscle ventriculaire. Deuxièmement la dilatation des chambres ventriculaires qui survient dans le remodelage cardiaque pourrait également expliquer cette prolongation par un allongement du parcours de l'onde de dépolarisation.

Pour vérifier ces hypothèses, nous avons utilisé un modèle d'insuffisance cardiaque par stimulation électrosystolique rapide du ventricule gauche chez le chien. Les principaux objectifs de ce mémoire sont de corréler l'allongement du QRS avec la dilatation ventriculaire et d'étudier les effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (énalapril) sur la dilatation et par conséquent sur la durée du QRS.

Des stimulateurs cardiaques furent implantés chez 23 chiens et le ventricule gauche fut stimulé à 240 battements/min durant une première période de 3 semaines. Après randomisation entre un placebo

et l'énalapril (1mg/kg, die), les animaux furent soumis à une seconde période de stimulation de 1 à 5 semaines. La durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique furent mesurés à toutes les semaines par vectocardiographie et par échocardiographie, respectivement.

La durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique présentent tous deux une augmentation progressive durant toute la durée de l'étude. L'énalapril a affecté de manière significative uniquement la durée de QRS. Une corrélation entre la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique de 54% a également pu être démontrée. Les vitesses de conduction dans la direction transverse sont plus basses que la normale.

Le prolongement de la durée du QRS pourrait être expliqué par l'allongement du parcours de la conduction causé par la dilatation et aussi par un ralentissement de la vitesse de conduction myocardique. Le remodelage ventriculaire peut expliquer la corrélation entre le volume ventriculaire gauche télédiastolique et la durée de QRS. On a une augmentation du volume ventriculaire par la dilatation et un allongement de la durée du QRS par l'accroissement de tissu fibreux qui vient ralentir la conduction myocardique. Une autre possibilité est que la dilatation vient augmenter la longueur du parcours de la conduction électrique, donc l'influx électrique prend plus de temps pour traverser le ventricule et ceci se traduit par un allongement du QRS.

Le traitement tardif (à 3 semaines) peut expliquer en partie le manque d'effet sur le volume ventriculaire gauche télédiastolique et les vitesses de conduction myocardique. A ce stade, l'insuffisance cardiaque était déjà bien avancée.

MOTS CLÉS: Enzyme de conversion de l'angiotensine I
Électrocardiographie
Remodelage ventriculaire
Insuffisance cardiaque

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	ii
MOTS CLÉS	iv
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	viii
REMERCIEMENTS	x
CHAPITRE I: INTRODUCTION	1
1.0)Insuffisance cardiaque	2
2.0)Le système rénine-angiotensine	3
3.0)Pharmacologie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	6
4.0)Modèle d'insuffisance cardiaque	9
5.0)Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans un modèle canin d'insuffisance cardiaque par stimulation électrosystolique rapide ...	12
6.0)Variable ECG prédisant le risque de mort subite	15
7.0)But du projet de recherche	18
CHAPITRE II: PROTOCOLES ET MÉTHODES	20

Mesures hebdomadaires	22
Mesures finales	24
Analyse statistique	26
CHAPITRE III: RÉSULTATS	31
Débit cardiaque	33
Durée de QRS	34
Volume ventriculaire gauche télédiastolique	35
Corrélation entre la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique	36
Vitesses de conduction	36
CHAPITRE IV: DISCUSSION ET CONCLUSION	46
SOURCES DOCUMENTAIRES	53

LISTE DES FIGURES

- Figure 1: Vue antérieure du coeur sur lequel est fixée une plaque d'électrodes sur la paroi antérieure du ventricule gauche (A). Représentation d'une carte isochrone (tracé à toutes les 10 msec) (B) et de l'ellipse qui caractérise l'anisotropie du muscle cardiaque (C) 27
- Figure 2: Représentation de la mesure de la durée du QRS à l'aide de la vectocardiographie 29
- Figure 3: Évolution du VVGT chez le groupe placebo (A) et le groupe traité (B) 38
- Figure 4: Évolution de la durée du QRS chez le groupe placebo (A) et le groupe traité (B) 40
- Figure 5: Distribution statistique de la corrélation existant entre la durée du QRS et le VVGT pour tous les chiens pour toute la durée de l'étude 42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANG I	:Angiotensine I
ANG II	:Angiotensine II
ATP	:Adénosine-triphosphate
°C	:Degré Celcius
CAMI	:Canadian Assessment of myocardial Infarction
CONSENSUS	:The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
ECA	:Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	:Électrocardiogramme
F	:Fréquence
Hz	:Hertz
IECA	:Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IV	:Intra veineux
kg	:kilogramme
long	:longitudinale
LVED	:Left ventricular end-diastolic volume
mg	:milligramme
ml	:millilitre
ms	:milliseconde
m/sec	:mètre par seconde
NYHA	:New York Heart Association
%	:Pourcentage

SAECG	:Signal Averaged ECG
SAVE	:Survival and Ventricular Enlargement Trial
SKK	:Systeme kalllicréine-kinines
SOLVD	:Studies of Left Ventricular Dysfunction
SRA	:Système rénine-angiotensine
t	:Temps
t $\frac{1}{2}$:Temps de demi-vie
trans	:transversale
μ V	:microvolt
V	:Vitesse
V-HeFT	:Vasodilator Heart Failure Trial
VVGT	: Volume ventriculaire gauche télédiastolique

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à exprimer ma vive reconnaissance au Docteur René Cardinal pour avoir assuré la direction de ma maîtrise avec toute la responsabilité requise, ainsi que pour son soutien, sa patience et sa confiance.

Je remercie également le Docteur Pierre Savard, mon co-directeur de recherche, pour l'aide prompte et éclairée qu'il m'a portée durant ce projet.

Les Drs Réal Lebeau et Claude Sauvé, ainsi que Pierrette Pepin et Lydia Becker pour leurs précieux conseils et leur aide technique en échocardiographie.

Ma gratitude va aussi à Caroline Bouchard, Pierre Fortier, Michel Vermeulen, Alain Vinet, Denis Guérette, Gaétan Tremblay, Pierre Rocque, Bruno Dubé, Suzanne Sénéchal, Diane Abastado, Louis Chiochio, Nathalie Yegarian et Jacques Chaput pour leur aide technique, leur précieux conseils et tous les bons moments passés en leur compagnie.

Un merci tout particulier à tous les collègues de laboratoire que j'ai eu le plaisir de côtoyer, Charles Laurent, François Hélie, François Lemarbre, Elise Jalil, Maryse Courval, Philippe Comtois, et Dominica Fatigati.

Ce projet a été soutenu financièrement par le Fonds de recherche en santé du Québec.

**à Stéphanie
et Marilou**

CHAPITRE I: INTRODUCTION

INTRODUCTION

1.0) Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque peut être définie comme étant l'incapacité du coeur à fournir un débit sanguin adéquat afin de satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme.

Plusieurs mécanismes compensateurs surviennent dès l'apparition de l'insuffisance cardiaque afin de maintenir un débit fonctionnel (Parmley, 1997; Braunwald et *al.*, 1992):

- 1) Augmentation de la pré-charge par le mécanisme de Frank-Starling.
- 2) Augmentation du tonus sympathique cardiaque produisant une augmentation de la fréquence et de la contractilité ainsi qu'une augmentation de la résistance périphérique.
- 3) L'apport en oxygène en périphérie partiellement maintenu par une augmentation de l'extraction de l'oxygène du sang.
- 4) Activation de quatre systèmes hormonaux: augmentation des catécholamines circulantes et activation des systèmes rénine-angiotensine et arginine-vasopressine qui ont tous un effet vasopresseur visant à maintenir la tension artérielle en présence d'une chute du débit. Il y a de plus activation du facteur natriurétique de l'oreillette qui favorise la vasodilatation et permet d'accroître la

diurèse. Ce dernier système cependant est tenu en échec par les autres systèmes et l'effet net sera une augmentation de la résistance périphérique.

Finalement, quatre autres modifications hémodynamiques induisent un syndrome congestif.

1) Augmentation du volume et de la pression ventriculaire télédiastolique.

2) Augmentation du volume et de la pression auriculaire.

3) Augmentation de la pression dans les capillaires et les veines. 4)

Augmentation du passage de fluide des capillaires à l'espace interstitiel (systémique et pulmonaire).

Les mécanismes compensateurs ont une efficacité limitée et ils peuvent en fait contribuer au développement de troubles respiratoires comme la dyspnée, l'oedème et l'embolie pulmonaire.

2.0) Le système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle et dans l'homéostasie des fluides corporels. La rénine est la première enzyme impliquée dans la cascade biochimique du SRA. C'est une enzyme protéolytique libérée par les cellules juxtaglomérulaires du rein. Cette libération est médiée

par 3 principaux facteurs dont l'augmentation de l'activité β_1 -adrénergique, une diminution de la perfusion rénale rencontrée durant l'ischémie ou l'hypotension et une diminution de la réabsorption du sodium (diète pauvre en sodium ou lors d'un traitement avec diurétique) (Opie, 1992). La rénine clive l'angiotensinogène au niveau de sa liaison leucine¹⁰-leucine¹¹ pour former l'angiotensine I (ANG I) (Bouhnik, 1981) qui est un décapeptide n'ayant aucune propriété vasoactive (Dzau, 1982). L'angiotensinogène est une protéine d'origine hépatique formée à la suite d'une stimulation par différentes hormones telles que les glucocorticoïdes, l'oestrogène et les hormones thyroïdiennes (Dzau, 1982). Par la suite, l'ANG I est transformée en angiotensine II (ANG II) par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'activité de l'ECA est retrouvée principalement au niveau de l'endothélium vasculaire des poumons, du coeur, des reins, du cortex surrénalien, des testicules et du cerveau (Cushman, 1971). Le peptide effecteur du système, l'ANG II, constitue l'hormone physiologiquement active sur plusieurs sites. Elle est un puissant vasoconstricteur agissant principalement au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, ce qui augmente la résistance systémique (Dzau, 1987). L'ANG II stimule également la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales, favorisant ainsi la rétention d'eau et de sodium par le rein (Oelkers, 1974). Dans des conditions

normales, l'augmentation de la tension artérielle et du fluide extracellulaire par l'intermédiaire de l'ANG II, favorisent une rétroinhibition de la sécrétion de rénine afin de maintenir l'homéostasie (Opie, 1992).

Le SRA interagit avec un second système, le système kalllicréine-kinines (SKK) puisqu'en plus de convertir l'ANG I en ANG II, l'ECA possède des propriétés de kininase II, c'est-à-dire qu'elle dégrade les kinines produites par le SKK. Les kinines sont des médiateurs de plusieurs processus physiologiques et pathologiques dont la douleur, l'inflammation, la perméabilité vasculaire, le tonus vasculaire, les fonctions gastro-intestinales et rénales, la prolifération cellulaire, etc. (Marceau, 1995; Bhoola, 1992). La bradykinine est la principale kinine surtout étudiée pour ses effets hypotenseurs. Celle-ci agit sur des récepteurs vasculaires et elle favorise la libération de deux vasodilatateurs. Elle augmente la formation d'oxide nitrique (Farhy, 1993) et la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines telles que la prostacycline et la PGE₂ (Schorr, 1992).

3.0) Pharmacologie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été développés dans les années 70 pour le traitement de l'hypertension. Depuis, plusieurs indications à l'utilisation des IECA ont été approuvées telles que le traitement de l'insuffisance cardiaque et du dysfonctionnement ventriculaire gauche survenant après un infarctus du myocarde. Les IECA sont maintenant des médicaments clés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le captopril fut le premier IECA à être synthétisé. Par la suite, d'autres IECA sont apparus sur le marché. En bloquant la conversion de l'ANG I en ANG II, ils induisent une diminution de l'ANG II et la diminution de la dégradation de la bradykinine. De plus, ils modifient le métabolisme de nombreuses substances vasoactives tels que l'oxide nitrique et les prostaglandines (Brown, 1998). Les IECA peuvent aussi diminuer les concentrations plasmatiques d'adrénaline, de vasopressine et d'aldostérone, ce qui a pour effet de contribuer à la vasodilatation et de permettre l'excrétion d'eau et de sodium (Kostis, 1988). La résistance vasculaire systémique (post-charge du ventricule gauche) et la pression des capillaires pulmonaires (pré-charge) s'en trouvent réduites.

L'énalapril est un pro-médicament qui subit une hydrolyse au niveau du foie pour former l'énalaprilat, le métabolite actif. L'énalapril diffère du captopril par un début d'action plus tardif (1-2 hre vs 0,5-1 hre) et une plus longue durée d'action (12-24 hre vs 3-4 hre). Le $t_{1/2}$ vie de l'énalapril est d'environ 11 heures, tandis que celle du captopril est de 2 heures (Kostis, 1988). La pharmacocinétique de l'énalapril permet une administration en une seule dose ou deux doses par jour. Ce fut une raison pour le choix de ce médicament dans notre étude.

Plusieurs grandes études ont été publiées dans les dernières années sur l'efficacité des IECA dans l'amélioration des symptômes et la survie des patients avec insuffisance cardiaque. La plupart de ces études ont démontré que l'administration d'IECA inhibe le remodelage, prévient la dilatation ventriculaire et le dysfonctionnement systolique.

L'étude CONSENSUS (The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1987) a été la première à démontrer une réduction de la mortalité (40% à 6 mois et 31% à 1 an) avec la prise d'énalapril chez les patients avec insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association, NYHA, classe IV). Les effets de l'énalapril sur la mortalité par détérioration de l'insuffisance cardiaque ont été caractérisés par une réduction totale de 50%, par contre aucune différence n'a été notée sur l'incidence de la mort subite. De plus,

cette étude a démontré une amélioration de l'état des malades selon la classification du NYHA, une plus grande réduction de la taille du coeur mesurée par radiographie et une réduction de la prise d'autres médicaments.

Depuis, l'efficacité des IECA chez les patients avec insuffisance cardiaque légère à modérée a été démontrée par d'autres essais randomisés tels V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial) et SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction). L'étude V-HeFT II (Cohn et *al.*, 1991) a démontré une réduction de la mortalité de 28% après un traitement de 2 ans avec l'énalapril versus hydralazine/isosorbide dinitrate. Le faible taux de mortalité a été attribué à une réduction de la mort subite.

Dans l'étude SOLVD (The SOLVD Investigators, 1991), où les patients avaient une insuffisance cardiaque sévère (stade II ou III de la NYHA), l'énalapril a réduit la mortalité de 16% chez les patients après une moyenne de 41 mois de suivi. De plus, une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée.

L'étude SAVE (Pfeffer et *al.*, 1992) est une étude multicentrique randomisée effectuée aux Etats-Unis et au Canada. Des patients venant d'avoir un infarctus du myocarde et ayant une fraction d'éjection de 40% ou moins mais sans symptôme d'insuffisance cardiaque y ont été recrutés. Le traitement au captopril a commencé

en moyenne 11 jours après l'infarctus aigu. Le traitement a entraîné une réduction de la mortalité à 4 ans de 19%, qui était significative vers la fin de la première année. Cette étude a démontré que les IECA améliorent le pronostic en post-infarctus chez les patients à haut risque (patients ayant une fraction d'éjection inférieure à 40%)(Pfeffer et *al.*, 1992).

Le traitement pharmacologique par les IECA est une voie thérapeutique majeure de l'insuffisance cardiaque. Il en est de même pour l'infarctus du myocarde. La démonstration de leur efficacité a été rapportée par plusieurs études énumérées précédemment; ces médicaments constituent donc des outils indispensables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et en post-infarctus.

4.0)Modèle d'insuffisance cardiaque

Plusieurs modèles d'insuffisance cardiaque sont présentés dans la littérature. Le modèle par surcharge de pression est réalisé par l'implantation d'une bague autour de l'aorte ascendante. Ceci a pour effet d'augmenter la post-charge et de créer une hypertrophie cardiaque. Cette méthode est utilisée dans plusieurs études chez le cochon d'Inde (Dhalla et al., 1996, Siri et al., 1991).

Le modèle d'infarctus du myocarde chez le rat et le chien est une technique également très utilisée en recherche (Pfeffer et al., 1979; Jugdutt et al.,1995). Après anesthésie, le coeur est exposé à l'aide d'une thoracotomie et une ligature de l'artère coronaire gauche est effectuée. La taille de l'infarctus peut varier d'un animal à l'autre. Les animaux sont classés selon la taille de l'infarctus, ce qui nécessite un échantillonnage élevé.

La technique d'embolisation par microsphère est une autre méthode décrite dans la littérature. Elle consiste à injecter un bolus de microsphères en polystyrène de diamètre variant entre 77 et 102 micromètres dans les artères coronaires. Cette technique doit être répétée plusieurs fois (de trois à neuf) pour induire l'insuffisance cardiaque (Sabbah et al., 1991) .

La cardiomyopathie héréditaire du hamster est caractérisée comme un modèle hypertrophique dans lequel il y a de la dilatation progressive. La pathogénèse de cette maladie n'est pas clairement définie. Son évolution se fait en 4 phases: prénérotique, nécrotique, hypertrophique et défaillance. Dès l'âge de 30 jours, les hamsters présentent une nécrose focale qui évolue jusqu'à l'âge de 3-4 mois résultant en un remplacement du myocarde viable par du tissu fibreux. Ces étapes sont suivies par le développement d'une hypertrophie. Cette période de récupération précède la dilatation ventriculaire.

Durant la phase terminale, entre 240 et 360 jours de vie, la dilatation ventriculaire continue et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque apparaissent incluant l'oedème pulmonaire et périphérique (Haleen et al., 1991).

En 1971, Coleman et al. ont été les premiers à introduire le modèle d'insuffisance cardiaque par stimulation électrique rapide du ventricule droit. Cette méthode consiste à introduire une électrode dans le ventricule droit en passant par la veine jugulaire droite. L'électrode est reliée à un stimulateur cardiaque installé dans une poche sous-cutanée au niveau du cou du chien. Le stimulateur cardiaque est programmé à 240 battements par minute jusqu'au développement de l'insuffisance cardiaque.

Le modèle par stimulation rapide du ventricule droit est une méthode plus simple et prévisible que les modèles par surcharge de pression ou par infarctus du myocarde (Wilson et al., 1987). Ce modèle est également très intéressant étant donné que les effets de la stimulation électrosystolique sur le coeur du chien induisent des modifications pathologiques semblables à celles qui sont observées chez l'humain (Coleman et al., 1971). Le chien a également un coeur beaucoup plus gros que la majorité des animaux utilisés en recherche et ceci favorise les mesures effectuées dans notre étude. Ce modèle permet également d'obtenir des informations hémodynamiques et

neurohumorales pertinentes dans l'étude de l'insuffisance cardiaque (Armstrong et *al.*, 1986).

5.0) Effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans un modèle canin d'insuffisance cardiaque par stimulation électrosystolique rapide

Ogilvie et Zborowska (1998), ont étudié les effets du captopril seul ou en association avec le L158,809, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Les médicaments ont été administrés chez des chiens après deux semaines de stimulation électrosystolique rapide à 250 battements/min. Cette étude a montré que le captopril administré seul ou en association améliore la capacitance vasculaire totale, réduit la pression de l'oreillette droite, réduit la pression de remplissage circulatoire moyenne et le volume sanguin en situation de stress après trois semaines de traitement. La capacitance vasculaire totale et le volume sanguin sous l'effet du stress ont été calculés à partir de la pression moyenne de remplissage au cours d'arrêts circulatoires transitoires induits par acétylcholine à trois volumes circulants différents. Par ailleurs, le L158,809 administré seul était inefficace dans ce modèle.

Spinale et *al.* 1997 ont étudié les effets du fosinopril versus l'irbesartan, un bloqueur des récepteurs à l'angiotensine II (AT₁) sur la contractilité des cardiomyocytes. Les médicaments ont été administrés durant toute la stimulation électrosystolique rapide. Ils ont noté une diminution de 40% de l'activité contractile des cardiomyocytes après une période de 28 jours de stimulation chez le groupe témoin. Le traitement avec l'IECA a permis une amélioration de 32% de cette valeur, tandis que l'irbesartan n'a eu aucun effet détectable. Dans cette même étude, le fosinopril a permis une réduction significative du volume ventriculaire gauche télédiastolique de 24% et une augmentation de la fraction d'éjection de 26% par rapport au groupe témoin.

Melton et *al.* (1997) ont étudié les effets du fosinopril après une période de 28 jours de stimulation électrosystolique rapide. afin d'étudier ses effets durant la récupération. Les effets de l'IECA sont dépendants du temps, pour ce qui est de la diminution de la masse ventriculaire gauche et de l'augmentation de la vitesse de raccourcissement du myocyte. En effet, après l'arrêt de la stimulation électrosystolique rapide, un traitement de 14 jours n'affecte pas ces deux variables; tandis qu'une amélioration est notée après 28 jours de traitement.

Les effets du captopril comparés à ceux du Ro 44-0375, un

inhibiteur de la rénine et le DuP 532, un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II ont été étudiés dans un modèle d'insuffisance cardiaque aiguë après administration d'une charge volumique (dextran) et stimulation électrosystolique rapide du ventricule droit (Nekooeian *et al.*, 1995). Une réduction de la pression systémique, de la résistance périphérique totale et une augmentation de la compliance artérielle ont été observées dans les trois groupes traités. Seul le captopril a augmenté l'index cardiaque et a réduit la pression capillaire pulmonaire bloquée.

Brands *et al.* 1993 ont étudiés les effets du benazepril à différentes stades de l'insuffisance cardiaque. Dans un premier groupe l'administration du benazepril a débuté 2 jours avant l'implantation du stimulateur cardiaque. Après 7 jours de pacing, le benazepril atténue l'augmentation de la résistance périphérique, la diminution du débit, le taux de rétention sodique et de fluide. Dans un groupe avec insuffisance cardiaque sévère, le benazepril fut administré durant 7 jours. L'insuffisance cardiaque a été produite après une période de stimulation électrosystolique rapide variant de 7 à 21 jours. Ils n'ont noté aucune amélioration du débit cardiaque et de l'excrétion sodique. Cette étude suggère que l'administration d'un IECA peut améliorer la fonction rénale et cardiaque au début de l'insuffisance cardiaque, mais est inefficace à un stade plus avancé.

Dans une étude de Riegger et *al.*(1984), le captopril administré dès le premier jour de stimulation électrosystolique rapide, réduit la dilatation ventriculaire et l'augmentation de la pression des capillaires pulmonaires après 11 jours de traitement . Au terme de l'étude (après 11 jours), les chiens traités avec l'IECA n'ont aucun signe de rétention liquidienne comparativement au groupe contrôle.

Dans ce modèle d'insuffisance cardiaque, l'efficacité du traitement avec un IECA fut démontré par plusieurs études. Ces médicaments exercent un effet bénéfique principalement du point de vue hémodynamique.

6.0)Variable ECG prédisant le risque de mort subite

Notre projet de recherche était basé sur une hypothèse découlant d'une étude prospective , l'étude CAMI (The Canadian Assessment of Myocardial Infarction; Rouleau et *al.*, 1996). Cette étude a été entreprise en 1990 dans 9 centres hospitaliers du Canada. Plus de 3100 patients de moins de 75 ans ayant subit un infarctus du myocarde ont été suivis pendant plus d'un an. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact des nouvelles interventions thérapeutiques, le profil des patients et la mortalité pendant et après l'hospitalisation.

Dans cette étude, 2461 patients ont été évalués afin de définir le rôle de l'ECG à haute résolution (signal averaged ECG: SAECG) dans l'évaluation du risque d'arythmie et de mort subite. L'ECG à haute résolution permet de minimiser le bruit et d'assurer une plus grande précision dans l'évaluation électrophysiologique. Un ECG à haute résolution a été effectué 5 à 15 jours après l'infarctus du myocarde (en l'absence de bloc de branche). Après un suivi de 17 ± 8 mois, des arythmies telles que la fibrillation ventriculaire ou la tachycardie ventriculaire ont touché 3,3% des patients. On a trouvé que la prolongation de la durée du QRS pourrait prédire la susceptibilité des patients à la fibrillation ventriculaire et à la mort subite avec une sensibilité de 65,4%, par contre des potentiels tardifs ventriculaire pourraient prédire la susceptibilité à la tachycardie ventriculaire. Les potentiels tardifs ventriculaires consistent en des signaux ayant une amplitude de quelques microvolts et une fréquence supérieure à quelques dizaines de cycles/seconde qui apparaissent sur l'ECG après la fin du complexe QRS en rythme sinusal. Les potentiels tardifs sont une caractéristique anormale de l'ECG qui peut apparaître chez certains patients ayant subi un infarctus du myocarde. Les potentiels tardifs proviennent de la région survivante entourant le site de l'infarctus et ils sont présumément générés par un phénomène de propagation ralentie (Savard et *al.*, 1997). Cette région peut être le

siège d'un mécanisme de ré-entrée. Ainsi les potentiels tardifs peuvent indiquer la susceptibilité à la tachycardie ventriculaire. Par contre, l'étude CAMI a démontré qu'effectivement, les potentiels tardifs permettent de discriminer les patients qui manifesteront une tachycardie ventriculaire après l'infarctus du myocarde, mais non les patients qui subiront la fibrillation ventriculaire et la mort subite.

Un ralentissement de la conduction myocardique survenant dans l'ensemble du muscle ventriculaire pourrait expliquer un allongement du QRS. La dilatation des chambres ventriculaires qui survient dans le remodelage cardiaque selon le mécanisme de compensation décrit par Frank-Starling pourrait également expliquer cet allongement. Nous proposons de vérifier cette hypothèse dans cette étude à l'aide d'un modèle canin d'insuffisance par stimulation électrosystolique rapide.

Un modèle canin d'infarctus du myocarde a d'abord été envisagé au début de l'étude afin d'étudier la relation existant entre le volume ventriculaire gauche télédiastolique et la durée du QRS. Dans ce modèle, l'IECA inhibe le remodelage ventriculaire tel décrit par Jugdutt (1995). Au cours d'expériences préliminaires, certaines difficultés sont cependant apparues dans la mesure du volume ventriculaire à cause du manque de reproductibilité de la taille de l'infarctus. Nous avons donc opté pour un modèle par stimulation

électrosystolique rapide des ventricules où la dilatation ventriculaire est plus flagrante et plus régulière.

7.0) But du projet de recherche

Les objectifs principaux des travaux de ce mémoire étaient 1) de corréler l'allongement du QRS avec la dilatation ventriculaire et 2) d'étudier si les effets d'un inhibiteur de l'IECA (l'énalapril) sur le remodelage ventriculaire (dilatation) seraient détectés en mesurant la durée du QRS.

Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle canin d'insuffisance cardiaque induit par l'entraînement rapide des ventricules. L'insuffisance cardiaque a été produite chez des chiens bâtards (de poids variant entre 25-35 Kg) à l'aide d'un stimulateur cardiaque relié à une électrode unipolaire installée au niveau du ventricule droit et réglé à 240 battements/min. La stimulation a été maintenue pendant 8 semaines. Pour des raisons éthiques, des sacrifices ont eu lieu avant 8 semaines lorsque des signes d'insuffisance cardiaque sévère telle que la détresse respiratoire étaient présents. La randomisation entre le placebo et l'énalapril a été effectuée après 3 semaines de stimulation,

moment où les signes d'insuffisance cardiaque commencent à apparaître.

La durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique ont été mesurés sous anesthésie générale toutes les semaines par vectocardiographie et échocardiographie. À la dernière semaine du protocole, sous anesthésie et thorax ouvert, une cartographie épicaudique a été effectuée afin de mesurer les vitesses de conduction myocardique. Ceci a permis de vérifier la présence d'un ralentissement de la conduction myocardique pouvant expliquer l'augmentation de la durée du QRS. Nous avons également vérifié si la dilatation des chambres ventriculaires pourrait expliquer l'allongement du QRS par une augmentation du parcours de l'onde de dépolarisation.

CHAPITRE II: PROTOCOLES ET MÉTHODES

PROTOCOLES ET MÉTHODES

Après une période de pré-conditionnement de 15 jours, 23 chiens bâtards pesant entre 25 et 30 kg ont été étudiés. L'insuffisance cardiaque a été produite par stimulation électrosystolique rapide par implantation d'un stimulateur cardiaque.

Durant l'insertion du pacemaker, l'anesthésie a été induite par du thiopental sodique (25mg/kg) et maintenue par de l'isoflurane (1-1,5%). Les chiens ont été ventilés mécaniquement par un respirateur. Sous des conditions stériles, une électrode unipolaire a été insérée par la veine jugulaire externe droite et positionnée dans l'apex du ventricule droit sous fluoroscopie. L'électrode a été reliée à un stimulateur cardiaque (Modèle 8084, 8086 or 8423, Medtronic Inc.) qui était placé dans une poche sous-cutanée au niveau du cou.

Un à trois jours suivant l'insertion du stimulateur, il a été programmé à 240 battements par minute. Le ventricule droit a été continuellement stimulé durant une période maximale de 8 semaines excepté durant les mesures hebdomadaires. Le débit cardiaque a été déterminé par thermodilution par injection de 10ml de dextrose 5% à 0 °C à l'aide d'un cathéter de Swan Ganz avant l'insertion du stimulateur cardiaque, avant la randomisation et durant l'expérience terminale. L'état des chiens a été suivi de près, afin de détecter tous signes

d'insuffisance cardiaque (dyspnée, fatigue, ascite, perte d'appétit). La randomisation entre un placebo et l'énalapril a été effectuée après 3 semaines de stimulation. A ce moment, un dysfonctionnement ventriculaire et des signes d'insuffisance cardiaque étaient déjà présents.

Mesures hebdomadaires

Une vectocardiographie et une échocardiographie ont été effectuées avant l'insertion du stimulateur et une fois par semaine par la suite. Le tout s'est fait sous anesthésie générale induite par du démérol 50 mg IV et du thiopental sodique (7-10 mg/kg), et maintenue sous isoflurane (1-1,5%). Le stimulateur a été temporairement interrompu durant ces examens.

La vectocardiographie s'est fait en enregistrant trois dérivations bipolaires orthogonales à l'aide d'un système électrocardiographique à haute résolution (Predictor I, Corazonix). Des électrodes aiguilles (Grass modèle E2) ont été installées sur la ligne médiane de l'aisselle gauche et droite au niveau de l'appendice xiphoïde (dérivation *X*); sous la clavicule gauche et sous la treizième côte sur la ligne de l'aisselle gauche (dérivation *Y*); sur la région précordiale (sixième

espace intercostal) et sur la colonne vertébrale (sur la ligne de la dérivation Z). La fréquence d'échantillonnage était de 2000 s^{-1} , la largeur de bande de 0.05 à 300 Hz et la largeur de la fenêtre d'échantillonnage de 300 ms. Les battements ont été alignés à l'aide d'un gabarit moyenné afin de prévenir la dégradation du processus de moyennage (Lippens et *al.*, 1989). Un nombre suffisant de battements (>200) ont été moyennés pour atteindre un niveau de bruit $< 0.4 \mu\text{V}$ pour chaque dérivation. Le bruit a été calculé comme étant la moyenne quadratique (rms) du signal moyenné durant une fenêtre de 50 ms à la fin de la fenêtre d'acquisition. Le début et la fin du QRS ont été mesurés quand le vecteur des trois dérivations orthogonales traverse $500 \mu\text{V}$ (figure 2). Cette mesure a été faite sur des signaux non filtrés.

L'échographie bidimensionnelle utilise les ultrasons pour examiner les différentes structures du coeur. Le transducteur règle l'émission des ultrasons à une fréquence de 3 MHz (Modèle 77020AC, Hewlett-Packard inc.). Une vue apicale des 4 chambres cardiaques a été obtenue en plaçant le transducteur en position parasternale (côté gauche du sternum) et le tout a été enregistré sur vidéo (Modèle AG-6300, Panasonic). Les images ont par la suite été analysées sur un autre système échocardiographique (Modèle HP SONOS 1000, Hewlett-Packard). Après inspection image par image, le volume ventriculaire gauche a été mesuré à la fin de la diastole (Quinones et

al., 1981). L'endocarde du ventricule gauche a été défini par un tracé et par la suite le VVGT a été mesuré selon la règle de Simpson. Le fondement de la mesure du volume, grâce à la règle de Simpson, est le découpage du ventricule en tranches d'épaisseur connue. Le volume du ventricule est donc la somme des volumes des tranches (à partir de la base de la valve mitrale jusqu'à l'apex). La règle de Simpson produit la meilleure estimation du volume ventriculaire car ce modèle peut s'adapter à n'importe quelle forme géométrique ou déformation du ventricule (Weyman, 1994; Wyatt, 1979). La mesure a été répétée sur dix images différentes, puis une moyenne a été calculée

Mesures finales

Durant l'expérience terminale, le cœur a été exposé à l'aide d'une sternotomie après avoir effectué la vectocardiographie et l'échocardiographie. Une cartographie épiscopardique a été effectuée afin de mesurer les vitesses de conduction myocardique longitudinale et transversale. Une plaque épiscopardique contenant 192 électrodes unipolaires avec une distance interélectrode de 2.54 mm a été installée sur le ventricule gauche (Fig. 1a). Une stimulation au centre de cette plaque à différentes fréquences (250, 500, 1000 msec) a été effectuée.

Des cartes isochrones représentant les séquences d'activation sont dressées à partir des électrocardiogrammes en réponse aux différentes stimulations. Le tout était relié à un système d'enregistrement multi-canaux (CARDIOMAP III, Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique et Université de Montréal). Les signaux ont été amplifiés avec une largeur de bande de 0.05-450 Hz, échantillonnés à 1 kHz, et convertis au format binaire avec une précision de 12 bits. Les données ont été emmagasinées sur disque et transférées plus tard sur un poste de travail (Indigo, Silicon Graphics Inc.) pour être traitées par le logiciel Cardiomap. Les temps d'activation ont été déterminés automatiquement sur chaque électrogramme en détectant les extrêmes négatifs de la pente inférieurs à -0.5 mV/ms^{-1} (Hélie et *al.*, 1995 et Vinet et *al.*, 1996). Les temps d'activation ont été mesurés par rapport à l'artéfact du stimulus (référence temporelle). La stimulation a été effectuée à différentes fréquences (cycles de 250, 500 et 1000 ms). Des contours isochronaux ont été produits automatiquement par interpolation linéaire pour chaque intervalle de 10 msec (Fig. 1b). Pendant la stimulation à partir du centre de la plaque, les isochrones décrivant l'évolution de la propagation forment une série d'ellipses centrées sur le site de stimulation (Fig. 1c). En supposant que la vitesse d'expansion est constante selon chacun des axes principaux, un estimé des vitesses est obtenu par une procédure de minimisation par moindre

carré sur l'ensemble des temps d'activation. Pour cette fin, une fonction disponible dans le logiciel Matlab est utilisée(Mathwork Inc.).

Analyse statistique

Tous les calculs statistiques présentés dans la section résultats ont été faits à l'aide du programme informatique SYSTAT (SYSTAT, Inc., Evanston, Ill., USA). Les volumes ventriculaires gauches télédiastoliques mesurés par échocardiographie ont été moyennés \pm Écart-type à l'aide de 10 mesures différentes. L'analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivant la loi de Fisher a été utilisée pour l'ensemble des résultats exposés dans ce mémoire. Les résultats étaient considérés statistiquement significatifs lorsque $p < 0.05$. La corrélation de Pearson a servi à corréler la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique.

Figure 1: Cette image montre une vue antérieure du coeur sur lequel est fixée une plaque d'électrodes sur la paroi antérieure du ventricule gauche (A). Représentation d'une carte isochrone (tracée à toutes les 10 msec) (B) et de l'ellipse qui caractérise l'anisotropie du muscle cardiaque (C).

X= Vitesse de propagation dans l'axe horizontal de la plaque

Y= Vitesse de propagation dans l'axe vertical de la plaque

Point 0-0: site de stimulation (centre de la plaque)

+: Chaque point représente les vitesses dans les 2 axes vues par des électrodes

La vitesse est déterminée en divisant la distance entre cette électrode et le site de stimulation par le temps de propagation observé pour cette électrode.

Chacune des électrodes a un angle par rapport au centre de la plaque qui est représenté dans la dispersion spatiale de chacun des points de l'ellipse. L'ellipse est ajustée par régression avec les points. Le grand axe de l'ellipse donne une estimation moyenne de la vitesse longitudinale tandis que le petit axe donne la vitesse transverse.

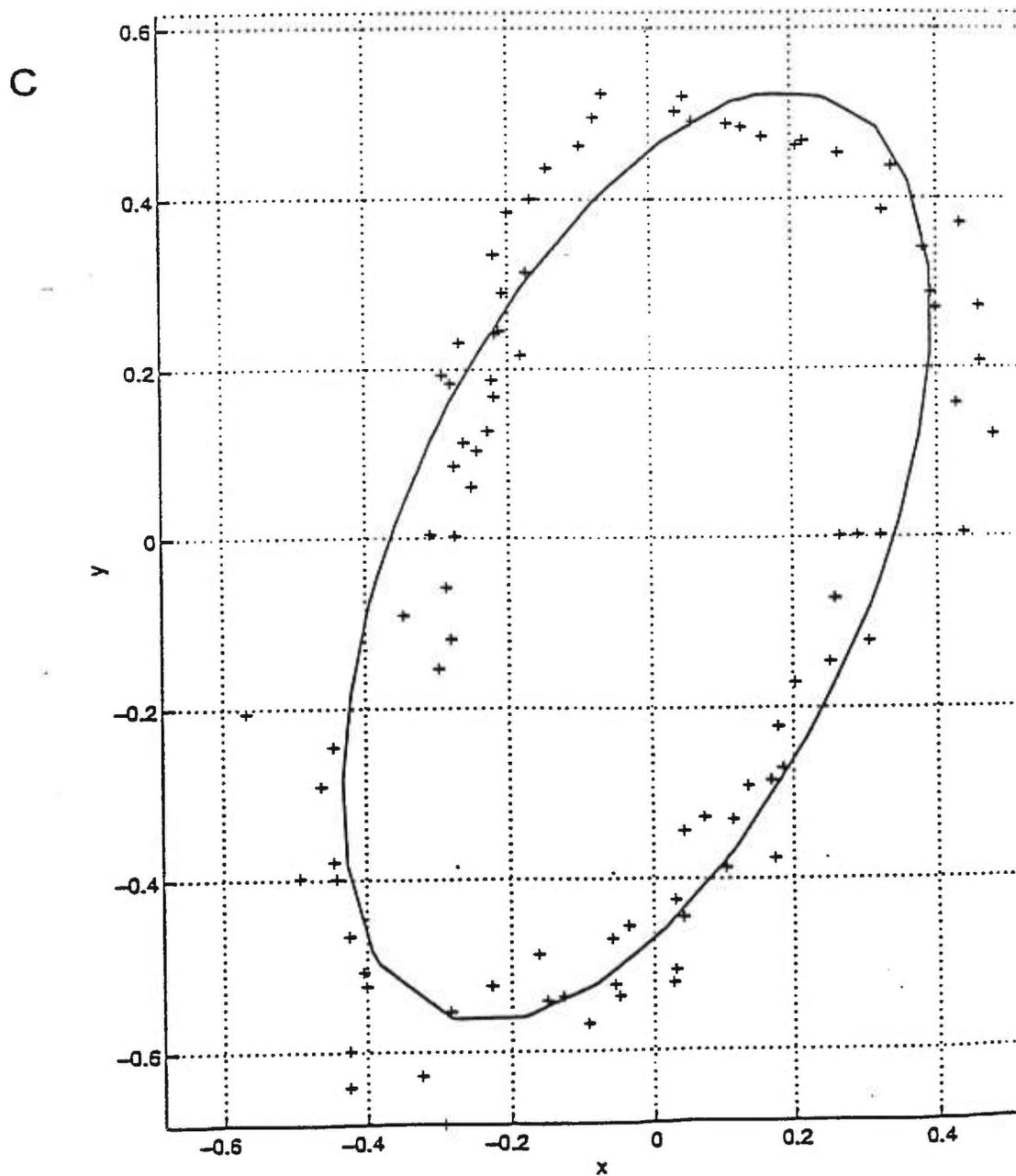
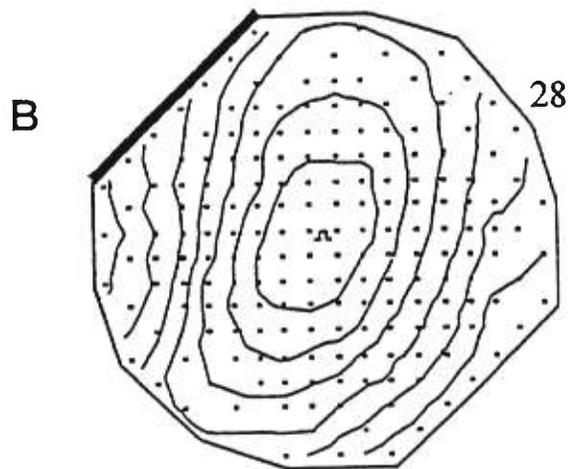
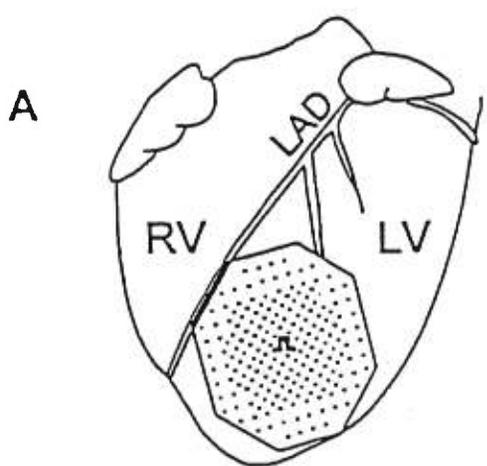
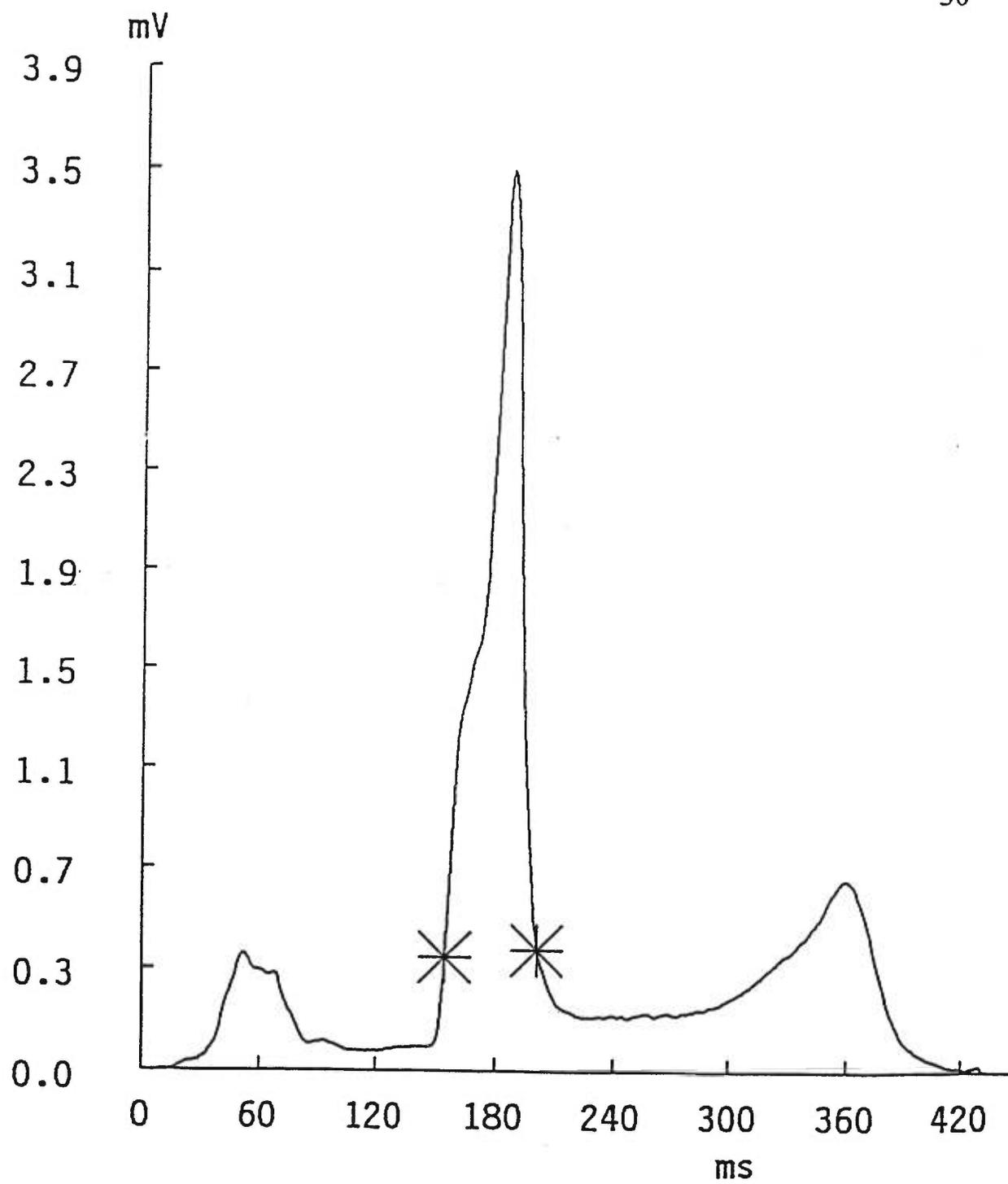


Figure 2: Représentation de la mesure de la durée du QRS à l'aide de la vectocardiographie. La mesure est effectuée sur un QRS moyenné. Le début et la fin du QRS sont mesurés quand le vecteur des trois dérivations orthogonales traverse $500 \mu\text{V}$. En abscisse, est présenté la durée du QRS en millisecondes (ms) et en ordonnée, le voltage en microvolts (mV).



CHAPITRE III: RÉSULTATS

RÉSULTATS

Vingt-sept animaux ont été instrumentés pour l'électrostimulation rapide. Deux d'entre eux ont été retirés parce que l'électrostimulation était intermittente à cause d'une instabilité de l'électrode, et deux autres ont été perdus par fibrillation ventriculaire pendant la pose du cathéter de Swan-Ganz au moment de l'étude prérandomisation (à 3 semaines). Des 23 chiens restants, 12 ont été randomisés au groupe placebo et 11 au groupe traité. L'incidence d'ascites a augmenté entre le moment de la randomisation et l'étude finale mais elle était semblable entre les deux groupes (Tableau 1). Dans le groupe énalapril, deux animaux présentant de la détresse respiratoire avant la randomisation sont morts subitement par la suite et un troisième devint asymptotique après sa randomisation dans le groupe énalapril. Par ailleurs, deux animaux randomisés au groupe placebo ont développé de la détresse respiratoire à la cinquième et à la sixième semaine, et deux autres randomisés au groupe énalapril ont développé de la détresse respiratoire à la septième et à la huitième semaine. Le taux de mortalité dans le groupe placebo est 42% et de 27% dans le groupe énalapril, différence qui n'était pas statistiquement significative (χ^2). Un autre animal du groupe placebo a

fait l'objet d'une expérience finale anticipée à cause de son état morbide.

Des mesures de l'effet de l'angiotensine I sur la pression diastolique ont été utilisées pour vérifier l'inhibition de l'IECA avant l'étude terminale chez 4 animaux. Un bolus d'angiotensine I à différentes concentrations est administré par voie intra-veineuse, puis à l'aide d'un Swan Ganz, la pression diastolique est continuellement monitorisée afin d'évaluer toutes variations (Neckooeian et al., 1995). Une inhibition de $62 \pm 18\%$ par rapport à la réponse au tout début de l'étude a été observée.

Débit cardiaque

Le débit cardiaque a diminué significativement au cours des 8 semaines, tel que confirmé par un effet statistiquement significatif du facteur répétition (ANOVA: $F=39.2$, $p<0.001$). Cette variable était significativement diminuée à 3 semaines ($p<0.001$) et restait stable par la suite (comparaison entre l'étude finale et 3 semaines: $p=0.2$). Dans le groupe placebo, le débit cardiaque est passé de 2.9 ± 0.6 avant l'électrostimulation à 1.6 ± 0.5 l/min à 3 semaines, puis à 1.4 ± 0.4 l/min à l'étude finale, alors que dans le groupe traité le débit cardiaque

est passé de 2.9 ± 0.6 avant l'électrostimulation à 1.6 ± 0.8 l/min à 3 semaines, puis à 1.5 ± 0.3 l/min lors de l'étude finale. Le facteur traitement n'a pas modifié significativement le débit cardiaque (ANOVA: $F=0.11$, $p=0.75$).

Durée de QRS

La durée de QRS présentait une prolongation progressive au cours de la période complète de 8 semaines, tel que confirmé par un effet statistiquement significatif du facteur répétition (ANOVA: $F=10.0$, $p<0.001$). Cette 'augmentation s'est également avérée significative ($F=2.8$, $p<0.05$) lorsque l'analyse ne considérait que la période après la randomisation (4-8 sem). L'analyse a permis de détecter un effet significatif au niveau du facteur traitement (énalapril vs placebo). Cet effet du traitement à l'énalapril a été détecté par l'ANOVA lorsque l'ensemble de la période d'observation était considérée ($F=11.49$, $p<0.001$) aussi bien que lorsque l'analyse ne considérait que la période post-randomisation ($F=10.11$, $p<0.002$). Dans le groupe placebo, la durée de QRS a augmenté de 36.2 ± 3.6 msec avant l'électrostimulation à 42.5 ± 6.0 msec à 3 semaines, puis à 56.4 ± 11.7 msec lors de l'étude finale, alors que dans le groupe traité

la durée est passée de 36.5 ± 5.3 msec avant l'électrostimulation à 41.5 ± 6.4 msec à 3 semaines, puis à 47.2 ± 7.0 msec lors de l'étude finale.

Volume ventriculaire gauche télédiastolique

Cette variable a présenté une augmentation statistiquement significative sur la période complète d'observation ($F=19.08$, $p<0.001$). Cependant, toute l'augmentation du volume ventriculaire gauche télédiastolique s'est produite au cours des 3 premières semaines et aucune progression statistiquement significative de cette variable n'a été détectée lorsque l'analyse était confinée aux semaines suivantes ($F=1.21$, $p=0.31$). L'analyse n'a pas non plus montré d'effet significatif du facteur traitement, que ce soit sur l'ensemble de la période d'observation ($F=1.34$, $p=0.25$) ou au cours de la période post-randomisation ($F=0.42$, $p=0.52$). En effet, le volume ventriculaire gauche télédiastolique a augmenté dans le groupe placebo de 62 ± 7 ml avant l'électrostimulation à 104 ± 10 ml à 3 semaines, puis à 110 ± 12 ml lors de l'étude finale, alors que dans le groupe traité, cette variable a augmenté de 65 ± 15 ml avant l'électrostimulation à 98 ± 23 ml à 3 semaines, puis à 111 ± 24 ml lors de l'étude finale.

Corrélation entre la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique

Considérant l'ensemble des mesures effectuées à tous les temps dans les deux groupes (Fig. 3: n=173 couples de mesures), une corrélation globale significative ($r=0.54$, $p<0.0001$) a été trouvée entre ces deux variables.

Vitesses de conduction

Les vitesses de conduction dans la direction longitudinale et la direction transverse n'ont été déterminées qu'au cours de l'étude terminale puisque ces variables sont mesurées au moyen d'une plaque d'électrodes appliquée à la surface du ventricule gauche après thoracotomie. Les mesures présentées dans le Tableau 2 doivent donc être comparées à des mesures effectuées dans notre laboratoire sur des coeurs canins sains (Hélie et al., 1995) : $V_{\text{long}} = 0.67 \pm 0.15$ et $V_{\text{trans}} = 0.34 \pm 0.06$ m/sec (mesurées proche de la fréquence spontanée, *i.e.* à un cycle d'environ 400 msec chez le chien anesthésié). La comparaison des vitesses mesurées à un cycle de stimulation de 500 msec chez les chiens recevant un placebo avec celles mesurées chez des témoins

historiques montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la direction longitudinale mais qu'il y a une diminution ($p < 0.05$) dans la direction transverse, ce qui pourrait contribuer à expliquer le prolongement de la durée de QRS. Cependant, l'analyse des mesures présentées dans le Tableau 2 n'indiquent aucun effet statistiquement significatif du traitement à l'énalapril (ni, par ailleurs, d'effet de la fréquence de stimulation).

Figure 3: Cette figure montre l'évolution du VVGT chez le groupe placebo (A) et le groupe traité (B). L'axe des x représente le temps avant et après la randomisation (t=0 représente le moment de la randomisation). Le volume ventriculaire gauche télédiastolique se trouve en ordonné.

Weeks: semaines

LVEDV: Left Ventricular End-diastolic Volume (VVGT: Volume Ventriculaire Gauche Télédiastolique) en ml.

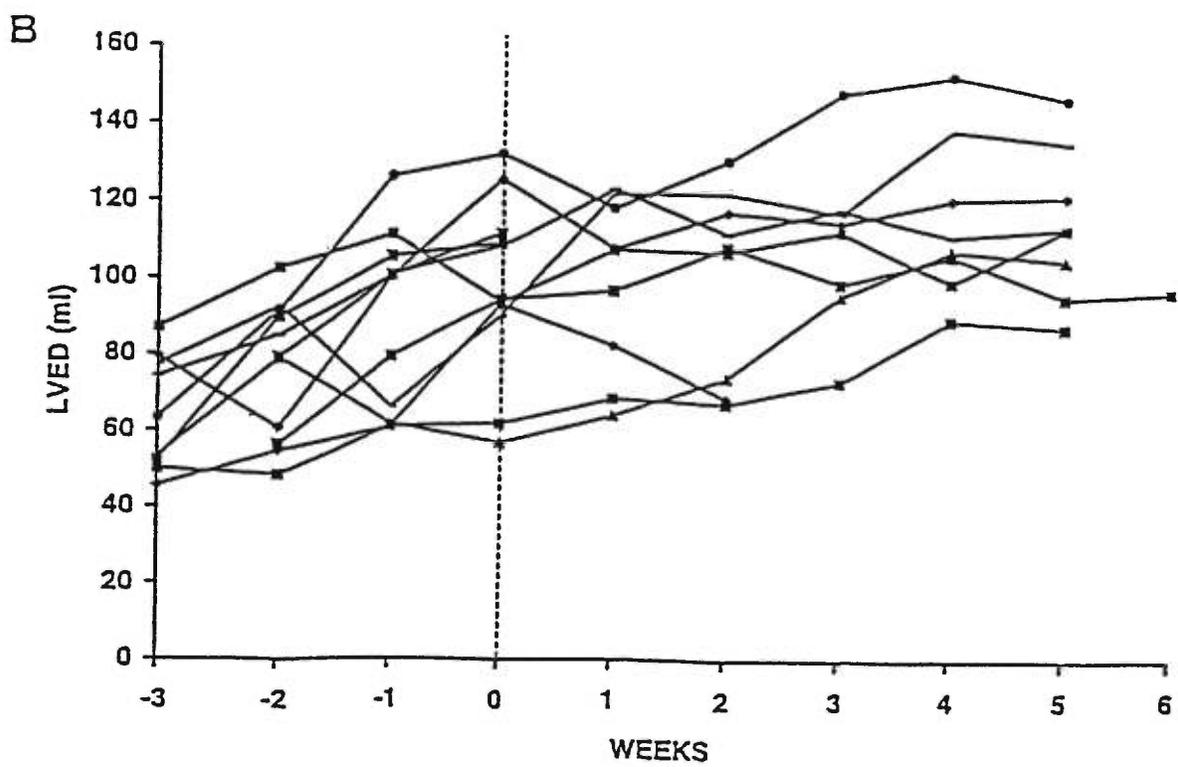
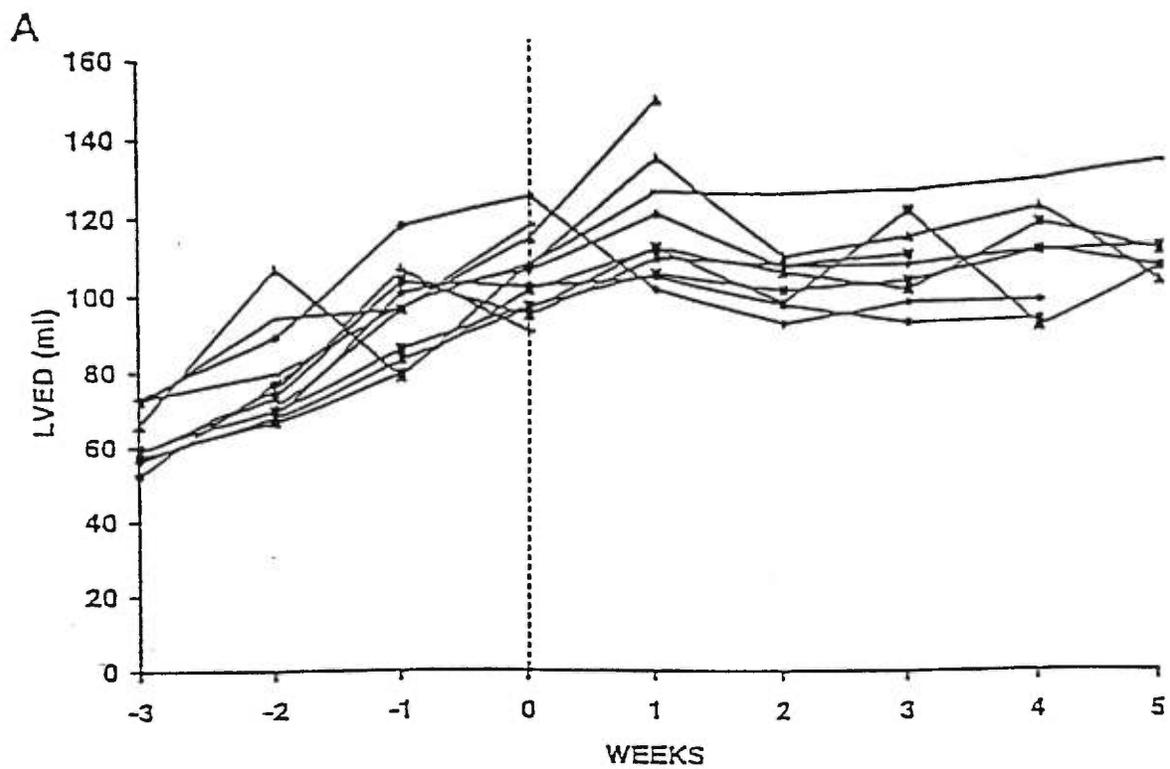


Figure 4: Cette figure montre l'évolution de la durée du QRS chez le groupe placebo (A) et le groupe traité (B). L'axe des x représente le temps avant et après la randomisation (t=0 représente le moment de la randomisation). La durée du QRS se trouve en ordonné.

Weeks: semaines

QRS duration: Durée du QRS

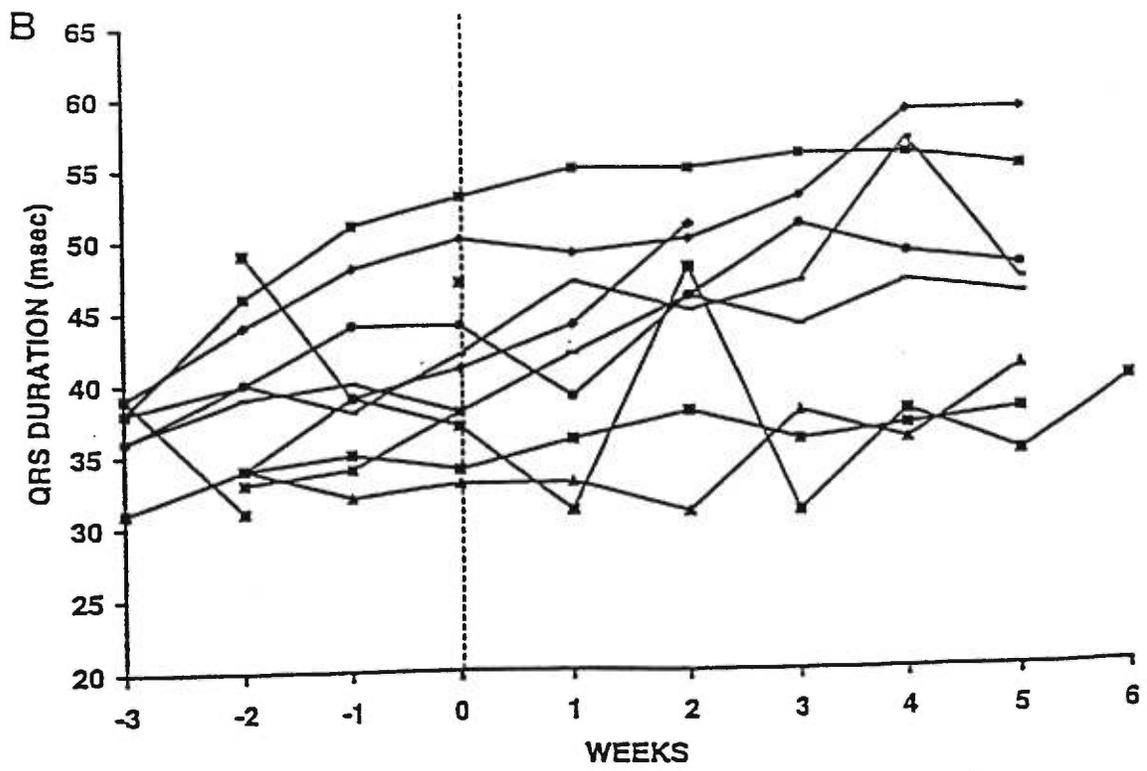
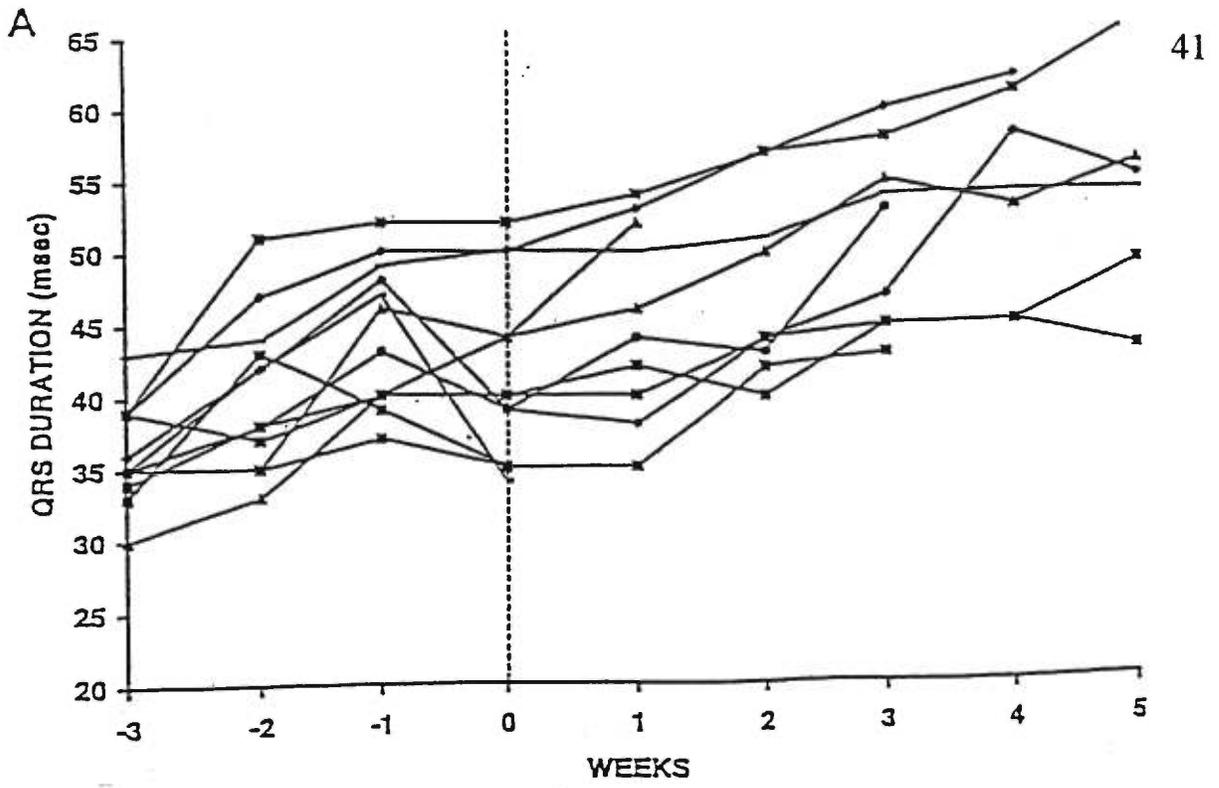


Figure 5: Distribution statistique de la corrélation existant entre la durée du QRS et le VVGT pour tous les chiens pour toute la durée de l'étude ($r=.54$). Les courbes au centre du graphique représentent les intervalles de confiance.

QRS duration: Durée du QRS

LVEDV: Left Ventricle End-Diastolic Volume (VVGT: Volume Ventriculaire Gauche Télédiastolique) en ml.

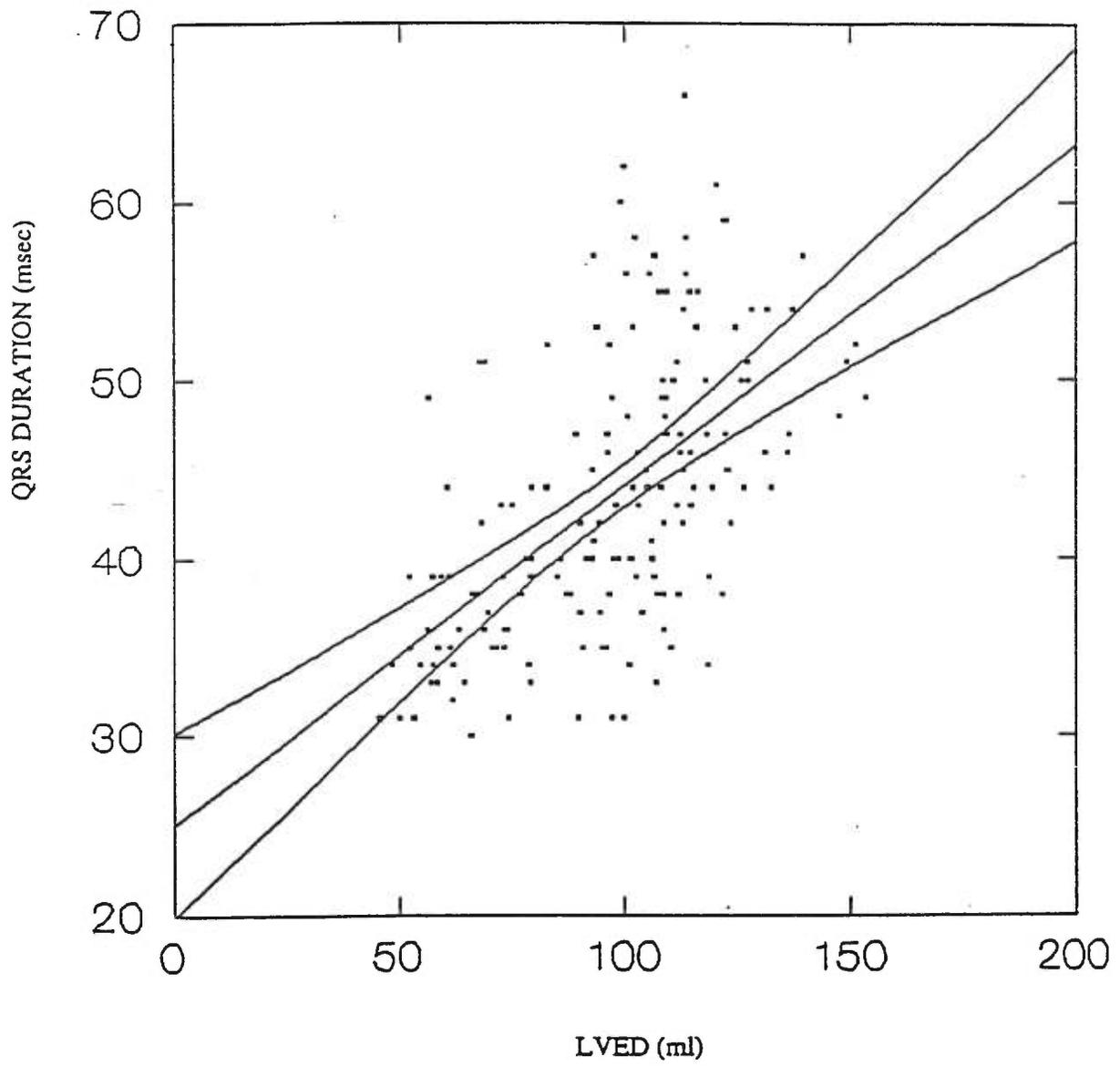


TABLEAU 1

	PLACEBO	ENALAPRIL
n à la randomisation	12	11
Ascite avant randomisation	3(25%)	3(27%)
Détresse respiratoire avant randomisation	1(8%)	2(18%)
Ascite après randomisation	8(67%)	7(64%)
Détresse respiratoire après randomisation	2(17%)	2(18%)
Mortalité après randomisation	5(42%)	3(27%)

TABLEAU 2

F _{stim} (msec)	V _{long} (m/s)		V _{trans} (m/s)	
	Placebo	Enalapril	Placebo	Enalapril
250	0.54±0.10	0.60±0.15	0.26±0.05	0.25±0.07
500	0.60±0.08	0.64±0.15	0.26±0.03	0.28±0.08
1000	0.60±0.09	0.61±0.09	0.28±0.04	0.26±0.05

CHAPITRE IV: DISCUSSION ET CONCLUSION

DISCUSSION

Le premier objectif de l'étude qui consistait à vérifier dans notre modèle l'existence d'une corrélation positive entre l'allongement du QRS et la dilatation ventriculaire a été atteint. Quant à notre deuxième objectif, il n'a été que partiellement atteint puisque nos données montrent que le traitement à l'énalapril réduit l'allongement de la durée de QRS, mais qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau de la dilatation ventriculaire.

Le prolongement de la durée du QRS pourrait être expliqué par l'allongement du parcours de la conduction causé par la dilatation et par le ralentissement de la vitesse de conduction myocardique mesurée par cartographie. Cette diminution de la vitesse de conduction est cependant basée sur la comparaison entre les mesures effectuées lors de l'expérience terminale dans cette étude et des mesures antérieurement obtenues chez des chiens normaux dans notre laboratoire (Hélie et *al.*, 1995). Nous avons dû avoir recours à ces témoins historiques à cause du caractère invasif de la cartographie épiscopardique, qui rendait très difficile l'acquisition de ces mesures avant la période de stimulation rapide chez un même groupe d'animaux. Le fait que la mesure de la durée du QRS se fait en rythme sinusal et que la mesure de la vitesse de conduction longitudinale et

transverse se fait à la suite d'une stimulation épicaudique, peut influencer la relation entre ces deux variables. Il serait intéressant de mesurer la durée du QRS à la suite d'une stimulation épicaudique.

Le modèle d'insuffisance cardiaque utilisé dans cette étude a permis de plus de confirmer une corrélation significative entre la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique. Deux possibilités peuvent expliquer cette corrélation. Premièrement, une relation directe pourrait exister entre ces deux variables; la dilatation vient augmenter la longueur du parcours de la conduction électrique, donc l'influx électrique prend plus de temps pour traverser le ventricule et ceci se traduit par un allongement de la durée du QRS. Deuxièmement le remodelage ventriculaire retrouvé dans l'insuffisance cardiaque influencerait ces deux variables indépendamment l'une de l'autre. D'un côté, il y a une augmentation du volume ventriculaire télédiastolique par la dilatation (remodelage de la cavité ventriculaire) et de l'autre un allongement de la durée du QRS par l'accroissement de tissu fibreux qui ralentit la conduction myocardique (remodelage du tissu). La corrélation entre les deux variables serait donc indirecte. La durée du QRS est influencée principalement par le remodelage de la cavité ventriculaire mais l'ischémie rencontrée en cours de l'insuffisance cardiaque peut aussi modifier cette variable. Cette possibilité pourrait être étudiée

ultérieurement.

D'après les résultats déjà rapportés dans la littérature, une inhibition du remodelage ventriculaire (dilatation) par le traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion commencé à trois semaines d'entraînement rapide aurait dû être observée. Selon l'étude SOLVD (Greenberg et al., 1995), l'énalapril administré de façon chronique chez des patients avec dysfonction ventriculaire atténue la progression du volume ventriculaire télédiastolique et de l'hypertrophie de façon significative après un suivi de 1 an. A l'analyse des résultats, nous avons été surpris de constater que la dilatation ventriculaire a lieu principalement dans les trois premières semaines de stimulation électrosystolique et que par la suite, la progression de cette dilatation est faible. Notre surprise était reliée au fait que dans d'autres études et dans notre laboratoire, en utilisant ce modèle expérimental, la symptomatologie de l'insuffisance cardiaque se développe progressivement après 3 semaines (typiquement au cours de la cinquième semaine). Nous n'avions donc pas prévu que la randomisation serait effectuée à un moment où la dilatation ventriculaire serait déjà très avancée. Ceci explique probablement en partie le manque d'effet de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sur cette variable. Brands et al. (1993), ont trouvé des effets hémodynamiques bénéfiques d'un inhibiteur de l'enzyme de

conversion chez le chien au début de l'insuffisance cardiaque, mais le médicament était inefficace à un stade plus avancé. Même si la dilatation ventriculaire a principalement lieu dans les trois premières semaines, la symptomatologie reliée à l'insuffisance cardiaque augmente principalement après cette période. En effet, l'incidence d'ascites est plus élevée après la randomisation (après la troisième semaine) qu'avant la randomisation. L'énalapril a tout de même réduit la détresse respiratoire chez un chien et retardé ces symptômes chez deux autres. Par contre, l'échantillon peu élevé ne permet pas d'affirmer que l'énalapril a réduit le taux de mortalité.

La chute importante du débit cardiaque dans les trois premières semaines décrit bien le développement de l'insuffisance cardiaque. Après cette période, le débit cardiaque est demeuré stable et l'énalapril n'a eu aucun effet sur cette variable hémodynamique.

Un facteur qui peut expliquer l'absence d'effet de l'énalapril sur le volume ventriculaire gauche télédiastolique est que l'échocardiographie utilisée pour nos mesures est une méthode moins précise que la vectocardiographie utilisée pour les mesures de la durée du QRS. Des changements du volume ventriculaire gauche télédiastolique n'ont pu être détectés par l'échocardiographie car l'analyse des mesures laisse plus de place à l'interprétation, nos

mesures sont moins répétables et donc plus susceptibles d'être entachées d'erreurs.

Un autre facteur pouvant expliquer le peu d'effet de l'énalapril sur le volume ventriculaire gauche télédiastolique est que ce médicament n'ait pas d'effet sur l'étiopathogénie du modèle utilisé dans notre étude; c'est-à-dire le stimulus qui produit l'insuffisance cardiaque, soit la stimulation rapide. Selon une étude de O'Brien (1990), il y a une chute importante de l'ATP dans l'insuffisance cardiaque induite par stimulation rapide et l'énalapril ne rétablit pas les concentrations d'ATP. Les IECA ont des effets bénéfiques sur le remodelage et nous croyons que des bienfaits métaboliques peuvent aussi être rencontrés chez l'humain.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude indique dans un premier temps une corrélation significative entre la durée du QRS et le volume ventriculaire gauche télédiastolique pour toute la durée de l'étude. Cette corrélation indique que la prolongation de la durée du QRS observée durant l'insuffisance cardiaque et peut-être aussi dans l'infarctus du myocarde, survient par l'intermédiaire du remodelage des cavités ventriculaires.

Les effets de l'énalapril sur la durée du QRS sont conformes à la notion que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion limitent le remodelage ventriculaire. Cependant, nous n'avons pas réussi à corréler l'effet de l'énalapril avec un effet sur la dilatation ventriculaire ou la conduction myocardique, probablement à cause d'un manque de sensibilité de nos mesures.

SOURCES DOCUMENTAIRES

SOURCES DOCUMENTAIRES

Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, De Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure.

Circulation 1986; 74(5):1075-1084.

Bhoola K. et al. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol rev* 44(1),1-61,1992.

Bouhnik J, Clauser E, Strosberg D, Frenoy JP, Menard J, Corvol R. Rat Angiotensinogen and Des(angiotensin I) Angiotensinogen: Purification, Characterization, and Partial Sequencing. *Biochem* 1981;20:7010-7015.

Brands MW, Alonso-Galicia M, Mizelle HL, Montani JP, Hildebrandt A, Hall JE. Chronic angiotensin-converting-enzyme inhibition improves cardiac output and fluid balance during heart failure. *Am J Physiol* 1993;264(2 Pt 2):R414-422.

Braunwald E, Grossman W. Clinical Aspects of Hearth Failure. In: Braunwald E, Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Fourth Edition,1992: 444-

Brown NJ, Douglas EV. Cardiovascular Drugs. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-1420.

Cohn JJ et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.

Coleman HN, Taylor RR, Pool PE, Whipple GH, Covell JW, Ross J, Braunwald E. Congestive heart failure following chronic tachycardia. *American Heart Journal* 1971;81(6):790-798.

Cushman DW, Cheung HS. Concentrations of Angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1971;250:261-265.

Dhalla AK, Hill MF, Singal PK.. Role of Oxidative Stress in Transition of Hypertrophy to Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:506-514.

Dzau VJ, Herrmann HC. Hormonal Control of Angiotensinogen Production. *Life Sci* 1982;30:577-584.

Dzau VJ. Implications of Local Angiotensin Production in Cardiovascular Physiology and Pharmacology. *Am J Cardiol* 1987;59:59A-65A.

Farhy RD, Carretero OA, Ho KL, Scicli AG. Role of Kinins and Nitric Oxide in the Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors on Neointima Formation. *Circ Res* 1993;72(6):1202-1210.

Greenberg B., Quinones MA., Koilpillai C., Limacher M., Shindler D., Benedict C., Shelton B ; for the SOLVD Investigators. Effect of Long-term Enalapril Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1995 ;91 :2573-2581.

Haleen SJ, Weishaar RE, Overhiser RW, Bousley RF, Keiser JA, Rapundalo SR, Taylor DG. Effects of Quinapril, a new Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, on Left Ventricular Failure and Survival in the Cardiomyopathic Hamster. *Circ Res* 1991;68:1302-1312.

Hélie, F., Cossette, J., Vermeulen, M., Cardinal, R: Differential effects of lignocaine and hypercalcaemia on anisotropic conduction and reentry in the ischaemically damaged canine ventricle. *Cardiovascular Research*. 1995;29:359-372.

Jugdutt BI. Effect of Captopril and Enalapril on Left Ventricular Geometry, Function and Collagen During Healing After Anterior and Inferior Myocardial Infarction in a Dog Model. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1718-1725.

Kostis JB. Angiotensin converting enzyme inhibitors. I. Pharmacology. *Am Heart J* 1988;116:1580-1590.

Lippens F, Savard P, Shenasa M. Degradation of coherent averaging by a molding effect. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1989;36:856-858.

Marceau F. Kinin B₁ receptors: a review. *Immunopharmacol* 1995;30:1-26.

Melton DM, Holzgrefe HH, Walker JD, Mukherjee R, Arthur SR, Antonaccio MJ, Koster WH, Spinale FG. Effects of Chronic Angiotensin-converting Enzyme Inhibition on Left Ventricular

and Myocyte Structure and Function During Recovery From Chronic Rapid Pacing. *J Mol & Cell Cardiol* 1997;29:697-710.

Nekoeian AA, Ogilvie RI, Zborowska-Sluis D. Acute hemodynamic effects of drugs acting on the renin-angiotensin system in acute heart failure. *Can J Cardiol* 1995;11:59-64.

O'Brien PJ, Lanuzzo CD, Moe GW, Stopps TP, Armstrong PW. Rapid ventricular pacing of dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:34-39.

Oelkers W, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Robertson JIS. Sensitization of the Adrenal Cortex to Angiotensin II in Sodium-Deplete Man. *Circ Res* 1974;34:69-77.

Ogilvie RI, Zborowska-Sluis D. Captopril and angiotensin II receptor antagonist therapy in a pacing model of heart failure. *Can J Cardiol* 1998;14:1025-1033.

Opie LH, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Scientific, Basic for Clinical Use, Second Edition, Wiley-Liss, Authors's*

Publishing House, 1992, 316 p.

Parmley WW. Pathophysiology of Heart Failure. In: Parmley WW, Chatterjee K, *Cardiology: Heart Failure, Arrhythmias, and other Disorders*, Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1-11.

Pfeffer J, Pfeffer M, Fletcher P, Braunwald E. Alterations of Cardiac Performance in Rats With Established Spontaneous Hypertension. *The American J of Cardiol* 1979;44:994-998.

Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of Chronic Captopril Therapy on the Infarcted Left Ventricle of the Rat. *Circ Res* 1985;57:84-95.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer H, Hawkins CM, on Behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.

Quinones, Miguel A., Waggoner, Alan D., Reduto, Lawrence A., Nelson, Jean G., Young, James B., Winters, William L., Ribeiro, Lair G., Miller, Richard R: A new, Simplified and Accurate for Determining Ejection Fraction with two-dimensional Echography. *Circulation* 1981;64(4):744-753.

Riegger GAJ, Liebaw G, Holzschuh M, Witkowski D, Steilner H, Kochsiek K. Role of the Renin-Angiotensin System in the Development of Congestive Heart Failure in the Dog as Assessed by Chronic Converting-Enzyme Blockade. *Am J Cardiol* 1984; 53:614-618.

Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R, Lauzon C, Ferguson J, Mikes E, Balnozan V, Savard P. Myocardial Infarction Patients in the 1990s-Their Risk Factors, Stratification and Survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:119-127.

Sabbah HN, Stein PD, Kono T, Gheorghide M, Levine TB, Jafri S,

Hawkins ET, Goldstein S. A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations. *The Am Physiol Society* 1991; H1379-1384.

Savard P, Rouleau JL, Ferguson J, Poitras N, Morel P, Davies RF, Stewart DJ, Talajic M, Gardner M, Dupuis R, Lauzon C, Sussex B, Potvin L, Warnica W. Risk Stratification After Myocardial Infarction Using Signal-Averaged Electrocardiographic Criteria Adjusted for Sex, Age, and Myocardial Infarction Location. *Circulation* 1997;96:202-213.

Schrör K. Role of Prostaglandins in the Cardiovascular Effects of Bradykinin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl.9):S68-S73.

Sealey JE, Laragh JH. The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: Laragh JH, Brenner BM, *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, Second Edition, New York, NY: Raven Press, Ltd. 1995: 1763-1796.

Shannon RP, Friedrich S, Mathier M, Knight DR. Effects of renin inhibition compared to angiotensin converting enzyme inhibition in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Cardiol Res* 1997;34:464-472.

Siri FM, Krueger J, Nordin C, Ming Z, Aronson RS. Depressed intracellular calcium transients and contraction in myocytes from hypertrophied and failing guinea pig hearts. *The Am Physiol Society* 1991;H514-530.

Spinale FG, Holzrefe HH, Mukherjee R, Webb ML, Hird RB, Cavallo MJ, Powell JR, Koster WH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Subtype-1 Receptor Blockage during the Progression of Left Ventricular Dysfunction: Differential Effects on Myocyte Contractile Processes. *J pharmacol & experimental ther*:1997;283:1082-1094.

The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Eng J Med* 1987;1429-1435.

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.

Vinet, A., Cardinal, R., LeFranc, P., Hélie, F., Rocque, P., Kus, T., Pagé, P: Cycle Length Dynamics and Spatial Stability at the Onset of Postinfarctus Monomorphic Ventricular Tachycardias Induced in Patients and Canine Preparations. *Circulation*:1996;93(10):1845-1859.

Weyman AE. Principles and Practice of Echocardiography, Philadelphia, a waverly company, second edition, 1994,

Wiemer G, Schölkens BA, Becker RHA, Busse R. Ramiprilat Enhances Endothelial Autacoid Formation By Inhibiting Breakdown of Endothelium-Derived Bradykinin. *Hypertension* 1991;18(4):558-563.

Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanocce V, Ferraro N, Muhammad A, Reichel N. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987; 75(4):857-867.

Wyatt HL, Heng MK, Meerbaum S, Hestenes JD, Cobo JM, Davidson RM, Corday E. Cross-sectional Echocardiography I. Analysis of Mathematic Models for Quantifying Mass of the Left Ventricle in Dogs. *Circulation* 1979;60(5):1104-1113.