

Université de Montréal

**Effets antiarythmiques et proarythmiques du *d*-sotalol
sur les arythmies cardiaques ventriculaires étudiés chez le chien**

par

Katayoun Derakhchan

Faculté de médecine

Département de pharmacologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.) en pharmacologie

Décembre 2001

© Katayoun Derakhchan, 2001



W

4

U58

2002

v. 085

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Effets antiarythmiques et proarythmiques du *d*-sotalol
sur les arythmies cardiaques ventriculaires étudiés chez le chien**

présentée par :

Katayoun Derakhchan

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Pierre-André Lavoie
président-rapporteur

Dr René Cardinal
directeur de recherche

Dr Teresa Kus et Dr Betty I. Sasyniuk
codirecteurs

Dr Céline Fiset
membre du jury

Dr Pascal Daleau
Examineur externe

Dr Jacques Billette
représentant du doyen de la FES

SOMMAIRE

Le mécanisme d'action spécifique des médicaments antiarythmiques de classe III purs est compliqué par l'existence de différents types de substrats pathophysiologiques et de différences dans les populations traitées. En général, ils augmentent la durée du potentiel d'action et ralentissent la phase de repolarisation par un effet de blocage des courants potassiques, spécialement le I_{Kr} .

Le but principal de la première partie de cette étude était de clarifier comment cette prolongation de la durée du potentiel d'action par le *d*-sotalol se traduisait en une action antiarythmique contre les tachyarythmies post-infarctus. À l'aide de la technique de cartographie épiscopordique à haute résolution effectuée au niveau de la région infarctée, nous avons démontré que sous *d*-sotalol, la réinduction des tachycardies ventriculaires monomorphes et polymorphes n'était pas évitée mais que par contre, leurs durées étaient significativement raccourcies et leurs longueurs de cycle étaient augmentées. Pendant les tachycardies ventriculaires monomorphes, le *d*-sotalol convertissait les arcs de dissociation fonctionnelle en régions d'inexcitabilité, ce qui expliquait pourquoi la longueur de cycle de ces tachycardies était augmentée. Le raccourcissement de la durée de ces tachycardies par le *d*-sotalol était le résultat de l'augmentation du nombre des sites inexcitables dans le circuit de réentrée. Pendant les tachycardies ventriculaires polymorphes, les effets antiarythmiques de *d*-sotalol étaient associés à une réduction de la complexité du patron d'activation des battements polymorphes et en particulier à une diminution du nombre de régions d'émergence épiscopordique. De plus, les fibrillations ventriculaires induites en situation contrôle étaient supprimées sous *d*-sotalol suggérant que cet agent était efficace contre ces arythmies ventriculaires rapides, malgré son effet classe III de fréquence-dépendance inverse.

Le but majeur de la deuxième partie de ces travaux était d'explorer le mécanisme proarythmique du *d*-sotalol induisant des torsades de pointes. Chez le chien anesthésié, par la combinaison d'une fréquence ralentie, l'hypokaliémie, une forte dose du *d*-sotalol et la phényléphrine, nous avons pu déclencher dans un cœur

sain, des torsades de pointes. À l'aide de la technique de cartographie épicaudique, endocaudique et intramurale, nous avons mis en évidence les mécanismes de déclenchement et d'entretien de ces tachycardies ventriculaires polymorphes. Nous avons démontré que les premiers battements de ces arythmies étaient générés au niveau des fibres de Purkinje du système de conduction et que la dispersion prononcée des intervalles de repolarisation établissait des barrières réfractaires donnant lieu à une dissociation fonctionnelle concomitante permettant d'établir les conditions nécessaires pour la survenue de la réentrée.

Notre troisième but était d'essayer de comprendre le caractère polymorphe des torsades de pointes, le mécanisme de leur perpétuation et probablement leur dégénérescence en fibrillation ventriculaire. Pendant les battements tardifs des torsades, nous avons démontré que les épisodes de torsades démontraient un plus grand polymorphisme au niveau de leur ECG de surface et duraient plus longtemps, si elles présentaient une plus grande distance de déplacement de leurs points d'émergence épicaudique soit dans une même région ou soit entre plusieurs régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation.

En conclusion, le *d*-sotalol a une certaine efficacité contre les arythmies ventriculaires post-infarctus déclenchées par le mécanisme de réentrée. Nos résultats sont en faveur d'une action sélective du *d*-sotalol au niveau du tissu ischémique myocardique et d'une plus grande efficacité de ce médicament contre les tachycardies rapides et les fibrillations ventriculaires. Par contre, la propriété de fréquence-dépendance inverse de cet agent peut entraîner des effets excessifs proarythmiques lorsque la fréquence cardiaque est ralentie. L'allongement excessif de l'intervalle de repolarisation et surtout l'augmentation de la dispersion des périodes réfractaires peuvent déclencher des torsades de pointes associées au *d*-sotalol, utilisé à fortes doses en combinaison avec la phényléphrine. Nous avons démontré que les premiers battements des torsades étaient générés au niveau du système de conduction et que la dispersion prononcée des intervalles de repolarisation établissait les conditions nécessaires pour la survenue de la réentrée.

Mots clés : *d*-Sotalol, tachycardie ventriculaire monomorphe, tachycardie ventriculaire polymorphe, torsade de pointes, cartographie des ventricules, infarctus du myocarde, longueur de cycle, vitesse de conduction, intervalle de repolarisation, réentrée.

SUMMARY

Prolongation of the action potential duration as per inhibition of I_{Kr} current is the main pharmacodynamic principle of *d*-sotalol, a pure class III drug at the membrane level but it is unclear how, specifically, this may translate into antiarrhythmic effects against post-infarction tachyarrhythmias or into proarrhythmic effects inducing torsades de pointes arrhythmias.

In the first part, we investigated how the antiarrhythmic action of *d*-sotalol might be related to modifications of reentrant pathways. Ventricular arrhythmias were induced by programmed stimulation in anesthetized canines, 3 days after occlusion of their left anterior descending coronary artery. We recorded 191 unipolar electrograms during reentrant tachycardias and analyzed *d*-sotalol's effects on 1) activation patterns (particularly the configuration of lines of functional dissociation and areas of inexcitability), and 2) the $-dV/dt_{max}$ of the unipolar activation complexes. We found that *d*-sotalol did not prevent the induction of ventricular arrhythmias by programmed stimulation but it significantly prolonged the cycle length and reduced the duration of both the monomorphic tachycardias and the polymorphic ones. Moreover, the drug almost completely prevented the degeneration of the ventricular tachycardias into fibrillation.

The mapping data reported in this study show that during monomorphic ventricular tachycardias 1) drug-induced prolongation of the tachycardia cycle length occurred as a result of conversion of arcs of functional dissociation or pseudo-block into areas of inexcitability without any further reduction in the magnitude of the $-dV/dt_{max}$, and 2) drug-induced abbreviation of tachycardia duration resulted from an increased propensity for block along reentrant pathways. During polymorphic ventricular tachycardias (PVTs), these effects were associated with a reduction in the complexity of the activation patterns and, in particular, a reduction in the number of breakthrough areas, suggesting that *d*-sotalol may be effective against fast ventricular tachycardias in spite of the reverse use-dependence displayed by class III drugs.

In the second study, we tried to clarify the mechanism of torsades de pointes related to excessive prolongation of the action potential duration in the presence of *d*-sotalol. We studied this special PVT induced by high *d*-sotalol plasma concentrations and α -adrenergic stimulation with phenylephrine in anaesthetized canines with AV block. Epicardial mapping and unipolar electrogram recordings from selected endocardial and intramural sites were used to measure activation times as well as activation-recovery intervals (ARI). In this study, the first beat of the PVTs (and a variable number of early beats) were generated through a *focal* mechanism probably associated with the ventricular conduction system, whereas the later beats of protracted episodes may be generated by a reentrant mechanism associated with refractory barriers created by increased dispersion of repolarisation intervals.

In the third study, we investigated whether the changing patterns of *d*-sotalol-induced PVTs might be related to the shifting position of epicardial breakthroughs and arcs of functional dissociation of reentrant wave fronts in the vicinity of areas of marked dispersion in repolarization intervals. During PVTs, marked ARI dispersion occurred typically in the 1) posterior paraseptal regions, extending to a variable degree towards the apex and posterior left ventricular wall, and 2) the anterior paraseptal region extending towards the anterior wall and the right ventricular outflow tract. These areas acted as functional substrate where epicardial breakthroughs and lines of functional dissociation drifted during circus movement reentry. We found that tachycardias displayed the greatest changes in their activation pattern and lasted longer when: 1) larger distances occurred between breakthrough positions within the same area, 2) drifting circus movement reentry occurred between multiple areas of marked ARI dispersion, 3) epicardial breakthroughs drifted away from the regions where the areas of marked ARI dispersion occurred initially.

In conclusion, the first study is consistent with an action of *d*-sotalol on reentrant pathways in ischemically-damaged myocardium and would predict a relatively greater efficacy against rapid polymorphic ventricular tachycardias and ventricular fibrillation than in completely suppressing sustained monomorphic ventricular tachycardias. The

second and the third study suggest that PVTs occurring spontaneously under conditions of delayed repolarisation originate from shifting sites in the ventricular conduction system and that reentrant activity shifting between various regions of the ventricle may occur in later beats of the more sustained arrhythmias and the drift in the position of epicardial breakthroughs between various areas of marked ARI dispersion prolongs the life spans of PVTs.

Key words: *d*-Sotalol, monomorphic ventricular tachycardias, polymorphic ventricular tachycardias, torsades de pointes, mapping, myocardial infarction, cycle length, conduction velocity, activation-recovery intervals, reentry.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	i
SUMMARY	iv
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES FIGURES	xiv
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xviii
DÉDICACE	xxi
REMERCIEMENTS	xxii
CONTRIBUTION DES AUTEURS	xxiii
PREMIER CHAPITRE : INTRODUCTION GÉNÉRALE ET LA	
REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE	1
1. Substrats arythmogéniques des arythmies cardiaques	1
1.1. Infarctus du myocarde	1
1.2. Mécanismes électrophysiologiques des arythmies ventriculaires de l'infarctus du myocarde	3
1.3. Modèle du chien 3 jours après l'occlusion permanente de l'artère interventriculaire antérieure (IVA)	8
1.4. Les tachycardies ventriculaires des cardiopathies ischémiques	8
1.4.1. Les tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues	9
1.4.2. Les tachycardies ventriculaires polymorphes	9
1.5. Les activités déclenchées précoces	10
1.6. Les activités déclenchées tardives	14
2. Inhomogénéité des caractéristiques électrophysiologiques : Hétérogénéité électrique entre les cellules cardiaques	15
2.1. Différence entre l'épicarde et l'endocarde à l'étage ventriculaire	16
2.2. Les cellules M	18
2.3. Le réseau de conduction responsable de l'activité focale (le système His-Purkinje)	21

2.3.1.	La signature du réseau de conduction (d'après Cardinal et coll., 1992)	23
3.	Les torsades de pointes	28
3.1.	Torsades de pointes et syndrome du QT long congénital ou idiopathique	32
3.2.	Torsades de pointes d'origine médicamenteuse (QT long acquis)	35
3.3.	Conditions favorisant les torsades de pointes	38
4.	Les modèles expérimentaux de torsades de pointes : leur ressemblance et leurs limitations par rapport aux torsades de pointes cliniques	39
4.1.	Modèles morphologiques	40
4.1.1.	Stimulations bifocales	40
4.1.2.	Tachycardies polymorphes post-infarctus	41
4.1.3.	Modélisation par ordinateur de la torsade de pointes	41
4.2.	Modèles pharmacologiques (modèles de post-dépolarisations précoces <i>in vivo</i>)	42
4.2.1.	Modèle du césium	42
4.2.2.	Modèle de l'anthopleurine-A (AP-A)	44
4.2.3.	Chien conscient en bloc AV chronique et en hypokaliémie	45
4.2.4.	Modèle du lapin traité à la méthoxamine	46
4.2.5.	Notre modèle <i>in vivo</i> des torsades de pointes chez le chien anesthésié en bloc AV aigu	47
5.	Concept de réentrée en rapport avec la problématique des arythmies observées dans les chapitres 2, 3 et 4	49
5.1.	Réentrée autour d'un obstacle anatomique	50
5.2.	Réentrée anisotropique	50
5.3.	L'hypothèse de la réentrée à plusieurs fronts d'ondes (<i>Multiple Wavelet reentry</i>)	52
5.4.	Le concept de <i>Leading circle</i>	53
5.5.	Réentrée en forme de spirale (<i>Spiral waves</i>)	54
6.	Le mécanisme d'action des médicaments antiarythmiques de classe III	56
6.1.	Le <i>d,l</i> -sotalol	56

6.1.1.	Propriétés pharmacodynamiques	56
6.1.2.	Efficacité clinique	58
6.1.3.	Propriétés pharmacocinétiques	62
6.1.4.	Différents stéréo-isomères	62
6.2.	Effet bradycardisant	64
6.3.	Effet fréquence-dépendance inverse (<i>reverse use-dependence</i>)	65
7.	Le rôle des substances antiarythmiques dans la prévention primaire et secondaire post-infarctus	69
7.1.	Les antiarythmiques de classe I	69
7.2.	Les médicaments de classe III	71
7.2.1.	Les médicaments de classe III purs	71
7.2.2.	Le <i>d,l</i> -sotalol	73
8.	Présentation du projet	76

DEUXIÈME CHAPITRE: MODIFICATION OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS BY <i>d</i>-SOTALOL IN CANINE PREPARATIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION		79
	Abstract	81
1.	Introduction	82
2.	Methods	84
2.1.	Canine preparations of myocardial infarction	84
2.2.	Electrophysiologic study	84
2.3.	Epicardial mapping	85
3.	Statistics	87
4.	Results	88
4.1.	Induction of monomorphic ventricular tachycardias	89
4.2.	Monomorphic ventricular tachycardias	90
4.3.	Termination of monomorphic ventricular tachycardias	91
4.4.	Effects on polymorphic beats	91
5.	Discussion	93
6.	Acknowledgements	97

7. References	98
8. Tables	104
9. Figures and figure legends	106

TROISIÈME CHAPITRE: POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY <i>d</i>-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE IN CANINE PREPARATIONS OF ATRIO-VENTRICULAR BLOCK: INITIATION IN THE CONDUCTION SYSTEM FOLLOWED BY SPATIALLY UNSTABLE REENTRY	124
Abstract	126
1. Introduction	127
2. Methods	129
2.1. Drug administration	131
2.2. Statistical analysis	132
3. Results	133
3.1. Epicardial activation mapping during IDV rhythms and PVTs: Focal patterns	134
3.2. Epicardial distribution of repolarisation intervals and epicardial activation patterns during PVTs: Circus movement	135
3.3. Transmural patterns of repolarisation intervals and activation sequences	138
3.4. Summary of epicardial activation patterns during PVTs	139
4. Discussion	141
4.1. Focal mechanism	141
4.2. Circus movement reentry	142
5. Conclusion	144
6. Acknowledgements	144
7. References	145
8. Tables	150
9. Figures and figure legends	152

QUATRIÈME CHAPITRE: INTERACTIONS BETWEEN SPATIAL DISPERSION OF REPOLARIZATION INTERVALS AND CIRCUS MOVEMENT REENTRY INDUCED BY D-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE IN CANINES	168
Abstract	170
1. Introduction	171
2. Methods	172
2.1. Animals	172
2.2. Electrophysiological study	172
2.3. Epicardial mapping	173
2.4. Drug administration	174
2.5. Definitions	174
2.6. Statistical analysis	175
3. Results	176
3.1. Epicardial localization of the areas of marked dispersion of activation-recovery intervals	176
3.2. 3-D activation patterns during polymorphic ventricular tachycardias in relation with epicardial breakthroughs	176
3.3. Migration of epicardial breakthroughs	177
3.4. Multiple areas of marked dispersion of repolarization intervals	177
3.5. Drift away phenomenon	179
4. Discussion	181
5. References	184
6. Figures and figure legends	186
CINQUIÈME CHAPITRE: DISCUSSION ET CONCLUSION	202
1. L'effet antiarythmique du <i>d</i> -sotalol sur les arythmies post-infarctus dans le modèle du canin, 3 jours après l'occlusion complète de l'IVA	203
1.1. L'effet majeur sur les tachycardies monomorphes soutenues	205
1.2. L'effet majeur sur les tachycardies ventriculaires polymorphes non-soutenues	209

2.	Tachycardies ventriculaires polymorphes associées à une prolongation de la dispersion des périodes réfractaires	210
2.1.	Le rôle de la phényléphrine	210
2.2.	Le rôle du mécanisme focal pendant la torsade de pointes	212
2.3.	Le rôle de réentrée en mouvement circulaire	213
2.4.	Le déplacement des points d'émergence épocardique en relation avec les régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation	215
3.	Le blocage sélectif et le blocage non-sélectif des canaux potassiques (développement de nouvelles substances antiarythmiques)	216
4.	Conclusions générales	220
	SIXIÈME CHAPITRE BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	224
	LE CURRICULUM VITÆ	251

LA LISTE DES TABLEAUX

PREMIER CHAPITRE

Tableau 1	Caractéristiques communes des torsades de pointes	31
Tableau 2	Gènes déficitaires associés au syndrome du QT long congénital	33
Tableau 3	Utilisations principales du <i>d,l</i> -sotalol pour le contrôle des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires	59

DEUXIÈME CHAPITRE

Table 1	Effects of <i>d</i> -sotalol on $-dV/dt_{\max}$ and inexcitability	104
Table 2	Effects of <i>d</i> -sotalol on mapping characteristics during polymorphic ventricular tachycardias	105

TROISIÈME CHAPITRE

Table 1	Effects of <i>d</i> -sotalol and a combination of <i>d</i> -sotalol and phenylephrine on epicardial activation-recovery intervals in relation to PVT occurrence	150
Table 2	Effects of <i>d</i> -sotalol and a combination of <i>d</i> -sotalol and phenylephrine on transmural activation-recovery intervals	151

CINQUIÈME CHAPITRE

Tableau 1	Principaux nouveaux antiarythmiques et leur mécanisme d'action	219
-----------	--	-----

LA LISTE DES FIGURES

PREMIER CHAPITRE

Figure 1	Représentation du concept de réentrée en « figure en 8 »	2
Figure 2	Changements de la durée du potentiel d'action mesurée à 50% et à 90% de la repolarisation observés au niveau des fibres musculaires épicaudiques, en fonction du temps, à la suite de l'occlusion de l'artère coronaire	7
Figure 3	Les activités déclenchées précoces et tardives	11
Figure 4	Les activités déclenchées précoces en phases 2 et 3	13
Figure 5	A) Caractéristiques des potentiels d'action transmembranaires enregistrés au niveau de l'épicaudie et au niveau de l'endocarde B) La réentrée par la phase 2	17
Figure 6	Caractéristiques des potentiels d'action transmembranaires enregistrés à partir des cellules épicaudiques, M et endocaudiques	20
Figure 7	A) Coupe transversale effectuée au niveau des ventricules droit et gauche illustrant la morphologie des cavités ventriculaires B) Le système de conduction du cœur humain	22
Figure 8	Cartes d'activation pendant le rythme sinusal et le rythme idioventriculaire : signature du réseau de conduction chez le chien	24
Figure 9	Cartes d'activation pendant le rythme sinusal et le rythme idioventriculaire : signature du réseau de conduction chez le lapin	26
Figure 10	Torsades de pointes induites dans une préparation canine en bloc auriculo-ventriculaire pendant l'infusion du <i>d</i> -sotalol et la phényléphrine	29
Figure 11	Pourcentage du risque de torsades de pointes en fonction de la dose du <i>d,l</i> -sotalol administrée	37
Figure 12	Caractéristiques de différents types de réentrée	51

Figure 13	Structure moléculaire de différentes substances antiarythmiques	57
Figure 14	Formules chimiques du <i>d,l</i> -sotalol et ses deux stéréo-isomères actifs, le <i>d</i> -sotalol et le <i>l</i> -sotalol	63
Figure 15	Effets intraveineux du <i>d</i> -sotalol et du traitement oral en long-terme de l'amiodarone sur la courbe de restitution de la durée du potentiel d'action	66
Figure 16	A) La courbe de la prolongation de la durée du potentiel d'action par l'amiodarone B) Les courbes de la fréquence-dépendance inverse de la prolongation de la durée du potentiel d'action par des médicaments bloquant les canaux à l'état ouvert ou fermé	68
Figure 17	Effets des médicaments de classe I sur la mortalité dans 3 grands essais cliniques	70
Figure 18	Changement du type de traitement des médicaments antiarythmiques pendant la dernière décennie	72
Figure 19	Étude ESVEM : comparaison du <i>d,l</i> -sotalol versus 6 autres médicaments antiarythmiques de classe I	75

DEUXIÈME CHAPITRE

Figure 1	Effects of <i>d</i> -sotalol on the inducibility of ventricular tachycardias	106
Figure 2	Abbreviation of the duration and prolongation of the cycle length of polymorphic ventricular tachycardias under <i>d</i> -sotalol	108
Figure 3	Modification of the activation pattern in response to premature stimulation (S2) under <i>d</i> -sotalol	110
Figure 4	Effects of <i>d</i> -sotalol on the reentrant substrate of monomorphic ventricular tachycardia	112
Figure 5	Selected unipolar electrograms recorded during the monomorphic ventricular tachycardia as indicated in Fig. 4 (middle inset)	114
Figure 6	Spontaneous termination of monomorphic ventricular tachycardia	

	under <i>d</i> -sotalol	116
Figure 7	Selected unipolar electrograms recorded during the termination of tachycardia induced under <i>d</i> -sotalol (Fig. 6, panel B)	118
Figure 8	Effect of <i>d</i> -sotalol on activation patterns during polymorphic ventricular tachycardias	120
Figure 9	Time course of tachycardia cycle length (CL) in successive beats of ventricular tachycardias induced under control and <i>d</i> -sotalol	122

TROISIÈME CHAPITRE

Figure 1	Focal mechanism underlying IDV beats and PVT	152
Figure 2	Subendocardial origin of IDV beats and the PVT illustrated in figure 1	154
Figure 3	Epicardial distribution of ARI in IDV beats recorded under baseline conditions and during infusion of <i>d</i> -sotalol alone or in combination with phenylephrine	156
Figure 4	Shifting location of circus movement reentry circuits associated with ARI dispersion	158
Figure 5	Selected unipolar electrograms recorded during the IDV beat and the first three beats of the PVT illustrated in figure 4	160
Figure 6	Transmural distribution of ARIs and activation delay development in the early beats of a PVT	162
Figure 7	Possible involvement of intramural pathways in reentry developing in later PVT beats	164
Figure 8	Proportion of beats attributed to a focal mechanism and circus movement reentry in 43 PVTs	166

QUATRIÈME CHAPITRE

Figure 1	Typical epicardial distribution of areas of marked dispersion of	
----------	--	--

	activation-recovery intervals in idioventricular beats preceding polymorphic ventricular tachycardias	186
Figure 2	Transmural and epicardial distribution of ARIs and activation times in the IDV beat preceding the initiation of a 26-beat PVT	188
Figure 3	Possible involvement of intramural pathways in reentry developing in later PVT beats, in correlation with epicardial breakthrough drift from one to another location of marked ARI dispersion	190
Figure 4	Migration of early epicardial activations around one region of marked ARI dispersion, in correlation with the duration of PVTs	192
Figure 5	Epicardial breakthrough drift between multiple areas of marked ARI dispersion, in correlation with the duration of PVTs	194
Figure 6	Epicardial breakthrough drift, over much of the ventricle's surface	196
Figure 7	Activation maps of each of 59 beats of the PVT illustrated in figure 6	198
Figure 8	Time course of tachycardia cycle length as a function of beat number in PVTs illustrated in figure 5	200

CINQUIÈME CHAPITRE

Figure 1	La récupération des courants sodiques en diastole	208
Figure 2	Formule chimique de l'amiodarone et sa ressemblance moléculaire avec la thyroxine et le dronadérone	221

LA LISTE DES ABBRÉVIATIONS

2-D :	deux dimensions
3-D :	trois dimensions
λ :	longueur d'onde (wavelength)
ADP :	activité déclenchée précoce
Anthopleurine-A :	AP-A
ARI :	activation-recovery intervals
AV :	auriculo-ventriculaire
AVID :	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator
AVS :	arythmie ventriculaire soutenue
BAVA :	bloc AV aigu
BAVC :	bloc AV chronique
bpm :	battement par minute
Ca^{2+} :	ion calcique
CAST :	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CL :	cycle length
Cl^- :	ion chlorure
DI :	défibrillateur implantable
DIAMOND :	Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide
DPA :	durée du potentiel d'action
$-\text{dV}/\text{dt}_{\text{max}}$:	the maximum slope of the negative deflections in the activation complexes, in mV/ms
EAD :	early afterdepolarisations
ECG :	électrocardiogramme de surface
Endo :	endocarde (endocardium)
Epi :	épicarde (epicardium)
ESVEM :	Electrophysiologic Study vs Electrocardiographic Monitoring
FA (Fl) :	fibrillation auriculaire (flutter)

FM :	fibre musculaire
FP :	fibre de Purkinje
FV :	fibrillation ventriculaire
I_K :	courant potassique rectifiant retardé sortant
I_{K1} :	courant potassique rectifiant dans le sens entrant
$I_{K(ATP)}$:	courant potassique sensible à l'ATP
I_{Kr} :	composante rapide de I_K
I_{Ks} :	composante lente de I_K
I_{Kur} :	courant potassique rectifiant retardé ultrarapide
IM :	injection intramusculaire
I_{Na-s} :	courant sodique lent entrant (slow inward sodium channel)
I_{ti} :	courant transitoire entrant
I_{to} :	courant potassique transitoire sortant
IV :	injection intraveineuse
IVA :	artère interventriculaire antérieure
IDV :	rythme idioventriculaire
LAD :	left anterior descending artery (artère interventriculaire antérieure)
LBB :	left bundle branch
LV :	left ventricle (ventricule gauche)
Na^+ :	ion sodique
NCT :	normalized conduction times
PDA :	posterior descending artery (artère interventriculaire postérieure)
PE :	phényléphrine
PKC :	protéine-kinase C
PO :	per os
proph MS :	prophylactique contre la mort subite
PVT :	polymorphic ventricular tachycardia
QT :	intervalle QT

RBB :	right bundle branch
RS :	rythme sinusal
RV :	right ventricle (ventricule droit)
RVOT :	right ventricular outflow tract (chambre de chasse du ventricule droit)
S :	<i>d</i> -sotalol
S.D. :	Standard deviation
SWORD :	Survival With Oral D-Sotalol
TdP :	torsade de pointes
TSVP :	tachycardie supraventriculaire paroxystique
TV :	tachycardie ventriculaire
UV :	ultra-violet
V_{\max} :	vitesse de la pente maximale de la phase 0
VT :	ventricular tachycardia

**À mon fils adoré, Ali
et mes chers parents, Nezhat et Seifollah**

REMERCIEMENTS

Je tiens à témoigner ma plus profonde gratitude au Dr René Cardinal pour avoir assuré la direction de mon doctorat avec toute la responsabilité requise, ainsi que pour son soutien et sa patience dans l'écriture et la présentation des différents manuscrits; je tiens à lui exprimer ma plus grande reconnaissance pour les années enrichissantes passées sous sa direction. Je remercie les docteurs Betty I. Sasyniuk et Teresa Kus, mes co-directrices de recherche, pour l'aide appréciable qu'elles m'ont portée durant ces projets. Je voudrais également remercier le Dr Alain Vinet pour son aide précieuse et ses conseils judicieux dans la compilation et l'analyse de mes résultats scientifiques.

J'aimerais adresser mes sincères remerciements à Caroline Bouchard, Suzan Sénéchal, Pierre Fortier, Marie-Rose Lambert et Denis Guérette pour leur aide technique indispensable à la poursuite de ce travail, leurs précieux conseils et tous les bons moments passés en leur compagnie.

Un merci tout particulier à Pierre Rocques, François Hélie, Michel Vermeulen, Gaétan Tremblay et Bruno Dubé; ils se sont montrés très disponibles et très patients pour leurs suggestions utiles et pour m'aider à utiliser différents programmes de cartographie cardiaque.

Je remercie également mes collègues de laboratoire que j'ai eu le plaisir de côtoyer, Élise Jalil, François Lemarbre, Pierre Le Guyader, Elham Andalibe, Charles Laurent, Sylvain Brunet, Nazih Dandan, Roxana Atanasiu et Nabil Nakhostine pour leurs oreilles attentives, leur aide et leur bonne humeur contagieuse.

Mille fois merci à mon fils Ali qui a pu supporter une maman qui a entrepris des travaux de recherche post-doctoraux dans le laboratoire de Dr Stanley Nattel avant de finir sa thèse de doctorat, ainsi qu'à mon très cher ami, Anis Aziz qui m'a soutenue, encouragée et confortée à travers cette dure période et m'a ainsi permis de mener ce travail à terme.

L'auteur a bénéficié d'une bourse de la fondation des maladies du cœur du Canada.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Cette page explique la contribution de tous les co-auteurs ainsi que moi-même dans les trois articles inclus dans cette thèse.

Premier article: MODIFICATION OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS BY *d*-SOTALOL IN CANINE PREPARATIONS OF MYOCARDIAL INFARCTION. J'ai réalisé toutes les chirurgies sous conditions stériles, afin de ligaturer l'artère interventriculaire antérieure. J'ai réalisé toutes les expériences électrophysiologiques avec l'aide de madame Caroline Bouchard, notre technicienne en santé animale. Monsieur François Hélie a participé à quelques expériences afin de localiser la meilleure place pour cartographier la réentrée sous la plaque d'enregistrement. Il m'a aussi aidé à analyser les valeurs de $-dV/dt_{max}$ et de *normalized conduction times*. J'ai analysé les résultats, accompli les figures et écrit les premiers brouillons de cet article. Dr Alain Vinet m'a aidé à mieux comprendre et mieux analyser mes résultats expérimentaux. L'idée originale de ces travaux vient de Dr René Cardinal. Il a assuré la direction de ces travaux, clarifié mes idées et produit la version finale de cet article.

Deuxième article: POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY *d*-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE IN CANINE PREPARATIONS OF ATRIO-VENTRICULAR BLOCK: INITIATION IN THE CONDUCTION SYSTEM FOLLOWED BY SPATIALLY UNSTABLE REENTRY. J'ai réalisé toutes les expériences électrophysiologiques avec l'aide de madame Caroline Bouchard, notre technicienne en santé animale. L'idée originale de ces travaux vient de Dr René Cardinal, Dr Betty I. Sasyniuk et de Dr Didier Klug. Dr Chantal Pharand a réalisé les dosages du *d*-sotalol dans le plasma. Mr Sylvain Brunet a eu l'idée de mesurer la dispersion des intervalles de repolarisation dans les derniers battements de torsades de pointes. Il a également assisté à quelques expériences. J'ai analysé les résultats, accompli les figures et écrit les premiers brouillons de cet article. Dr René Cardinal et Dr Betty I. Sasyniuk ont assuré la direction et Dr Teresa

Kus a assuré la co-direction de ces travaux. Ils ont clarifié mes idées et produit la version finale de cet article.

Troisième article: INTERACTIONS BETWEEN SPATIAL DISPERSION OF REPOLARIZATION INTERVALS AND CIRCUS MOVEMENT REENTRY INDUCED BY D-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE IN CANINES. J'ai réalisé toutes les expériences électrophysiologiques avec l'aide de madame Caroline Bouchard, notre technicienne en santé animale. J'ai analysé les résultats, accompli les figures et écrit cet article. L'idée initiale de ces travaux vient des résultats de l'article précédent. Dr René Cardinal a assuré la direction de ces travaux, clarifié mes idées, réorganisé les résultats et amélioré la version finale de cet article. Dr Betty I. Sasyniuk a assuré la co-direction de ces travaux.

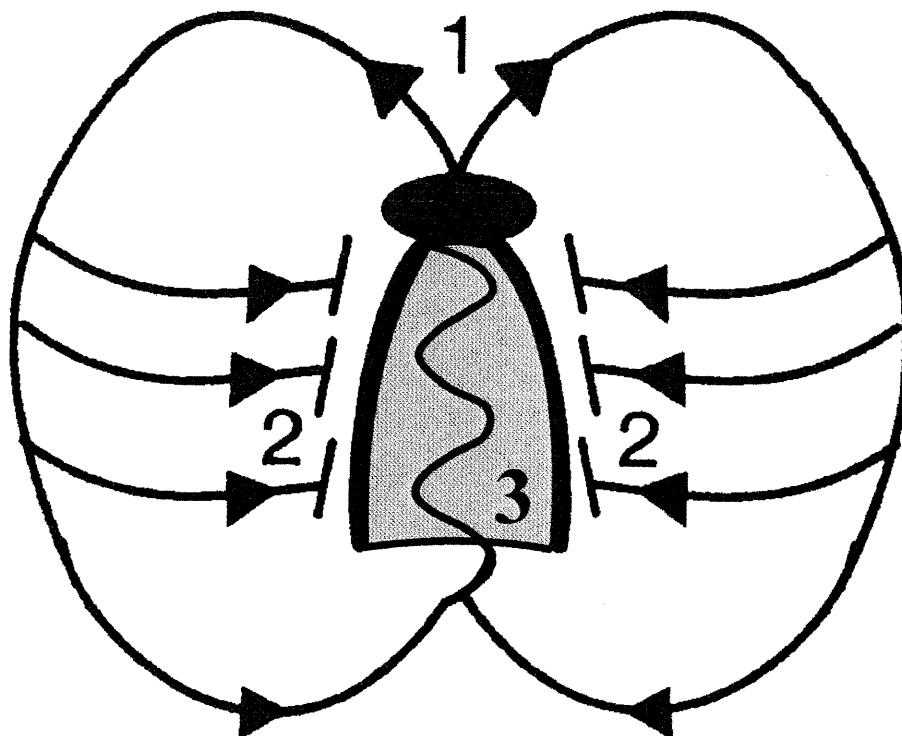
INTRODUCTION GÉNÉRALE ET LA REVUE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

1. Substrats arythmogéniques des arythmies cardiaques

1.1. Infarctus du myocarde

Dans la première partie de cette thèse, nous avons étudié l'effet du *d*-sotalol sur les arythmies ventriculaires induites dans un modèle canin, 3 jours après l'occlusion permanente de l'artère interventriculaire antérieure. La réentrée est reconnue comme l'un des mécanismes principaux pour la soutenance des arythmies ventriculaires observées dans l'infarctus du myocarde et les cardiomyopathies congestives. En effet, les données de la stimulation programmée sont importantes pour établir ce mécanisme de réentrée. On retiendra tout particulièrement la possibilité de déclencher ou d'arrêter la tachycardie ventriculaire (TV) par stimulation électrique (Wellens et coll., 1974). Chez l'homme, le circuit de réentrée s'établit le plus souvent au sous-endocarde ventriculaire gauche mais parfois à l'épicarde, en intramural ou au sous endocarde ventriculaire droit (Kaltenbrunner et coll., 1991). Chez le chien, le circuit de réentrée est localisé au niveau de la couche survivante sous-épicaudique du myocarde ischémique (Cardinal et coll., 1984). En effet, la coexistence de tissu fibreux et de cellules saines sont nécessaires au développement de la réentrée. De plus, ce circuit peut être également de type anatomique, l'influx tournant autour d'un obstacle central constitué par une zone infarctée ou un anévrisme.

Les travaux expérimentaux de plusieurs auteurs sont à l'origine du concept de figure en 8 (El-Sherif et coll., 1987 ; Mehra et coll., 1983) de la réentrée pendant l'infarctus expérimental chez le chien (Figure 1). Ils ont démontré par la cartographie



Circuit de réentrée en forme de 8

Figure 1 : Représentation du concept de réentrée en « figure en 8 ». Cette figure illustre le mécanisme des TV expérimentales de la phase chronique de l'infarctus du myocarde. Un circuit s'établit de part et d'autre d'une zone de conduction lente intracatricielle, protégée latéralement par des zones de bloc fonctionnel. L'onde d'activation se répartit au myocarde sain à partir d'un point d'émergence. 1 : point d'émergence ; 2 : arcs de blocs fonctionnels ; 3 : zone de conduction lente (d'après El-Sherif N et coll., 1982).

à haute définition que la partie centrale de cette figure en 8 dite zone de conduction lente, siège d'une conduction décrementielle ou rétrograde, était le point de passage de l'activation qui dépolarisait à nouveau les ventricules à partir d'un point sous-épicaudique dit point d'émergence de la TV. La propagation de l'impulsion électrique ainsi suffisamment ralentie pourra réactiver le myocarde sain sorti de l'état réfractaire, une fois parvenue au point d'émergence. Ainsi, l'activation contourne deux arcs de bloc et fusionne dans la voie commune à conduction lente avant de réactiver la zone proximale, réalisant un circuit en forme de 8 ou de pretzel.

1.2. Mécanismes électrophysiologiques des arythmies ventriculaires de l'infarctus du myocarde

Selon certains auteurs (Cobbe et coll., 1983; Brachmann et coll., 1985; Zuanetti et coll., 1991; Schmitt et coll., 1992), le *d,l*-sotalol exerce son effet antiarythmique sélectivement au niveau du tissu ischémique, supprimant ainsi les circuits de réentrée potentiels, tandis que d'autres chercheurs (Lynch et coll., 1984; Patterson et coll., 1984) proposent que ce médicament soit plus efficace dans du tissu non-ischémique. Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de ce médicament sur les arythmies ventriculaires post-infarctus, il est nécessaire de connaître les altérations de l'activité électrique cellulaire, de différentes régions du cœur, en fonction du temps. L'infarctus du myocarde est le substrat anatomique le plus fréquent des arythmies ventriculaires; de nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont eu comme objectif d'étudier les mécanismes de ces troubles du rythme afin de mieux orienter leur traitement. Ces mécanismes varient en fonction du temps et il est classique, après occlusion d'une artère coronaire, de distinguer 3 phases appelées précoce, retardée et chronique (Wit, 1982).

Les malades en phase précoce d'un infarctus du myocarde présentent une incidence plus élevée de TV létales que les mêmes malades plusieurs années plus tard. En effet, les raisons spécifiques de la mort subite changent au cours du temps après un infarctus du myocarde. La mortalité rythmique est plus probable après un

infarctus aigu tandis qu'une insuffisance cardiaque prédomine dans la phase finale des cardiopathies ischémiques. De plus, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% est un facteur pronostique très important pour la mortalité subite.

Expérimentalement, la **phase précoce** débute immédiatement après l'occlusion coronaire et dure une trentaine de minutes. Les perturbations métaboliques entraînées par l'ischémie (acidose, accumulation du potassium extracellulaire, etc.) sont responsables d'altérations essentiellement au niveau des cellules sous-épicaudiques. Les fibres de Purkinje sont moins touchées du fait qu'elles ont une plus grande résistance à l'ischémie et/ou qu'il existe une diffusion de l'oxygène dans le sous-endocarde à partir du sang cavitaire. Les modifications électrophysiologiques observées sont (Downar et coll., 1977) :

- une réduction du potentiel transmembranaire de repos,
- une diminution de la vitesse d'ascension de la phase 0, de l'amplitude et de la durée du potentiel d'action (DPA).

La diminution de la vitesse de conduction induit des blocs de conduction et la prolongation hétérogène des périodes réfractaires notamment à la frontière entre zones saines et zones ischémiques favorise les blocs unidirectionnels, ce qui crée des circuits de réentrée dans le sous-épicaudique qui à ce stade constituent le substrat des arythmies ventriculaires. Les électrogrammes enregistrés dans la zone ischémique confirment le ralentissement de la conduction en montrant des activités électriques fragmentées (Boineau et Cox, 1973). Les circuits de réentrée ont été mis en évidence par Janse et coll. (1980) au moyen des cartographies très précises de l'activation ventriculaire. Ces mêmes auteurs ont démontré un deuxième mécanisme : à la frontière entre zone ischémique et zone normale se développent des gradients de potentiel entre des cellules ischémiques dépolarisées et des cellules normales déjà repolarisées ; le flux de «courant de lésion » ainsi créé peut générer une réexcitation focale au niveau des secondes. Chez l'homme, cette phase précoce correspond à la phase pré-hospitalière au cours de laquelle le courant de lésion alors à son maximum induit des TV rapides et/ou des fibrillations ventriculaires.

La **phase retardée** s'étend expérimentalement de la 6e heure jusqu'au 3e jour. A ce stade, les TV par automatisme accéléré sont générées et dépendent essentiellement des cellules des fibres de Purkinje survivantes au sein et/ou en bordure de la zone nécrosée (Friedman et coll., 1973). Ces cellules montrent une augmentation significative de l'intensité des courants I_{Kr} lorsqu'elles sont comparées aux fibres de Purkinje normales (Pinto et Boyden, 1998). Ces résultats suggèrent que les fibres de Purkinje survivantes pourraient présenter une sensibilité accrue aux substances antiarythmiques de la classe III (les méthyl-sulfonylamides). De plus, ces cellules présentent une dépolarisation diastolique spontanée (Lazzara et coll., 1973) et anormalement, des post-dépolarisations retardées (El-Sherif et coll., 1983). L'inhibition de la pompe sodium-potassium et la surcharge intracellulaire en calcium jouent un rôle important dans ces phénomènes. À ce stade les arythmies spontanées observées sont en relation avec des automatismes anormaux ou des activités déclenchées à partir de post-dépolarisations retardées. Dès le premier jour, les arythmies ventriculaires induites par stimulation programmée peuvent avoir comme mécanisme une origine ectopique (activité déclenchée) ou réentrante au niveau sous-épicaudique (El-Sherif et coll., 1982).

La **phase chronique** commence au 3e jour et les arythmies ventriculaires induites à ce stade sont en rapport avec des circuits de réentrée siégeant essentiellement dans le sous-épicaudique mais ayant parfois des prolongements intramyocardiques. Les conditions nécessaires à la réentrée sont le bloc unidirectionnel et la conduction lente : le bloc est fonctionnel et créé par un stimulus prématuré sur des cellules dont les périodes réfractaires sont hétérogènes, ce qui déclenche le plus souvent des circuits de réentrée en forme de figure en 8. La conduction lente est à ce stade la conséquence d'une anisotropie non-uniforme en rapport avec les régions fibrotiques intercalées entre les fibres musculaires (Cardinal et coll., 1988). Le potentiel d'action des myocytes survivants en bordure épicaudique de la région nécrosée présente une diminution ou une disparition de la phase 1, ce qui suggère une perte d' I_{to} (courant potassique transitoire sortant ; Figure 2 ; Lue et

Boyden, 1992). On a également constaté une réduction significative de l'intensité de I_{Kr} (composante rapide du courant potassique rectifiant retardé sortant) et I_{Ks} (composante lente du courant potassique rectifiant retardé sortant) dans ces myocytes (Jiang et coll., 1998; 2000). Parallèlement, Huang et coll. (2000) ont suggéré une diminution (*downregulation*) de l'expression des gènes qui codent pour le I_{to} et le I_K (courant potassique rectifiant retardé sortant) au niveau des myocytes du ventricule gauche des rats.

Après un infarctus du myocarde, le remodelage structural du ventricule gauche met en jeu plusieurs régions:

- les régions nécrosées et la cicatrice d'infarctus comprenant le centre et les bordures de la zone nécrosée,
- ainsi que le myocarde non-ischémique éloigné du substrat arythmogène ischémique, comprenant du tissu des ventricules gauche et droit.

Dans plusieurs modèles expérimentaux, le myocarde non-ischémique démontre également des changements morphologiques graduels dus à une surcharge de travail et une adaptation de type hypertrophique. En effet, l'hypertrophie du ventricule gauche est également un facteur de risque important pour les arythmies ventriculaires. De plus, plus la taille de la cicatrice d'infarctus est grande (>40% du ventricule gauche), plus les cellules de la région non-ischémique ont tendance à avoir une taille augmentée. Quand l'infarctus est transmural, les cellules de toutes les régions présentent une augmentation de leur diamètre (Cox et coll., 1991). Au niveau moléculaire, Yao et coll. (1997) ont postulé que les myocytes non-ischémiques du ventricule droit du cœur de rat infarci de 3 jours, ne démontraient aucune diminution de l'intensité de leurs I_{to} ou I_K , comparés aux myocytes des cœurs contrôles. Mais par contre, dans le même modèle, l'intensité de I_{to} et de I_K des myocytes du ventricule gauche adjacents à la cicatrice d'infarctus est réduite. De plus, cette réduction est plus importante au niveau des couches épocardiques que des couches endocardiques.

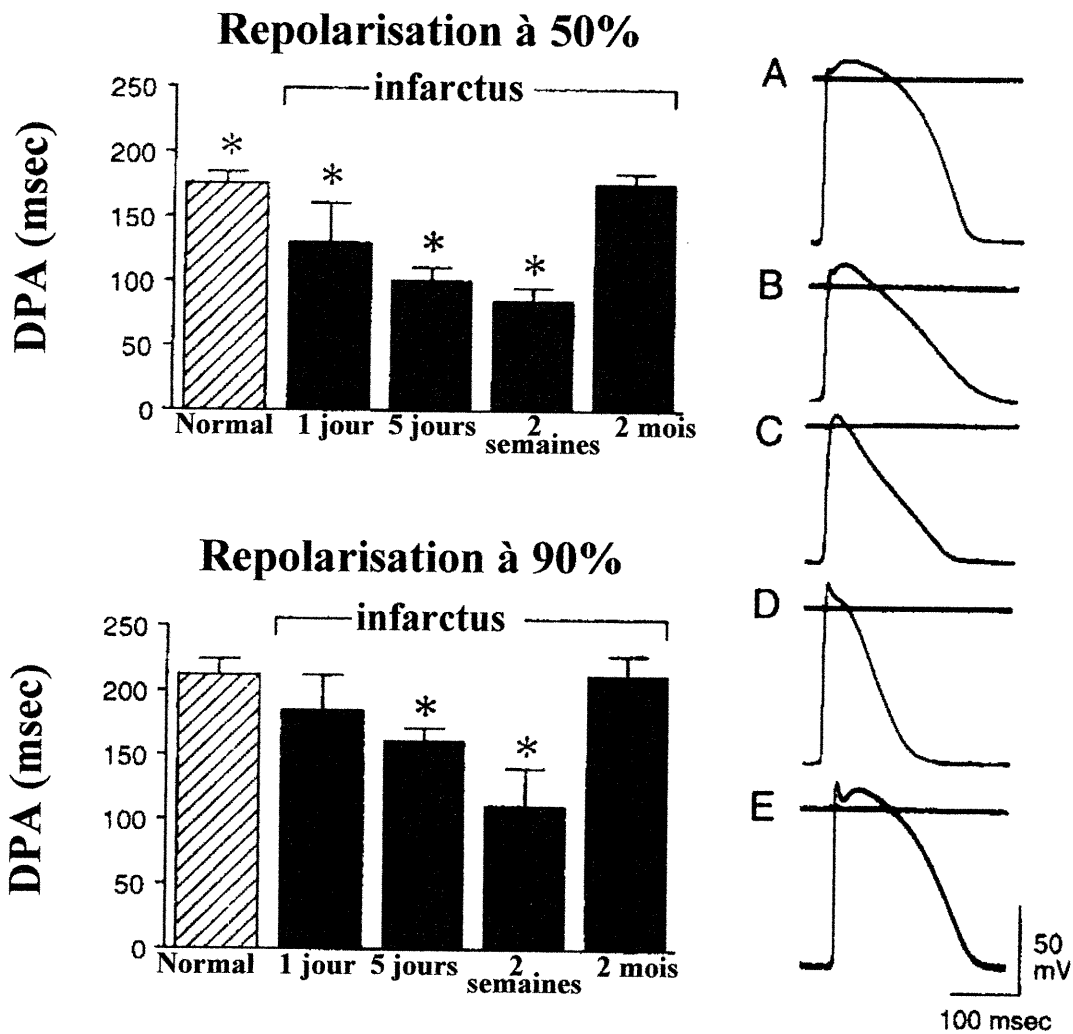


Figure 2 : Changements de la durée du potentiel d'action (DPA) mesurée à 50% (en haut à gauche) et à 90% de la repolarisation (en bas à gauche) observés au niveau des fibres musculaires épocardiques, en fonction du temps, à la suite de l'occlusion de l'artère coronaire chez le chien. Les valeurs moyennes \pm Écart Type sont illustrées par des colonnes. La 1^{ère} colonne (colonne rayée) illustre la valeur de la 1^{ère} couche de fibres musculaires située en dessous de la surface épocardique des préparations non-infarctées (normales). Les autres colonnes (noires) illustrent des préparations post-infarctus et le temps étudié est indiqué à l'abscisse. Les astérisques montrent les valeurs significativement différentes de la valeur contrôle. À droite sont illustrés les enregistrements du potentiel transmembranaire représentatifs de chaque groupe. A : normal ; B : 1 jour ; C : 5 jours ; D : 2 semaines ; E : 2 mois. Notez que les potentiels d'action des préparations de 1 et de 5 jours post-infarctus indiquent une perte de la phase plateau de la repolarisation et que la DPA est plus diminuée dans le groupe de 5 jours que dans le groupe de 1 jour post-infarctus (D'après Ursell et coll., 1985).

Par la suite, il sera nécessaire de prendre en considération les résultats de tous ces travaux, afin de mieux comprendre le mécanisme d'action du *d*-sotalol contre les arythmies ventriculaires post-infarctus, dans un modèle de chien 3 jours après l'occlusion permanente de l'artère interventriculaire antérieure.

1.3. Modèle du chien 3 jours après l'occlusion permanente de l'artère interventriculaire antérieure (IVA)

Le modèle, que nous avons choisi, présente un infarctus antéro-septal caractérisé par une couche de muscle sous-épicaudique survivant (de 1 à 3 mm d'épaisseur) au-dessus du tissu nécrosé de la paroi antérieure du ventricule gauche (Wit et coll., 1982; Mehra et coll., 1983; Cardinal et coll., 1984; Ursell et coll., 1985). Cette couche sous-épicaudique a subi un certain degré d'ischémie, mais elle est capable de conduire activement l'impulsion électrique. C'est un substrat électrophysiologique qui peut soutenir la tachycardie par le circuit de réentrée (Cardinal et coll., 1984). En effet, les impulsions prématurées initiées au niveau du myocarde non-ischémique sont conduites vers le tissu ischémique soit par la direction longitudinale ou la direction transversale des fibres myocardiques. Ces impulsions peuvent induire des TV monomorphes soutenues, pendant lesquelles une réentrée en forme de figure en 8 a été cartographiée à l'aide d'un filet comprenant 61 électrodes unipolaires (Cardinal et coll., 1988). Pendant ces tachycardies, la partie centrale ou commune des fronts d'ondes de réentrée est orientée selon la direction longitudinale des fibres myocardiques, indépendamment de la direction où l'impulsion est initiée. De plus, ces impulsions prématurées peuvent également induire des TV polymorphes se terminant spontanément en moins de 20 battements ou se transformant parfois en TV monomorphes soutenues (voir plus loin: Figure 1, chapitre 2).

1.4. Les tachycardies ventriculaires des cardiopathies ischémiques

Les cardiopathies ischémiques constituent l'étiologie principale des TV et dans ce cadre un tel trouble du rythme est considéré comme grave et synonyme de

risque de mort subite à brève échéance. Ceci est d'autant plus vrai que la majorité des morts subites chez le cardiaque sont dues à des TV se transformant ultérieurement en fibrillation ventriculaire.

1.4.1. Les tachycardies ventriculaires monomorphes soutenues

La grande majorité des TV monomorphes soutenues complique l'infarctus du myocarde après les 3 premiers jours. Tous les battements des TV monomorphes ont une morphologie uniforme démontrant le fait que le circuit de la réentrée tourne autour d'un obstacle fixe et les ondes centrifuges se propagent vers le reste des ventricules à partir d'un point de sortie constant et selon un patron d'activation constant. Le substrat électrophysiologique est présent en permanence comportant la zone de conduction lente, avec coexistence de cellules partiellement dépolarisées et de cellules plus «fonctionnelles». Cette anomalie électrophysiologique nécessaire au circuit de réentrée est réalisée à la zone bordante péri-infarctus. De plus, les cartographies peropératoires des TV post-infarctus montrent toujours un site d'origine sous-endocardique, pratiquement plus souvent dans le septum ou à son voisinage immédiat et parfois dans la paroi libre (Kawamura, 1996). Cette zone de conduction lente peut être repérée par la fragmentation du potentiel local. De plus, ces potentiels locaux sont équivalents aux potentiels tardifs de l'ECG à haute amplification. Une ou plusieurs extra-systoles en salve sont nécessaires pour déclencher les TV soutenues, la prématurité peut ainsi accentuer le trouble de conduction local déjà présent et dévoiler une hétérogénéité de la repolarisation.

1.4.2. Les tachycardies ventriculaires polymorphes

Tout ce qui précède souligne l'importance de la compréhension de la physiopathologie d'une arythmie pour saisir au mieux son pronostic et son traitement. On peut dire qu'en ce domaine les TV monomorphes chroniques soutenues post-infarctus sont assez bien comprises. Il n'en va pas de même, et de loin, des TV polymorphes survenant chez les coronariens, puisque leur site d'origine

est inconnu. Ces arythmies sont plus rares dans la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et ne toucheraient que 2.2% des malades dans les 72 premières heures (Grenadier et coll., 1984; Wolfe et coll., 1991). Elles sont plus caractéristiques des malades qui ont survécu à la suite d'un arrêt cardiaque que des malades qui présentent des TV monomorphes soutenues tolérées hémodynamiquement (Adhar et coll., 1988). Il paraît qu'elles ne sont pas associées à des zones de conduction lente en présence d'un substrat stable et organisé, donc ces malades n'ont habituellement ni potentiels tardifs, ni TV monomorphes déclenchables. Les tachycardies polymorphes sont plus en rapport avec la réentrée à plusieurs fronts d'ondes. C'est pour toutes ces raisons mentionnées ci-haut que plusieurs auteurs pensent que l'absence de trouble du rythme ventriculaire significatif, identifie un groupe de malades à faible risque qui ne nécessite pas de traitement antiarythmique.

Sur le plan électrocardiographique, ces TV sont souvent de fréquence rapide. Le démarrage se fait le plus souvent sur une extrasystole ventriculaire à couplage très court, le QT basal étant normal. C'est possible que chez l'homme, des TV monomorphes et plus encore des fibrillations ventriculaires débutent par une TV polymorphe passée inaperçue.

Le choix de l'antiarythmique repose sur un diagnostic précis du type d'arythmie de même que sur la compréhension des mécanismes déclencheurs et d'entretien. Des composantes critiques nécessaires à l'initiation ou au maintien de l'arythmie sont identifiées. Ces composantes possèdent des paramètres vulnérables qui sont susceptibles de devenir la cible du traitement antiarythmique.

1.5 Les activités déclenchées précoces (d'après Roden et Hoffman, 1985)

Les activités déclenchées ou post-dépolarisations précoces (Figure 3) sont des oscillations du potentiel de membrane qui se développent avant la fin de la repolarisation (Brachmann et coll., 1983 ; Jackman et coll., 1990 ; El-Sherif et coll.,

Mécanismes

* Facteur déclenchant:

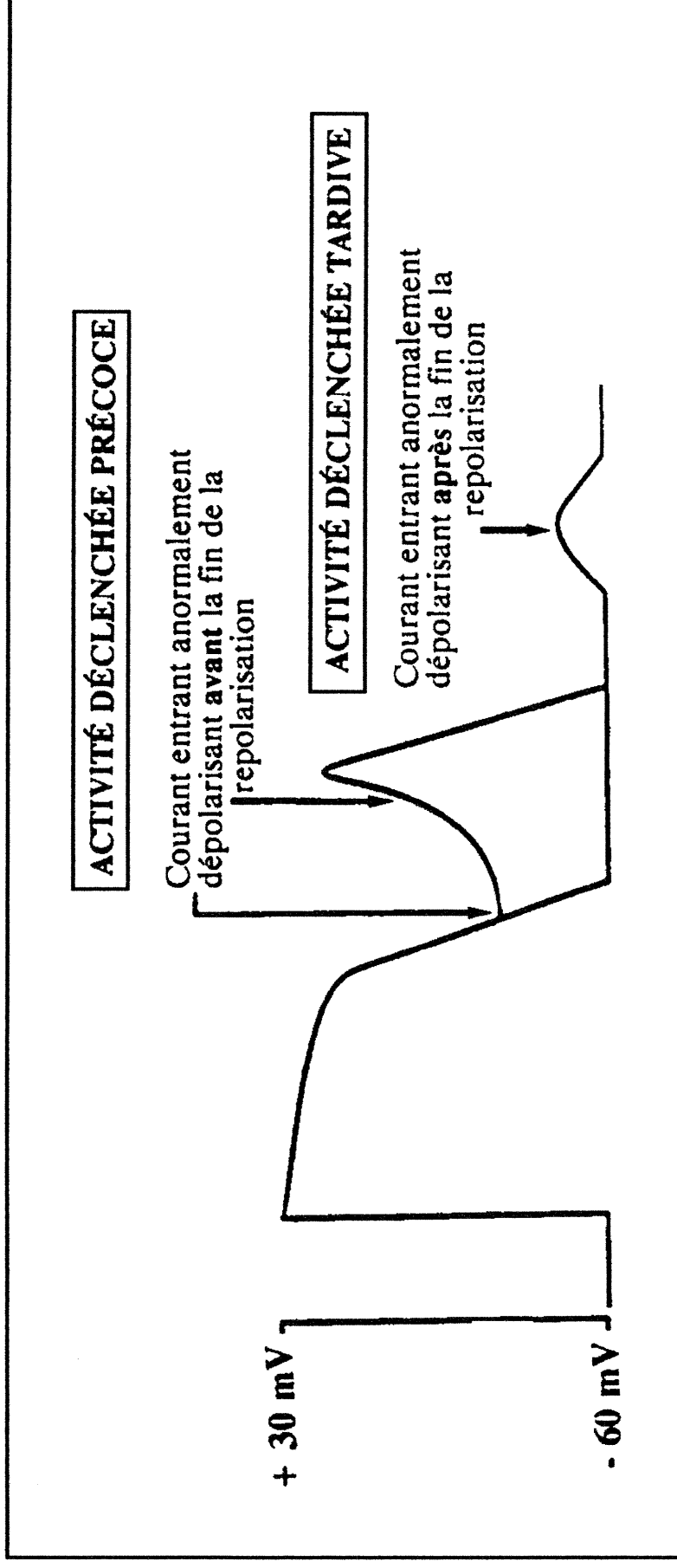


Figure 3: Activité déclenchée par post-dépolarisation (d'après Aronson 1991).

* Facteur entretenant = réentrée associée à l'augmentation de la dispersion de la période réfractaire

1989). Elles jouent un rôle significatif dans le syndrome du QT long et les torsades de pointes. Le développement d'une post-dépolarisation précoce devient réalisable lorsque le courant entrant calcique ou sodique est prédominant sur le courant sortant potassique, s'exprimant lors de la phase 2 (démarrage de potentiel autour de -30 mV) ou de la phase 3 (autour de -60 mV; Sasyniuk et coll., 1989; Figure 4). Une telle situation est créée lorsque les courants potassiques repolarisants surtout le I_{Kr} et le I_{K1} (courant potassique rectifiant dans le sens entrant) sont diminués par une substance bloquante ou par un déséquilibre ionique. Par exemple l'hypokaliémie diminue I_{K1} et prolonge la repolarisation terminale. Aussi, dans la forme LQT2 du syndrome du QT long congénital, le I_{Kr} fait défaut. Les courants impliqués dans la génération des post-dépolarisations précoces sont les suivants:

- Na^+ de fenêtre (*window*) ou Na^+ d'inactivation lente (*slowly inactivating current*),
- Ca^{2+} de type L et T,
- le courant transitoire entrant I_{ti} ,
- le courant échangeur Na^+/Ca^{2+} ,
- les courants dépolarisants K^+ (January et coll., 1991 ; January et Moscucci, 1992). Les post-dépolarisations précoces peuvent entraîner des activités rythmiques soutenues et constituer le mécanisme d'activité focale ainsi que le substrat électrophysiologique des torsades de pointes. Elles ont été retrouvées dans les fibres de Purkinje et les cellules M et elles peuvent se propager dans le myocarde voisin.

En raison de leurs conditions d'obtention si particulières, elles ont été impliquées dès leur découverte dans le mécanisme des torsades de pointes. Leur survenue est en effet favorisée par des fréquences lentes, la diminution des concentrations extracellulaires en potassium et/ou en magnésium (Lavergne et coll., 1985 ; Davidenko et coll., 1989), la surcharge calcique, de nombreux médicaments, les substances agonistes α -adrénergiques, les bloqueurs des récepteurs β -adrénergiques et l'acidose. Elles sont supprimées par l'accélération de la fréquence cardiaque ou

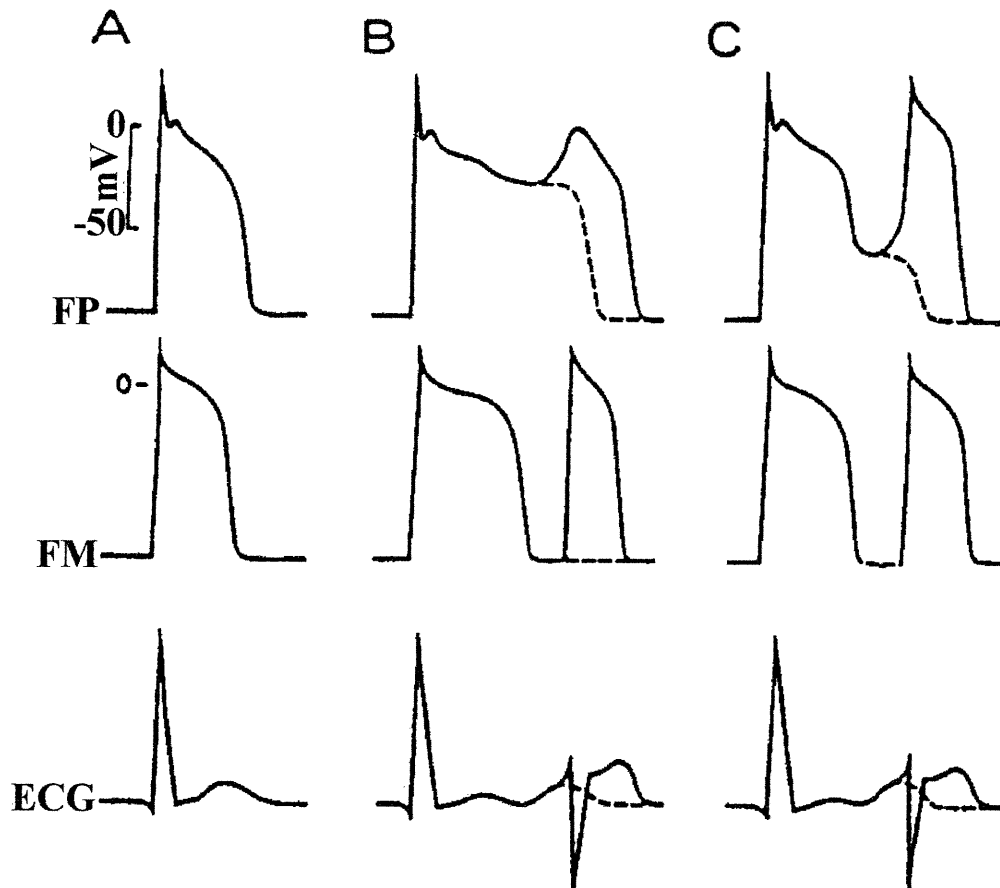


Figure 4 : Représentation des potentiels d'action transmembranaires d'une fibre de Purkinje (FP) et de la fibre musculaire adjacente (FM). L'électrogramme de surface (ECG) indique les changements associés, suite à une prolongation de la repolarisation, une activité déclenchée précoce (ADP) ou une ADP donnant naissance à un potentiel d'action prématuré.

A) enregistrement contrôle, B) ADP phase 2 (dans les potentiels de -25 à -30 mV). L'ECG correspondant montre le développement d'une onde U prononcée (section pointillée). Cette onde U peut correspondre à la partie terminale prolongée du FP et/ou au ADP qui part du plateau. Le ADP généré dans le système de conduction peut être conduit dans le myocarde adjacent et peut donner naissance à un battement ventriculaire prématuré sur l'ECG de surface.

C) ADP phase 3 (-60 mV). Les changements sur l'ECG de surface sont similaires à ceux décrits pour ADP phase 2 (D'après El-Sherif, 1991).

l'addition de potassium et de magnésium (Tzivoni et coll., 1988), de même que la perfusion d'isoprotérénol.

Quels sont les mécanismes par lesquels les agonistes α -adrénergiques favorisent ces post-dépolarisations précoces? La stimulation des récepteurs α_1 myocardiques par la phényléphrine par exemple, peut favoriser l'augmentation des niveaux intracellulaires de l'inositol triphosphate et du diacylglycérol via le mécanisme de la protéine G (Gq). L'inositol triphosphate induit la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique et le diacylglycérol augmente l'activité de la protéine-kinase C (PKC). En plus d'une augmentation des concentrations intracellulaires en calcium, l'augmentation de l'inositol triphosphate et du diacylglycérol peut réguler l'activité de plusieurs canaux ioniques incluant le courant rectifiant retardé et le courant transitoire sortant (Braun et coll., 1990 ; 1992). La modulation des canaux I_{Kr} et *HERG* se fait *via* les voies de signalisation médiées par la PKA (protéine-kinase A) et la PKC (protéine-kinase C; Barros et coll., 1998). Par exemple, la phosphorylation de *HERG* par la PKA peut induire une réduction rapide de l'amplitude de ce courant, une accélération voltage-dépendante de sa désactivation et un déplacement dépolarisant au niveau de son activation voltage-dépendante (Cui et coll., 2000), ce qui implique une nette diminution de ce courant et une augmentation de la DPA.

Afin d'induire des post-dépolarisations précoces *in vivo*, plusieurs auteurs ont utilisé :

- des produits toxiques comme le césium ou l'anthopleurine-A
- des substances médicamenteuses en développement
- des médicaments déjà sur le marché comme la quinidine et le *d,l*-sotalol.

1.6. Les activités déclenchées tardives

Les activités déclenchées tardives sont des oscillations du potentiel de membrane qui se développent après la repolarisation (Figure 3). Elles ont pour origine une augmentation du calcium intracellulaire (cytosolique). Cette surcharge

calciqque active un courant transitoire entrant (I_{ti}) soit de façon purement électrogénique (échange Ca^{2+}/Na^{+}) au niveau des myocytes ventriculaires, soit par le biais d'un canal ionique $Cl^{-} Ca^{2+}$ dépendant au niveau des fibres de Purkinje (Verkerk et coll., 2000).

Les activités déclenchées tardives peuvent être responsables des tachycardies auriculaires multifocales suite d'une toxicité digitalique (Smith et coll., 1984). Expérimentalement, elles ont été provoquées en exposant des préparations de myocarde à des fortes doses de calcium, à la digoxine et aux catécholamines (Gettes, 1992). Sur cœur sain, c'est l'exemple des TV monomorphes induites par la stimulation des nerfs sympathiques gauches (Cardinal et coll., 1986) ou des ganglions stellaires droit et gauche (Cardinal et coll., 1992). Le déclenchement de ces TV a été attribué à une augmentation de la libération de la norépinéphrine nécessaire à la génération des activités déclenchées tardives au niveau du myocarde de la chambre de chasse du ventricule droit ou de la région postéro-basale du ventricule gauche.

2. **Inhomogénéité des caractéristiques électrophysiologiques : Hétérogénéité électrique entre les cellules cardiaques**

Dans la deuxième partie de cette thèse, à l'aide de la technique de cartographie épicaudique, endocaudique et intramurale, on s'est intéressé aux sites d'émergence des troubles du rythme ventriculaire induits par le *d*-sotalol, qui n'ont jamais été clairement identifiés auparavant. Pour cela, il est important de savoir qu'au niveau du tissu ventriculaire canin, il existe au moins 4 types cellulaires qui possèdent des propriétés fonctionnelles et physiologiques différentes ce sont les cellules: 1) épicaudiques, 2) de type M, 3) endocaudiques et 4) Purkinje.

En 1991, Sicouri et Antzelevitch ont identifié une sous-population cellulaire dans la région sous-épicaudique profonde des ventricules. Les cellules M possèdent des caractéristiques intermédiaires entre les cellules myocardiques et les cellules du réseau de conduction. Par contre, elles répondent différemment aux substances

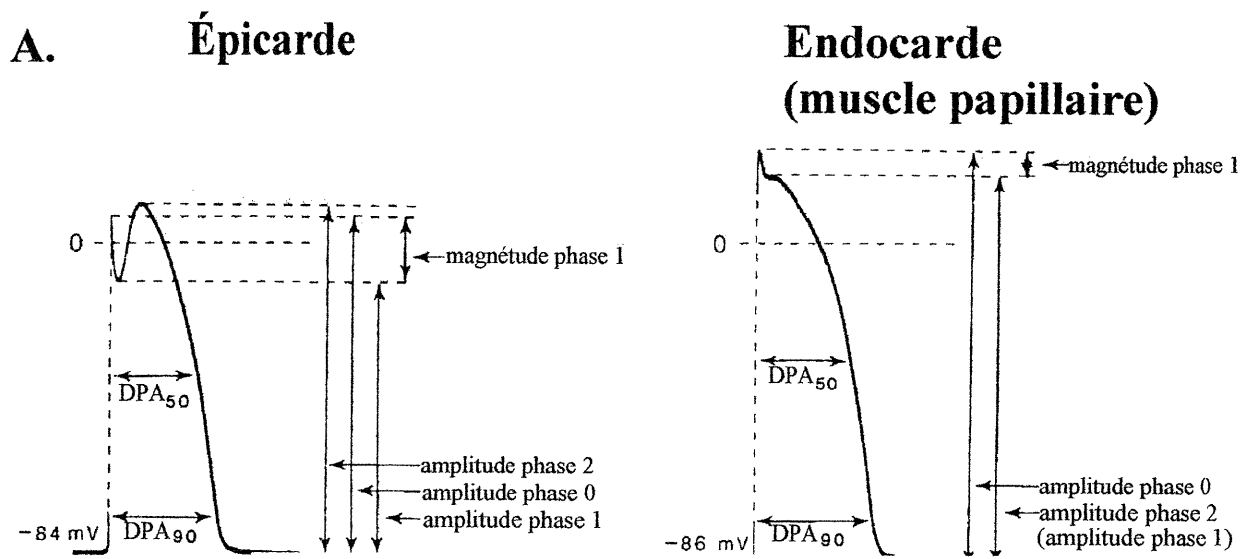
pharmacologiques (Sicouri et Antzelevitch, 1991 et 1993). Cette hétérogénéité nous a permis de mieux comprendre l'électrophysiologie, la pharmacologie et la pathophysiologie cardiaque, que je vais résumer dans les sections suivantes.

2.1. Différence entre l'épicarde et l'endocarde à l'étage ventriculaire

Le potentiel d'action transmembranaire épicaudique du ventricule droit canin comparé à celui de l'endocarde présente les caractéristiques suivantes (Figure 5A):

- un parcours positif (*overshoot*) de moindre amplitude dans la phase 0 et une phase 1 plus marquée,
- une amplitude de la phase 2 supérieure à celle de la phase 0,
- une plus courte DPA quand on passe de fréquences de stimulation modérées à des fréquences plus rapides,
- une pointe de la phase 1 et un dôme du plateau du potentiel d'action (*spike and dome*) plus prononcés au niveau de l'épicarde, dus à la présence plus importante d' I_{to} (plus spécifiquement de la composante sensitive à la 4-amino pyridine, le I_{to1}) et une quantité relativement plus faible de ce courant à l'étage endocardique. Ce qui explique qu'à des fréquences de stimulation rapides, la DPA de l'épicarde est diminuée d'une façon plus marquée par rapport à l'endocarde. Ce mécanisme peut également être dû à un changement d'équilibre ionique impliquant des courants sortants (i.e. le I_{Kr} et le I_{Ks}) et entrants. Par contre, à des fréquences de stimulation plus lentes, la DPA de l'épicarde est plus augmentée par rapport à l'endocarde.

Pendant l'ischémie aiguë, cette présence plus importante d' I_{to} épicaudique facilite la perte du dôme du potentiel d'action, favorisant ainsi un raccourcissement de la réponse épicaudique et une dispersion de la repolarisation entre l'épicarde et l'endocarde. De plus, la perte du dôme non homogène à l'étage épicaudique est un autre mécanisme favorisant la dispersion de la repolarisation, la réexcitation cardiaque et le phénomène de la réentrée par la phase 2 (Di Diego et Antzelevitch, 1993 ; Figure 5B). Le même mécanisme est responsable de syndrome de Brugada qui



B.

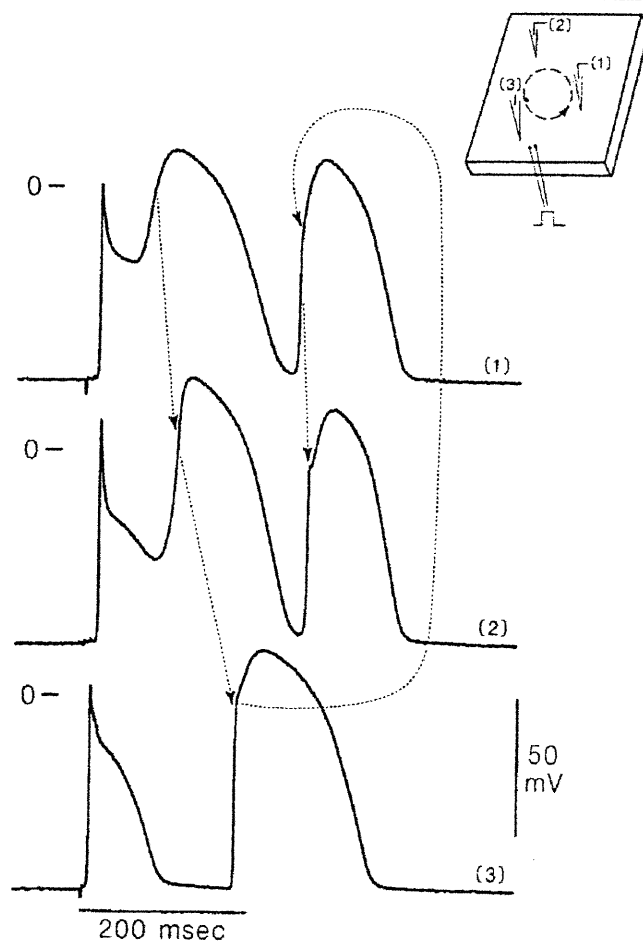


Figure 5A : Potentiels transmembranaires enregistrés à partir d'une bandelette de muscle épicardique et de muscle papillaire du ventricule droit canin. Il existe une présence plus importante d' I_{to} au niveau de l'épicarde qu'au niveau de l'endocarde ventriculaire du chien (d'après Litovsky et Antzelevitch, 1988).

Figure 5B : La réentrée par la phase 2 au niveau de l'épicarde ventriculaire du chien exposé à l'ischémie aiguë (d'après Di Diego et Antzelevitch, 1993).

est caractérisé par une élévation marquée du segment S-T et est associé avec une grande incidence de mort subite (Yan et Antzelevitch, 1999).

2.2. Les cellules M

Chez le chien, les cellules M se retrouvent au niveau des couches sous-épicaudiques profondes jusqu'à la partie médiane de la paroi ventriculaire jusqu'aux couches sous-endocardiques profondes du septum ventriculaire ainsi que dans les muscles papillaires, les trabéculations et toutes les régions dépourvues de fibres de Purkinje. Elles présentent ainsi, les caractéristiques électrophysiologiques suivantes:

- comparées à des cellules épicaudiques et endocardiques, elles présentent une plus longue durée de potentiel d'action quand on passe de fréquences de stimulation modérées à des fréquences très lentes (caractéristiques semblables à celles des fibres de Purkinje; figure 6)
- contrairement aux fibres de Purkinje, les cellules M ne présentent pas de dépolariation de phase 4.
- elles ont la même morphologie typique (pointe et dôme prononcés) que celles des cellules épicaudiques, dû à la présence importante d' I_{to1}
- elles ont une quantité moins importante de I_{Ks} , caractéristique distincte responsable de la phase 3 de leur potentiel d'action (Liu et Antzelevitch, 1995).

De plus, les cellules M présentent des différences électrophysiologiques entre le ventricule droit et le ventricule gauche (Figure 6) :

- la phase 1 des cellules M du ventricule droit est de plus grande amplitude et elle est plus sensible aux variations de la fréquence de stimulation
- la DPA des cellules M du ventricule gauche est plus longue et plus sensible à la diminution de la fréquence de stimulation.

Ces points peuvent avoir un rapport possible avec la localisation des gradients des intervalles de repolarisation induits par la combinaison du *d*-sotalol et de la phényléphrine sur le cœur sain (voir plus loin, chapitres 3 et 4).

Sicouri et Antzelevitch (1993) ont démontré que les mêmes substances pharmacologiques et toxiques qui produisent des activités déclenchées par post-dépolarisations précoces ou tardives au niveau des fibres de Purkinje, les favorisent également au niveau des cellules M, mais pas au niveau de l'épicaarde et ni de l'endocarde. Ces résultats suggèrent que dans le myocarde ventriculaire du chien, les activités déclenchées sont plus facilement inductibles au niveau d'une population cellulaire donnée. D'ailleurs, on a démontré que le siège des TV idiopathiques des malades cardiaques sans anomalie structurale (cœur sain) est localisé soit au niveau sous-épicaardique ou au niveau de la partie médiane de la paroi ventriculaire (Ritchie et coll., 1989; Wilber et coll., 1989). L'origine des arythmies observées chez ces malades, ainsi que les TV induites par stimulation des ganglions stellaires chez le chien était souvent localisée au niveau d'une région distincte du cœur, la chambre de chasse du ventricule droit (Cardinal et coll., 1986; 1992). Dans leurs études préliminaires non-publiées, Sicouri et Antzelevitch proposent qu'il existe une plus grande abondance des cellules M au niveau de cette région de chambre de chasse du ventricule droit. Ils en concluent ainsi que ces arythmies d'origine focale induites par l'activité adrénérurgique, sont produites par des activités déclenchées par post-dépolarisations retardées au niveau des cellules M myocardiques.

Plusieurs auteurs ont proposé l'hypothèse que les cellules M peuvent contribuer au développement des arythmies par réentrée, torsades de pointes et en particulier la réentrée intramurale. À des fréquences lentes, il existe un risque élevé d'augmentation de la dispersion des périodes réfractaires intramurales entre les cellules M et les cellules avoisinantes. Cette hétérogénéité de la période réfractaire favorise un substrat adéquat pour la réentrée. L'allongement excessif de la repolarisation et surtout l'augmentation de la dispersion des périodes réfractaires sont associés à des effets proarythmiques et profibrillatoires.

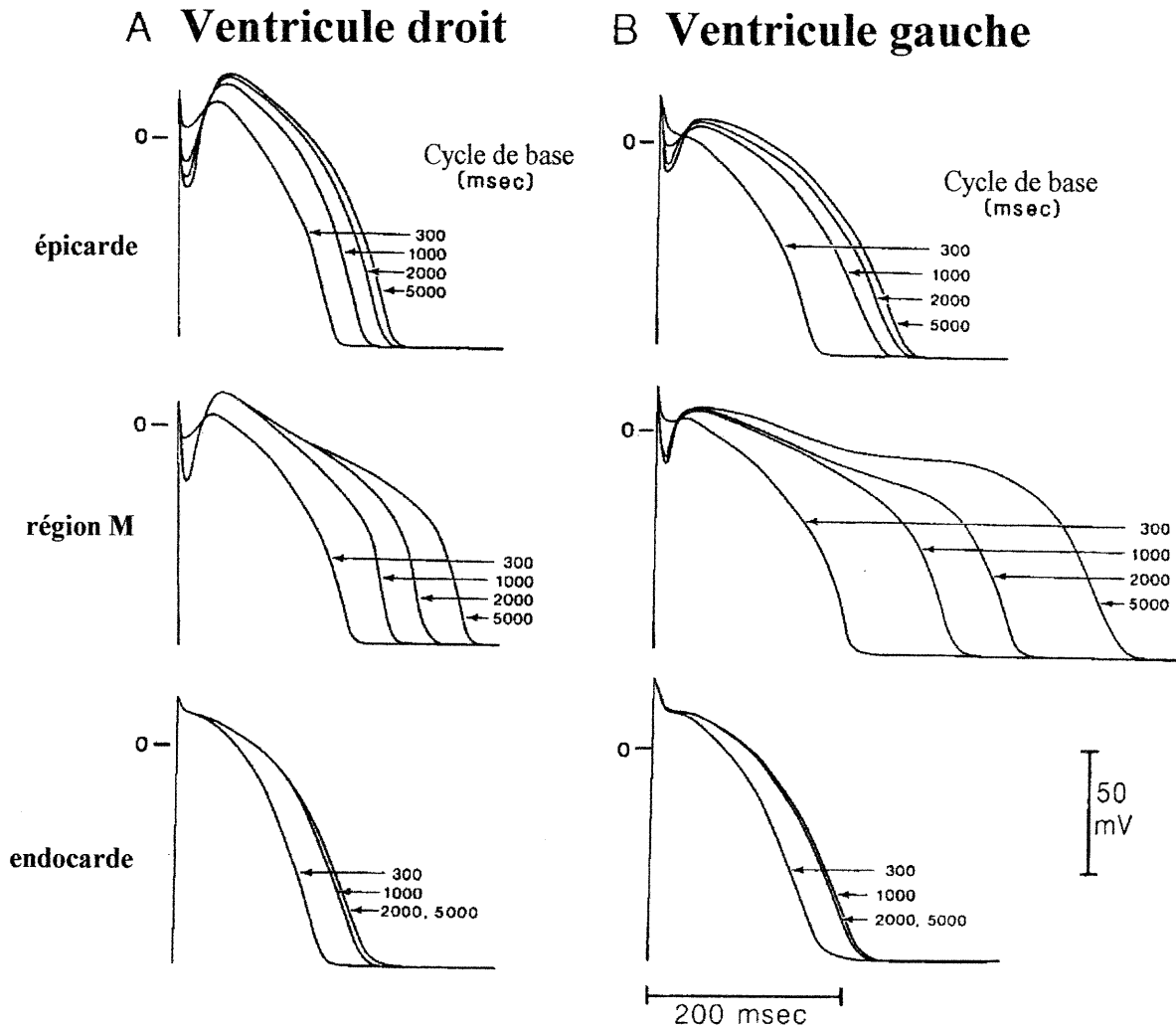


Figure 6 : Potentiels d'action transmembranaires enregistrés à partir des cellules épicaudiques, M et endocaudiques, au niveau du ventricule droit (A) et du ventricule gauche (B) canin, à différentes fréquences de stimulation de 300, 1000, 2000 et de 5000 msec. La baisse de la fréquence de stimulation induit une prolongation plus prononcée de la DPA des cellules M localisées au niveau du ventricule gauche qu'au niveau du ventricule droit. Noter également que la morphologie de la pointe et le dôme est plus accentuée au niveau du ventricule droit (d'après Sicouri et Antzelevitch, 1991).

Toutes ces hypothèses et observations sur l'hétérogénéité électrique des différentes cellules cardiaques sont basées sur des expériences réalisées *in vitro*. Curieusement, Anyukhovskiy et coll. (1996; 1999) ont démontré que contrairement aux résultats des expériences *in vitro*, les expériences menées sur le cœur sain *in vivo* du chien ne présentent aucune différence significative au niveau de la durée de la repolarisation entre les différentes couches myocardiques. Également, nous n'avons pas pu enregistrer des temps d'activation et des intervalles de repolarisation correspondant aux cellules M dans nos expériences *in vivo* sur cœur sain (Derakhchan et coll., 1998). Ces auteurs proposent l'hypothèse suivante pour expliquer ces différences d'observation: *in situ*, les cellules sous-épicaudiques et sous-endocardiques ont un fort couplage électrique avec les cellules M, ce qui minimise la différence entre les durées du potentiel d'action. *In vitro*, les cellules myocardiques sont coupées en blocs standards épicaudique, partie médiane et endocardique de 1.5X1.0X0.1 cm et sont déconnectées mécaniquement de l'une à l'autre, exprimant leurs propres propriétés intrinsèques.

2.3. Le réseau de conduction responsable de l'activité focale (le système His-Purkinje; Figure 7)

Dans le chapitre 3, nous avons posé l'hypothèse que le premier battement des torsades de pointes provenait du réseau de conduction. Alors, il est important de mentionner que par rapport aux cellules myocardiques, les cellules du réseau de conduction sont caractérisées par les points suivants:

- une plus grande vitesse de la montée du potentiel d'action,
- une plus longue DPA,
- un plus fort couplage intercellulaire, impliquant une plus grande vitesse de dépolarisation en phase 0 et une conduction plus rapide de l'influx dépolarisant.
- un automatisme lent (lié à un courant majoritairement sodique, I_f , activé par l'hyperpolarisation diastolique).

De plus, elles sont responsables des phénomènes suivants :

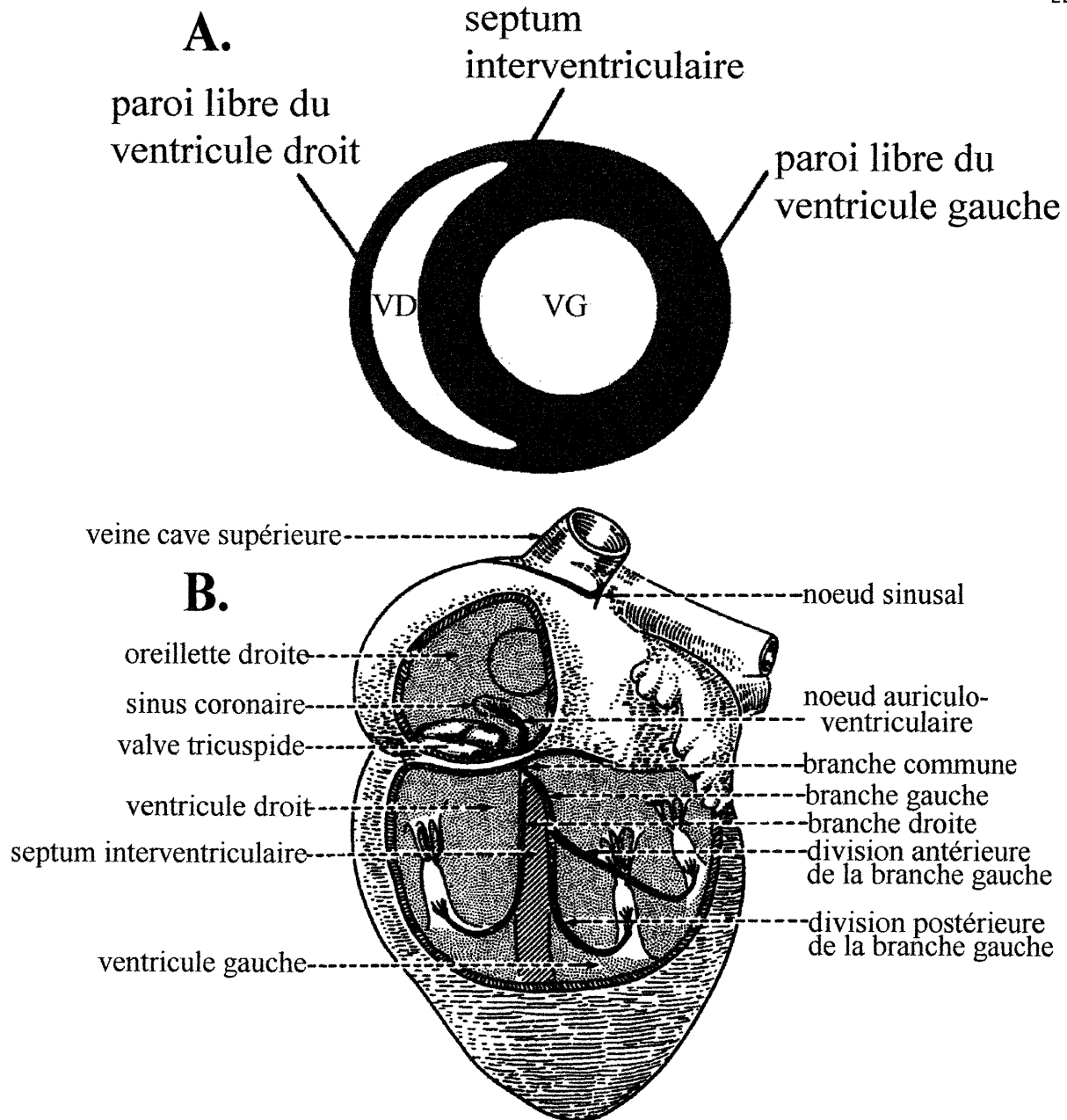


Figure 7A: Coupe transversale effectuée au niveau des ventricules droit et gauche illustrant la morphologie des cavités ventriculaires. Cette configuration a été utilisée dans les chapitres 3 et 4 pour illustrer les cartographies intramurales.

Figure 7B: Le système de conduction du cœur humain. Contrairement à la branche droite, la branche gauche du réseau de conduction est divisée en branche postérieure et en branche antérieure (modifié à partir de Benninghoff : Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 1944, JF Lehmanns Verlag, Munich).

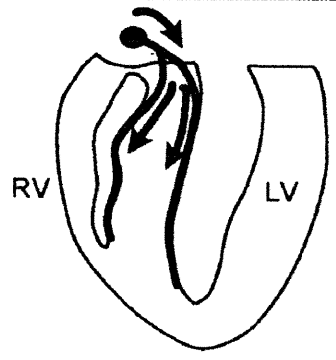
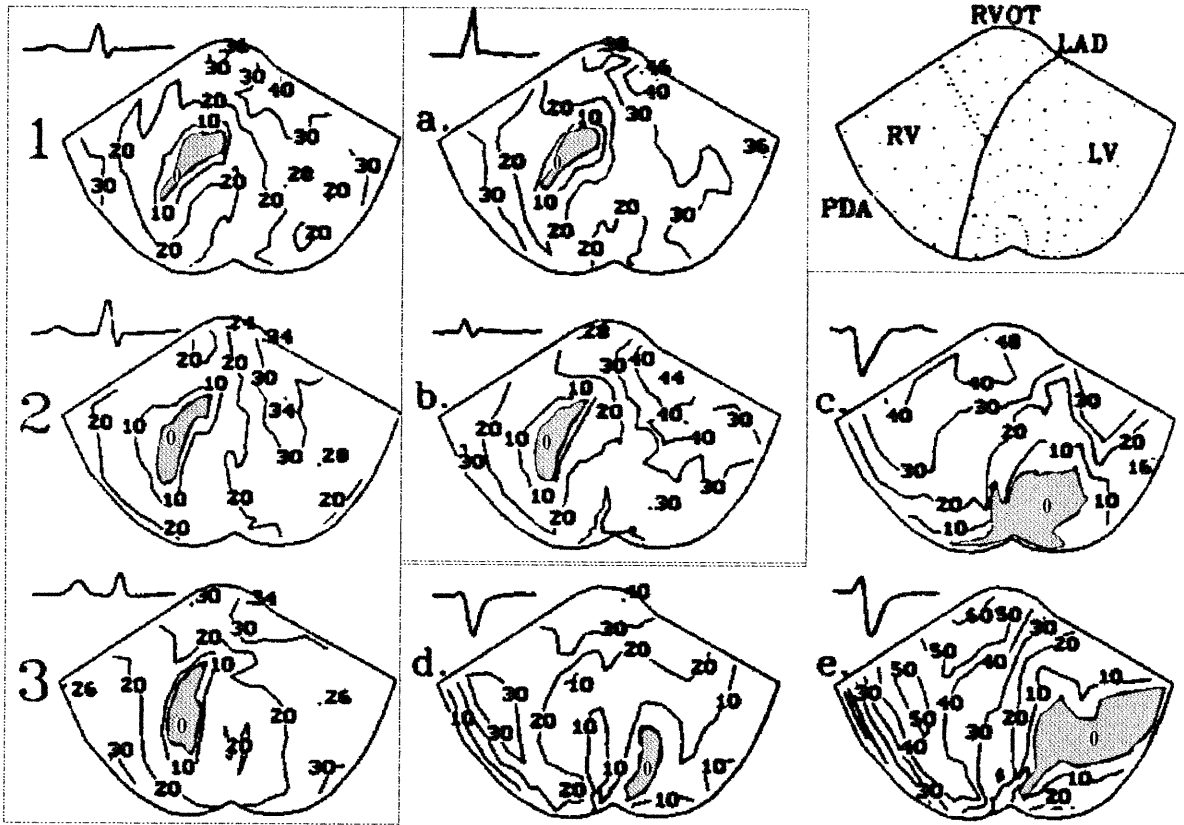
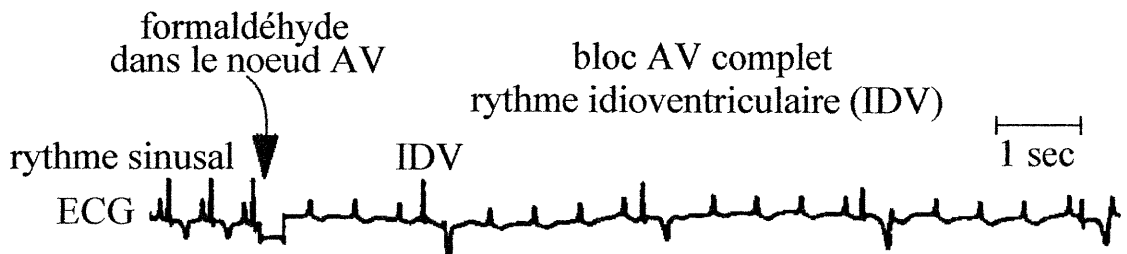
- 1) le rythme idioventriculaire ou rythme d'échappement ventriculaire après le bloc complet de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire,
- 2) des activités déclenchées.

Donc, la seule présence des fibres de Purkinje pourrait être suffisante pour établir les conditions nécessaires pour déclencher l'activité focale (Cardinal et coll., 1992; Derakhchan et coll., 1998). L'influx dépolarisant se propagerait alors à partir des fibres de Purkinje au muscle ventriculaire par l'intermédiaire des sites de jonction. De plus, grâce à ses propriétés de propagation unique, ses sites de jonction abondants et sa distribution très répandue sur la surface sous-endocardique des deux ventricules, le réseau de conduction serait le principal responsable de la synchronisation de l'activité myocardique. Lors d'un état ischémique, la discontinuité de la conductance jonctionnelle entre les fibres de Purkinje peut diminuer la vitesse de conduction et causer un bloc de conduction nécessaire pour le déclenchement des arythmies ventriculaires par le mécanisme de réentrée (Daleau et Délèze, 1998).

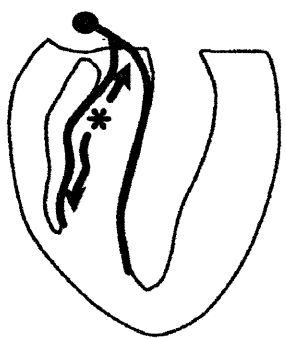
2.3.1. La signature du réseau de conduction (d'après Cardinal et coll., 1992)

Cardinal et collaborateurs (1992) ont utilisé la cartographie épiscopardique en parallèle avec l'enregistrement direct du système de His-Purkinje pour établir les différentes signatures des points d'origine dans le réseau de conduction. Les enregistrements endocardiques ont été effectués à des sites sous-jacents aux régions d'émergence épiscopardique. Ils ont démontré que les cartes isochrones de l'activité épiscopardique dans les rythmes idioventriculaires présentent les caractéristiques suivantes:

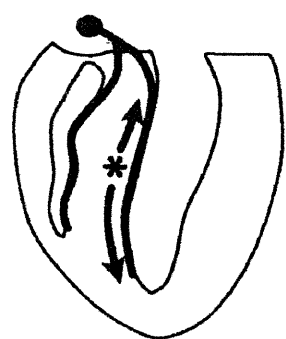
- les sites d'émergence épiscopardiques sont localisés au niveau de la région paraseptale antérieure du ventricule droit, ou le paraseptal antérieur, antéro-apical ou les régions postéro-apicales du ventricule gauche,
- la région d'émergence épiscopardique est relativement large,



1, 2, 3 = rythme sinusal



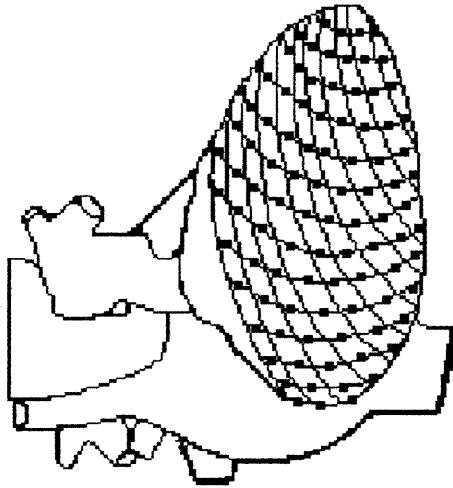
a, b = IDV foyer BD



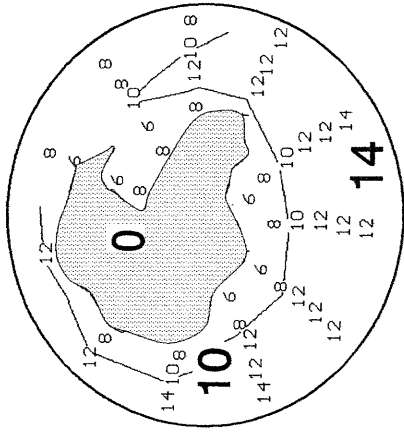
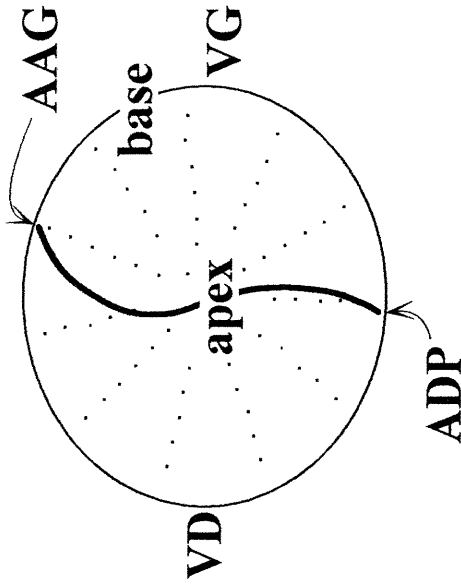
c, d, e = IDV foyer BG

Figure 8 : Cartes d'activation pendant le rythme sinusal (RS) et le rythme idioventriculaire (IDV) dans une préparation canine *in vivo*. Le tracé du haut est un enregistrement d'électrocardiogramme continu indiquant l'injection du formaldéhyde (0.3 mL, solution de 37%) dans le nœud auriculo-ventriculaire (AV ; flèche) et le changement du rythme sinusal en rythme idioventriculaire (30 bpm). Le diagramme du haut à droite illustre la position des électrodes unipolaires (points) couvrant toute la surface de l'épicaire des deux ventricules. Cette configuration est représentée comme si on ouvrait le cœur de l'apex à la base, le long de l'artère interventriculaire postérieure et qu'on aplatissait le cœur sur une surface plane. Les cartes d'activation 1, 2 et 3 sont obtenues pendant le rythme sinusal et les cartes a-e pendant le rythme idioventriculaire. Les cartes isochronales a et b sont l'exemple typique du rythme idioventriculaire généré à partir de la branche droite du réseau de conduction, tandis que les cartes isochronales c, d et e représentent le rythme généré à partir de la branche gauche. Les lignes isochronales sont tracées à des intervalles de 10 msec et les régions hachurées représentent les régions d'émergence épicaïques (0-5 msec). RVOT = chambre de chasse du ventricule droit ; RV = ventricule droit ; LV = ventricule gauche ; LAD = artère interventriculaire antérieure ; PDA = artère interventriculaire postérieure (d'après Cardinal et coll., 1992).

Cartes isochronales (msec)

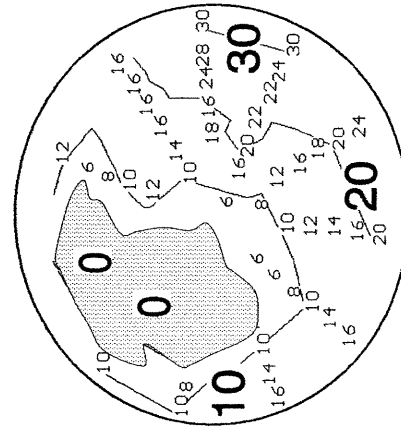


Configuration des électrodes

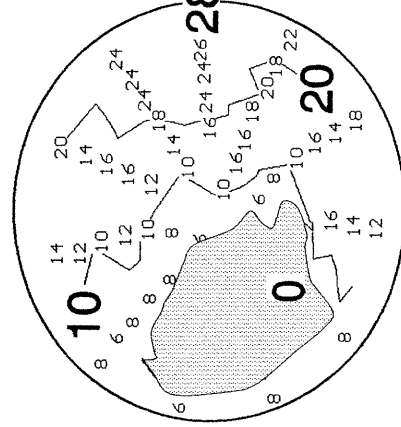


rythme sinusal

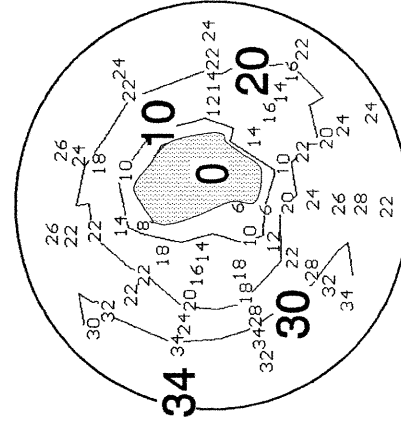
Rythme idioventriculaire



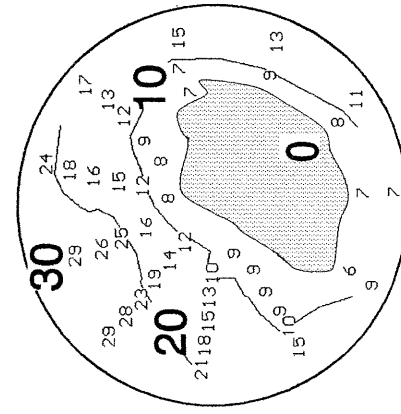
VD ant.



VD post.



VG ant.



VG post.

Figure 9 : Cartes d'activation pendant le rythme sinusal (RS) et le rythme idioventriculaire (IDV) dans une préparation du cœur isolé de lapin. Le nœud auriculo-ventriculaire a été détruit par l'injection du formaldéhyde. Le diagramme du haut à gauche illustre la position des électrodes unipolaires (points) couvrant toute la surface de l'épicarde des deux ventricules. La configuration du milieu est représentée comme si on aplatissait le cœur le long de la base ventriculaire. L'apex se trouve ainsi au milieu du cercle et le ventricule droit se situe à gauche et le ventricule gauche, à droite. La carte d'activation du haut à droite est obtenue pendant le rythme sinusal et les cartes illustrées en bas sont obtenues pendant le rythme idioventriculaire. Les deux cartes isochronales en bas à gauche représentent le rythme idioventriculaire généré à partir de la branche droite du réseau de conduction, tandis que les deux cartes isochronales illustrées en bas à droite représentent le rythme généré à partir de la branche gauche. D'après les régions d'émergence épicaudiques (hachurées), il semble que chez le lapin la branche droite du réseau de conduction est également divisée en branche antérieure et en branche postérieure (D'après les travaux de collaboration des laboratoires des Drs. René Cardinal et Betty I. Sasyniuk; non-publiés).

- le temps d'activation épicardique totale est relativement court (≤ 60 msec ; Figures 8 et 9).

De plus, les sites endocardiques sous-jacents aux sites d'émergence épicardiques présentent un temps d'activation qui précède toujours le temps d'activation épicardique. Ces caractéristiques sont en relation avec la localisation de l'origine anatomique des rythmes idioventriculaires au niveau des faisceaux de branche droite et des branches gauches du réseau de Purkinje (comme décrit précédemment; Hope et coll., 1976).

Par le biais des activités déclenchées prenant naissance au niveau du réseau de conduction, les fibres de Purkinje peuvent être responsables de la genèse de l'activité focale. Dans le chapitre 3 de cette thèse, nous avons pu démontrer à l'aide de la technique de cartographie et la localisation des rythmes idioventriculaires que l'origine des premiers et de certains battements subséquents des torsades de pointes est au niveau du réseau de conduction.

3. Les torsades de pointes

Les torsades de pointes, ainsi nommées par Dessertenne en 1966 sont des TV polymorphes non-soutenues et particulières puisqu'elles présentent une morphologie ondulante autour de la ligne isoélectrique (Figure 10A). Elles sont généralement associées à une étiologie précise : bradycardie, hypokaliémie, traitement par les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III ou autres médicaments qui prolongent la DPA. Elles sont fondamentalement différentes des fibrillations ventriculaires, au cours desquelles une détérioration des conditions électrophysiologiques et une désynchronisation complète de l'activation cardiaque précèdent la mort subite.

Les torsades de pointes se caractérisent par une succession, dans l'ECG, de complexes ventriculaires élargis dont la polarité et l'amplitude varient de façon progressive (Figure 10A). La reconnaissance de cette morphologie peut nécessiter

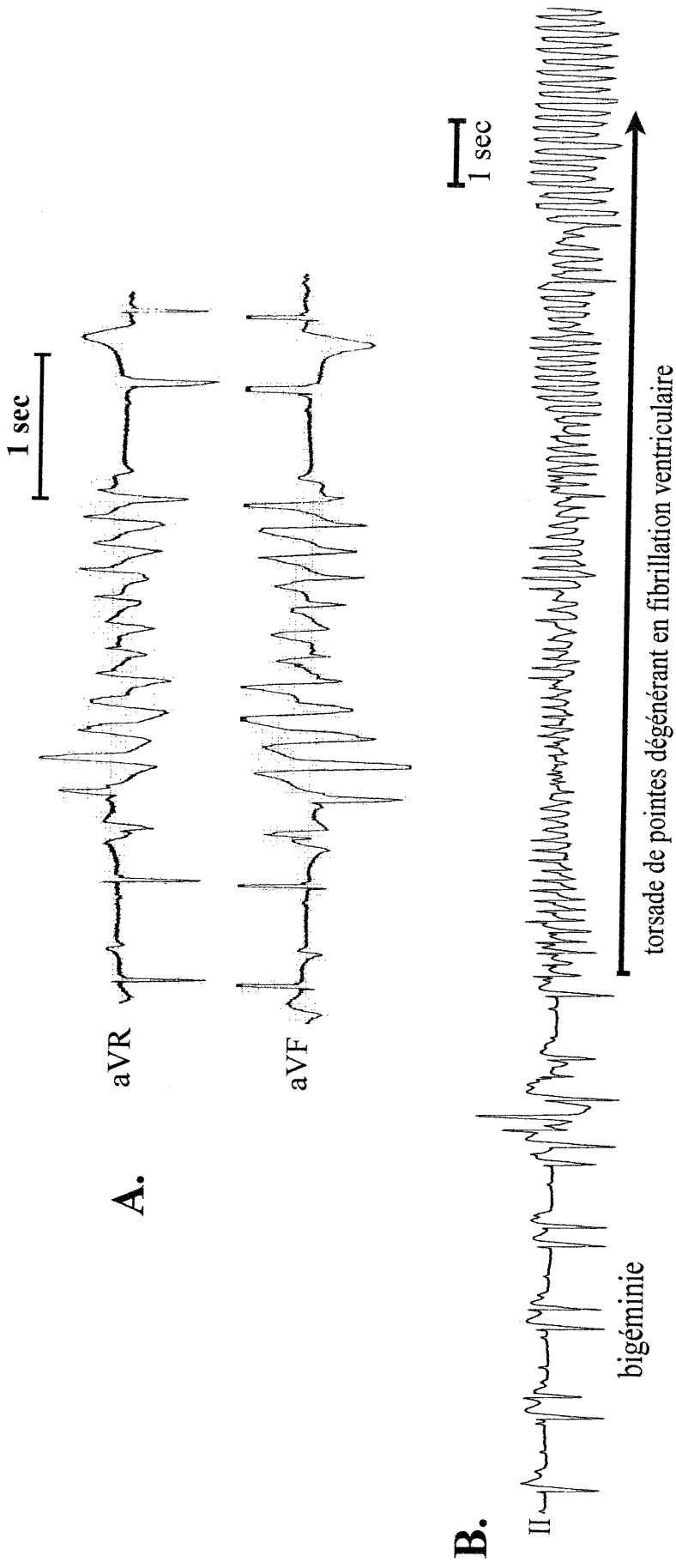


Figure 10: Torsades de pointes induites dans une préparation canine en bloc auriculo-ventriculaire, pendant l'infusion du d-sotalol (4 mg/kg/heure) et la phényléphrine (bolus de 10-50 microg/kg). Les torsades de pointes peuvent survenir sur une bigéminie, dégenérant parfois en fibrillations ventriculaires responsables des morts subites (travaux de thèse de Katayoun Derakhchan).

l'enregistrement de plusieurs dérivations ECG simultanées, car la tachycardie peut apparaître monomorphe sur une dérivation isolée.

Elles comprennent un minimum de 5 complexes QRS et réalisent des accès tachycardiques rapides (entre 160 à 300 bpm), mais sont parfois récidivantes et durables, dégénéralant en fibrillations ventriculaires irréversibles responsables des morts subites (Figure 10B).

Les torsades de pointes surviennent typiquement sur des anomalies de la repolarisation ventriculaire avec allongement de l'intervalle QTU. Elles sont typiquement induites par un complexe ventriculaire prématuré, survenant sur la partie terminale de l'onde TU d'un complexe ventriculaire dont la repolarisation est allongée. L'intervalle de couplage est relativement long de l'ordre de 500 à 700, voire 800 ms, mais, des intervalles de couplage courts sont parfois observés, allant de pair avec des complexes ventriculaires de base dont le QT est normal ou à peine augmenté (Kadish et Morady, 1990 ; Leenhardt et coll., 1992).

Ainsi, on peut distinguer les torsades de pointes qui sont associées à un QT long (QT long congénital et acquis), de celles survenant en l'absence de QT long (torsade de pointes à couplage court et TV catécholaminergiques de l'enfant). Seules seront détaillées les torsades de pointes sur QT long dans la section suivante.

Le tableau ci-après résume les caractéristiques cliniques et électrocardiographiques de toutes les torsades de pointes indépendamment de la valeur du QT de base.

Tableau 1Torsades de pointes : caractéristiques communes

Clinique

- syncopes si accès prolongés
- résolution spontanée caractéristique mais rechutes fréquentes et dégénérescence possible en fibrillation ventriculaire

Électrocardiogramme

- salves non soutenues de QRS larges, d'amplitude et polarité variables, de fréquence rapide (150-300/min) et irrégulière
 - rotation progressive et cyclique (5 à 10 QRS) des ventriculogrammes autour de la ligne isoélectrique
 - onde P habituellement dissociée
 - phases de dépolarisation et de repolarisation bien individualisées
 - dégénérescence possible en fibrillation ventriculaire ou organisation en TV monomorphe soutenue
 - arythmie habituellement non inductible par stimulation ventriculaire programmée
-

D'après Leenhardt et coll., 1992.

3.1. Torsades de pointes et syndrome du QT long congénital ou idiopathique

Le syndrome du QT long catécholaminergique est caractérisé par la survenue de syncopes ou d'arrêts cardiaques à l'occasion d'un stress émotionnel ou d'un effort chez l'enfant ou le sujet jeune, en l'absence de cardiopathie sous-jacente. En absence de traitement, les syncopes récidivent, pouvant même être fatales.

Ces sujets sont plus sensibles que les autres aux substances qui provoquent les torsades de pointes et qui allongent l'intervalle QT. Ils ont un taux de magnésium plasmatique bas, et ce déficit magnésique est aussi connu pour augmenter l'intensité des réactions du système nerveux autonome vago-sympathique. L'augmentation du tonus sympathique, qu'elle soit due à l'effort, au stress émotionnel ou à la perfusion d'isoprotérénol, entraîne des modifications de l'onde T et le déclenchement des torsades de pointes. En revanche, des interventions comme l'administration intraveineuse d'atropine, de lidocaïne, de diphénylhydantoïne et le blocage du ganglion stellaire gauche sont susceptibles de diminuer la durée de l'intervalle QT et par la même occasion l'incidence des torsades de pointes.

La fréquence cardiaque basale de repos est habituellement basse chez ces malades et la durée du QT s'adapte mal aux variations de fréquence, ce qui augmente la dispersion de la repolarisation lors de l'accélération sinusale. Cette dispersion du QT intéresse également les différentes couches cellulaires du myocarde : Purkinje, sous-endocarde, cellules M et sous épicarde, ce qui pourrait expliquer les variations morphologiques de l'onde TU.

Des progrès récents concernant la connaissance de la génétique de ces syndromes ont été réalisés ces dernières années. En effet, 5 gènes ont été successivement localisés sur 5 chromosomes, les chromosomes 3, 4, 7, 11 et 21 (Tableau 2). On a pu ainsi définir les syndromes *LQT1*, *LQT2*, *LQT3*, *LQT4* (Keating et Sanguinetti, 1996), *LQT5* (Ackerman, 1998) et *LQT6* (Abbott et coll., 1999). Les gènes déficients associés au syndrome du QT long congénital sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2

Gènes déficitaires associés au syndrome du QT long congénital

Syndromes	Nomenclature littéraire	Gène affecté	Molécule affectée	Location chromosomique
<i>LQT1</i>	<i>KvLQT1</i>	<i>KCNQ1</i>	sous-unité α de I_{Ks}	11 p15.5
<i>LQT2</i>	<i>HERG</i>	<i>KCNQ2</i>	sous-unité α de I_{Kr}	7 q35-q36
<i>LQT3</i>	<i>hH1</i>	<i>SCN5A</i>	canal Na^+	3 p21-24
<i>LQT4</i>	?	?	?	4 q25-27
<i>LQT5</i>	<i>minK</i>	<i>KCNE1</i>	sous-unité β de I_{Ks}	21 q22.1-q22.2
<i>LQT6</i>	<i>hMiRP1</i>	<i>KCNE2</i>	sous-unité β de I_{Kr} ?	21 q22.1

Le premier gène a été localisé en 1991 sur le bras court du chromosome 11 (Keating et coll., 1991). Il s'agit du gène *KCNQ1* (*KvLQT1*) codant pour la sous-unité α d'un canal potassique. Le co-assemblage de ce canal à une autre protéine ou sous-unité β , *KCNE1* (*minK*), est responsable de la composante lente de I_K (I_{Ks} , Barhanin et coll., 1996 ; Sanguinetti et coll., 1996). Une mutation au niveau de *KCNQ1* est responsable de *LQT1*. Pour le syndrome *LQT2*, le gène responsable est situé sur le chromosome 7. Il s'agit du gène *KCNQ2* (*HERG*) codant pour le canal potassique. Ce gène code pour la protéine responsable de la composante rapide de I_K (I_{Kr} , Dausse et coll., 1996). Une mutation au niveau de *KCNQ2* est responsable de *LQT2*. Pour *LQT3*, le gène responsable, le *SCN5A* est situé sur le chromosome 3 et code pour la sous-unité α du canal sodique cardiaque. La mutation au niveau de *SCN5A* interfère au niveau de l'inactivation du canal sodique produisant une entrée soutenue du courant sodique pendant le plateau du potentiel d'action (Dumaine et coll., 1996). Le *LQT4* est associé à une anomalie génétique située sur le chromosome 4. Le gène responsable n'a pas encore été identifié (Schott et coll., 1995). Enfin, des mutations au niveau de *KCNE1* et de *KCNE2* (*hMiRP1*) sont responsables de *LQT5* et de *LQT6*.

Cette grande hétérogénéité du syndrome du QT long congénital nous confirme qu'en effet, la maladie peut résulter d'une augmentation des courants entrants ou d'une diminution des courants sortants. Grâce aux progrès récents sur la génétique de la repolarisation ventriculaire (syndromes du QT long), nous sommes en mesure de comprendre la toxicité médicamenteuse due au blocage de l'un ou l'autre de ces courants. Par conséquent, ceci nous permettra d'optimiser le développement de substances antiarythmiques plus sélectives. Ces connaissances nous ont également fourni de nouvelles informations sur les arythmies d'origine médicamenteuse. Il est intéressant de constater que les antiarythmiques qui inhibent le I_{Kr} reproduisent fonctionnellement presque le même désordre létal observé chez les malades génétiquement sensibles. Également, les syndromes du QT long dus aux mutations des gènes codant pour les composantes du I_{Ks} dans *LQT1* et *LQT5* nous ont démontré le risque potentiel des bloqueurs de I_{Ks} . De plus, le I_{Ks} dépend beaucoup du tonus adrénergique, ce qui pourrait expliquer l'efficacité des β -bloquants chez les malades

atteints de *LQT1* (Ackerman, 1998). Récemment, il a été proposé que l'anomalie du canal sodique observée chez les malades atteints de *LQT3* soit particulièrement sensible aux substances antiarythmiques de la classe Ib. Il a été démontré que la **mexilétine** produit une diminution de l'intervalle QT dans le *LQT3* mais produit peu de changements dans le *LQT2* (Schwartz et coll., 1995). Enfin, Sanguinetti et Jurkiewicz (1990 et 1992) ont démontré que la conductance du I_{Kr} est très sensible à la concentration externe des ions K^+ . Une augmentation modérée de la concentration potassique du sérum améliore considérablement la durée de l'intervalle QT et l'anomalie des ondes T observées chez les malades atteints de *LQT2* (anomalie de *HERG* ou *KCNQ2*; Compton et coll., 1996).

3.2. Torsades de pointes d'origine médicamenteuse (QT long acquis)

La forme acquise du syndrome du QT (ou QTU) allongé se manifeste en phase de bradycardie (arythmie pause-dépendante) et à l'occasion des extra-systoles sur couplage court-long-court qui accroît la dispersion de la repolarisation (Kadish et Morady, 1990 ; Leenhardt et Coumel, 1992). Parmi les médicaments qui allongent l'intervalle QT, on compte les substances antiarythmiques de classe Ia, la **quinidine**, la **procaïnamide**, la **disopyramide**. Les cas rapportés avec les autres antiarythmiques de classe I sont très rares et discutés : quelques cas avec la **flécaïnide** (classe Ic) et même la **mexilétine** (classe Ib). Certains antagonistes calciques, le **lidoflazine** et le **bépridil** ont été à l'origine de plusieurs cas de torsades de pointes à cause de leurs propriétés de classe III. Les antiarythmiques de classe III, tels que le ***d,l*-sotalol** (Figure 11), le **dofétilide**, le **sématilide**... produisent une prolongation excessive de la DPA à des fréquences lentes. Ils peuvent ainsi augmenter le risque de torsades de pointes. Toutefois, les cas de torsades induites par l'amiodarone sont très rares. D'après une méta-analyse (Marill et Runge; 2001) effectuée sur 1,005 articles scientifiques, le risque de torsades de pointes est beaucoup moindre chez les malades traités par une seule dose intraveineuse du *d,l*-sotalol que chez les malades ayant reçu chroniquement des doses orales du même médicament. Par ailleurs, à une concentration donnée, les bloqueurs de I_{Kr} augmentent davantage la DPA au niveau

des fibres de Purkinje et des cellules M (Sicouri et coll., 1996) qu'au niveau du muscle ventriculaire. Cette propriété augmente ainsi la dispersion régionale des périodes réfractaires conduisant à la genèse des post-dépolarisations précoces et des torsades de pointes (Surawicz, 1989).

La liste des médicaments non-cardiaques susceptibles de prolonger l'intervalle QT (De Ponti et coll., 2000) et provoquer des torsades de pointes s'allonge d'année en année: psychotropes (phénothiazines, butyrophénones, benzamides, imipraminiques et le lithium), vasodilatateurs, anti-infectieux (érythromycine, fluoroquinolone; Chiba et coll., 2000; Satoh et coll., 2000), antifongiques (fluconazole; Tholakanahalli et coll., 2001; D0870 ; Matsunaga et coll., 2000), antipaludéens (chloroquine), antiallergiques (Asthémizole, Terféndine), intoxication par les organophosphorés et l'arsenic. Enfin, il a été décrit des allongements de repolarisation avec des anesthésiques volatils comme l'halothane (Weissenburger et coll., 2000) et l'isoflurane (Michaloudis et coll., 1996).

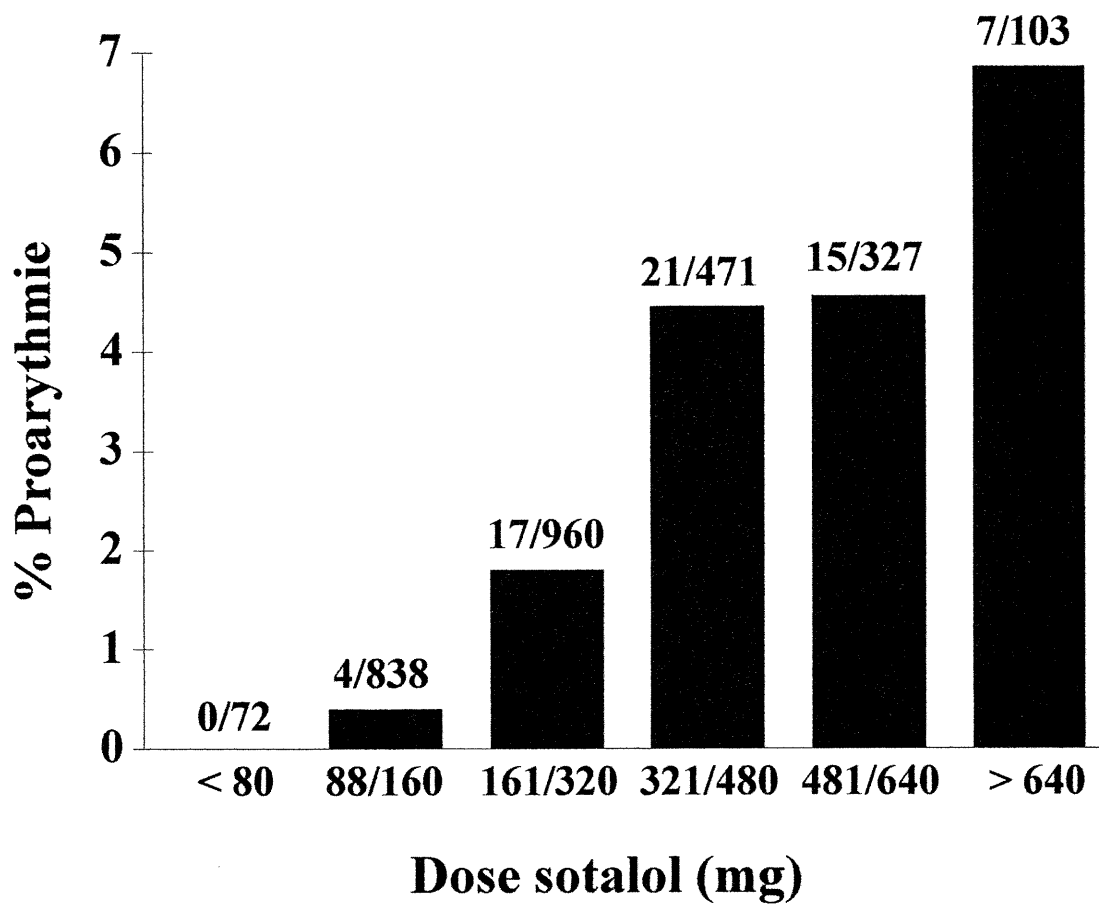


Figure 11 : Pourcentage du risque de torsades de pointes en fonction de la dose du *d,l*-sotalol administrée chez les malades traités pour TV/FV. Plus la dose du sotalol est élevée plus il existe un risque important de torsades de pointes (figure construite à partir des résultats présentés dans Hohnloser et coll., 1992).

3.3. Conditions favorisant les torsades de pointes

A côté des causes médicamenteuses les plus fréquentes, en particulier les antiarythmiques de classe I et III, on retrouve les bradycardies, les causes métaboliques, neurologiques, le genre, l'insuffisance cardiaque et certaines intoxications :

- les bradycardies : les bradycardies sévères, par trouble d'automaticité sinusale ou de conduction sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire. Les bradycardies prononcées peuvent entraîner un allongement du QT. Contrairement au QT long congénital, le QT de ces malades s'adapte rapidement lors de la stimulation cardiaque rapide.
- les causes métaboliques : il s'agit de l'hypokaliémie et de l'hypomagnésémie et plus rarement de l'hypocalcémie. L'hyperaldostéronémie secondaire, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, induites par les diurétiques de l'anse, les thiazidiques, l'alcool, les laxatifs, la diarrhée ou les vomissements, les régimes déséquilibrés, sont des circonstances fréquemment retrouvées (Kadish et Morady, 1990; Leenhardt et Coumel, 1992).
- les causes neurologiques : des torsades de pointes ont été rapportées dans les pathologies neurologiques aiguës comme l'hémorragie méningée, l'encéphalite, les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens.
- le genre et l'insuffisance cardiaque : Le genre féminin est un facteur de risque important dans le syndrome du QT long congénital (Locati et coll., 1998), ainsi que dans le syndrome du QT long acquis (Makkar et coll. 1993). La repolarisation est plus longue chez la femme et la durée de l'intervalle QT est beaucoup plus augmentée en présence des bloqueurs de I_{Kr} chez la femme que chez l'homme (Merri et coll., 1989). Parmi les malades atteints du syndrome du QT long congénital, le risque des arythmies cardiaques est plus élevé chez la femme à l'âge adulte et chez l'homme jusqu'à l'âge de la puberté (Locati et coll., 1998). Lehmann et coll. (1996) et plusieurs autres auteurs ont rapporté que le risque de torsade de pointes est de 2 à 3 fois plus élevé chez la femme. Cette augmentation de susceptibilité peut être causée par une prédisposition génétique et/ou une altération d'un ou plusieurs courants ioniques gouvernant la DPA. Récemment, Trépanier-Boulay et coll. (2001) ont

suggéré que la DPA prolongée des souris femelles par rapport aux souris mâles était due à un niveau moins élevé de I_{Kur} (courant potassique rectificiant retardé ultrarapide) chez les souris femelles.

Par ailleurs, sous *d,l*-sotalol, le taux d'induction de torsade de pointes est 3 fois plus élevé chez les malades qui présentaient une insuffisance cardiaque. Dans une méta-analyse multi-linéaire logistique effectuée chez 3135 malades traités par le *d,l*-sotalol, le risque de torsade de pointes était plus élevé chez la femme, chez les malades souffrant de TV et d'arrêts cardiaques, chez les malades avec une insuffisance cardiaque et finalement chez ceux dont la dose du *d,l*-sotalol dépassait 320 mg/jour (Lehmann et coll., 1996).

Dans ce contexte, on pourrait envisager la possibilité que de nombreux cas de QT long acquis correspondent en fait à des QT longs congénitaux qui s'ignoraient. On peut donner l'exemple d'un individu portant une mutation de I_{Ks} , ne présentant aucune anomalies au niveau de I_{Kr} et d'électrocardiogramme de surface. L'administration d'un bloqueur de I_{Kr} à cet individu peut résulter en une prolongation excessive de l'intervalle QT. Alternativement, certaines mutations peuvent directement affecter le I_{Kr} et que le blocage des I_{Kr} restants peut faciliter le déclenchement des torsades de pointes. Enfin il faut préciser que la notion classique d'idiosyncrasie s'estompe progressivement (Roden, 1998) dans la mesure où l'on connaît mieux aujourd'hui tous les facteurs de risque précédemment cités, au premier rang desquels se trouve possiblement le risque génétique.

4. **Les modèles expérimentaux de torsades de pointes : leur ressemblance et leurs limitations par rapport aux torsades de pointes cliniques**

Témoins de l'intérêt pour les torsades de pointes, plusieurs modèles expérimentaux ont été proposés afin d'améliorer la connaissance des médicaments arythmogènes, les mécanismes des torsades de pointes et leurs modes de déclenchement. Je vais citer les meilleurs modèles expérimentaux connus jusqu'à présent, afin de détailler brièvement le cheminement du développement de notre propre

modèle de torsade. Ces modèles ont été classés en deux catégories selon Davy et coll., 1992 : 1) les **modèles morphologiques**, visant à reproduire l'aspect électrographique si spécifique, caractérisé par Dessertenne en 1966 par le terme de torsade et 2) les **modèles pharmacologiques**, cherchant à obtenir des post-dépolarisations cellulaires *in vivo* à l'aide de diverses substances toxiques ou médicamenteuses.

4.1. Modèles morphologiques

Leur objectif a été de créer et de comprendre l'aspect électrographique si caractéristique des torsades de pointes, avec la rotation progressive et périodique des pointes de QRS autour de la ligne de référence, en fuseaux. Des stimulations bifocales, des cartographies épicaudiques et des simulations ECG sur ordinateur ont été successivement utilisées.

4.1.1. Stimulations bifocales

La sommation de deux signaux sinusoïdes de fréquences différentes donne un signal dont l'amplitude croît et décroît de façon progressive et périodique. Cette caractéristique bien connue des fonctions sinusoïdales était déjà notée par Dessertenne dont l'article original sur les torsades de pointes comportait comme titre : «Tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables» (Dessertenne, 1966). Ainsi, un aspect de torsade des complexes QRS avait été obtenu sur le cœur isolé de porc ou chez le chien à thorax ouvert (Bardy et coll., 1983) par une double stimulation électrique, en deux sites ventriculaires séparés et à des fréquences légèrement différentes. La stimulation chimique, par une application locale d'acotinine, substance analgésique très toxique, en deux endroits éloignés du ventricule, a aussi entraîné le même aspect ECG (Leichter et coll., 1988). Nous n'avons pas pu utiliser ces modèles parce que les doubles foyers y sont artificiellement induits et que leurs caractéristiques de déclenchement ne sont pas typiques des torsades de pointes spontanées sur une prolongation marquée de l'intervalle QT.

4.1.2. Tachycardies polymorphes post-infarctus

Une autre approche a été d'obtenir expérimentalement des arythmies ventriculaires polymorphes, avec des aspects ECG de rotation des complexes QRS, et à en réaliser la cartographie épicardique. El-Sherif et coll. en 1982 démontraient que lorsque des arythmies ventriculaires polymorphes étaient induites chez des chiens 24 heures après un infarctus, les cartographies mettaient en évidence plusieurs sites d'émergence épicardique activés de façon simultanée permettant d'évoquer la présence de circuits de réentrée multiples et asynchrones. Il s'agissait alors de TV polymorphes dégénérant volontiers en fibrillation ventriculaire. Bardy et coll. en 1983 ont obtenu des salves de TV polymorphes non-soutenues chez des chiens avec un infarctus aigu et recevant de la quinidine (30 mg/kg). Là encore, les cartographies montraient de multiples sites d'émergence épicardique, d'autant plus éloignés que la morphologie des salves de TV polymorphe s'accompagnait d'une rotation complète des axes de QRS. Après l'administration intraveineuse de la quinidine, des arythmies ventriculaires identiques ont été induites par stimulation ventriculaire programmée par Inoue et coll., 1986. Dans cette étude, les cartographies ont montré un site d'émergence souvent unique mais se déplaçant progressivement sur l'épicarde. Comme les modèles de stimulations bifocales, ici aussi, les conditions de déclenchement de ces arythmies ont été le plus souvent très différentes des conditions cliniques des torsades de pointes : la stimulation ventriculaire programmée agressive avec 3 ou 4 extrastimuli et l'infarctus aigu du myocarde.

4.1.3. Modélisation par ordinateur des torsades de pointes

Un premier modèle a été proposé en 1986 (Malik et Camm, 1986). Des aspects de torsades de pointes à l'ECG reconstitué étaient obtenus dans plusieurs conditions : coexistence de deux foyers ectopiques avec des fréquences légèrement différentes ; hétérogénéité du myocarde avec des fibres musculaires de périodes réfractaires différentes stimulées par un foyer ectopique de fréquence fixe ou variable. Ces données correspondent aux renseignements obtenus par les précédentes expériences *in vivo*. Un

autre modèle mathématique en deux dimensions, proposé en 1991 par Abildskov et Lux, repose sur un myocarde avec des périodes réfractaires de durée hétérogène et s'adaptant à la fréquence de façon variable ; la propagation était ralentie au sein des zones dont l'excitabilité avait récupéré de façon incomplète. Un seul stimulus prématuré permettait alors d'obtenir une réentrée en figure 8 entre des fibres myocardiques avec des périodes réfractaires courtes et des fibres myocardiques avec des périodes réfractaires allongées. Le circuit de la réentrée changeait constamment de site, créant des aspects polymorphes, et l'adaptation progressive des périodes réfractaires parallèlement au raccourcissement des cycles menait à l'extinction de la réentrée.

Au total, quelles que soient les critiques au sujet des conditions de déclenchement des TV, ces divers modèles morphologiques ont le mérite de simuler un certain nombre de propriétés des aspects ECG si particuliers des torsades de pointes. En revanche, nous n'avons pas pu les utiliser parce qu'ils ne permettent pas d'élucider le mécanisme de déclenchement de cette tachyarythmie ventriculaire.

4.2. Modèles pharmacologiques (modèles de post-dépolarisations précoces *in vivo*)

4.2.1. Modèle du césium

Le modèle du césium est le premier modèle ayant été proposé (Isenberg, 1976 ; Brachmann et coll., 1983) et c'est actuellement le mieux documenté. Le césium est un ion métallique qui bloque les canaux repolarisants potassiques et entraîne dans les préparations cellulaires de Purkinje l'apparition de post-dépolarisations cellulaires précoces et d'activités déclenchées. En raison de sa toxicité, seules des expérimentations aiguës sont possibles, sur un animal anesthésié (Fish et coll., 1990). Le césium est administré par bolus de 1 à 3 mmol/kg répété à plusieurs reprises pendant l'expérience. Le césium provoque lui-même une bradycardie voire des pauses sinusales mais, dans la plupart des modèles, un ralentissement supplémentaire du rythme cardiaque était obtenu par une stimulation vagale (Levine et al, 1985), un écrasement du nœud sinusal (Ben

David et Zipes, 1990) ou un bloc auriculo-ventriculaire (Brachmann et coll., 1983 ; Senges et coll., 2000).

Immédiatement après l'injection du produit, des arythmies ventriculaires apparaissent, associées sur l'ECG de surface à un allongement de l'intervalle QT-U. Elles étaient également associées, sur les enregistrements endocavitaires de potentiels d'action monophasiques, à un allongement de la DPA et à des anomalies ondulantes de la phase de repolarisation. Des TV polymorphes ont été initiées plus fréquemment que des TV monomorphes (Senges et coll., 2000). La cartographie tri-dimensionnelle de ces arythmies a révélé un mécanisme focal d'origine sous-endocardique. Ces auteurs (Senges et coll., 2000) ont proposé que les tachycardies monomorphes proviennent d'un seul foyer immobile localisé au niveau du ventricule droit ou gauche, tandis que les TV polymorphes prennent naissance de deux ou plusieurs foyers sous-endocardiques.

Ces arythmies étaient supprimées par le magnésium (Borgat et coll., 1992), la prazosine et les activateurs des canaux potassiques (Fish et coll., 1990 ; Ben David et Zipes, 1990). Cependant, l'esmolol, un bêta-bloquant à demi-vie brève, les supprimait alors qu'elles étaient favorisées lors de la stimulation sympathique stellaire gauche (Ben David et Zipes, 1988) et par l'administration des agonistes alpha-adrénergiques comme la méthoxamine et la phényléphrine (chapitres 3 et 4).

Ces résultats sont en accord avec les aspects cliniques des torsades de pointes et permettent de postuler un lien entre post-dépolarisations précoces, onde U et arythmies ventriculaires. Mais, par contre, ces arythmies ventriculaires induites par le césium sont différentes sur plusieurs points des caractéristiques typiques des torsades :

- 1) la morphologie des arythmies ventriculaires est rarement celle de torsades de pointes mais plutôt celle de simples TV polymorphes, de TV monomorphes relativement lentes ou de simples fibrillations ventriculaires (Brachmann et coll., 1983 ; Levine et coll., 1985).

- 2) l'administration prolongée de césium, lors de bolus répétés ou par perfusion, entraîne l'élévation progressive de la kaliémie à un niveau de 6-8 mM (ce qui est paradoxal dans un contexte de torsades de pointes)
- 3) le césium provoque une élévation des pressions artérielles systémiques (Nayebpour et coll., 1989). En relation avec l'hypertension causée, le fait de savoir que l'étirement mécanique peut produire une dépolarisation transitoire et des changements électrophysiologiques (Franz et coll., 1992) peut nous guider sur certains points, à comprendre le mécanisme d'action du césium contribuant aux arythmies ventriculaires observées.
- 4) alors que les torsades de pointes cliniques sont aisément contrôlées par la stimulation rapide, les arythmies du césium ne répondent pas toujours à la stimulation rapide (l'*overdrive pacing*; Nayebpour et coll., 1989).

Ainsi, les arythmies induites par le césium sont différentes sur plusieurs points des torsades de pointes observées en situation clinique et c'est pour ces raisons que nous n'avons pas utilisé ce modèle.

4.2.2. **Modèle de l'anthopleurine-A (AP-A)**

L'AP-A est une autre substance toxique bloquant l'inactivation du canal sodique et favorise les post-dépolarisations précoces de la phase 2. Administrée chez le chien anesthésié, elle entraîne des arythmies ventriculaires dont la morphologie est très semblable aux torsades de pointes (El-Sherif et coll., 1988) démontrant des ondes U marquées et une alternance de l'onde T. L'AP-A produit une prolongation bradycardie-dépendante de la DPA, plus prononcée au niveau des fibres de Purkinje que du myocarde ventriculaire (El-Sherif et coll., 1988). En 1996, El-Sherif et coll. ont pratiqué sur le même modèle, une cartographie tridimensionnelle à haute résolution, utilisant 64 électrodes en aiguilles couvrant presque toute l'épaisseur du cœur des chiots. Ils ont démontré que le premier battement de la torsade de pointes était le résultat d'activité focale d'origine sous-endocardique, compatible avec une origine dans le réseau de Purkinje, tandis que les battements subséquents étaient dus à une poursuite de l'activité

focale sous-endocardique, la réentrée ou la combinaison des deux mécanismes. Ainsi, ils n'ont trouvé aucune donnée indiquant l'implication des cellules M dans la genèse du premier battement de la torsade. Nous n'avons pas utilisé ce modèle pour les raisons suivantes:

- 1) contrairement aux cas cliniques, la majorité des arythmies induites dégénéraient en fibrillation ventriculaire,
- 2) il s'agit, là encore, d'un produit toxique ne se prêtant pas aux études comparatives croisées et ne permettant pas d'évaluer les médicaments.

4.2.3. Chien conscient en bloc AV chronique et en hypokaliémie

Ce modèle a été développé depuis 1988 par Davy et coll. en s'appuyant sur les observations *in vitro* de Roden et Hoffman (1985) : la quinidine, à des doses non-toxiques (1 à 10 mM), en milieu hypokaliémique (2.7 mM) et sur des cycles modérément allongés (1.5 à 2 secondes) entraînait aisément des post-dépolarisations précoces sur les cellules de Purkinje. Ils ont choisi le chien conscient de façon à préserver les phénomènes neurovégétatifs possiblement associés à l'émergence des torsades de pointes. L'hypokaliémie était obtenue par l'administration orale de diurétique à fortes doses en présence d'une réhydratation salée pour éviter l'insuffisance rénale fonctionnelle. La bradycardie était réalisée grâce à un bloc auriculo-ventriculaire par lésion électrique (fulguration) ou chimique (formol) du tronc du faisceau de His et la chirurgie comporte en outre la mise en place d'électrodes ventriculaires de stimulation. Au 15^e jour, les médicaments anti-arythmiques étaient administrés par voie intraveineuse.

Des torsades de pointes ont été régulièrement obtenues après l'administration des médicaments commercialisés connus comme le *d,l*-sotalol et la quinidine alors que la lidocaïne, le propranolol, la flécaïnide qui ne sont pas associés à des torsades de pointes en clinique, n'ont pas entraîné d'arythmies dans ce modèle (Weissenberger et coll., 1991). Ces auteurs ont démontré que la mexilétine inhibe les torsades de pointes dans ce modèle (Chezalviel et coll., 1995). Ils ont pu déclencher d'autant plus de

torsades que la bradycardie était plus chronique (4 voire 6 semaines après l'induction du bloc auriculo-ventriculaire). Cet effet était en rapport avec le développement d'hypertrophie biventriculaire et d'une dilatation secondaire (Vos et coll., 1998).

Ces arythmies ventriculaires sont très semblables aux torsades de pointes cliniques, présentant la même rotation des axes de QRS, survenant en salves non-soutenues ou dégénéralant en fibrillation ventriculaire et récidivant volontiers au cours d'une même expérience. Leur survenue était régulièrement empêchée par l'isoprotérénol, le magnésium ou la stimulation ventriculaire rapide. Au début de mes études doctorales, nous avons justement basé notre modèle de torsade sur ce modèle de chien en bloc auriculo-ventriculaire chronique.

4.2.4. **Modèle du lapin traité à la méthoxamine**

Plusieurs antiarythmiques de classe III, y compris le clofilium, l'almokalant, le dofétilide et le sématilide ont été étudiés dans ce modèle expérimental chez le lapin. Il a été décrit en 1990 par Carlsson et collaborateurs et comporte des lapins anesthésiés recevant une perfusion de méthoxamine, un α_1 -agoniste à une dose modérée (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) n'entraînant pas d'effet significatif sur la pression artérielle. Le clofilium, a été ensuite administré et a provoqué de nombreuses arythmies ventriculaires : de morphologie très semblable aux torsades de pointes, elles étaient précédées d'un allongement majeur de l'intervalle QT-U. Dans nos expériences, chez le chien *in vivo* (chapitres 3 et 4), nous avons également administré des bolus d'un autre α_1 -agoniste, la phényléphrine, pendant l'infusion du *d*-sotalol pour pouvoir ainsi induire des torsades de pointes. Ces arythmies ventriculaires pouvaient être contrôlées par la prazosine, le pinacidil, la lidocaïne à faible dose (Carlsson et coll., 1993) et la flécaïnide (Hallman et Carlsson, 1995), mais le diltiazem et le propranolol étaient sans effet. Le résultat d'une augmentation du tonus adrénergique pourrait augmenter le niveau du calcium cytosolique et, avec la combinaison d'un bloqueur de I_{K_r} , pourrait déclencher des post-dépolarisations précoces calcium-dépendantes résultant en des torsades de pointes. Récemment Burashnikov et Antzelevitch (1999) ont démontré que la méthoxamine et la

phényléphrine, diminuent la DPA des cellules M par une activation des récepteurs α_{1b} , tandis qu'elles augmentent la DPA des fibres de Purkinje par une stimulation des récepteurs α_{1a} adrénergiques. Ils ont proposé que le raccourcissement de la DPA au niveau des cellules M soit dû à :

- un blocage d' I_{to} (Fedida et coll., 1990). En effet, le blocage d' I_{to} ralentit la phase de repolarisation précoce et remonte le niveau du plateau du potentiel d'action, ce qui induit une augmentation voltage-dépendante d'un autre canal, le I_K . Par conséquent, la phase 3 de repolarisation est accélérée, causant une diminution de la DPA.
- une augmentation de I_{Ks} (Tohse et coll., 1992)
- et/ou une augmentation de la pompe Na^+/K^+ (Shah et coll., 1988) par les agonistes α .

De plus, Lee et Rosen (1994) ont démontré que l'augmentation de la DPA au niveau des fibres de Purkinje est due à un blocage de I_K par ces substances. Ces effets opposés des substances α -agonistes dans les cellules M et les fibres de Purkinje pourraient augmenter la dispersion des périodes réfractaires transmurales et aider au déclenchement des post-dépolarisations précoces au niveau des fibres de Purkinje et à l'initiation de la réentrée au niveau des cellules M qui présentent des valeurs de périodes réfractaires moins élevées. Enfin, dans ce modèle, malgré la fréquence sinusale rapide du lapin, une bradycardie modérée apparaissait après l'injection du produit (de 270 à 240 battements/min). Des aspects de bloc auriculo-ventriculaire 2/1 par allongement excessif de l'intervalle QT ont aussi été observés lors de la survenue des torsades de pointes, semblables aux aspects décrits dans les torsades de pointes congénitales des malades nouveau-nés.

4.2.5. Notre modèle *in vivo* des torsades de pointes chez le chien anesthésié en bloc AV aigu

Par la combinaison d'une fréquence ralentie induite par un bloc AV aigu, une forte dose du *d*-sotalol et la phényléphrine, nous avons pu déclencher chez le chien anesthésié à cœur sain, des TV polymorphes spontanées et non-soutenues dont les

caractéristiques ressemblaient à celles des torsades de pointes (Derakhchan et coll., 1998). Notre but principal était d'identifier au moyen de la technique de cartographie épicaudique, endocaudique et intramurale, le mécanisme et les sites d'émergence à l'origine des battements des torsades. En effet, pour pouvoir cartographier ces arythmies et avoir un accès plus facile à la surface épicaudique du cœur, il fallait travailler avec des chiens anesthésiés à thorax ouvert.

Au début, pendant deux années, nous avons essayé de travailler sur le modèle de chien en bloc AV chronique de Davy et Weissenberger (1988 ; 1991). Comme avaient constaté ces auteurs, chez le chien à l'état conscient, nous avons pu facilement déclencher des épisodes de torsades par des bolus du *d*-sotalol. Malheureusement, ces arythmies disparaissaient quand on anesthésiait les chiens et quand on leur ouvrait le thorax. La raison de cet échec pourrait être la suivante : le *d*-sotalol agit en synergie avec un tonus du système nerveux autonome intact et actif, non-présent chez le chien anesthésié (Vos et coll., 1995). Dans cette série d'expérience, nous avons pu cartographier des torsades chez 3/15 chiens, chez qui la bradycardie était présente depuis plus de 8 mois. De plus, dans la plupart de ces chiens, nous avons pu déclencher des épisodes de rythme idioventriculaire accéléré qui présentaient une origine dans le réseau de conduction.

Par la suite, pour démontrer qu'une hypertrophie biventriculaire et une dilatation secondaire est nécessaire pour la survenue de ces arythmies dans le modèle de chien en bloc AV chronique, nous avons conçu deux autres groupes de chiens en parallèle :

- 1) chien en bloc AV aigu et hypokaliémie
- 2) chien en bloc AV aigu et normokaliémie.

Dans ces deux groupes, nous n'avons pas pu déclencher des torsades de pointes pendant le bolus et l'infusion d'une forte dose du *d*-sotalol. En effet, dans un cœur sain sans remodelage électrique, le *d*-sotalol seul ne pouvait pas augmenter suffisamment la dispersion des intervalles de repolarisation. Par ailleurs, la pression artérielle était très basse la plupart du temps dans le groupe de chien en bloc AV aigu avec hypokaliémie. Pendant l'infusion du *d*-sotalol, nous avons donc eu recours à une infusion de

phényléphrine pour maintenir la pression. Ceci a eu pour résultat de déclencher les mêmes rythmes idioventriculaires accélérés que chez les chiens en bloc AV chronique. Ensuite, par des bolus de 10-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et le *d*-sotalol, nous avons pu avoir accès à des torsades de pointes. En effet, le rôle synergique et additif de la phényléphrine et du *d*-sotalol sur les intervalles de repolarisation nous a permis d'atteindre des valeurs de dispersion des intervalles de repolarisation suffisantes pour la survenue des torsades de pointes (Figure 3, chapitre 3).

On peut se demander pourquoi les médicaments de classe III peuvent plus facilement induire des torsades dans le modèle de chien en bloc AV chronique. En effet, le groupe d'Allessie a démontré que le remodelage électrique, suite à un bloc AV chronique, prédispose le cœur à des torsades de pointes acquises (Vos et coll., 1998). Dans leurs expériences, le *d*-sotalol seul augmentait la dispersion de la DPA de 45 ± 30 ms dans le groupe en bloc AV aigu (BAVA), tandis que la dispersion était augmentée de 125 ± 60 ms dans le groupe ayant un bloc AV chronique d'une durée de six semaines (BAVC). Cette différence induisait des post-dépolarisations précoces dans 4/14 des BAVA versus 9/18 des BAVC donnant lieu à des torsades de pointes dans aucun des BAVA versus 60% des BAVC. En effet, c'est le remodelage électrique dû à l'hypertrophie qui a provoqué une augmentation de la DPA chez les BAVC, ce qui a prédisposé ces chiens à présenter davantage de post-dépolarisations et des torsades de pointes. Volders et coll. (1999) ont suggéré que le mécanisme de cette augmentation des périodes réfractaires était dû à une diminution (*downregulation*) des canaux potassiques rectifiants retardés, tandis qu'une diminution d'autres canaux potassiques pourraient également être responsable de cette augmentation.

5. **Concept de réentrée en rapport avec la problématique des arythmies observées dans les chapitres 2, 3 et 4**

Même si un mécanisme autre que la réentrée peut induire le déclenchement d'une arythmie, celle-ci peut être un facteur entretenant les arythmies cardiaques.

La réentrée peut se réaliser dans un cœur pathologique, mais elle peut également surgir dans un cœur sain. Nous avons essayé d'étudier en détail le mécanisme de différents types de réentrée qui existent dans ces deux situations. Nous nous sommes posé les questions suivantes:

- 1) Dans un cœur pathologique, quel est l'effet du *d*-sotalol sur le circuit de réentrée?
- 2) Est-ce que c'est possible que sous traitement antiarythmique, le circuit de réentrée d'un type donné se transforme en un autre substrat réentrant de caractéristiques différentes?
- 3) Par quel mécanisme de réentrée le *d*-sotalol induit-il des torsades de pointes dans un cœur sain?

5.1. Réentrée autour d'un obstacle anatomique (Figure 12):

Dans un cœur pathologique, la réentrée peut être de type anatomique, l'influx électrique tourne en rond autour d'un obstacle central constitué par une zone infarctée ou un anévrisme (barrière non-excitable). L'impulsion réentrante peut se réaliser si sa longueur d'onde (λ) est plus courte que la longueur de trajectoire du circuit de la réentrée (Mines, 1913). Ce type de réentrée peut être un des mécanismes électrophysiologiques responsable des TV monomorphes soutenues que nous avons pu induire dans la préparation post-infarctus (chapitre 2). Elle est caractérisée par l'existence d'un créneau d'excitabilité, comprenant du myocarde partiellement excitable et possiblement du tissu complètement excitable. Le circuit anatomique et le cycle de cette réentrée sont stables (Mines, 1913).

5.2. Réentrée anisotropique

La réentrée anisotropique (Figure 12) est reconnue comme un autre mécanisme fondamental des arythmies post-infarctus observées dans le chapitre 2 de cette thèse. Elle est ni purement de nature fonctionnelle et ni purement anatomique. Cette anisotropie non-uniforme est caractérisée par des différences dans les propriétés de conduction entre les directions longitudinale et transversale des fibres

myocardiques, provoquée par la fibrose. La réentrée anisotropique peut former la base structurelle pour la dissociation de la région ischémique en voies antérograde et rétrograde situées de part et d'autre de la ligne de dissociation orientée de façon parallèle à la direction longitudinale des fibres myocardiques. Pendant cette réentrée, il est possible que la propagation se réalise dans les directions opposées (antiparallèles) de chaque côté (Cardinal et coll., 1988; Restivo et coll., 1990) ou qu'elle se fasse très lentement dans la direction transversale d'un côté à l'autre de la ligne de bloc de conduction (Dillon et coll., 1988). Tandis que dans le circuit de type *leading circle* (voir plus loin, section 5.4), l'impulsion est ralentie par le fait qu'elle se propage toujours dans le tissu partiellement réfractaire.

Le mécanisme du créneau d'excitabilité a été attribué au ralentissement marqué de l'impulsion électrique au niveau des points de pivot du circuit de la réentrée, où l'impulsion se propage de la direction transversale vers la direction longitudinale. Il a été rapporté qu'un créneau d'excitabilité complet, comprenant du tissu complètement excitable, existe dans le circuit anisotropique (Peters et coll., 1998; Hanna et coll., 2001), ce qui appuie la proposition que la réentrée anisotropique est différente de la réentrée purement fonctionnelle qui elle dépend des caractéristiques non-homogènes du potentiel d'action (*leading circle*). Dans cette dernière, la longueur du circuit est équivalente au produit de la vitesse de conduction et de la période réfractaire, ce qui ne laisse la possibilité que d'un très court créneau d'excitabilité, sans le tissu complètement excitable (Allessie et coll., 1977). De plus, la réentrée anisotropique est fondamentalement différente de la réentrée de nature anatomique dans laquelle il existe un circuit d'une longueur fixe. Quel est l'effet des médicaments de classe III sur le circuit de réentrée anisotropique?

5.3. **L'hypothèse de la réentrée à plusieurs fronts d'ondes (*Multiple wavelet reentry*)**

Ce concept que Moe a décrit en 1962 pour la fibrillation auriculaire, est la circulation de plusieurs fronts d'ondes indépendants autour du tissu

fonctionnellement réfractaire. Nous suggérons que cette réentrée est le concept qui décrit le mieux les caractéristiques de nos TV polymorphes induites dans la préparation post-infarctus. Dans ce concept, l'intervalle entre les excitations au niveau de chaque site correspond à sa période réfractaire et on suppose que les fronts d'ondes sont réexcités dès qu'ils gagnent leur état excitable (Lammers et coll., 1986; Opthof et coll., 1991). De plus, les trajectoires de certains fronts d'ondes les conduisent aux endroits où l'excitabilité est réduite permettant leur interruption. Tandis que, d'autres fronts d'ondes sont capables de se propager et de se maintenir dans du tissu ayant une excitabilité adéquate en faisant naître d'autres fronts d'ondes filles. Le maintien de l'arythmie dépend alors de la probabilité que l'activité électrique soit soutenue par un nombre suffisant de fronts d'ondes actifs à tout moment. Est-ce possible que sous traitement antiarythmique ce substrat électrophysiologique se transforme en un autre type de substrat arythmogène?

5.4. Le concept de *Leading Circle* (Figure 12)

Dans ce type de réentrée, l'anomalie fonctionnelle dépend de la distribution non-uniforme de la période réfractaire et du changement dans la conduction de l'impulsion (Allessie et coll., 1973). L'impulsion prématurée se propage dans la direction des sites avec une période réfractaire courte et elle est bloquée dans la direction des sites qui possèdent une période réfractaire plus longue. Cette impulsion tourne autour d'une région centrale fournissant ainsi un obstacle fonctionnel. Les deux caractéristiques de la réentrée de type *leading circle* sont les suivantes :

- 1) Le noyau central du circuit de la réentrée est toujours gardé à l'état réfractaire par la circulation des fronts d'ondes centripètes.
- 2) Le long du circuit, la tête du *leading circle* approche sa propre queue de période réfractaire relative, ce qui implique un créneau d'excitabilité étroit, ne comportant pas du tissu complètement excitable (Allessie et coll., 1977).

Les substances qui augmentent excessivement la dispersion des périodes réfractaires, peuvent déclencher ce genre de réentrée dans un cœur sain. Nous

pensons que ce concept pourrait bien décrire les caractéristiques des battements tardifs de nos torsades de pointes induites dans le tissu sain (Chapitres 3 et 4). Dans cette réentrée, le tissu est dans un état soit complètement réfractaire, soit partiellement réfractaire. La réentrée est souvent rapide et la durée du cycle ainsi que la localisation du circuit peuvent être très variables.

5.5. Réentrée en forme de spirale (*Spiral waves*)

À partir de travaux expérimentaux récents, certains auteurs ont proposé l'hypothèse que l'excitation réentrante dans le myocarde ventriculaire puisse être le résultat d'activité en forme de spirale (Pertsov et coll., 1993). Le *spiral wave* est la représentation en deux dimensions (2-D) du *scroll wave* (parchemin) ou *vortex-like reentrant activity* (3-D) se propageant au niveau de toute l'épaisseur du muscle cardiaque. En effet, ce mécanisme ne dépend pas d'une particularité du muscle cardiaque et pourrait en principe survenir dans tous les milieux excitables. Par exemple les réentrées en forme de spirale ont été observés dans la réaction chimique nommée Belousov-Zhabotinsky (Winfree, 1972), également chez l'amibe pendant la formation d'agrégats multicellulaires et dans la propagation des vagues calciques dans le cytoplasme des oocytes de *Xenopus* (Lechleiter et coll., 1991).

Dans le cœur, le concept de la réentrée en forme de spirale est complémentaire aux idées traditionnelles basées sur la notion classique de la réentrée circulaire (*circus movement reentry* : Mines, 1914 ; Garrey, 1924 ; Lewis, 1925) ainsi que sur les concepts plus récents de *leading circle* (Allessie et coll., 1973 ; 1976 ; 1977) et de réentrée anisotropique (Dillon et coll., 1988 ; Wit et coll., 1990). Voici quelques points de comparaison entre le concept de *leading circle* et la réentrée en forme de spirale:

- 1) Contrairement au concept de *leading circle*, le concept de réentrée en forme de spirale ne nécessite aucune hétérogénéité permanente pour son déclenchement et son maintien. En effet, cette réentrée peut être obtenue en créant une hétérogénéité transitoire dans du tissu ayant des propriétés

uniformes (i.e. le cœur non-pathologique, ce qui correspond à notre modèle de torsades de pointes sur cœur sain).

- 2) La réentrée en forme de spirale est comparable au *leading circle* puisqu'elle tourne autour d'un noyau central (*core*) où les isochrones convergent et où la vitesse de conduction est ralentie. Pendant la réentrée de type *leading circle*, la région de pivot centrale est rendue inexcitable par la collision des fronts d'ondes centripètes, tandis que le noyau central de la réentrée en forme de spirale est excitable, mais non-excité.
- 3) Une autre grande différence qui existe entre ces deux types de réentrée, c'est la présence du tissu complètement excitable dans le créneau d'excitabilité de la réentrée en forme de spirale (Cabo et Wit, 1997). Pendant le *leading circle*, la tête du front d'onde réentrante heurte toujours contre sa queue réfractaire, d'où la présence d'un créneau d'excitabilité étroit. Mais pendant l'activité en forme de spirale, c'est la courbure de la tête de l'onde spirale qui affecte la vitesse de l'onde réentrante, provoquant ainsi une conduction lente ou un bloc de conduction, d'où la présence d'un créneau d'excitabilité complète.

Ainsi, le *core* détermine la période de rotation et le créneau d'excitabilité de ces réentrées en forme de spirale (Winfrey, 1972). Il peut être non-stationnaire dérivant loin de son point d'origine et donnant naissance à des activités polymorphiques (TV polymorphe, torsade de pointes ou fibrillation auriculaire). Il peut être stable et générer des TV monomorphes ou flutter auriculaire) en se rattachant (phénomène d'ancrage) à des petites discontinuités tissulaires (par exemple à une artère, une cicatrice ou à des muscles pectinés) (Gray et coll., 1995). Ce concept de réentrée en forme de spirale pourra nous aider à mieux comprendre le comportement des torsades de pointes et pourra jouer un rôle important au niveau de l'ECG de surface de ces arythmies.

6. Le mécanisme d'action des médicaments antiarythmiques de classe III

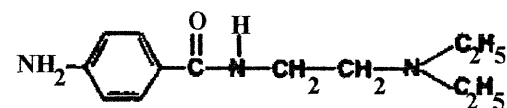
Le développement des antiarythmiques de classe III a été centré principalement sur le blocage des courants potassiques. Les bloqueurs des canaux potassiques peuvent avoir une action antifibrillatoire et également, exercer des effets antiarythmiques en réduisant la dispersion de la repolarisation et allongeant les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires. En effet, la prolongation homogène des périodes réfractaires et/ou la réduction de la dispersion de la repolarisation sont les principaux mécanismes antiarythmiques des médicaments antiarythmiques.

De nombreux composés présentant des effets des médicaments de classe III purs par blocage spécifique de I_K ou l'une de ces composantes I_{Kr} et/ou I_{Ks} ont été synthétisés et sont actuellement en développement clinique. En effet, ces composés proviennent de la considération de la relation structure-activité de la molécule de procainamide, d'amiodarone et des prototypes de la classe III comme le *d,l*-sotalol. L'objectif de la synthèse de ces molécules était de maîtriser les effets secondaires complexes de l'amiodarone et de surmonter l'intensité des effets secondaires β -bloquant et de torsade de pointes associés à *d,l*-sotalol, utilisé à fortes doses chez les malades ayant une dysfonction rénale. Une grande partie d'entre eux sont des benzamides substitués portant le groupement méthyl-sulfonylamide du *d,l*-sotalol comme l'**ibutilide**, le **dofétilide**, le **sématilide**, l'**E-4031** et le **risotilide**, d'autres ont des structures plus complexes comme l'**almokalant**, l'**ambasilide**, le **MS-551**, l'**amiodarone** et l'**azimilide** (Figure 13).

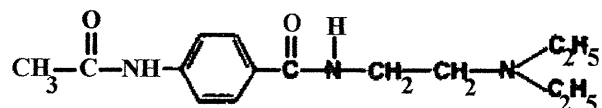
6.1. Le *d,l*-sotalol

6.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

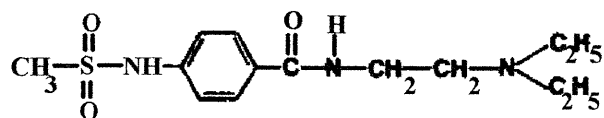
Le *d,l*-sotalol initialement nommé le MJ 1999 est un β -bloqueur non sélectif inhibiteur des récepteurs β_1 - et β_2 (Gomoll et Bartek, 1986; Singh et coll., 1987) qui n'exerce aucune activité sympathomimétique intrinsèque et aucun effet stabilisant de



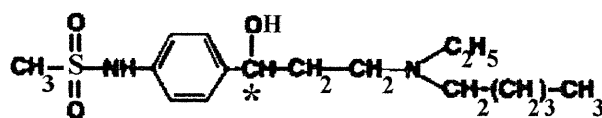
Procainamide



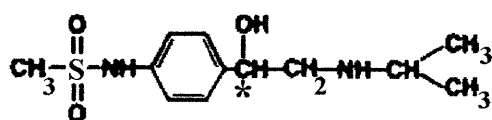
N-acétyl-procainamide



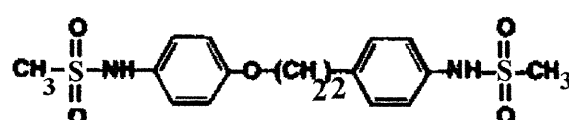
Sématilide



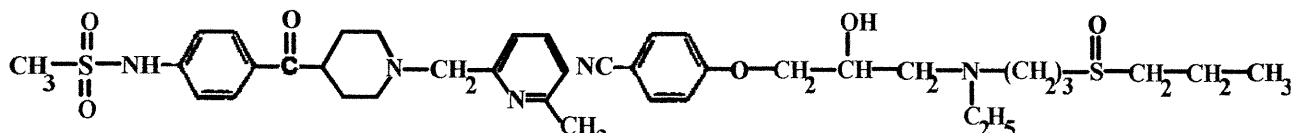
Ibutilide



Sotalol

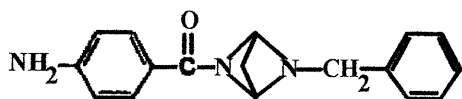


Dofétilide

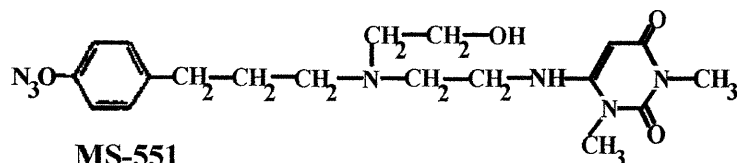


E-4031

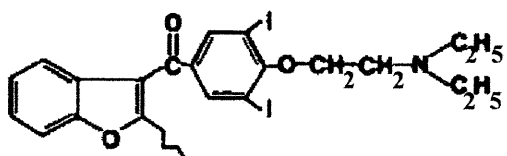
Almokalant



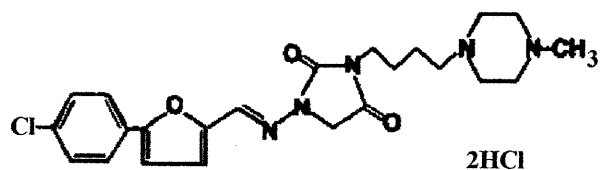
Ambasilide



MS-551



Amiodarone



dihydrochloride d'Azimilide

Figure 13 : Structure moléculaire de différentes substances antiarythmiques. La plupart des antiarythmiques de classe III sont des benzamides substitués portant le groupement méthyl-sulfonylamide. D'autres ont des structures plus complexes.

* = Centre chiral pour les différents isomères (chirality of the carbon).

membrane. C'est une substance β -bloquante unique qui possède des propriétés électrophysiologiques cellulaires des médicaments de classe III : augmentation de la durée des potentiels d'action et des périodes réfractaires, sans aucune dépression de la phase 0 (Carmeliet, 1985). Des études électrophysiologiques cliniques ont ensuite confirmé ces propriétés : parallèlement aux effets de dépression nodale et sinusale communs aux médicaments β -bloqueurs, une augmentation des périodes réfractaires, auriculaires et ventriculaires et de l'intervalle QT corrigé a été mise en évidence (Dumoulin et coll., 1985). L'effet majeur de ce composé est la prolongation de la repolarisation par le blocage de I_{Kr} sans aucun effet sur le I_{Ks} . Le *d,l*-sotalol possède un effet minime sur I_{K1} , un effet variable sur I_{to} , et aucun effet sur les canaux calciques et les canaux sodiques (à l'exception de très fortes concentrations; Carmeliet, 1985).

6.1.2. Efficacité clinique

L'emploi clinique actuel du *d,l*-sotalol est résumé dans le tableau 3 :

Tableau 3

Utilisations principales du *d,l*-sotalol pour le contrôle des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires (Singh 1999, modifié)

Indications	Commentaires
Survivants d'arrêt cardiaque et TV/FV	<ul style="list-style-type: none"> - supérieur aux médicaments de classe I - comparable à l'amiodarone avec une incidence plus élevée de TdP - supérieur au groupe qui n'a pas reçu de traitement antiarythmique (Kuhlkamp et coll., 1999) - inférieur au DI (AVID; the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator investigators, 1997)
Traitement complémentaire par le DI pour les malades à haut risque de TV/FV	<ul style="list-style-type: none"> - supporté fortement par plusieurs études non-contrôlées - diminue la fréquence des chocs délivrés par le DI dans une étude contrôlée : « the <i>d,l</i>-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study » (Pacifco et coll., 1999; Dorian, 1999) - contrairement à l'amiodarone, ne change pas ou même diminue le seuil de défibrillation (Dorian et Newman, 1993)
Conversion de TV en RS par injection IV	supérieur à la lidocaïne
Survivants post-infarctus	efficacité positive non-significative, réduction de la mortalité globale de 18 %
Insuffisance cardiaque	pas d'études contrôlées
Fibrillation auriculaire Conversion aiguë	<ul style="list-style-type: none"> - efficacité variable - pas d'études contrôlées - pas d'études comparatives avec d'autres substances
Maintien du rythme sinusal	<ul style="list-style-type: none"> - plus de 50 % à 12 mois après rétablissement du RS - plus efficace à 120 mg 2 fois par jour (Benditt et coll., 1999)

- efficacité comparable à bisoprolol (Plewan et coll., 2001)
- maintien la fréquence ventriculaire dans le cas de rechute
- résultats études contrôlées imminents

Prévention pendant la période post-opératoire

- plus de 50 % de réduction par prise orale avant et après la chirurgie (Gomes et coll., 1999)

TV = tachycardie ventriculaire; FV = fibrillation ventriculaire; TdP = torsade de pointes; DI = défibrillateur implantable; RS = rythme sinusal; IV = intraveineuse.

Les caractéristiques cliniques du *d,l*-sotalol se résument comme suit:

- 1) Ce médicament a été particulièrement étudié, du fait de son effet classe III, qui le rapproche de l'amiodarone, mais il présente l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires. Mais par contre, il doit être utilisé avec prudence chez les malades avec insuffisance cardiaque décompensée ou fraction d'éjection inférieure à 40%.
- 2) Plusieurs études ont montré un taux de succès de non-récidive des TV dépassant 45% et atteignant 67% dans l'étude de Senges et coll., 1984. Kuchar et coll. (1989) rapportent que le *d,l*-sotalol (160 à 320 mg) prévient la récurrence des TV chez 10 des 42 malades (24%) chez qui des antiarythmiques classe I antérieurs avaient échoué.
- 3) Des études non-contrôlées ont proposé que le *d,l*-sotalol présente un effet antiarythmique plus puissant contre les fibrillations ventriculaires et les TV polymorphes rapides que contre les tachycardies monomorphes (Young et coll., 1994).
- 4) Un autre rôle protecteur antiarythmique du *d,l*-sotalol est le ralentissement de la fréquence des TV sans nécessairement les arrêter.
- 5) Dans l'essai clinique **ESVEM** (The Electrophysiologic Study vs Electrocardiographic Monitoring ; ESVEM Investigators, 1993), le *d,l*-sotalol a démontré une efficacité supérieure par rapport à six autres antiarythmiques de classe I sur la mortalité totale, le décès cardiaque et surtout sur la non-récurrence des TV.
- 6) Le *d,l*-sotalol était l'un des deux médicaments antiarythmiques choisis pour l'étude **AVID** (the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator investigators, 1997).
- 7) En matière de traitement de la fibrillation auriculaire, Roy et coll. (2000) ont proposé dans l'étude CTAF que le *d,l*-sotalol et la propafénone ont une efficacité moindre par rapport à l'amiodarone pour prévenir les récurrences de la fibrillation auriculaire. L'étude a été faite chez 403 malades avec un suivi de 16 mois. Les récurrences étaient au nombre de 63% dans le groupe *d,l*-sotalol ou

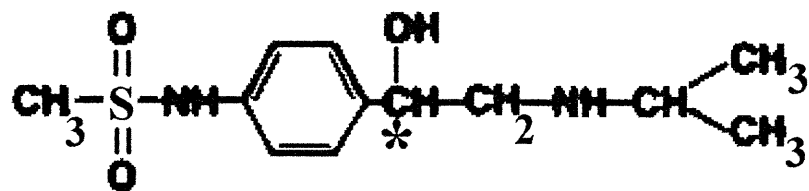
propafénone contre 35% dans le groupe amiodarone.

6.1.3. Propriétés pharmacocinétiques

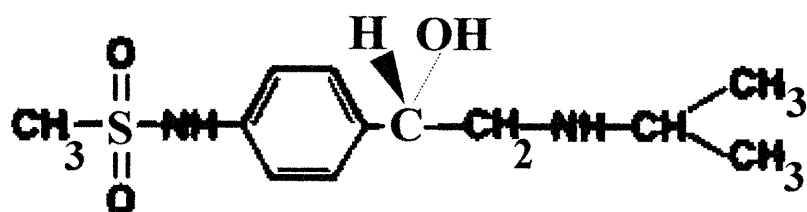
Chez l'homme, le *d,l*-sotalol administré par voie orale est bien absorbé (biodisponibilité entre 90 à 100%) et la récupération dans l'urine est d'environ 75% sous forme de médicament intact après 72 heures, d'où la nécessité de diminuer les doses d'au moins la moitié en présence d'insuffisance rénale. De nature hydrophilique, il possède une faible affinité pour les protéines plasmatiques et une faible pénétration au niveau de la barrière hydrophobique sang-cerveau, donc il ne s'accumule pas dans les tissus adipeux. Son volume de distribution après l'administration par voie orale est entre 1.5 à 1.8 L/kg, subissant une très faible biotransformation hépatique et ne possédant aucun métabolite actif. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont atteintes entre 2 à 4 heures. Le *d,l*-sotalol a une demi-vie de 17 heures après l'administration par voie orale.

6.1.4. Différents stéréo-isomères

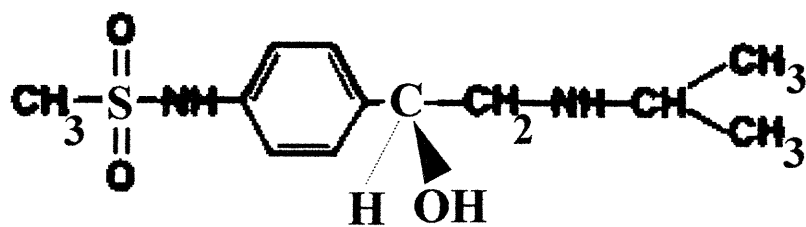
Le *d,l*-sotalol est un mélange racémique des *dextro*- et *levo*-isomères ayant les deux propriétés β -bloquante et classe III. En effet, c'est le *dextro*-isomère ou le *d*-sotalol qui possède la propriété classe III et c'est le *levo*-isomère ou le *l*-sotalol qui présente l'activité β -bloquante. Dans les préparations *in vitro*, l'activité β -bloquante est limitée au *l*-sotalol et le *d*-sotalol a une puissance de blocage des β -récepteurs de 20 à 250 fois moindre que le *l*-sotalol. *In vivo*, le *d*-sotalol (Figure 14) est 14 fois moins puissant que le *d,l*-sotalol et 30 fois moins puissant que le *l*-sotalol, pour inhiber l'effet d'induction des tachycardies par l'isoprotérénol chez le chien anesthésié (Gomoll et Bartek, 1986). Il est 8 fois moins puissant que l'aténolol dans le blocage des β_1 récepteurs chez les volontaires sains (Funck-Brentano et coll., 1990). Dans tous les tissus cardiaques, le *d,l*-sotalol et son *d*-stéréoisomère (≤ 100 $\mu\text{mol/L}$) présentent le même niveau de puissance pour produire une augmentation concentration-dépendante de la DPA et des périodes réfractaires effectives et



Sotalol



***d*-Sotalol**



***l*-Sotalol**

Figure 14 : Formules chimiques du *d,l*-sotalol et ses deux stéréo-isomères actifs, le *d*-sotalol et le *l*-sotalol. * = Centre chiral pour les *dextro*- et *levo*-isomères (chirality of the carbon).

absolues. Dans les deux cas, il y a peu ou pas de changements au niveau de l'amplitude du potentiel d'action, du potentiel membranaire de repos, de la vitesse de la pente maximale de la phase 0 (V_{\max}) et de la pente de la phase 4 de dépolarisation. Par contre, à des concentrations plasmatiques plus élevées ($>100 \mu\text{mol/L}$), le *d,l*-sotalol produit une légère diminution du V_{\max} des myocytes ventriculaires et des fibres de Purkinje chez le chien, le chat, le lapin et le cochon d'Inde. Par ailleurs, il a été proposé que le *d,l*-sotalol et le *d*-sotalol aient une pharmacocinétique similaire (Poirier et coll., 1990) et qu'une concentration plasmatique située entre 1.2 à 4.7 mg/L se situe dans la plage thérapeutique, tandis que la toxicité a été reportée à des concentrations supérieures à 5 mg/L (Montagna et Groppi, 1980). Des concentrations supérieures à 10 mg/L sont liées à des risques significatifs de proarythmie (Neuvonen et Elonen, 1982).

Le *d,l*-sotalol est un composé complexe qui possède son propre profil distinct d'effets secondaires. Dans certains cas, il est mal toléré pour son effet β -bloqueur et son induction des torsades de pointes. Le *d*-sotalol dépourvu d'activité β -bloquante peut être considéré comme un antiarythmique de classe III pur (Singh 1993) présentant moins d'effets secondaires liés à cette activité. De plus, le *d*-sotalol possède un effet bradycardisant moindre que le *d,l*-sotalol, d'où une tendance moindre pour déclencher des torsades de pointes. De l'autre côté, nous savons bien que l'augmentation de la période réfractaire et la DPA exercée par le *d*-sotalol est atténuée par les catécholamines, ce qui n'est pas le cas du sotalol racémique (Groh et coll., 1995). Cette atténuation est empêchée par l'administration concomitante des β -bloquants (Sanguinetti et coll., 1991). Donc il paraît suffisamment clair que l'effet antiarythmique global du *d*-sotalol est moindre par rapport au *d,l*-sotalol, dû au manque d'effet β -blocage associé.

6.2. Effet bradycardisant

Les médicaments de classe III exercent un effet chronotrope négatif relié plus à l'allongement de la DPA des cellules sinusales qu'à une diminution de la pente de

dépolarisation diastolique. Le **dofétilide** ralentit expérimentalement la fréquence sinusale de 20% de la valeur contrôle à une concentration qui allonge la DPA de plus de 40% (Rasmussen et coll., 1992). Un effet similaire a été observé avec le **tédisamil** (bloqueur de I_{to} et de I_K) et le **térikalant (RP 62719)**; bloqueur de I_{K1}). Ce qui suggère que la bradycardie soit indépendante du type de canal bloqué mais soit plutôt la conséquence de l'allongement de la DPA.

6.3. Effet fréquence-dépendant inverse (*reverse use-dependence*)

Les médicaments de classe III exercent un effet fréquence-dépendant inverse, c'est à dire que leur effet est diminué à des fréquences élevées et il est augmenté à des fréquences lentes (Hondegheem et Snyders, 1990). Le blocage des courants potassiques par la quinidine est augmenté à des potentiels de membrane négatifs (pendant la diastole) et il est atténué pendant la dépolarisation et le plateau (Roden et coll., 1988). Dans le tissu sain, cette propriété de fréquence dépendance inverse est en commun pour tous les bloqueurs de I_{Kr} (Figure 15A), mais par contre, elle n'est pas présente dans le tissu ischémique (Schmitt et coll., 1992). Cette propriété est susceptible de limiter l'efficacité des bloqueurs potassiques dans les tachycardies et d'entraîner des effets excessifs proarythmiques lorsque la fréquence cardiaque est ralentie.

Hondegheem et Snyders (1990) ont suggéré que comme l'effet des bloqueurs de I_{Kr} est augmenté pendant la diastole, cette propriété de fréquence-dépendance inverse est due à une fixation préférentielle de ces substances sur le canal dans son état fermé et au retrait du bloc pendant l'activation ou la systole (Figure 16). Cette hypothèse est controversée, puisque des résultats expérimentaux démontrent que le

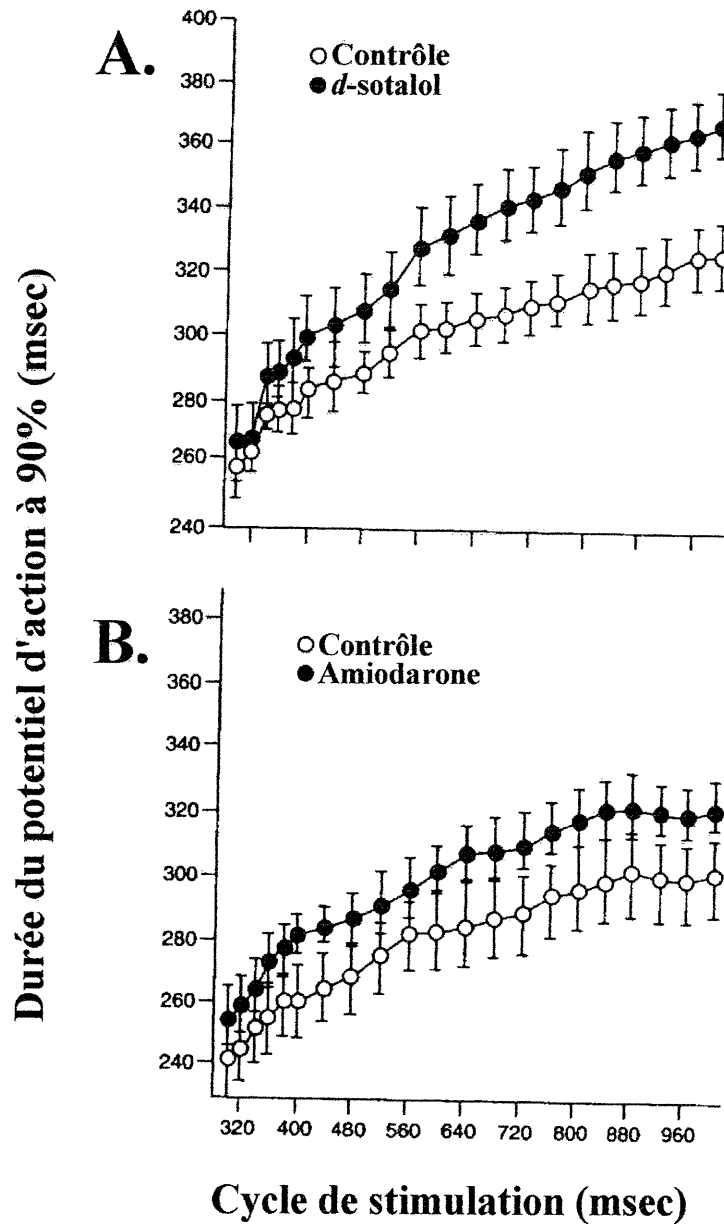


Figure 15 : Effets intraveineux du *d*-sotalol (A) et du traitement oral à long terme à l'amiodarone (B) sur la courbe de restitution de la DPA. Les enregistrements du potentiel d'action monophasique sont obtenus chez des patients une fois avant et une fois après le traitement médicamenteux. Contrairement à l'amiodarone, le *d*-sotalol présente un effet de fréquence-dépendance inverse (d'après Huikuri et Yli-Mayry, 1992).

blocage de I_{Kr} est également réalisé de façon fréquence-dépendante (Carmeliet, 1992 ; 1993).

Chez le myocarde humain, on a démontré que le gène *HERG* (*KCNQ2*) codant pour la sous-unité α de I_{Kr} produit un courant qui ressemble à I_{Kr} original. Un des aspects pharmacologiques très étudié de *HERG* est son blocage état-dépendant par les agents pharmacologiques. En effet, le canal *HERG* peut exister dans 3 états basaux: fermé, ouvert et inactivé. Les fractions relatives de chaque état dépendent de la différence de voltage qui existe d'un côté à l'autre de la membrane cytoplasmique. La fraction des canaux à leur état fermé est presque négligeable à des potentiels dépolarisants qui activent *HERG* et les fractions relatives des canaux *HERG* à l'état ouvert et inactivé sont très difficiles à déterminer dues à son inactivation qui est extrêmement rapide et voltage dépendant. Récemment, plusieurs auteurs (Numaguchi et coll., 2000 ; Tristani-Firouzi et coll., 2001) ont proposé que les méthyl-sulfonylamides entrent dans le canal *HERG* pendant son état ouvert et la stabilisation de l'interaction médicament-récepteur se fait quand le canal est à son état inactivé. Alors quel est le mécanisme exact de la propriété fréquence dépendance inverse des bloqueurs de I_{Kr} ?

D'après plusieurs auteurs (Sanguinetti et Jurkiewicz 1990 ; Jurkiewicz et Sanguinetti 1993), les méthyl-sulfonylamides bloquent sélectivement le I_{Kr} sans toucher à la composante lente (I_{Ks}) du canal potassique rectifiant retardé. Alors la propriété de fréquence dépendance inverse peut être due au comportement différent d'autres composantes de la phase de repolarisation. Weirich et Antoni (1998) ont simulé la contribution des I_{Kr} et I_{Ks} pendant la phase de repolarisation à des fréquences de 0.5 Hz (lente) et de 3 Hz (rapide). La contribution de I_{Kr} restait semblable pendant les deux fréquences de stimulation lente et rapide, tandis que la contribution de I_{Ks} s'accroissait à des fréquences rapides. Cet effet était dû à l'accumulation des I_{Ks} à des fréquences rapides. En effet, la cinétique lente de ce canal ne permet pas une désactivation complète pendant les intervalles diastoliques

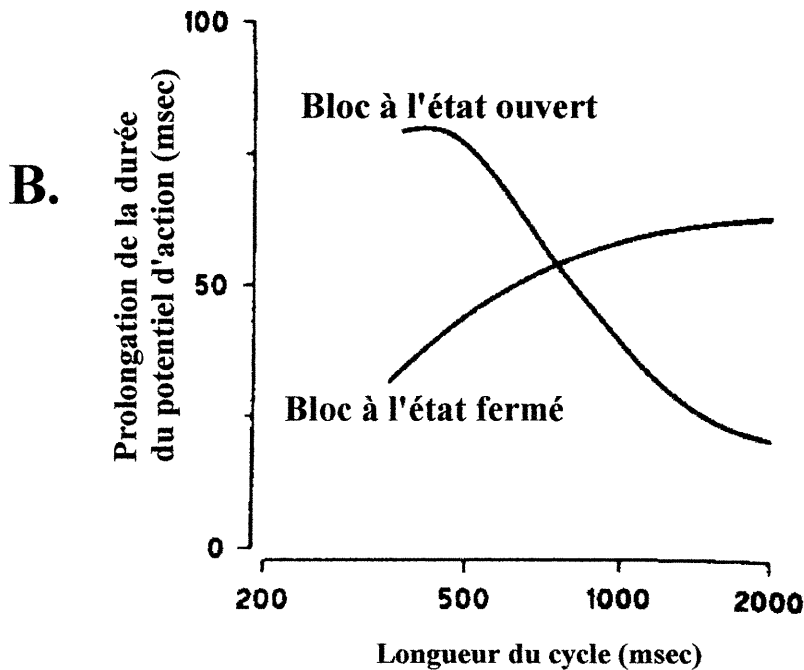
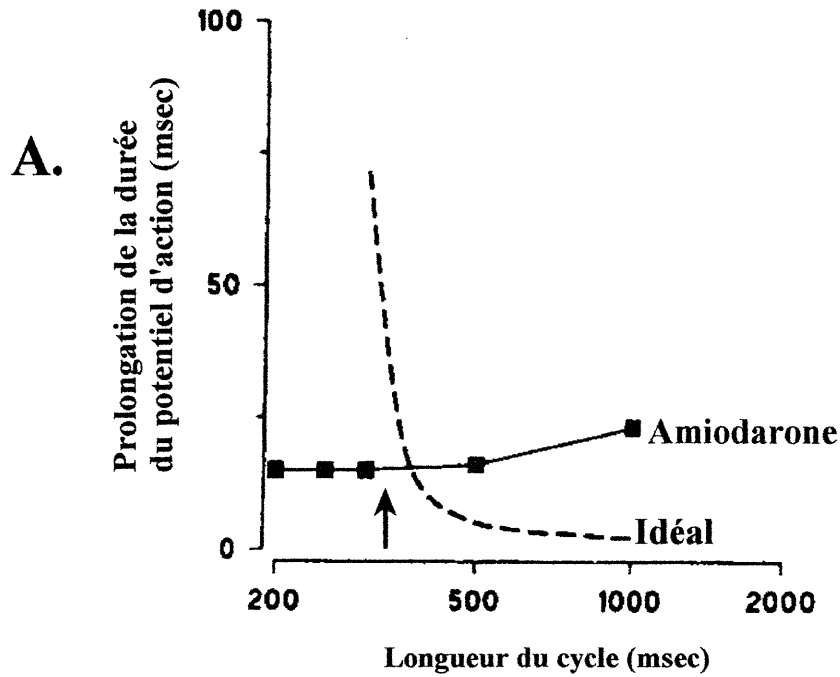


Figure 16A : La courbe de la prolongation de la DPA par l'amiodarone est presque indépendante de la longueur du cycle. La courbe pointillée représente un agent antiarythmique hypothétique possédant une prolongation « idéale » de la DPA.

Figure 16B : Les courbes de la fréquence-dépendance inverse de la prolongation de la DPA par des médicaments bloquant les canaux à l'état ouvert ou fermé. Les composés qui bloquent les canaux à l'état ouvert possèdent une prolongation fréquence-dépendante de la DPA, tandis que les bloqueurs à l'état fermé présentent un effet de fréquence-dépendance inverse (d'après Hondeghem et Snyders, 1990).

courts, d'où leur accumulation à l'état ouvert. Par conséquent, en présence d'un blocage complet des I_{Kr} par les médicaments de classe III, une plus grande quantité du canal rectifiant retardé I_K ($I_{Kr} + I_{Ks}$) est bloquée à des fréquences lentes et une plus petite quantité à des fréquences rapides. Ce qui pourrait expliquer le mécanisme de la propriété de fréquence dépendance inverse des substances méthyl-sulfonylamides.

7. Le rôle des substances antiarythmiques dans la prévention primaire et secondaire post-infarctus

Dans cette section, je vais parler du rôle des médicaments antiarythmiques de classe I et III chez les malades ayant subi un infarctus du myocarde, ce qui est en relation avec l'effet antiarythmique du *d*-sotalol dans mon projet post-infarctus. Cependant, à tout moment pendant le traitement antiarythmique des effets proarythmiques comme des torsades de pointes peuvent survenir, ce qui est en rapport avec mon autre projet sur l'effet proarythmique du *d*-sotalol.

7.1. Les antiarythmiques de classe I

Les études cliniques randomisées avaient comme but premier d'évaluer les effets des médicaments antiarythmiques sur la suppression des extrasystoles ventriculaires. Les chercheurs suggéraient que la suppression de ces extrasystoles par un antiarythmique puisse avoir un impact direct sur la prévention de la mort subite. En effet, les études **CAST I** et **CAST II** (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial; CAST, 1989 ; CAST II, 1992) avaient évalué les effets de la flécaïnide, l'éncaïnide et la moricizine, par rapport au placebo, sur la mortalité des malades post-infarctus ayant de fréquentes extrasystoles ventriculaires. Les résultats de ces études ont démontré que des antiarythmiques très efficaces en terme de suppression des extrasystoles ventriculaires, pouvaient avoir une influence négative sur la survie des malades post-infarctus (augmentation de 3,5 fois du risque de décès; Figure 17). Bien que le mécanisme de cet effet délétère ne soit pas encore connu, il est vraisemblable qu'un effet proarythmique soit en cause dans l'augmentation du taux de la mort

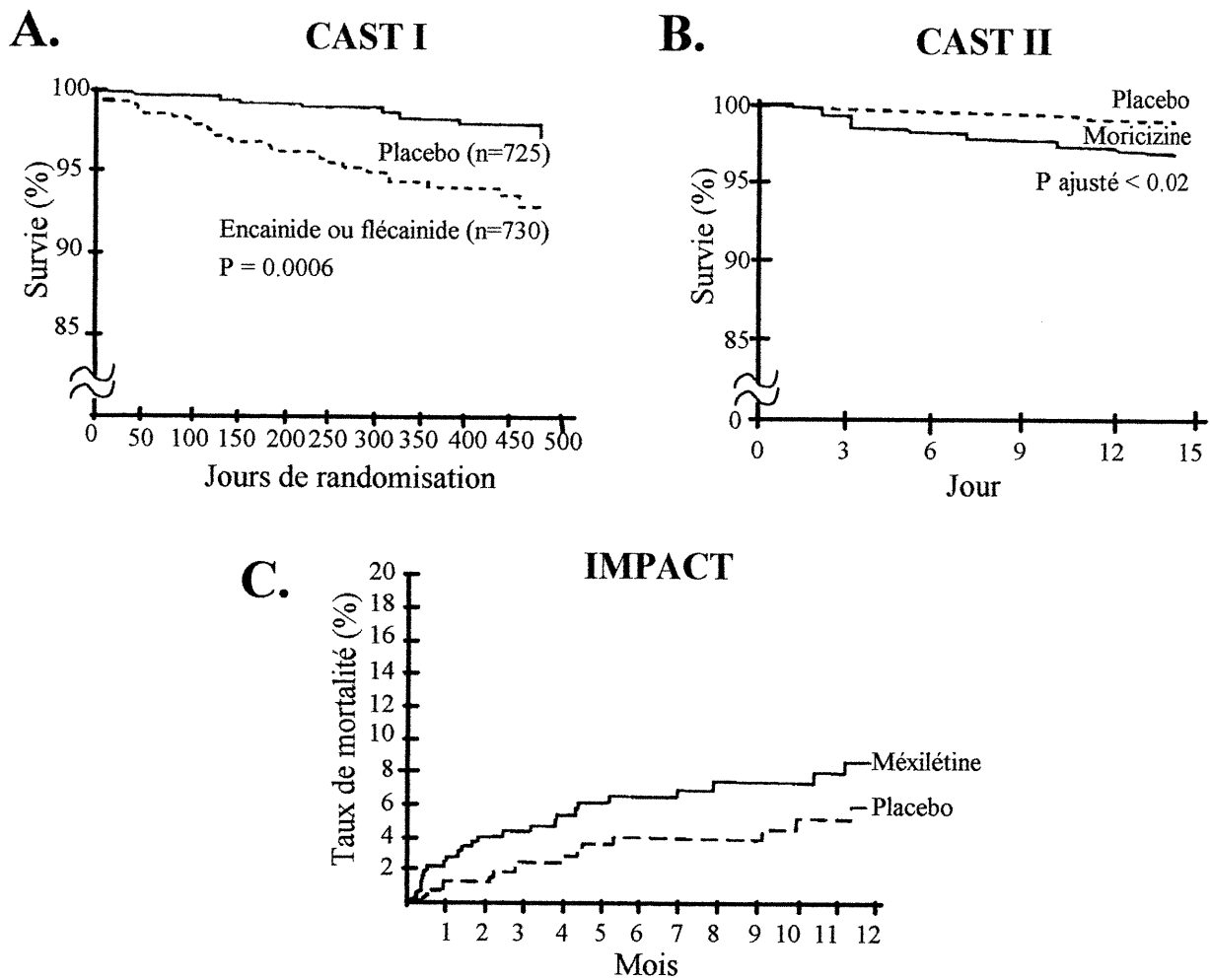


Figure 17: Effets des médicaments de classe I sur la mortalité dans 3 grands essais cliniques. Les survivants du décès cardiaque dans l'étude de CAST I (A) et de CAST II (B). C. La mortalité globale en fonction du temps, dans l'étude d'IMPACT.

subite et/ou la mortalité présumée arythmique, observée dans le groupe de malades traités par la flécaïnide, l'encainide ou la moricizine.

L'**IMPACT** (IMPACT Research Group, 1984), une des plus grandes études cliniques sur les substances de la classe I a démontré une augmentation approximative de 1.5 fois du taux de mortalité chez les malades traités. Ces études cliniques ont soulevé l'implication que la suppression des contractions ventriculaires prématurées considérées comme une alerte pour la survie des malades, était associée à une augmentation et non pas à une diminution de la mortalité des malades post-infarctus.

7.2. Les médicaments de classe III

L'échec des médicaments de classe I et particulièrement Ic dans la prévention de la mort subite post-infarctus a entraîné, dans les années 1990, une déviation d'intérêts vers les antiarythmiques de classe III (Figure 18) qui exercent leur effet par une augmentation de la DPA et de la période réfractaire ; mais ces propriétés comportent un risque potentiel de déclenchement de troubles du rythme potentiellement létaux que sont les torsades de pointes. On peut diviser les substances de la classe III en deux catégories : 1) les bloqueurs potassiques purs comme le *d*-sotalol et le dofétilide qui bloquent le canal potassique I_{Kr} et 2) les bloqueurs/régulateurs multiples de canaux cardiaques comme le *d,l*-sotalol (bloqueur de I_{Kr} , β -bloqueur), l'azimilide (bloqueur de I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Ca-L} et I_{Na}), le BRL-32872 (bloqueur de I_{Kr} et I_{Ca-L}) et l'amiodarone (bloqueur de I_{Kr} , I_{to} , I_{Ca-L} , I_{Na} et β -bloqueur).

7.2.1. Les médicaments de classe III purs

L'étude clinique « SWORD » (Survival With Oral D-Sotalol ; Waldo, 1996) était une étude contrôlée à double-aveugle. Cette étude comportait 6400 malades et avait comme but de vérifier si le *d*-sotalol pouvait réduire la mortalité globale chez les malades post-infarctus ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche basse

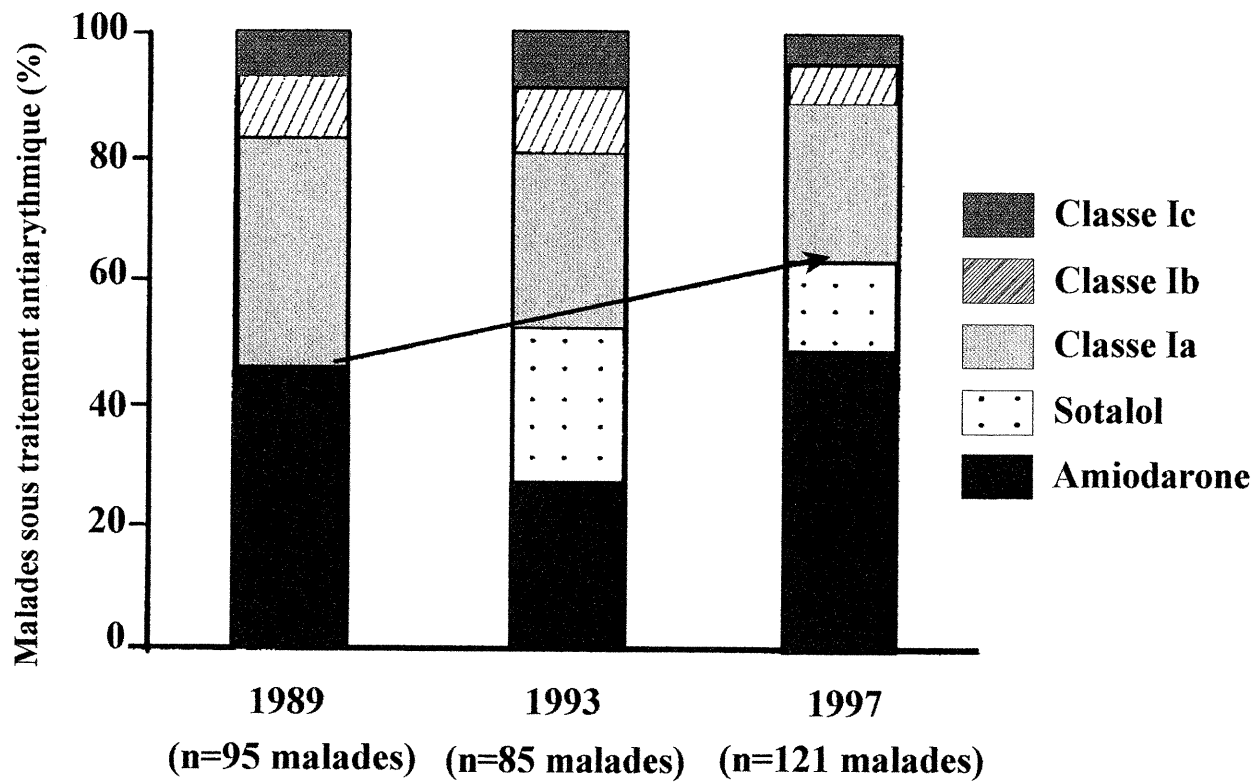


Figure 18: Changement du type de traitement des médicaments antiarythmiques pendant la dernière décennie. Une diminution d'utilisation de tous les médicaments antiarythmiques de classe I, accompagnée par une déviation d'intérêts vers les antiarythmiques de classe III a été observée (d'après Marchlinski et coll., 1999).

(<40%). Les chercheurs ont constitué deux sous-groupes de malades pour cette étude: 1) malades ayant subi un infarctus du myocarde récent (6-42 jours) et 2) malades ayant un infarctus ancien (>42 jours) et une histoire documentée d'insuffisance cardiaque. Ces malades étaient randomisés entre un groupe placebo ou un groupe traité par le *d*-sotalol 100 mg 2 fois par jour (augmenté à 200 mg 2 fois par jour si bien toléré). Cet essai fut interrompu précocement quand 3121 malades ont été enrôlés, en raison d'une augmentation de la mortalité totale dans le groupe traité. En effet, 48 (3%) malades sont morts dans le groupe placebo par rapport à 78 (5%) malades dans le groupe traité au *d*-sotalol ($P = 0.005$). La mortalité était semblable entre le groupe de malades ayant un infarctus récent et le groupe de malades ayant un infarctus ancien. Cette augmentation du taux de mortalité à la suite de l'administration du *d*-sotalol était reliée à une hausse de mortalité cardiaque présumée arythmique (32 morts appartenant au groupe placebo versus 56 morts appartenant au groupe traité). En effet, ces médicaments de classe III purs présentent deux désavantages majeurs: 1) leur effet fréquence dépendant inverse qui diminue leur efficacité à des fréquences rapides et 2) les torsades de pointes (0 versus 2 malades) pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire (2 versus 5 malades).

Récemment, l'étude **DIAMOND** (Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide, DIAMOND Study Group, 1997) a considéré les effets du dofétilide dans la prévention de la mortalité chez les malades post-infarctus ayant une dysfonction du ventricule gauche. Contrairement aux résultats de l'étude SWORD, l'impact de l'étude DIAMOND sur le taux de la mortalité était neutre. Etant donné que dans l'étude DIAMOND, le traitement au dofétilide a été démarré dans un milieu hospitalier et sous le monitoring par télémétrie, il est possible que les malades à haut risque de torsades de pointes et de proarythmie ont été identifiés plus rapidement.

7.2.2. Le *d,l*-sotalol

Les résultats de ces études sur les bloqueurs potassiques purs ne peuvent pas être nécessairement extrapolés à d'autres bloqueurs de canaux potassiques qui ont des

effets supplémentaires comme le mélange racémique du sotalol le *d,l*-sotalol doté d'une action β -bloquante. Dans une étude clinique à double-aveugle, 1456 survivants de l'infarctus du myocarde prenaient le placebo ou le *d,l*-sotalol (Julian et coll., 1982). Après 12 mois de suivi, le taux de mortalité dans le groupe placebo s'éleva à 8.8% par rapport au groupe traité par le *d,l*-sotalol qui présenta un taux de 7.3%. Cette différence représentait une diminution non-significative de 18% par le *d,l*-sotalol. Mais par contre, il y a eu une réduction significative du taux de réinfarctus liée peut-être à l'effet β -bloquant de ce composé. L'efficacité antiarythmique du *d,l*-sotalol est maintenant cliniquement établie à l'étage supra-ventriculaire comme à l'étage ventriculaire (Senges et coll., 1984 ; Wang et coll., 1986), sous réserve d'utiliser des doses suffisantes pour permettre l'apparition d'effets de classe III (autour de 640 mg par jour, soit une concentration plasmatique supérieure à 2.5 $\mu\text{g/ml}$; Wang et coll., 1986). Dans l'essai clinique **ESVEM** (The Electrophysiologic Study vs Electrocardiographic Monitoring; ESVEM Investigators, 1993), le *d,l*-sotalol a démontré une efficacité supérieure par rapport à six autres antiarythmiques de classe I sur la mortalité totale, le décès cardiaque et surtout sur la non-récidive des TV chez les patients survivants de mort subite (Figure 19). De plus, les médicaments de classe I ont présenté un taux d'efficacité moindre chez les sujets chez qui un traitement antiarythmique antérieur avait échoué, tandis que le *d,l*-sotalol a maintenu son efficacité sans tenir compte de l'échec des antiarythmiques antérieurs.

Dans certaines de ces études cliniques sur le *d,l*-sotalol ou le *d*-sotalol, on a retrouvé une persistance des TV déclenchables sous traitement antiarythmique optimal, ainsi qu'une augmentation de la mortalité d'origine arythmique. Le groupe de malades chez qui les tachycardies persistaient (ou les "non-répondeurs") présentait une mortalité cardiaque plus élevée que les sujets "répondeurs". Plusieurs études cliniques non-contrôlés ont suggéré que le *d,l*-sotalol soit plus efficace contre les TV rapides et les fibrillations ventriculaires (Young et coll., 1994) que contre les TV monomorphes plus lentes. Cependant, le *d,l*-sotalol a tendance à ralentir la fréquence de ces dernières (Kus et coll., 1992).

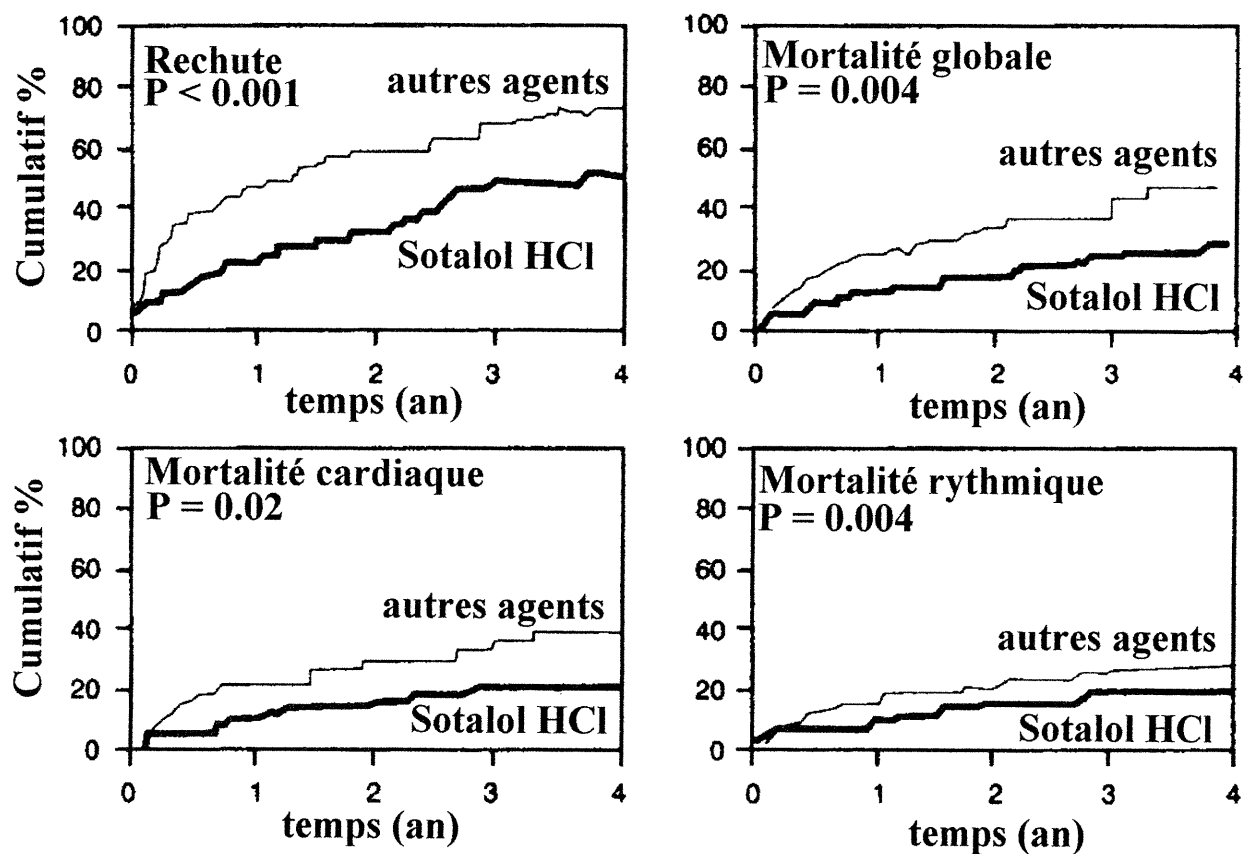


Figure 19 : Étude ESVEM : comparaison du *d,l*-sotalol versus 6 autres médicaments antiarythmiques de classe I sur la rechute, la mortalité globale, la mortalité cardiaque et la mortalité rythmique. Le *d,l*-sotalol a démontré une efficacité supérieure par rapport à six autres antiarythmiques de classe I sur la mortalité totale, le décès cardiaque et surtout sur la non-récidive des TV (d'après Mason, 1993).

Si la TV monomorphe déclenchée sous traitement est suffisamment ralentie (permettant une meilleure stabilité hémodynamique), la mortalité présumée arythmique de ces non-répondeurs devient alors négligeable, comme celle des répondeurs. Sachant que le *d,l*-sotalol et le *d*-sotalol exercent une action fréquence dépendante inverse qui diminue leur efficacité à des fréquences rapides, on peut se demander les questions suivantes :

- 1) quel est leur mécanisme d'action précis sur le substrat de réentrée des TV rapides et lentes? C'est une question à laquelle nous avons essayé de répondre dans cette thèse.
- 2) Par ailleurs, à tout moment pendant le traitement antiarythmique des effets proarythmiques comme des torsades de pointes peuvent survenir lorsque s'associent bradycardie, hypokaliémie et prolongation de l'intervalle QT. Il est à noter que plus le risque de mortalité arythmique est élevé, moins on a de chance de trouver un traitement antiarythmique efficace. Dans l'étude SWORD, pour quelles raisons n'a-t-on pas pu démontrer une efficacité antiarythmique du *d*-sotalol et comment cette substance peut-elle exercer un effet proarythmique? Ces deux points ont été étudiés dans cette thèse.

8. Présentation du projet

Les médicaments antiarythmiques de classe III purs ont une certaine efficacité contre les arythmies par réentrée. Par contre, la propriété de fréquence dépendance inverse de ces bloqueurs de I_{Kr} peut limiter leur efficacité pendant les tachycardies et entraîner des effets excessifs proarythmiques lorsque la fréquence cardiaque est ralentie. L'allongement excessif de l'intervalle de repolarisation et surtout l'augmentation de la dispersion des périodes réfractaires peuvent déclencher des torsades de pointes associées au *d,l*-sotalol ou au *d*-sotalol, utilisés à fortes doses chez les malades ayant une dysfonction rénale.

Le mécanisme d'action spécifique de cette classe de médicaments antiarythmiques est compliqué par l'existence de différents types de substrats pathophysiologiques. Nous avons choisi le *d*-sotalol pour les raisons suivantes:

- 1) c'est le médicament prototype de la classe III pur,
- 2) il bloque sélectivement le I_{Kr} ,
- 3) il est dépourvu d'effet β -bloquant majeur.

L'inhibition des courants potassiques induisant une prolongation de la DPA est la propriété pharmacodynamique principale du *d*-sotalol, mais il n'est pas clair comment cet effet se traduit en une action antiarythmique contre les tachyarythmies post-infarctus. Ce blocage peut également changer le comportement d'autres canaux ioniques par une altération dans leur profil temps-voltage. Selon certains auteurs (Cobbe et coll., 1983; Brachmann et coll., 1985; Zuanetti et coll., 1991; Schmitt et coll., 1992), le *d*-sotalol augmente sélectivement les périodes réfractaires dans le tissu ischémique, supprimant ainsi les circuits de réentrée potentiels, tandis que d'autres (Lynch et coll., 1984; Patterson et coll., 1984) proposent que ce médicament puisse augmenter les périodes réfractaires dans le tissu non-ischémique. L'un des buts de nos travaux a donc consisté en une évaluation de l'effet antiarythmique du *d*-sotalol sur les arythmies post-infarctus dans le modèle du chien 3 jours après l'occlusion de l'IVA. Cette préparation présente un infarctus antéro-septal caractérisé par une couche de muscle sous-épicaudique survivante, siège des arythmies par le mécanisme de réentrée, fournissant des substrats électrophysiologiques pour la réentrée anisotropique. À l'aide de la technique de cartographie épicaudique à haute résolution effectuée au niveau de la région infarctée, on a cherché à mettre en évidence le mécanisme d'action de cette substance sur ce substrat électrophysiologique siège de la réentrée. Alors, on peut se demander quel est l'effet du *d*-sotalol sur le circuit de réentrée anisotropique? Quelle est la partie du circuit modifiée par le traitement? Est-ce possible que sous *d*-sotalol le substrat électrophysiologique (circuit de réentrée d'un type donné) se transforme en un substrat réentrant présentant des caractéristiques différentes? En sachant que le *d*-sotalol exerce une action fréquence

dépendante inverse qui diminue son efficacité à des fréquences rapides, quel est son mécanisme d'action précis sur le substrat de réentrée des TV rapides et lentes?

Le deuxième but majeur de nos travaux était d'explorer le mécanisme proarythmique du *d*-sotalol induisant des torsades de pointes. Nous avons posé l'hypothèse que le premier battement de torsade provenait du système de conduction et que les battements tardifs pourraient surgir du mécanisme de réentrée. À l'aide de la technique de cartographie épicaudique, endocardique et intramurale, on s'intéressait ainsi aux sites d'émergence de ces troubles du rythme qui n'ont jamais été clairement identifiés auparavant. Nous avons mis en évidence les mécanismes de déclenchement et d'entretien électrophysiologiques des torsades de pointes qui naissent au niveau du cœur sain. Nous avons pu démontrer dans ce modèle que:

- 1) les premiers battements des torsades avaient des sites d'émergence épicaudiques semblables à ceux des battements idioventriculaires générés au niveau du système de conduction.
- 2) la dispersion augmentée des intervalles de repolarisation établissait des barrières réfractaires donnant lieu à une dissociation fonctionnelle concomitante permettant d'établir les conditions nécessaires pour la survenue de la réentrée.
- 3) pendant les premiers battements de torsade, les lignes de dissociation fonctionnelle correspondaient aux régions de dispersion maximale des intervalles de repolarisation. Tandis que, d'un battement à l'autre, ces lignes se déplaçaient dans différentes régions des deux ventricules, expliquant le caractère polymorphe de ces TV.

Notre troisième but était d'étudier le déplacement spatial des points d'émergence épicaudique dans les battements tardifs des torsades de pointes. Nous avons démontré que le déplacement de ces points au niveau des régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation était l'un des mécanismes sous-jacents de la perpétuation de ces arythmies et probablement de leur dégénérescence en fibrillation ventriculaire.

DEUXIÈME CHAPITRE
MODIFICATION OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS
BY *d*-SOTALOL IN CANINE PREPARATIONS OF
MYOCARDIAL INFARCTION

Ce manuscrit a été soumis à *J Cardiovasc Electrophysiol*. Il a été incorporé dans cette thèse après avoir répondu à tous les commentaires des examinateurs de ce journal. Il sera re-soumis au journal *Cardiovasc Drug Ther*. Ce travail a été présenté sous la forme de résumé dans les conférences suivantes :

- 1) Derakhchan, K., Hélie, F., Pharand, C., Kus, T. et Cardinal, R.: Effets antiarythmiques du *d*-sotalol sur les tachycardies ventriculaires par réentrée chez le chien. AECSFM, Université de Montréal: 1995.
- 2) Derakhchan, K., Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. and Cardinal, R.: *d*-Sotalol increases wave length of reentry circuits in canine preparations of myocardial infarction. Can J Cardiol 11: 120E, 1995.
- 3) Derakhchan, K., Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. Médecines Sciences 11: 14, 1995.
- 4) Derakhchan, K., Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. GRSNA, Université de Montréal, décembre 1995.
- 5) Derakhchan, K., Hélie, F., Pharand, C., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. Journée de la recherche Dr. Gabriel L. Plaa, département de pharmacologie, Université de Montréal, mai 1997.
- 6) Derakhchan, K., Vinet, A., Cardinal, R. Modifications by *d*-sotalol of electrical activity in the reentrant substrate of canine post-infarction ventricular tachycardias. Circulation 100: I-270, 1999.

**MODIFICATION OF REENTRANT VENTRICULAR TACHYCARDIAS
BY *d*-SOTALOL IN CANINE PREPARATIONS OF
MYOCARDIAL INFARCTION**

Katayoun Derakhchan, M.Sc., François Hélie, M.Sc.,
Alain Vinet, Ph.D., René Cardinal, Ph.D.

From the Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal,
the Department of Pharmacology and
the Institut de Génie Biomédical, Faculty of Medicine,
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Short title: *d*-Sotalol effects on reentrant pathways

Address for correspondence: René Cardinal, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 Gouin, Blvd. west
Montréal, Québec, Canada H4J 1C5
Tel.: (514) 338-3180; FAX: (514) 338-2694
E-mail: cardinal@crhsc.umontreal.ca

This work was supported by a grant from the Medical Research Council of Canada. Katayoun Derakhchan was supported by a PhD studentship award from the Heart and Stroke Foundation of Canada.

Abstract

To investigate how the antiarrhythmic action of *d*-sotalol might be related to modifications of reentrant pathways, ventricular arrhythmias were induced by programmed stimulation in 17 anesthetized canines, 3 days after occlusion of their left anterior descending coronary artery. Activation patterns were determined from the analysis of 192 unipolar electrograms recorded with a plaque-electrode array (2.6 mm spacing) applied onto the anterior left ventricular wall. Under basal conditions, polymorphic ventricular tachycardias (32 ± 17 beats) were induced in 7 preparations, rapidly degenerating into fibrillation in 2. Sustained (>100 beats) monomorphic ventricular tachycardias were induced in 10 preparations, degenerating into fibrillation after 98 ± 73 s in 4. *d*-Sotalol (therapeutic concentrations: 2.7 ± 0.6 mg/l, or higher: 6.7 ± 2.4 mg/l) abolished ventricular fibrillation in all preparations except in one and it converted sustained monomorphic tachycardias into non-sustained ones. The cycle length of both polymorphic and monomorphic tachycardias increased under the low and high doses (polymorphic: from 138 ± 13 to 197 ± 10 and 213 ± 25 ms; monomorphic: from 190 ± 48 ms to 221 ± 42 and 262 ± 72 ms). *d*-Sotalol reduced the number of multiple breakthrough areas and wavefronts typical of polymorphic tachycardias, and it extended the areas of inexcitability acting as a central obstacle for reentry during monomorphic tachycardias, without reduction in the $-dV/dt_{\max}$ of the unipolar electrograms in slowly conducting areas. Conduction velocities measured in the longitudinal and transverse directions during pacing were not affected by *d*-sotalol. *d*-Sotalol's antiarrhythmic effects can be explained on the basis of its action on ischemically-damaged muscle.

Key words: Monomorphic ventricular tachycardia, Polymorphic ventricular tachycardia, *d*-Sotalol, Epicardial mapping, Cycle length, Conduction velocity, Reentry

1. Introduction

d,l-Sotalol appears to be more effective than class I antiarrhythmic drugs in preventing the induction of post-infarction ventricular arrhythmias by programmed stimulation (1). It displays greater antiarrhythmic effect (short term, at least) against ventricular fibrillation and tachycardias with shorter cycle length at base line study (2-4), suggesting that responses may depend on patient characteristics and those of the arrhythmia. Oral *d,l*-sotalol was found to be safe and effective in reducing the risk of death or shock in patients with an implantable defibrillator (5). However, the placebo-controlled SWORD trial (in which enrolment did not depend on prior electrophysiologic evaluation) was discontinued when administration of *d*-sotalol was associated with increased mortality (6). In spite of the SWORD study, *d*-sotalol still remains a valuable tool to investigate a “pure” class III action (7).

Prolongation of the action potential duration by inhibition of potassium currents is the main pharmacodynamic principle of class III drug action at the membrane level but it is unclear how, specifically, this may translate into antiarrhythmic effects against post-infarction tachyarrhythmias. According to some authors, *d,l*-sotalol selectively increases refractoriness in ischemically-damaged muscle, thereby suppressing potential reentrant circuits (8-10) whereas others have suggested that the drug might act by increasing refractory periods in healthy muscle (11,12).

Canine preparations of healing (3 to 7-day-old) myocardial infarction provide substrates for anisotropic reentry (13,14). Some authors (15,16) reported that an excitable gap exists in such reentrant circuits, supporting the proposition that anisotropic reentry is distinct from functional reentry dependent on inhomogeneities in action potential characteristics (leading circle). In the latter, the path length is equal to the wave length of reentry (conduction velocity x refractory period) and the leading edge of the reentrant wave is always impinging on its refractory tail (i.e. head and tail collision), leaving only a very short excitable gap (17). Moreover, anisotropic

reentry is fundamentally different from reentry occurring around an anatomic obstacle (or scar tissue) which determines a circuit with a fixed length.

While class III antiarrhythmic drugs would be expected to induce enlargement of the central area of inexcitability in a reentrant circuit determined by dispersion of action potential duration (17), their effects on anisotropic reentrant pathways are more difficult to predict. We recorded 191 unipolar electrograms during reentrant tachycardias induced in 3-day-old infarct canine preparations and analyzed *d*-sotalol's effects on 1) activation patterns (particularly the configuration of lines of functional dissociation and areas of inexcitability), and 2) the $-dV/dt_{\max}$ of the unipolar activation complexes. The present study reports data supporting the view that *d*-sotalol's antiarrhythmic effects depend on changes occurring in ischemically-damaged muscle. A preliminary report has been published in abstract form (18).

2. Methods

2.1. Canine preparations of myocardial infarction

Conditioned canines of either sex (22-35 kg) were pre-treated with ampicillin (500 mg IM). Anesthesia was induced with Na thiopental (25 mg/kg IV) and maintained with halothane (1%). The following has been reported in detail in our previous publications (19-21) and will be described only briefly here. Under aseptic conditions, a left thoracotomy was performed and the left anterior descending (LAD) coronary artery was ligated at approximately 1 cm from its origin. The chest was closed and postoperative care was administered, including analgesia and antibiotherapy. All procedures for animal care and experimentation followed the guidelines of the Canadian Council for Animal Care and were monitored by an institutional committee.

2.2. Electrophysiologic study

Three days after coronary artery occlusion, the canines were anesthetized with Na thiopental (25 mg/kg IV) and α -chloralose (60 mg/kg IV, maintenance dose of 100 mg/hour) and ventilated with room air. The heart was exposed through a left thoracotomy and its surface was maintained at 37°C with an infrared light. The electrocardiogram and femoral arterial pressure were continuously monitored with a chart paper recorder (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). A plaque-electrode comprising 127-191 recording contacts (2.6 mm spacing) was fixed onto the anterior surface of the left ventricle, with a reference margin running along the nearby segment of the LAD (see below, Fig. 3, inset). Ventricular arrhythmias were induced by programmed stimulation usually consisting of 1-3 closely-coupled premature stimuli (constant-current pulses of 3 ms duration and 3x threshold intensity) applied at the right ventricular margin of the ischemically-damaged region (19).

A typical study was in 3 parts: 1) base line measurements (control), 2) programmed stimulation on low-dose *d*-sotalol which consisted of a loading dose (2.0 mg/kg injected over 10 min) and maintenance infusion (1 mg/kg/h), a dosage reported by Nattel et al. (22) to increase the ventricular effective refractory period of normal canine myocardium from 181 ± 16 ms to 207 ± 21 ms and 3) repeated measurements on high dose *d*-sotalol consisting of a loading dose of 4 mg/kg and maintenance infusion of 2 mg/kg/h. Ventricular tachycardias were classified as polymorphic or monomorphic depending on the presence or lack of beat-to-beat variations in ECG and electrogram morphology. Ventricular fibrillation was defined as a rapid ventricular rhythm with disorganized electrical activity in the surface ECG and unipolar electrograms, without recognizable QRS complexes. Arrhythmias were induced 10 to 15 times to verify reproducibility in each condition, except that, when ventricular fibrillation was induced in the control condition, the switch to *d*-sotalol administration was made without further repetitive induction of arrhythmias. In four preparations, the loading dose of *d*-sotalol was administered during sustained (>100 beats) ventricular tachycardias in an attempt to terminate the arrhythmia. At the end of the study, the anesthetized animals were sacrificed by injection of a saturated KCl solution. The duration and cycle length values in results section report, for each preparation, a single representative arrhythmia, whereas the duration and cycle length values in Fig. 2 report two or three representative arrhythmias from each preparation.

d-Sotalol (generously supplied by Bristol-Myers Squibb) was administered at a low and a high dose, as indicated above. Blood samples were collected at 30 min intervals and plasma was stored (-80°C) until *d*-sotalol measurement by HPLC with UV absorbance detection (23).

2.3. Epicardial mapping

Ventricular tachycardias induced during the first week following permanent occlusion of the LAD in canines are generated by reentry in a subepicardial muscle layer of variable local thickness, overlying necrotic tissue in the anterior wall of the

left ventricle (15, 18-21, 24-27). Recordings were made using a plaque electrode (127-191 unipolar recording contacts referenced to Wilson's central terminal measured with 4 limb leads) connected to a multi-channel recording system (Electrophysiological Data Interface, Institut de Génie Biomédical, École Polytechnique de Montréal) and μ VAX computer (Digital Data Corp., Maynard, Mass., USA). The unipolar electrograms and a lead II ECG were amplified by programmable-gain analog amplifiers (0.05-450Hz) and converted to a digital format at 1000 samples/channel/s. Data were stored on a hard disk, from which selected files were later retrieved for analysis using custom-made software. In unipolar electrograms, a local activation complex is superimposed onto a field potential common to all neighbouring electrodes (28,29). Three variables were extracted, for each beat, from the unipolar electrograms recorded at each electrode site: 1) the maximum slope of the negative deflections in the activation complexes ($-dV/dt_{\max}$, in mV/ms) determined using the standard Lagrange 3-point method, 2) the activation time determined at the point of maximum $-dV/dt_{\max}$ of an "rs" activation complex (generally in excess of -0.5 mV/ms) and expressed with reference to the earliest activation time determined under the plaque electrode, 3) normalized conduction times (NCT) measured at individual sites by averaging the conduction times *per* mm in the direction perpendicular to the local wave front (27). When the "rs" morphology was absent from deflections displaying low $-dV/dt_{\max}$ (absolute value: $|-dV/dt_{\max}|$), it was considered that excitation did not occur at the corresponding recording site, an event resulting from either local inexcitability or conduction block (19-21). The magnitude of the $-dV/dt_{\max}$ variable is determined by the current strength and speed of the wave front which, in turn, depend on several factors among which the active generator properties of the fibers sampled by the electrode (recovery of the Na^+ current). We have previously shown that, in the ischemically-damaged muscle of such preparations, the $-dV/dt_{\max}$ is a sensitive index of recovery of excitability (27). All computer-selected events were verified by the operator on a vide screen. During reentry, lines of functional dissociation were drawn between adjacent sites showing abrupt differences in their respective activation times of at least 40 ms and when the propagation of wavefronts was in different directions on opposite sides of the lines.

For clarity, activation times and $|-dV/dt_{\max}|$ measurements made at only 50% of the sites were shown on the maps.

Pacing was also performed from the center of the plaque electrode to measure the anisotropic conduction characteristics (19,21). Activation times increased from the center to the periphery of the recording surface; the computer-generated isochronal map displayed an ellipsoid pattern with a long axis along which conduction velocity was faster, and a short axis along which it was slower. Correspondence between the directions of relatively faster and slower conduction velocities, on the one hand, and the longitudinal and transverse fiber orientations, on the other hand, has been established in previous studies (13). Local conduction velocity values were determined at each site by dividing its distance from the center by its activation time. These values were then fitted to the mathematical model of an ellipse to compute conduction velocity along its long axis (V_{long}) and its short axis (V_{trans}), as reported previously (21).

3. Statistics

All data are expressed as mean \pm SD. Statistical analyses were performed using repeated one- or two-way analysis of variance (ANOVA). For the one-way ANOVA the effect of *d*-sotalol was assessed relative to the corresponding control condition by way of Dunnett's comparison. The presence of significant interactions in the two-way ANOVA allowed us to proceed with specific *post-hoc* two by two comparisons. Comparisons were considered as statistically significant when $p < 0.05$.

4. Results

Ventricular tachycardias were induced in all 17 preparations. Polymorphic ventricular tachycardias only were induced in 7 preparations, degenerating into fibrillation in 2 (summarized in Fig. 1). Monomorphic ventricular tachycardias were induced, in addition to polymorphic runs, in the 10 other preparations, occurring either directly after programmed stimulation (Fig. 1,A) or after a few initial polymorphic beats. (Monomorphic and polymorphic tachycardias will be illustrated in the following Figures.) Five monomorphic tachycardias were sustained, one was not (stopping spontaneously after 10 beats) and 4 degenerated into fibrillation (Fig. 1,B). Sustained monomorphic tachycardias (6.5 ± 6.4 min duration) terminated spontaneously ($n=1$), by burst pacing ($n=2$) or during injection of the loading dose of *d*-sotalol ($n=2$). Transition from monomorphic tachycardia to fibrillation occurred after 98 ± 73 s, once the tachycardias had accelerated to a cycle length of 137 ± 15 ms, and the arterial pressure had decreased from $110(\pm 43) / 67(\pm 31)$ mmHg to $56(\pm 32) / 35(\pm 16)$ mmHg.

Plasma *d*-sotalol concentrations of 2.7 ± 0.6 mg/l and 6.7 ± 2.4 mg/l were achieved with the low and high dosage regimens, respectively. The drug completely abolished all arrhythmias in only a single preparation. Monomorphic and polymorphic ventricular tachycardias were still induced under *d*-sotalol in most of the preparations in which they had been inducible under control conditions (Fig. 1,B). However, all but one of the monomorphic ventricular tachycardias became non-sustained (9 ± 4 and 10 ± 5 beats under the low and high doses, respectively) as illustrated in Fig. 1,A. Also, their cycle length increased significantly from 190 ± 48 ms to 221 ± 42 ms and 262 ± 72 ms under the low and high doses, respectively. The duration of the polymorphic tachycardias ($n=7$) was significantly reduced from a control of 32 ± 17 beats to 10 ± 3 and 7 ± 3 beats under the low and high doses of *d*-sotalol, respectively (Fig. 2,A), and their cycle length was significantly increased from 138 ± 13 ms to 197 ± 10 and 213 ± 25 ms, respectively (Fig. 2,B). Transition from ventricular tachycardia to fibrillation was abolished in all but one of the 6

preparations (Fig. 1,B). During constant pacing, *d*-sotalol did not show any effect on the conduction velocity along its long axis (V_{long}) and its short axis (V_{trans}).

4.1. Induction of monomorphic ventricular tachycardias

The number of extrastimuli required to induce the ventricular tachycardias was not significantly different between control (1.9 ± 0.8) and *d*-sotalol (low dose: 2.3 ± 0.9 , high dose: 2.4 ± 0.8). The shortest coupling interval inducing the tachycardia under control conditions ($S1-S2=157 \pm 17$ ms) could no longer be achieved under *d*-sotalol and the arrhythmias were induced at longer coupling intervals (low dose: $S1-S2=179 \pm 17$ ms, high dose: $S1-S2=187 \pm 18$ ms, $p < 0.05$ in comparison with control). When control premature impulses were selected to match (± 5 ms) the $S1-S2$ coupling intervals of premature impulses under *d*-sotalol (Fig. 3), the activation maps (left hand maps) were found to display a line of functional dissociation under control conditions (A) which was converted into an area of inexcitability under *d*-sotalol (B: dark area), a difference probably related to a drug-induced increase in refractoriness. In this case, $|-dV/dt_{\text{max}}|$ values (middle maps) were similar under control (A: 1.5 ± 1.4 mV/ms) and *d*-sotalol (B: 1.3 ± 1.2 mV/ms) (comparing measurements made only in the areas activated under both control and *d*-sotalol). The distribution of normalized conduction times (NCT, right hand maps) indicated that areas of slow conduction (grey: NCT 5 mm/ms, equivalent to a conduction velocity $\cong 20$ cm/s) occurred in the vicinity of the line of dissociation or area of inexcitability under control and *d*-sotalol. The number of inexcitable sites and the $|-dV/dt_{\text{max}}|$ were determined during $S1-S1$, $S1-S2$ coupling intervals, and monomorphic tachycardias in 5 preparations among the 10 studied. In these 5 preparations, in which reentry occurred in subepicardial muscle of the anterior left ventricular wall, the number of inexcitable sites was greater in the responses to $S2$ than in those to $S1$, and the $|-dV/dt_{\text{max}}|$ was reduced (comparing Table 1, A and B). *d*-Sotalol's main effect on the responses to $S1$ was to decrease $|-dV/dt_{\text{max}}|$ without affecting the number of inexcitable sites whereas, in the responses to $S2$, the drug caused an increase in the number of inexcitable sites and produced significant reductions in $|-dV/dt_{\text{max}}|$.

4.2. Monomorphic ventricular tachycardias

The activation sequences determined during the monomorphic tachycardias (under both control and *d*-sotalol) were consistent with reentry occurring in subepicardial muscle of the anterior left ventricular wall in 5 among the 10 preparations studied (in the other ones, maps with incomplete subepicardial activation sequences suggested that intramural and subendocardial sites were probably involved in tachycardia generation). Fig. 4 illustrates a typical case in which a circular sequence of excitation occurred around a line of functional dissociation under control (Fig. 4,A: left hand map, dark line) and around a larger area of block under *d*-sotalol (Fig. 4,B), causing circus movement of excitation to occur along a longer pathway and the cycle length to increase in the presence of the drug. The lines of dissociation and inexcitability occurred in areas where the $|-dV/dt_{\max}|$ was $<2.0\text{mV/ms}$ (right hand maps) and normalized conduction times were prolonged (NCT 5 ms/mm, not shown). Fig. 5 shows selected electrograms illustrating that 1) activation times (first number) were prolonged at all sites under *d*-sotalol and 2) there was conversion to inexcitability at several sites in the center of the ischemically-damaged region (h,i). Drug effects on the $|-dV/dt_{\max}|$ (second number) and NCT (third number) were less consistent since the $|-dV/dt_{\max}|$ was reduced at some sites (a,b,c,d,e,g,j,m) but not all (f,k,l), and the NCT (third number) was increased at some sites (c-m) but not all (a,b).

As illustrated in Fig. 4, the number of inexcitable sites was greater in the tachycardias induced under *d*-sotalol than under control conditions in all preparations (Table 1,C). However, the $|-dV/dt_{\max}|$ was not significantly affected in 4/5 preparations (Table 1,C), suggesting that the relationship between the timing of the action potential upstroke and the level of repolarization of the preceding action

potential was similar in the tachycardias occurring under control conditions and under *d*-sotalol.

4.3. Termination of monomorphic ventricular tachycardias

The main mechanism whereby the tachycardias terminated spontaneously was conversion of reentrant pathways into areas of block, as illustrated in Fig. 6. The isochronal maps of the sustained tachycardia induced under control (panel A) displayed a stable double loop reentrant activation pattern localized in the upper half of the maps, with the bridging activity propagating towards the LAD margin (return path: 106-142 ms). In the tachycardias induced under *d*-sotalol (panel B), the return path of the reentrant circuit was localized in the lower left hand quadrant of the maps (*e.g.* V12: from 93, 107 to 130 ms) with earlier activations occurring in the center of the ischemically-damaged region (V12, V17). The main result illustrated in this figure is that the reentrant tachycardia terminated when block occurred in the lower left hand quadrant of the map (V17) in the areas where the return path had occurred in earlier beats (Fig. 7, selected electrograms, sites i-m). Termination of the reentrant activity was followed by 1-6 beats displaying longer coupling intervals and focal isochronal patterns (*e.g.* Fig. 6,B: V18 and V19) presumably generated through a non-reentrant mechanism (30,31) and sinus rhythm then resumed (not shown). Fig. 6 is representative of events occurring in all 5 preparations in which reentrant patterns were mapped during the tachycardias.

4.4. Effects on polymorphic beats

The activation sequence in each beat of the polymorphic ventricular tachycardias was more complex than in the monomorphic ones, especially since multiple breakthroughs were detected (a breakthrough being defined as an area for which all surrounding sites were activated later, by at least 5 ms). Fig. 8 panel A illustrates the occurrence of multiple breakthroughs (indicated by *: V1 = 4, V13 = 6,

etc.) and of multiple dissociated wave fronts (incomplete circular sequences of excitation) displaying beat-to-beat variations in the location of breakthroughs, lines of dissociation and areas of inexcitability. The main effect of *d*-sotalol on activation patterns was to reduce the number of breakthroughs (Fig. 8,B and Table 2). The number of inexcitable sites was not significantly affected, probably because an anticipated *d*-sotalol-induced increase was counteracted by a decrease caused by cycle length prolongation. Non-reentrant mechanisms (*e.g.* triggered activity, see refs. 30, 31) might have contributed to unsustained polymorphic ventricular tachycardias under *d*-sotalol, especially in the terminal beats in which broad wave fronts swept across the recording area (Fig. 8,B: V5-V7). Such beats displayed markedly longer cycle length than the earlier ones (see cycle lengths indicated in Fig. 9,A corresponding to the tachycardias shown in Fig.8). In general, curves showing the time course of tachycardia cycle length as a function of beat number indicated that the dynamic fluctuations seen in polymorphic beats under control persisted under *d*-sotalol although the curves were shifted upwards (Fig. 9).

5. Discussion

d-Sotalol did not prevent the induction of ventricular arrhythmias by programmed stimulation but it significantly prolonged the cycle length and reduced the duration of both the monomorphic tachycardias and the polymorphic ones. Moreover, the drug almost completely prevented the degeneration of the ventricular tachycardias into fibrillation. In the various clinical studies, cycle length prolongation and/or shortening of duration consistently occurred in tachycardias which were still inducible under *d,l*-sotalol or *d*-sotalol (2-4,32-35). Interestingly, several investigators (2,3,5) have reported that *d*-sotalol's efficacy was relatively greater against arrhythmia induction in patients with ventricular fibrillation than in those with ventricular tachycardia as well as against tachycardias with relatively shorter cycle length at base line study.

The mapping data reported herein show that 1) drug-induced prolongation of the tachycardia cycle length occurred as a result of conversion of arcs of functional dissociation or pseudo-block into areas of inexcitability, and 2) drug-induced abbreviation of tachycardia duration resulted from an increased propensity for block along reentrant pathways. Lines of functional dissociation or pseudo-block aligned along the longitudinal fiber direction is characteristic of anisotropic reentrant patterns (14,19,24,25). The presence of a complete excitable gap is another important characteristic which distinguishes this model from functional reentry (*e.g.* of the leading circle type). The implication that monomorphic ventricular tachycardias could still be induced in the face of a *d*-sotalol-induced conversion of lines of functional dissociation or pseudo-block into areas of inexcitability, is that 1) the drug might have converted the electrophysiologic substrate from one displaying anisotropic reentrant properties to a reentrant substrate of a more functional type, in which the circulation time is determined by prolonged refractory periods. One implication of this modification in the substrate properties would be that a complete excitable gap existing under control conditions would become very short under *d*-sotalol. However, investigation of the excitable gap was not attempted in the present

study. A major problem in doing so will be that the monomorphic tachycardias induced under *d*-sotalol have short duration (± 10 beats) thereby precluding the use of extrastimuli delivery during the tachycardia (resetting response technique) to demonstrate the existence of an excitable gap and to determine whether it consists of fully or partially excitable tissue (16,36). The drug might also prevent perpetuation of reentry by altering the process of wavelength (λ) adaptation to the dimensions of the reentrant circuit (7). During early beats of ventricular tachycardia, there is critical balance between λ and path length such that reentry may be nonsustained and terminate due to the absence of an excitable gap (i.e. head-tail collision). At the onset of reentry, there typically is little or no fully excitable gap. During the first several beats of sustained reentry, the partially excitable gap adapts to form a fully excitable gap, stabilizing reentrant propagation. *d*-Sotalol might shift the balance between path length, λ and excitable gap by offsetting λ adaptation and preventing the formation of an excitable gap and stable reentry.

In theory, the magnitude of the $-dV/dt_{\max}$ is determined by the current strength and speed of the wave front which, in turn, depend on *i*) the active generator properties of the individual fibers (recovery of the Na^+ current), *ii*) the size of the fiber population sampled by the electrode, *iii*) synchrony of their activation, and *iv*) intercellular resistivity.(37) The fact that a central area of inexcitability was created (or enlarged) during the monomorphic tachycardias induced in the presence of *d*-sotalol without any further reduction in the magnitude of the $-dV/dt_{\max}$ (in 4/5 cases) is consistent with the notion that the impulse had a similar relationship to recovery of excitability as under control conditions and that the increase in cycle length and modification of the circuit configuration were related to prolongation of the action potential duration and refractory period. This is in contrast with observations made in the same model with class I antiarrhythmic drugs (lidocaine, procainamide) which caused both an increase in the number of inexcitable sites and a reduction in the magnitude of the $-dV/dt_{\max}$ of unipolar electrograms (19). This variable reflects the strength of the activation wave front and synchronicity of its components (i.e. conduction along the multiple muscle strands being sampled by the unipolar

electrode contact). While it is by no means a direct measurement of the action potential upstroke characteristics, it is nonetheless sensitive to interventions reducing them (class I drugs). The fact that *d*-sotalol did not reduce the $-dV/dt_{\max}$ is consistent with a prolonging effect on action potential duration without effect on the action potential upstroke.

When the measurements were made during rapid pacing the number of inexcitable sites was not different between control and *d*-sotalol but $-dV/dt_{\max}$ was reduced, which can be explained by the fact that prolongation of the action potential duration may affect action potential upstroke characteristics in fully repolarized fibers, especially when the recovery of excitability lags beyond full repolarization. However, this was not associated with any drug effect on conduction velocity in either the longitudinal or transverse direction.

In unipolar electrograms recorded from healthy canine hearts, it is possible to measure activation-recovery intervals (interval from the $-dV/dt_{\max}$ to the maximum positive slope in the T wave), an index of the local repolarization interval which is highly correlated to refractory period measurements (38-39). However, it was not possible to extract this variable from recordings made in subepicardial muscle surviving over necrotic tissue because a T wave cannot be distinguished in the low amplitude unipolar wave forms inscribed within the intracavitary field potential (21,28,29). This precluded a direct demonstration of *d*-sotalol's presumed effects on the repolarization intervals at individual sites in the ischemically damaged region. Others have reported data suggesting that refractory periods and action potential duration are increased under *d*-sotalol in the reentrant pathways of similar preparations (8,9). In the present study, extension of the areas of functional inexcitability were demonstrated from electrograms simultaneously recorded from up to 191 discrete sites, thereby lending greater support to the hypothesis in favor of an antiarrhythmic action of *d*-sotalol on reentrant pathways. Interestingly, extension of the areas of inexcitability occurred in the responses to premature stimuli and during the monomorphic ventricular tachycardias but not during basic stimulation and sinus

rhythm. Myocardial conduction velocities measured in the longitudinal and transverse fiber directions were not affected by the drug. The data are thus consistent with an action of *d*-sotalol on the repolarization phase of the action potential but not on its upstroke.

The polymorphic ventricular tachycardias induced in this model were presumably generated by reentry, although complete circuits were more difficult to map than in the monomorphic ones. It has been suggested that, in multiple wavelet reentry, the interval between excitations at any site corresponds to its refractory period since it can be assumed to be reexcited as soon as it has regained its excitability (40,41). If this assumption is made in the case of the rapid polymorphic ventricular tachycardias, it becomes a significant fact that their cycle length was markedly prolonged and their duration shortened by *d*-sotalol. These effects were associated with a reduction in the complexity of the activation patterns and, in particular, a reduction in the number of breakthrough areas. Likewise, the cycle length fluctuations occurring in the early beats of the polymorphic ventricular tachycardias displayed similar patterns under control and under *d*-sotalol, but with an upward shift (Fig. 9), suggesting that the take-off of the action potential upstroke remained within the refractory tail of the preceding action potential. It is remarkable that the duration of the tachycardias was shortened, suggesting that *d*-sotalol may be effective against fast ventricular tachycardias in spite of the reverse use-dependence displayed by class III drugs (42).

The present findings are consistent with an action of *d*-sotalol on reentrant pathways in ischemically-damaged myocardium and would predict a relatively greater efficacy against rapid polymorphic ventricular tachycardias and ventricular fibrillation than in completely suppressing sustained monomorphic ventricular tachycardias.

6. Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Medical Research Council of Canada. Ms. Kathy Derakhchan was supported by a Studentship Award from the Heart & Stroke Foundation of Canada. The authors wish to thank Ms. Caroline Bouchard for her expert technical assistance and Ms. Suzan Sénéchal for her invaluable secretarial assistance.

7. References

1. Nademanee K, Singh BN. Effects of sotalol on ventricular tachycardia and fibrillation produced by programmed electrical stimulation: comparison with other antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1990;65 (Suppl A):53-57.
2. Kuchar DL, Garan H, Venditti FJ, et al. Usefulness of sotalol in suppressing ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1989;64:33-36.
3. Young GD, Kerr CR, Mohama R, et al. Efficacy of sotalol guided by programmed electrical stimulation for sustained ventricular arrhythmias secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;73:677-682.
4. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:487-495.
5. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855-1862.
6. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
7. Girouard SD, Rosenbaum DS. Role of wavelength adaptation in the initiation, maintenance, and pharmacologic suppression of reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12(6):697-707.

8. Cobbe SM, Hoffman E, Ritzenhoff A, et al. Action of sotalol on potential reentrant pathways and ventricular tachyarrhythmias in conscious dogs in the late postmyocardial infarction phase. *Circulation* 1983;68:865-871.
9. Brachmann J, Senges J, Lengfelder W, et al. Contribution of delayed ventricular repolarization to the anti-arrhythmic efficacy of sotalol. *Eur Heart J* 1985;6 Suppl D:171-174.
10. Schmitt C, Beyer T, Karch M, et al. Sotalol exhibits reverse use-dependent action on monophasic action potentials in normal but not in infarcted canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:487-492.
11. Lynch JJ, Wilber DJ, Montgomery DG, et al. Antiarrhythmic and antifibrillatory actions of the levo- and dextrorotary isomers of sotalol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:1132-1141.
12. Patterson E, Lynch JJ, Lucchesi BR. Antiarrhythmic and antifibrillatory actions of the beta-adrenergic receptor antagonist, d,l-sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:519-526.
13. Ursell PC, Gardner PI, Albala A, et al. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 1985;56:436-451.
14. Wit AL, Janse MJ. The Ventricular Arrhythmias of Ischemia and Infarction. In: *Electrophysiological Mechanisms*. Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, New York, 1993;532.
15. Peters NS, Coromilas J, Hanna MS, et al. Characteristics of the temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Circ Res* 1998;82:279-293.

16. Hanna MS, Coromilas J, Josephson ME, et al. Mechanisms of resetting reentrant circuits in canine ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103(8):1148-1156.
17. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9-18.
18. Derakhchan K, Vinet A, Cardinal R. Modifications by d-sotalol of electrical activity in the reentrant substrate of canine post-infarction ventricular tachycardias. *Circulation* 1999;100 (Suppl I):I-270.
19. Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, et al. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1162-1176.
20. Cardinal R, Savard P, Carson DL, et al. Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1984;70:136-148.
21. 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. *Cardiovasc Res* 1995;29:359-372.
22. Nattel S, Feder-Elituv R, Matthews C, et al. Concentration dependence of class III and beta-adrenergic blocking effects of sotalol in anesthetized dogs. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1190-1194.

23. Fiset C, Philippon F, Gilbert M, Turgeon J. Stereoselective high-performance liquid chromatographic assay for the determination of sotalol enantiomers in biological fluids. *J Chromatogr* 1993;612:231-237.
24. Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial infarction period. High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res* 1990;66:1310-1327.
25. Dillon SM, Allesie MA, Ursell PC, Wit AL. Influence of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988;63:182-206.
26. Gough WB, Mehra R, Restivo M, et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. Correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 1985;57:432-442.
27. Hélie F, Vinet A, Cardinal R. Cycle length dynamics at the onset of post-infarction ventricular tachycardias induced in canines: Dependence on the interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:531-544.
28. Wilson FN, Johnston FD, Hill IGW. The form of the electrocardiogram in experimental myocardial infarction. IV. Additional observations on the later effects produced by ligation of the anterior descending branch of the left coronary artery. *Am Heart J* 1935;10:1025-1041.
29. Durrer D, Formijne P, van Dam RTh, et al. The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions. In revived human fetal heart and in acute and chronic coronary occlusion. *Am Heart J* 1961;61:303-314.

30. El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH. Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. Evidence for focal and reentrant mechanisms. *Circ Res* 1982;51:152-166.
31. Zhang S, Skinner JL, Sims AL, et al. Three-dimensional mapping of spontaneous ventricular arrhythmias in a canine thrombotic coronary occlusion model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(7):762-772.
32. Kopelman HA, Woosley RL, Lee JT, et al. Electrophysiologic effects of intravenous and oral sotalol for sustained ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61:1006-1011.
33. Kus T, Campa MA, Nadeau R, et al. Efficacy and electrophysiologic effects of oral sotalol in patients with sustained ventricular tachycardia caused by coronary artery disease. *Am Heart J* 1992;123:82-89.
34. Kehoe RF, MacNeil DJ, Zheutlin TA, et al. Safety and efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias refractory to other antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1993;72:56A-66A.
35. Brachmann J, Schöls W, Beyer T, et al. Acute and chronic antiarrhythmic efficacy of d-sotalol in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1993;14 (Suppl H):85-87.
36. Almendral JM, Stamato NJ, Rosenthal ME, et al. Resetting response during sustained ventricular tachycardia: relationship to the excitable gap. *Circulation* 1986;74:722-730.
37. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle.

Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986;58:356-371.

38. Millar CK, Kralios FA, Lux RL. Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation* 1985;72:1372-1379.
39. Derakhchan K, Cardinal R, Brunet S, et al. Polymorphic ventricular tachycardias induced by D-sotalol and phenylephrine in canine preparations of atrioventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable re-entry. *Cardiovasc Res* 1998;38:617-30.
40. Lammers WJEP, Allessie MA, Rensma PL, Schalij MJ. The use of fibrillation cycle length to determine spatial dispersion in electrophysiologic properties used to characterize the underlying mechanism of fibrillation. *N Trends Arrhythmia* 1986;2:109-112.
41. Opthof T, Misier ARR, Coronel R et al. Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res* 1991;68:1204-1215.
42. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990;81:686-690.
43. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol* 1998;81:869-876.

8. Tables

Table 1: Effects of d-sotalol on $-dV/dt_{\max}$ and inexcitability

	Control	d-Sotalol
A. Pacing (S1-S1 = 333 ms)		
inexcitability (#sites)	5	11
	9	7
	12	6
	10	9
	0	2
Mean \pm SD (n=5 prep.)	7 \pm 5	7 \pm 3
$-dV/dt_{\max}$ (mV/ms)	3.3 \pm 2.3 (n=112 sites)	2.7 \pm 1.8 (n=112 sites)
	7.4 \pm 4.7 (n=131)	6.4 \pm 4.0 (n=131)
	6.1 \pm 3.8 (n=160)	5.7 \pm 3.6 (n=160)
	6.2 \pm 3.7 (n=152)	5.6 \pm 3.2 (n=152)
	7.5 \pm 2.9 (n=168)	6.0 \pm 2.5 (n=168)
Mean \pm SD (n=5 prep.)	6.1 \pm 1.7	5.3 \pm 1.5*
B. Premature stimulation (S1-S2)		
inexcitability (#sites)	9	44
	13	19
	20	29
	7	20
	2	16
Mean \pm SD (n=5 prep.)	10 \pm 7	26 \pm 11*
$-dV/dt_{\max}$ (mV/ms)	1.5 \pm 1.4 (n=107 sites)	1.3 \pm 1.2 (n=107 sites)
	4.6 \pm 3.0 (n=123)	4.0 \pm 3.0 (n=123)
	2.7 \pm 2.2 (n=117)	2.8 \pm 2.4 (n=117)
	3.2 \pm 2.8 (n=120)	2.6 \pm 2.1 (n=120)
	2.8 \pm 2.3 (n=130)	2.2 \pm 1.7 (n=130)
Mean \pm SD (n=5 prep.)	3.0 \pm 1.1	2.6 \pm 1.0*
C. Monomorphic ventricular tachycardia		
inexcitability (#sites)	9	34
	3	23
	18	27
	3	24
	8	60
Mean \pm SD (n=5 prep.)	8 \pm 6	34 \pm 15*
$-dV/dt_{\max}$ (mV/ms)	2.6 \pm 2.1 (n=115 sites)	2.6 \pm 2.2 (n=115 sites)
	2.4 \pm 2.6 (n=105)	2.4 \pm 2.4 (n=105)
	3.7 \pm 3.4 (n=133)	3.0 \pm 2.5 (n=133)
	2.5 \pm 1.9 (n=111)	2.6 \pm 2.0 (n=111)
	3.3 \pm 2.5 (n=73)	3.0 \pm 2.5 (n=73)
Mean \pm SD (n=5 prep.)	2.9 \pm 0.6	2.7 \pm 0.3

Prep. = preparations. * Comparisons between control and d-sotalol (high dose) values: $p < 0.05$.

Table 2: Effects of *d*-sotalol on mapping characteristics during polymorphic ventricular tachycardias

	Breakthrough		Inexcitability	
	Control	<i>d</i> -Sotalol	Control	<i>d</i> -Sotalol
1	3.3 ± 1.5 (n=30)	1.9 ± 0.8 (n=9)	47 ± 27 (n=30)	44 ± 4 (n=9)
2	2.9 ± 1.1 (n=17)	1.1 ± 0.4 (n=7)	15 ± 9 (n=17)	10 ± 6 (n=7)
3	3.5 ± 1.8 (n=24)	1.4 ± 0.5 (n=5)	49 ± 34 (n=24)	54 ± 8 (n=5)
4	4.9 ± 1.4 (n=45)	2.1 ± 0.6 (n=12)	85 ± 24 (n=45)	85 ± 26 (n=12)
5	3.8 ± 1.7 (n=37)	1.5 ± 0.5 (n=8)	36 ± 13 (n=37)	14 ± 12 (n=8)
Mean ± SD (n=5 prep.)	3.7 ± 0.8	1.6 ± 0.4**	46 ± 26	41 ± 31

Prep. = preparations. Data are number of breakthrough sites and number of inexcitable sites per beat.

** Comparisons between control and *d*-sotalol (high dose) values: $p < 0.01$.

9. Figures and figure legends

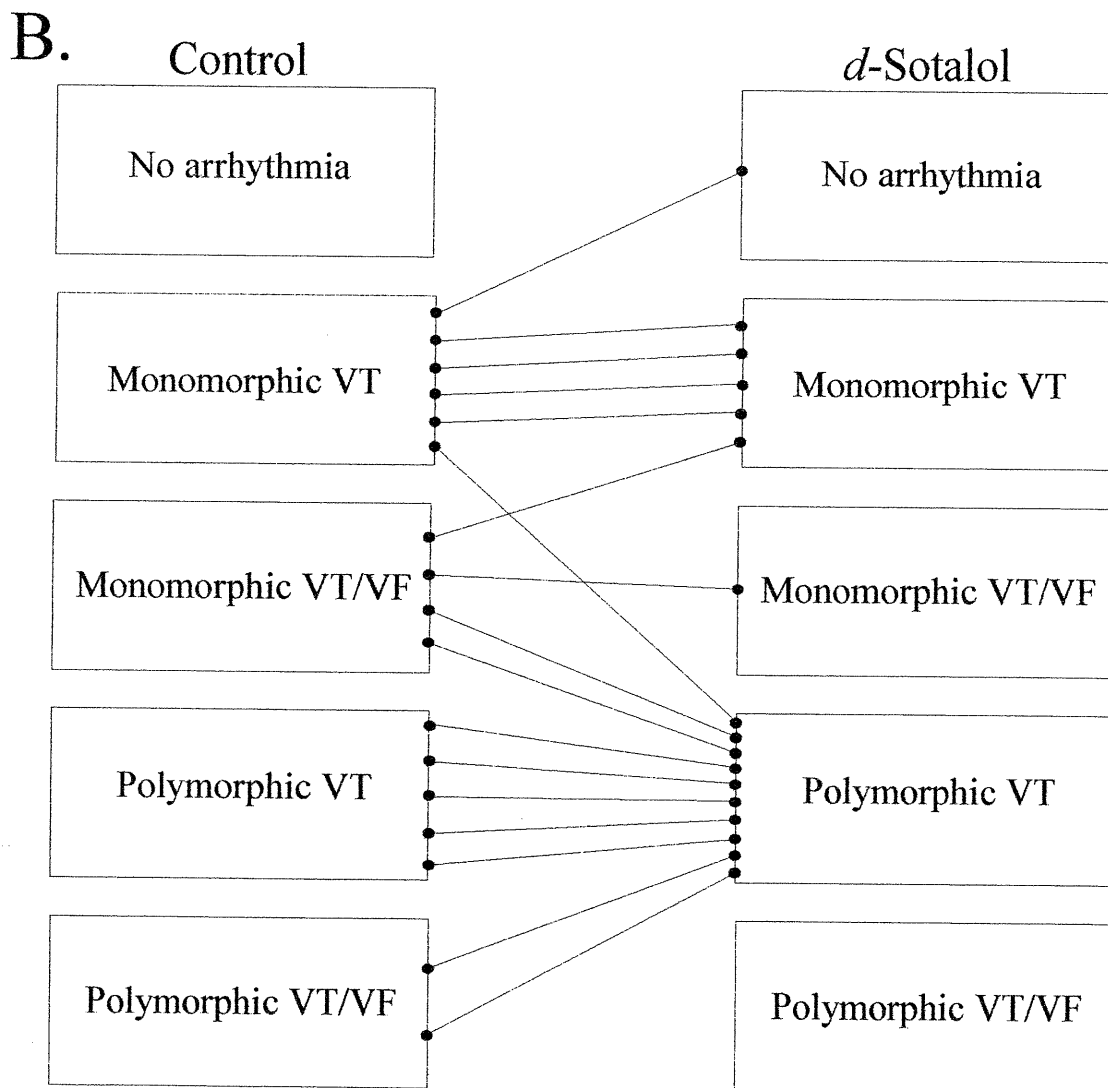
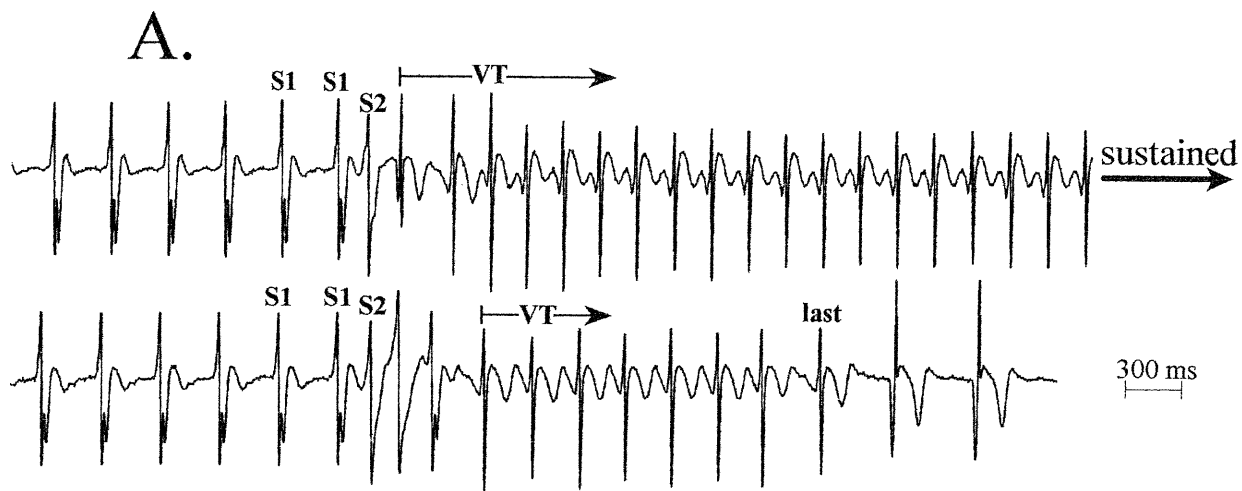
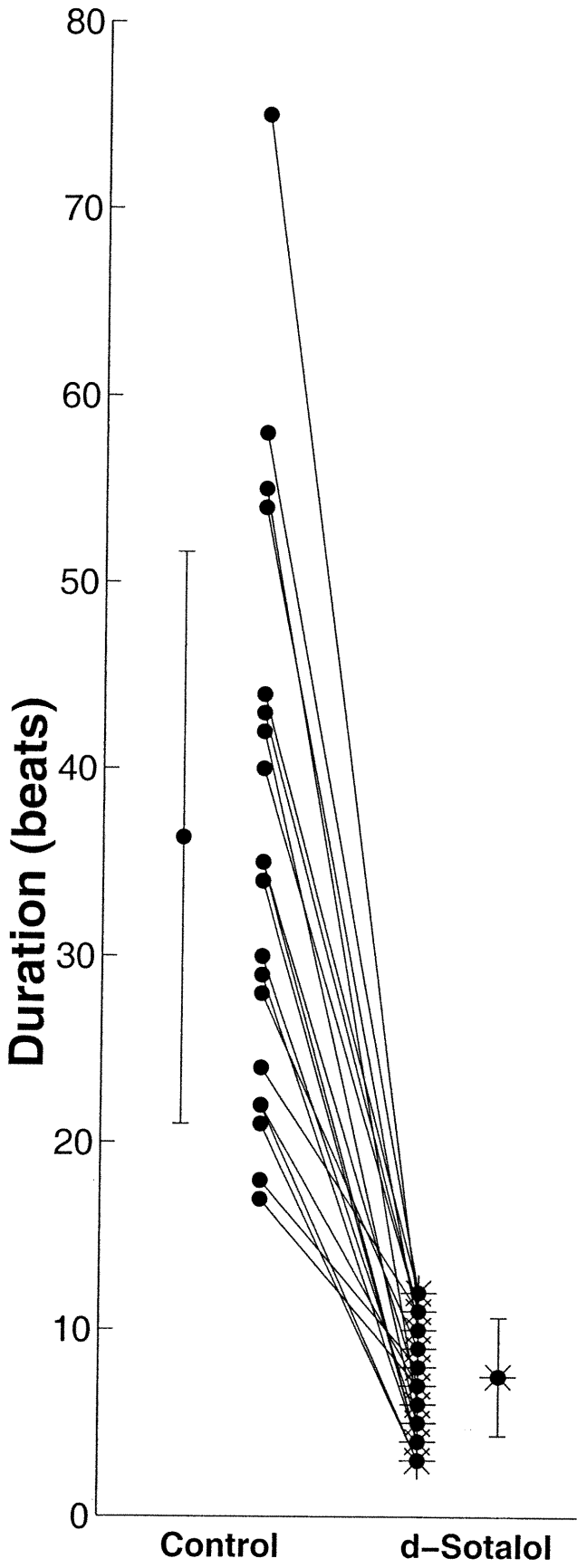


Figure 1. Effects of *d*-sotalol on the inducibility of ventricular tachycardias (VT). A. Unipolar electrogram showing that, under control, a monomorphic VT induced by programmed stimulation was sustained (upper tracing), whereas under *d*-sotalol (high dose) the duration of monomorphic VT was shortened to 8 beats (lower tracing). B. The arrhythmias were induced in all 17 preparations under control and in 16 under *d*-sotalol (high dose). The box diagrams report, for each preparation, a single arrhythmia type, monomorphic tachycardias taking precedence over the polymorphic ones when both types were induced in a given preparation. Most (5/6) of the monomorphic ventricular tachycardias (which did not degenerate into fibrillation) were sustained (> 100 beats) under control, whereas all but one became non-sustained under *d*-sotalol, as detailed in the text.

A



B

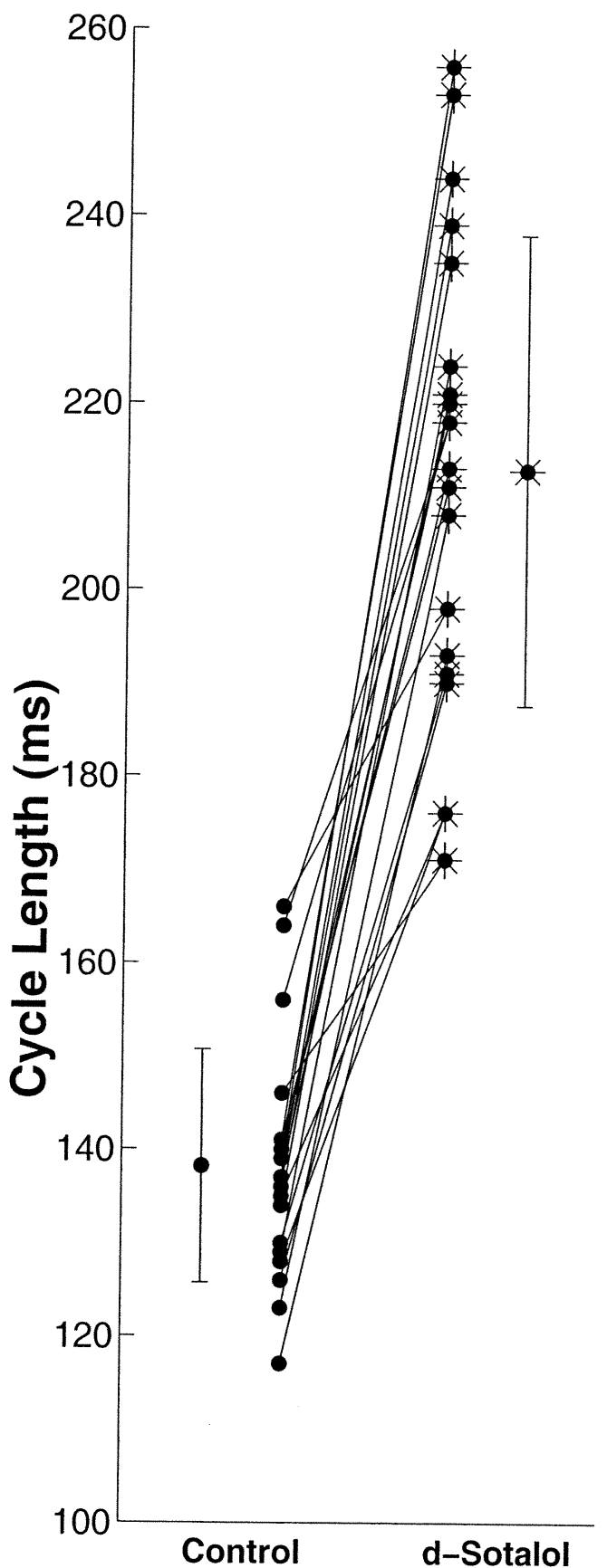


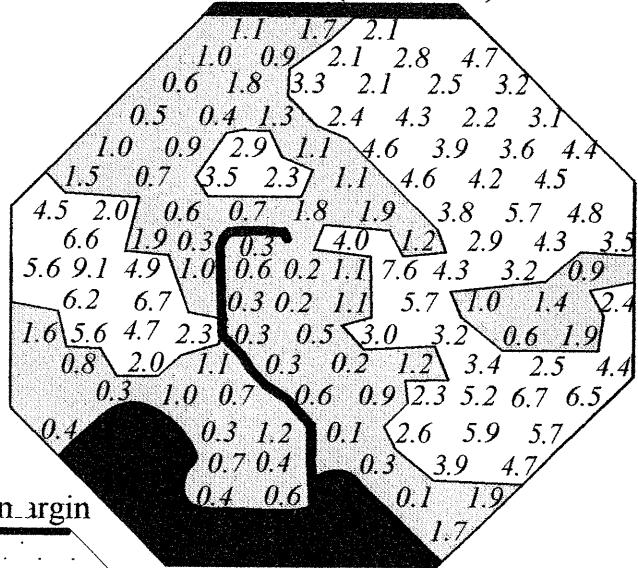
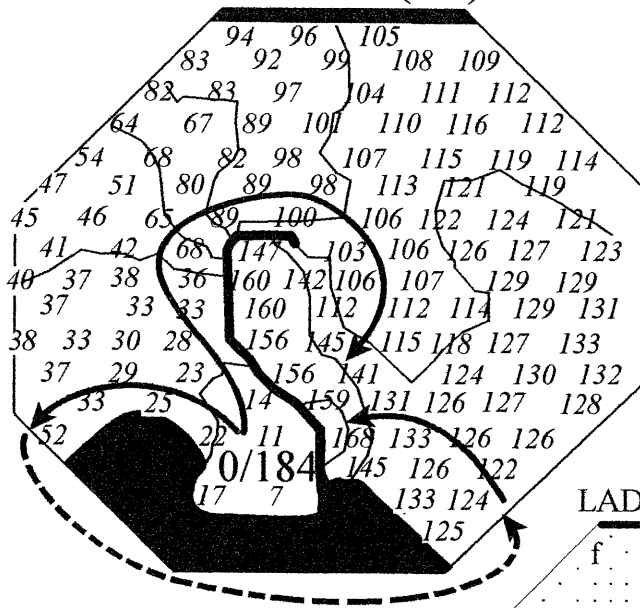
Figure 2. Abbreviation of the duration and prolongation of the cycle length of polymorphic ventricular tachycardias under *d*-sotalol. Values report two or three representative arrhythmias from each preparation. A. Mean duration (\pm SD, n=20) was reduced from 36 ± 15 beats to 8 ± 3 beats under the high dose of d-sotalol. B. Mean tachycardia cycle length increased significantly from 138 ± 13 ms to 213 ± 25 ms.

Figure 3. Modification of the activation pattern in response to premature stimulation (S2) under high dose *d*-sotalol. Representation of the anterior face of the right (RV) and left (LV) ventricles and the position of the plaque electrode on the anterolateral LV wall (middle inset). Under control conditions, the activation pattern (left hand map) displayed a line of functional dissociation in the middle of the ischemically-damaged region, with activation times occurring between 32-40 ms on the apical side, and between 95-121 ms on the basal side. The line of dissociation occurred in areas where $|-dV/dt_{\max}|$ was $<2.0\text{mV/ms}$. The S1-S2 coupling interval was matched (± 5 ms) between control (150 ms) and sotalol (155 ms). The distribution of normalized conduction times (NCT, right hand maps) indicated that areas of slow conduction (grey: NCT 5 mm/ms, equivalent to a conduction velocity $\cong 20$ cm/s) occurred in the vicinity of the line of dissociation or area of inexcitability under control and *d*-sotalol.

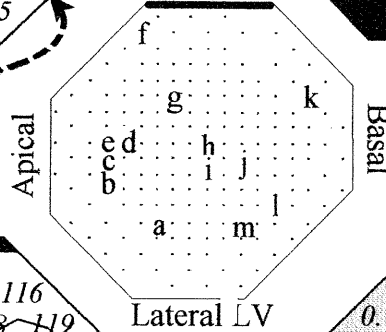
A. Control

activation (ms)

dV/dt_{max} (mV/ms)



LAD n. argin



B. d-Sotalol

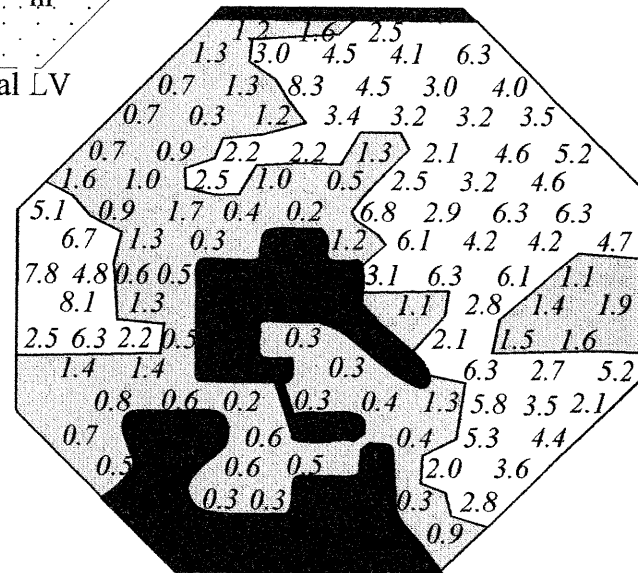
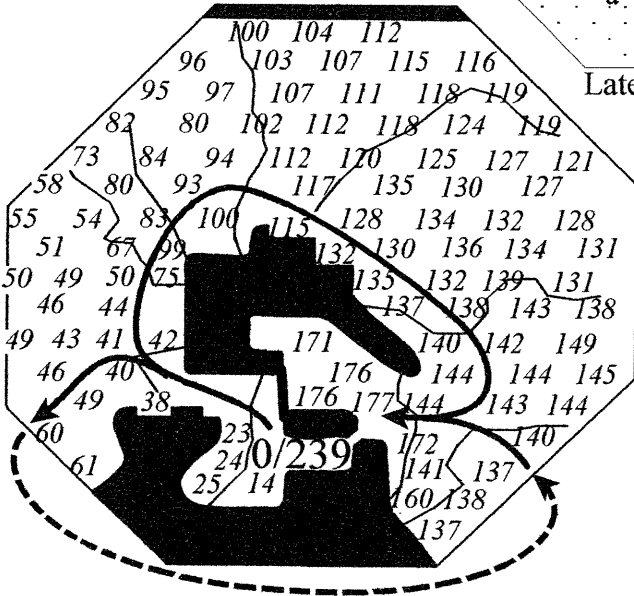
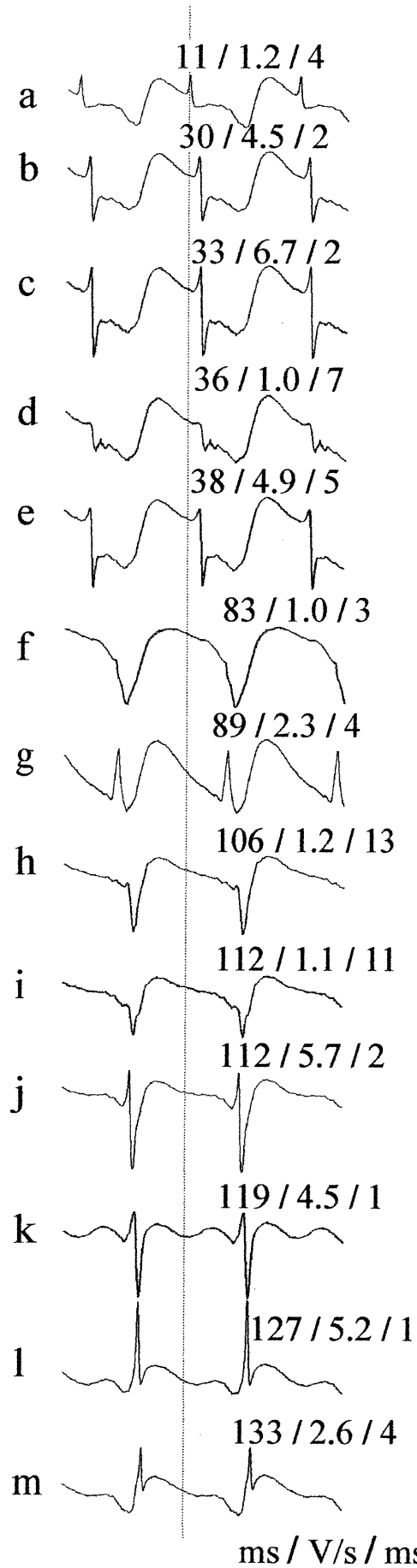
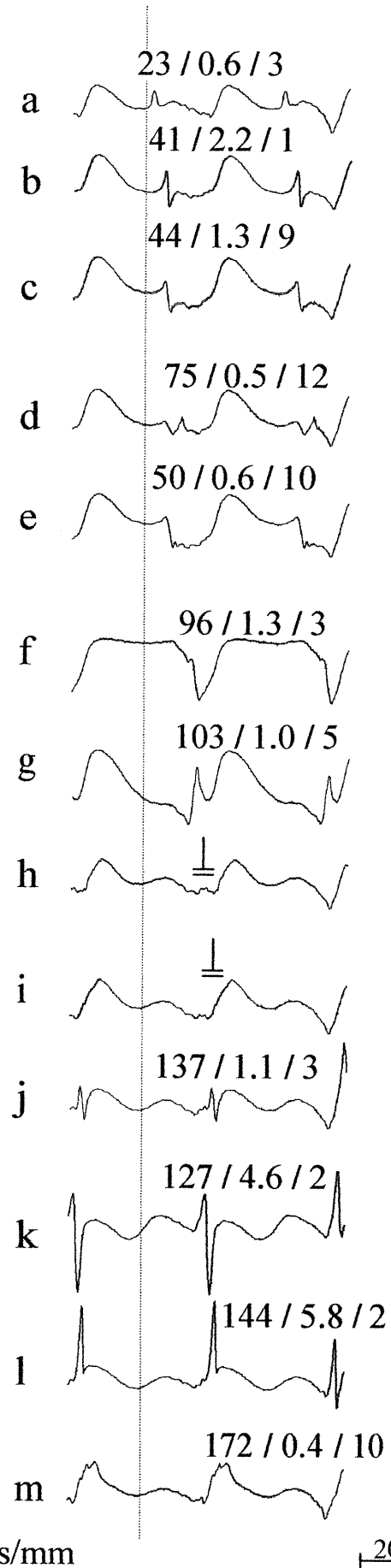


Figure 4. Effects of *d*-sotalol on the reentrant substrate of monomorphic ventricular tachycardia. Middle inset: location of selected sites from which were recorded the electrograms shown in Fig. 5. By convention, the thick edge of the plaque electrode was aligned along the margin of the left anterior descending coronary artery (LAD). In each panel (A and B), the left hand map shows an activation map (activation times in ms, 20 ms between isochrones). The right hand map shows the distribution of the slope of the $|-dV/dt_{\max}|$ (mV/ms). For clarity, values are indicated at only half of the recording sites). The light shading indicates the areas where $|-dV/dt_{\max}| < 2.0$ mV/ms. Dark shading indicates areas of inexcitability. A. and B. The monomorphic tachycardia illustrated in A had been sustained for 19 min when low dose *d*-sotalol administration was initiated during the course of the arrhythmia. The maps shown in panel B were obtained just before spontaneous termination at 7 min of drug infusion (plasma concentration of 3.7 mg/l). Under control (A), excitation in the lateral part of the ischemically-damaged region was taken as the beginning of the activation cycle (0 time). The impulse then propagated in a clockwise direction in the apical areas, into the regions next to the LAD and basal margins of the ischemically-damaged region and back to the more central areas of the ischemically-damaged region where maximum delays occurred. Reexcitation occurred on the apical side of the line of dissociation (184 ms), marking the beginning of the next activation cycle (0). A similar sequence repeated itself in all subsequent beats. (Alternatively, there may have been a counter-clockwise circus movement of excitation occurring around an area of inexcitability next to the left ventricular lateral margin of the plaque electrode but outside of the recording field, as indicated with a broken line). Under sotalol (B) similar circular patterns of activation occurred but the line of functional dissociation seen under control conditions in the center of the ischemically damaged region was converted into a region of inexcitability (Fig. 5,B: sites h and i). Sotalol induced a conversion of the central line of functional dissociation into an area of inexcitability and the tachycardia cycle length was prolonged from 184 to 239 ms.

A. Control

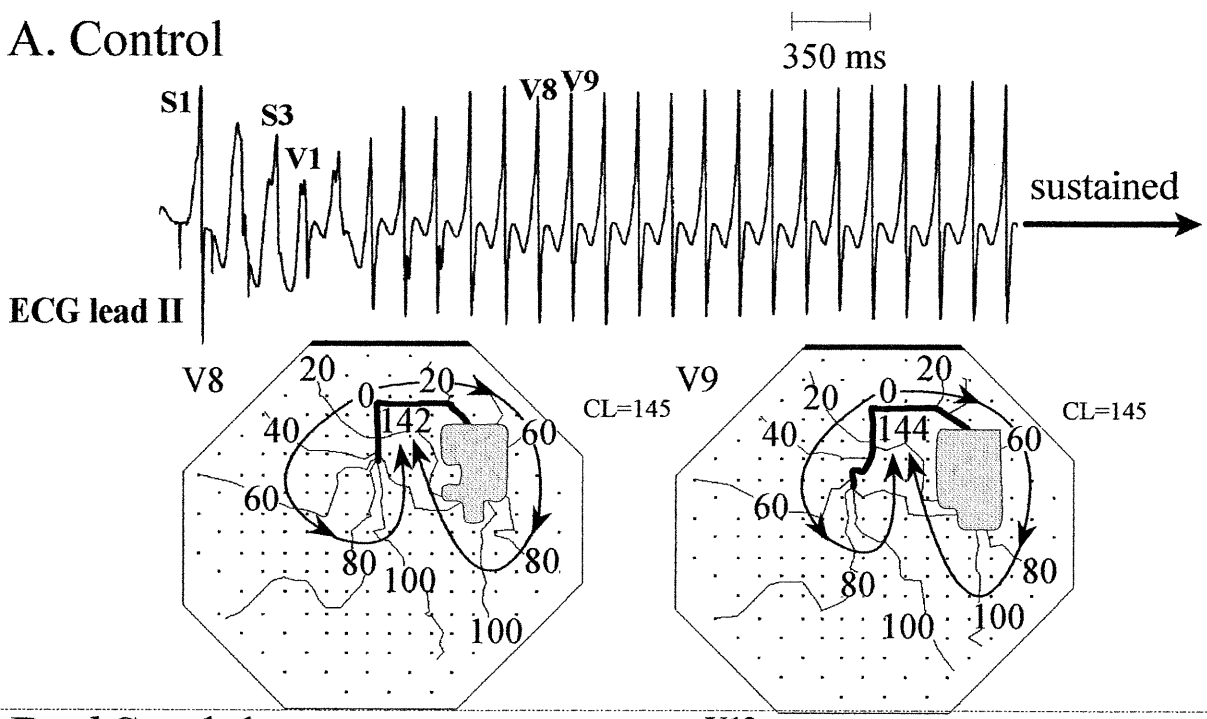
B. *d*-sotalol

ms / V/s / ms/mm

200 ms

Figure 5. Selected unipolar electrograms recorded during the monomorphic ventricular tachycardia as indicated in Fig. 4 (middle inset). Traces show unipolar electrograms recorded along the reentrant circuit described in Fig. 4: onset of the activation cycle in the left lateral portion of the ischemically-damaged region (site a), followed by activation in the apical areas (sites b-e), in the areas located toward the LAD margin (f,g) and then the basal margin (h-k), and back toward the left lateral margin (site l-m). Three numbers are indicated on each electrogram: activation time (ms), $|-dV/dt_{\max}|$ (mV/ms) and normalized conduction time (ms/mm). Inexcitability (or block, \perp) occurred under d-sotalol at sites h and i.

A. Control



B. *d*-Sotalol

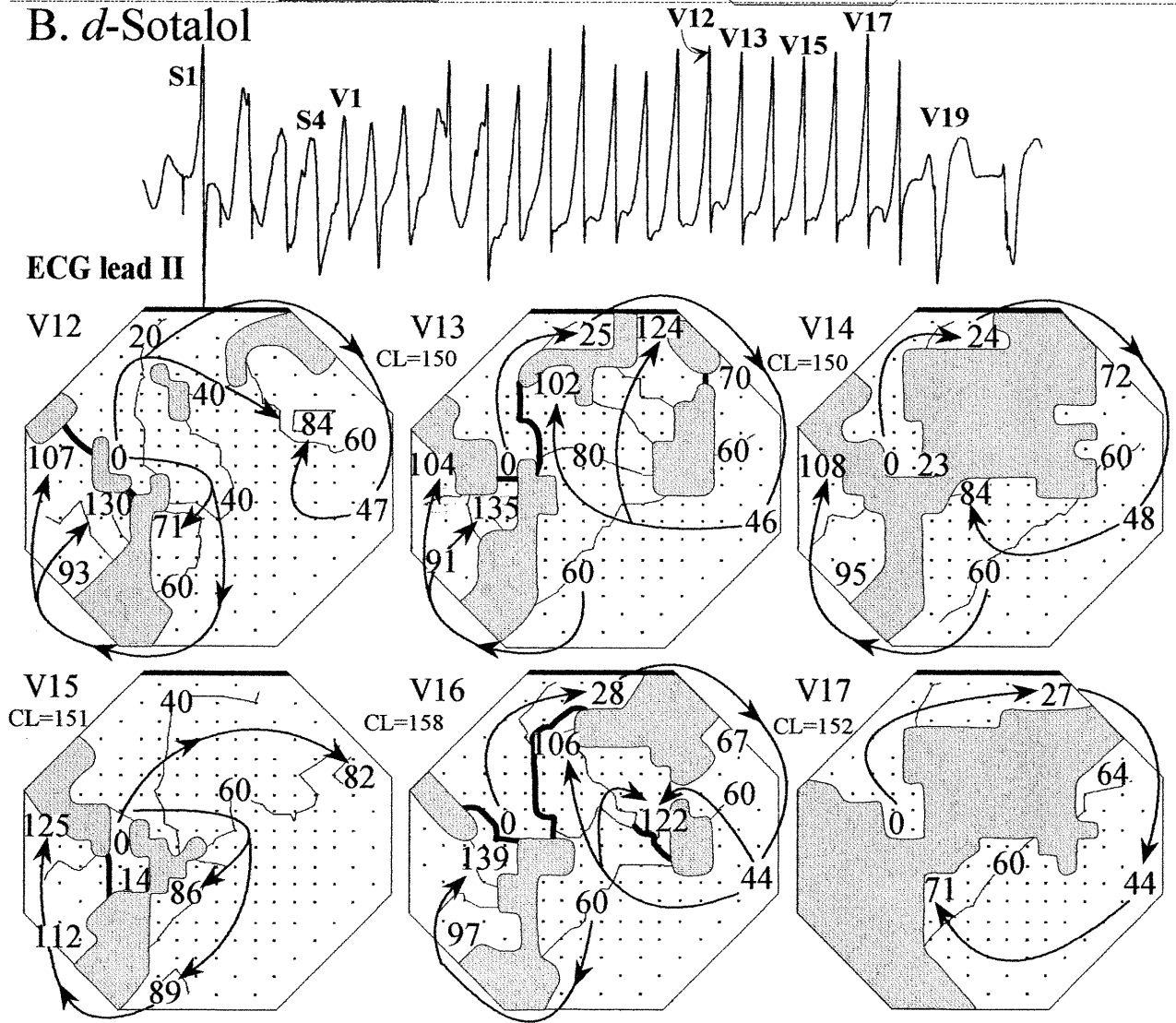
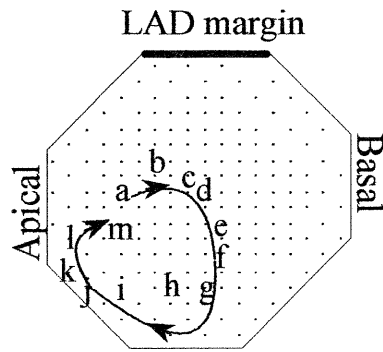


Figure 6. Termination of monomorphic ventricular tachycardia by *d*-sotalol. A. Under control conditions, the tachycardia was sustained (duration: 6 min) and the activation maps show that there was a stable reentrant circuit in the upper part of the map. B. Under high dose sotalol, the reentrant tachycardia lasted for 18 beats and was followed by 3 focal beats (V19 and following two beats) before resumption of sinus rhythm (not shown). Note that the configuration of the reentrant circuit was more unstable than under control conditions and that the reentrant tachycardia terminated when the lower left hand quadrant of the map became inexcitable (grey). The focal beats (V19) displayed longer coupling intervals and activation patterns in which a wave front swept across the ischemically-damaged region; such beats were probably generated through a tachycardia-dependent, non-reentrant mechanism. CL = Cycle length.



200 ms
|

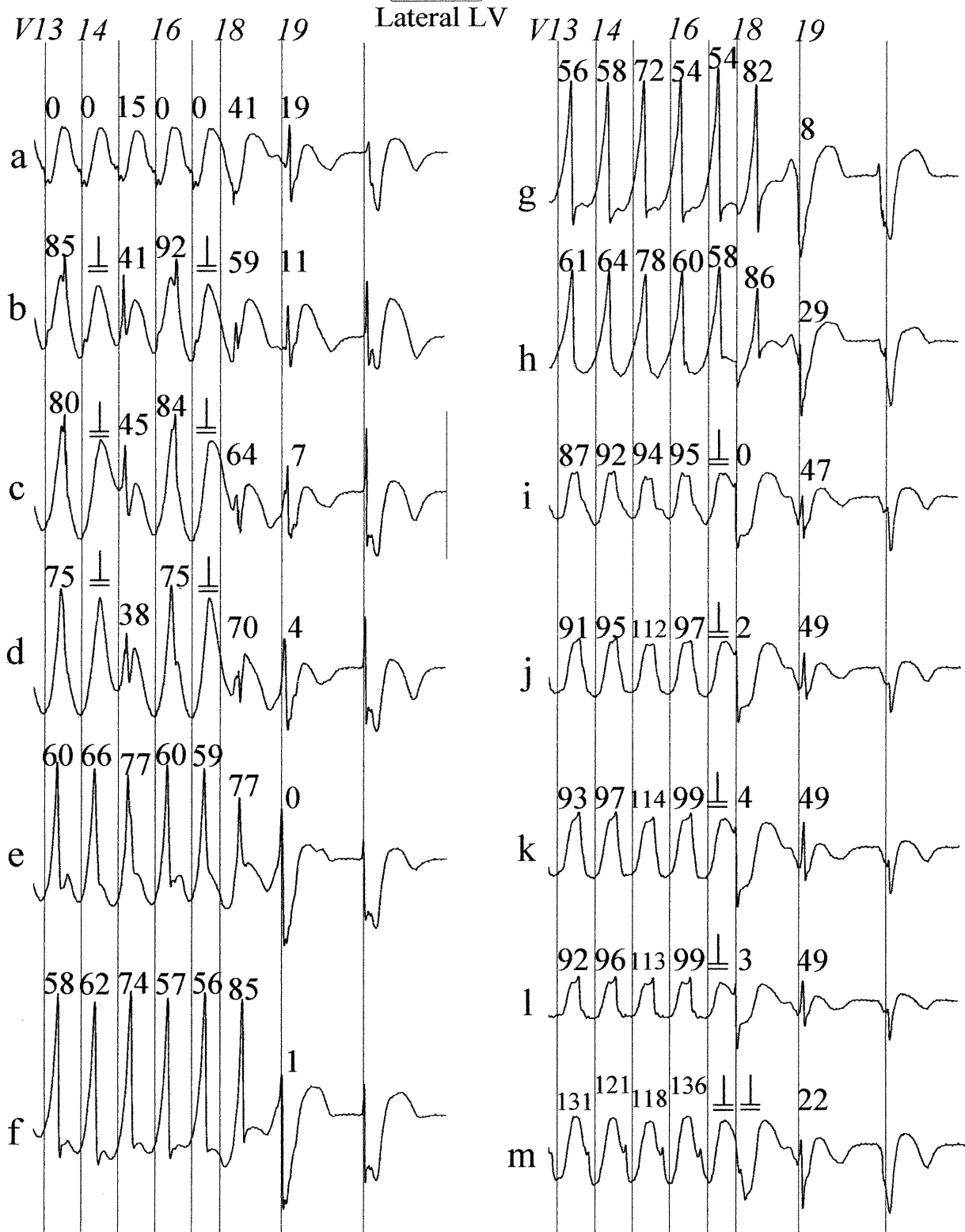


Figure 7. Selected unipolar electrograms recorded during the termination of tachycardia induced under *d*-sotalol (Fig. 6, panel B). Traces show unipolar electrograms recorded along the reentrant circuit occurring in the center and the lower left hand quadrant of the maps (*e.g.* V12-V19). The onset of the activation cycle (site a) was followed by activation in the center area of the ischemically-damaged region (sites b-g). Block (\perp) occurred during V14 and V17 in sites b-d and during V17 in the apical area of the ischemically-damaged region (sites i-m) leading to the termination of the tachycardia. Values are activation times in msec.

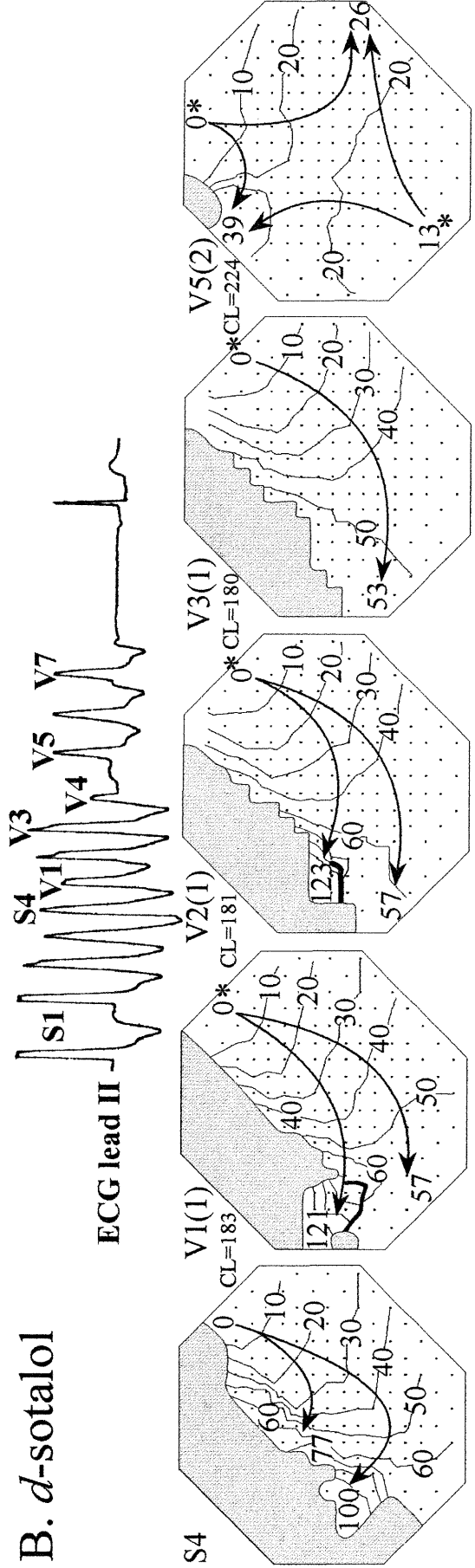
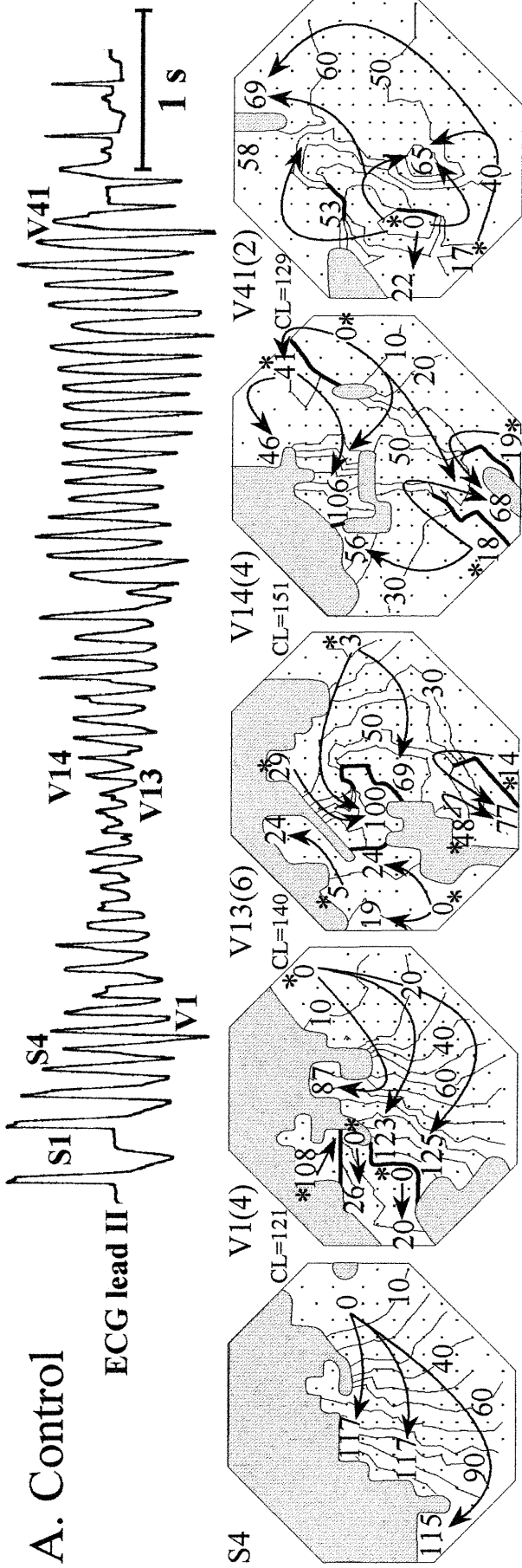


Figure 8. Effect of high dose *d*-sotalol on activation patterns during polymorphic ventricular tachycardias. In each panel, the upper trace is an ECG (lead II) showing premature impulses (S1-S4) and all beats of the tachycardias, and the lower maps show isochronal patterns (10 ms intervals) for selected beats together with the isochronal map of S4. A. Multiple wave fronts occurred (arrows), originating from different breakthrough areas (asterisks) circulating around regions of inexcitability (grey). The total number of breakthrough areas is indicated between brackets following the identification of the beat number. The cycle length (CL) from the onset of each beat to the onset of the next is also indicated. B. Under *d*-sotalol, the cycle length increased and duration of the polymorphic ventricular tachycardia shortened while there was a reduction in the number of breakthrough areas and in the number of wavefronts. (The coupling intervals of beats V5-V7 were longer than in the preceding beats, suggesting that they may have been generated through a non-reentrant mechanism, similarly to those occurring after termination of the reentrant beats in Fig. 7).

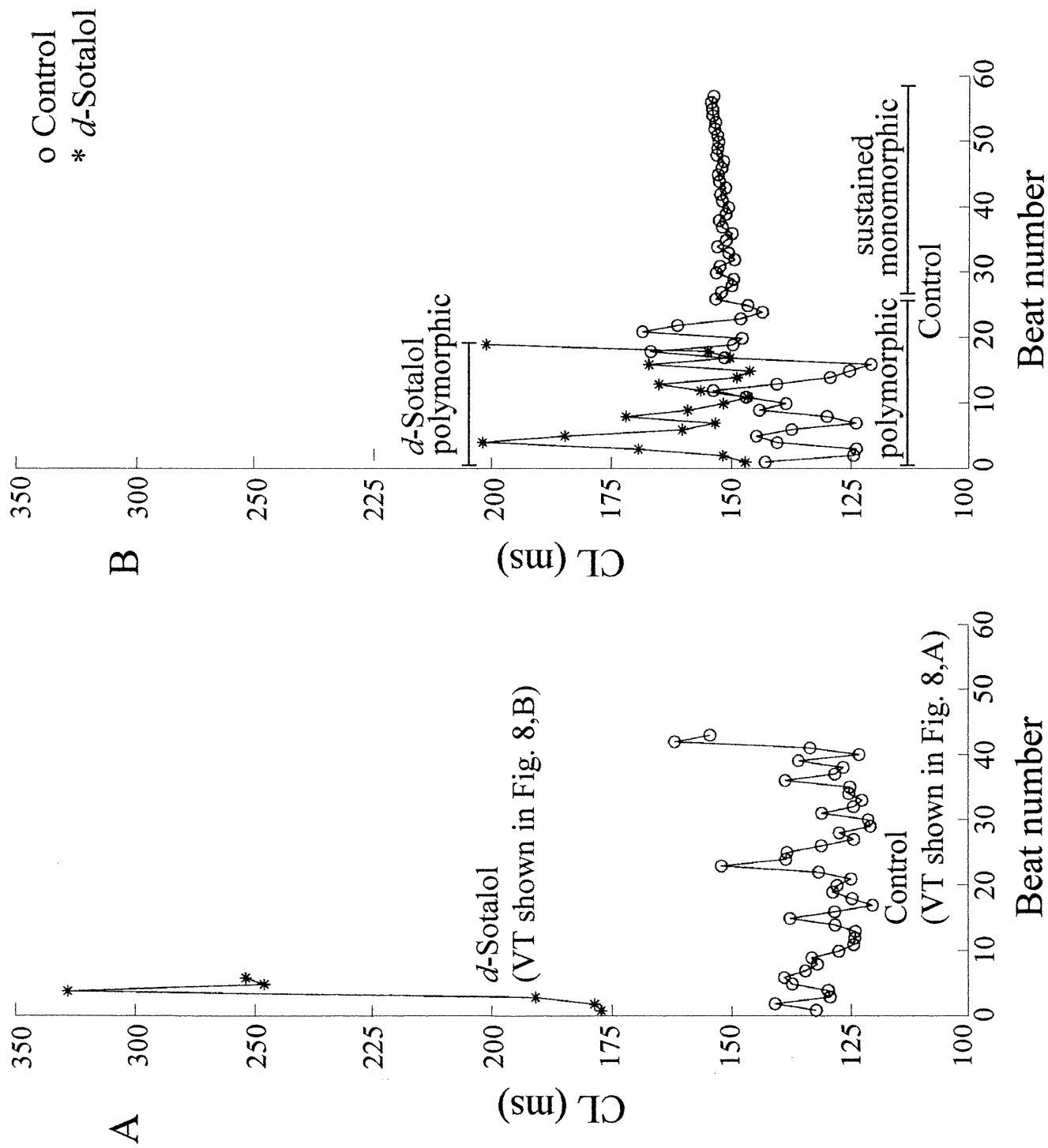


Figure 9. Time course of tachycardia cycle length (CL) in successive beats of ventricular tachycardias induced under control and d-sotalol. CL are means of intervals measured between successive activations at all 192 sites. A. Under sotalol (low dose), CL was prolonged while displaying fluctuations similar to those occurring during the polymorphic phase of the tachycardia induced under control. The tachycardia induced under sotalol terminated spontaneously after an abrupt increase in CL whereas the control tachycardia developed into a sustained monomorphic tachycardia. B. Time course of 2 polymorphic tachycardias induced under control and d-sotalol (high dose) in another preparation. Termination followed an abrupt increase in CL of a greater magnitude under sotalol than under control.

TROISIÈME CHAPITRE
POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED BY
***d*-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE**
IN CANINE PREPARATIONS OF ATRIO-VENTRICULAR BLOCK:
INITIATION IN THE CONDUCTION SYSTEM
FOLLOWED BY SPATIALLY UNSTABLE REENTRY

Ce manuscrit a été publié dans le journal *Cardiovasc Res*, 38: 617-630, 1998.
Les résultats de ce travail ont été présentés sous la forme de résumé dans les conférences suivantes :

- 1) Derakhchan, K., Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Epicardial mapping of sotalol-induced torsades de pointes in canine preparations of AV block. Can. J. Cardiol. 11: 113E, 1995.
- 2) Derakhchan K., Klug D., Bouchard C., Hélie F., Pharand C., Sasyniuk B., Kus T. and Cardinal R. Mécanismes des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. Médecines Sciences 11: 16, 1995.
- 3) Derakhchan, K., Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Torsades de pointes induced by *d*-sotalol in canine atrio-ventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable reentry. Circ 92: I-641, 1995.
- 4) Derakhchan, K., Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Mécanismes des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. GRSNA, Université de Montréal, décembre 1995.
- 5) Katayoun Derakhchan, René Cardinal, Didier Klug, Caroline Bouchard, François Hélie, Chantal Pharand, Teresa Kus, Betty Sasyniuk. Mécanisme des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. Journée de la recherche Dr. Gabriel L. Plaa, département de pharmacologie, Université de Montréal, avril 1996.

POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIAS INDUCED
BY *d*-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE
IN CANINE PREPARATIONS OF ATRIO-VENTRICULAR BLOCK:
INITIATION IN THE CONDUCTION SYSTEM
FOLLOWED BY SPATIALLY UNSTABLE REENTRY

Katayoun Derakhchan*†, René Cardinal*†, Sylvain Brunet#,
Didier Klug†, Chantal Pharand†, Teresa Kus*†, Betty I. Sasyniuk#

From the Departments of Pharmacology, Université de Montréal*
and McGill University#,
and the Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal†,
Montréal, Québec, Canada

Short title: Mapping of drug-induced polymorphic tachycardias

Address for correspondence: René Cardinal, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec
Canada H4J 1C5
Tel.: (514) 338-2222, ext. 3180
FAX: (514) 338-2694
e-mail: cardinal@crhsc.umontreal.ca

Key words: Polymorphic Ventricular Tachycardia, Torsades de Pointes, *d*-Sotalol, Epicardial Mapping, Repolarisation Intervals, Canine.

Katayoun Derakhchan, René Cardinal, Sylvain Brunet, Didier Klug, Chantal Pharand, Teresa Kus, Betty I. Sasyniuk. Polymorphic ventricular tachycardias induced by *d*-sotalol and phenylephrine in canine preparations of atrio-ventricular block: Initiation in the conduction system followed by spatially unstable reentry.

Objective: Polymorphic ventricular tachycardias (PVT) occur spontaneously in canine hearts under the combination of *d*-sotalol (S), bradycardia and phenylephrine (PE). We investigated the hypotheses that 1) the activation patterns of the initial PVT beats would be consistent with an origin in the ventricular conduction system, and 2) the inhomogeneous prolongation of repolarisation intervals can provide refractory barriers for reentrant activity. **Methods:** Unipolar electrograms were recorded from 127 epicardial (EPI) sites with a sock electrode array as well as from intramural and endocardial sites during PVTs. Electrograms were analysed to generate isochronal maps and measure the spatial distribution of activation-recovery intervals (ARI). **Results:** Under S (9.9-14.5 mg.l⁻¹), spontaneously terminating PVTs (cycle length of 270±43 ms, n=45) (mean±SD) occurred when a PE bolus (10-50 µg.kg⁻¹) was injected. The first beat of the PVTs occurred with a coupling interval of several hundred ms to the preceding idioventricular beat without any bridging activity and its earliest EPI breakthrough occurred in areas overlying the terminations of the right or left bundle branch. ARI values measured in IDV (295±47 ms) were significantly prolonged prior to PVT (462±92 ms). Prolongation was greater in apical than in basal epicardial areas, and at endocardial than epicardial sites (to >500 ms). Maximum delays >200 ms developed in the regions of marked ARI prolongation and, in later beats, circus movement reentry occurred around refractory barriers, shifting between various regions of the ventricles. **Conclusion:** Thus, PVTs occurring spontaneously under conditions of delayed repolarisation originate from shifting sites in the ventricular conduction system and reentrant activity shifting between various regions of the ventricle may occur in later beats of the more sustained arrhythmias.

1. Introduction

Two main hypotheses have been proposed to explain polymorphic ventricular tachycardias (PVTs) related to excessive prolongation of the action potential duration in the presence of class III antiarrhythmic drugs: early afterdepolarisations (EAD) and dispersion of repolarisation intervals providing refractory barriers for reentry [1,2]. In previous studies in isolated ventricular preparations from the rabbit heart, we found that *d*-sotalol induces a greater increase in action potential duration in Purkinje fibres than in muscle, an effect associated with generation of EAD-dependent triggered activity in transitional Purkinje fibers and their propagation into muscle as extra beats [3]. Studies in the whole heart [4] suggested that the initiating beats of PVTs have a subendocardial origin whereas later beats could be generated by reentry in muscle with disparate monophasic action potential durations. However, the evidence presented in these studies was inconclusive because of the limited number of recording sites. To clarify further the relative contributions of impulse formation in the conduction system and reentry in muscle, we determined the spatial distribution of repolarisation intervals and activation sequences in the canine heart, the standard model for mapping studies.

Bradycardia-dependent PVTs can occur following infusion of *d*-sotalol in canine preparations with chronic atrio-ventricular (AV) block studied in the conscious state [5] but their spontaneous occurrence is lower under anaesthesia, and pacing protocols are needed to achieve reasonable arrhythmia incidence [6,7]. Likewise, we have found in preliminary experiments that the spontaneous occurrence of *d*-sotalol-induced PVTs was infrequent when studied in the anaesthetized and open-chest state, conditions necessary to conduct epicardial mapping studies. Carlsson et al. [8,9] reported that, in the anaesthetized rabbit, the incidence of PVTs induced by class III agents can be significantly increased when, in addition, an α -adrenergic agonist is infused. Accordingly, we studied PVTs induced by high *d*-sotalol plasma concentrations and α -adrenergic stimulation with phenylephrine in anaesthetized canines with AV block. Epicardial mapping and unipolar electrogram

recordings from selected endocardial and intramural sites were used to measure activation times as well as activation-recovery intervals (ARI), a measure of local repolarisation intervals [10]. A similar approach was used by El-Sherif et al. [11] in their investigation of anthopleurin A-induced PVTs. One methodological difference, however, is that El-Sherif et al. [11] relied on the systematic use of multiple, regularly-spaced needle electrodes (in small puppy hearts) to achieve a high degree of resolution on local events, whereas we put greater emphasis on the global patterns of both the epicardial activation sequences and the epicardial distribution of repolarisation intervals (in larger adult canines). More information is available from an epicardial map than localization of the site of earliest epicardial activation [12-15]. Previous studies [16] have shown that rhythms generated in the His-Purkinje system show typical patterns of epicardial activation (*signatures*) which can be used as an indirect indication of their origin in the ventricular conduction system. In the present study, the first beat of the PVTs (and a variable number of early beats) displayed activation patterns consistent with an origin in the ventricular conduction system, whereas in later beats of protracted episodes the activation patterns were consistent with circus movement reentry around refractory barriers. A preliminary report stating this conclusion has been published in abstract form [17].

2. Methods

All procedures for animal experimentation followed the guidelines of the Canadian Council for Animal Care, as monitored by an institutional committee. A hypokalaemic state ($K^+ < 3.0 \text{ mmol.l}^{-1}$) was induced in 10 mongrel dogs by oral administration of furosemide ($10\text{-}20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$) and chlorothiazide (500 mg.day^{-1}) or hydrochlorothiazide (40 mg.day^{-1}) while monitoring plasma K levels 2-3 times weekly. Plasma creatinine was not affected by treatment (pre-diuretic: $103 \pm 19 \mu\text{M}$, post-treatment: $108 \pm 19 \mu\text{M}$), however body weight was reduced by 2-4 kg (without loss of appetite). The 10 hypokalaemic canines ($23 \pm 5 \text{ kg}$) and 10 other normokalaemic canines ($27 \pm 3 \text{ kg}$) were studied under anaesthesia induced with Na thiopental (30 mg.kg^{-1} , IV) followed by α -chloralose (60 mg.kg^{-1} , IV, and 100 mg.h^{-1}). The dogs were intubated endotracheally and ventilated with room air to maintain arterial pH at 7.35-7.45 and $pO_2 > 80 \text{ mmHg}$ ($10 \text{ breaths.min}^{-1}$ with an adequate tidal volume to achieve a maximum inspiratory pressure of $20 \text{ cm H}_2\text{O}$). The heart was exposed via sternotomy and pericardiotomy. The AV node was destroyed by direct injection of the smallest amount of formaldehyde (37%, 0.1-1.0 ml) needed to produce complete AV dissociation [18], after which a slow idioventricular rhythm (IDV; cycle length $> 1000 \text{ ms}$) arose spontaneously via normal His-Purkinje system automaticity [19,20]. Bipolar electrodes were attached to epicardial tissue via superficial sutures, avoiding damage to the underlying muscle, to pace the ventricles ($120 \text{ beats.min}^{-1}$) and sustain cardiac output, if necessary, while setting up. A bipolar electrogram was recorded from the right atrial appendage for the diagnosis of AV block. A femoral artery was cannulated for blood pressure recording. These signals and a surface ECG were monitored on chart paper and stored on a 16-channel PCM data recorder. The right femoral and external jugular veins were cannulated to infuse drugs and collect blood samples.

A sock electrode array comprising 127 unipolar recording contacts uniformly distributed with an interelectrode distance of 5-10 mm was positioned over the entire ventricular surface for epicardial mapping [16]. In addition, 20 plunge wire

electrodes were used to record endocardial unipolar electrograms and 12 needle electrodes were used for intramural recordings in 6 preparations (in 3 of which PVTs occurred and were analysed). The endocardial plunge electrodes were made from Teflon-coated stainless steel wires (0.005-inch diameter) introduced in 25 gauge needles and bent at their tips in the shape of small hooks [18]. Needle electrodes (0.003-inch Teflon-coated stainless steel wires in a 21-gauge needle) allowed us to record 3 pairs of unipolar electrograms at depths of either 1, 4 and 7 mm (short needle electrode), 2, 7 and 12 mm (medium) or 3, 10 and 17 mm (long) into the wall, depending on the thickness of the ventricular wall [21]. In each pair, recording contacts were 1 mm apart and the activation times or repolarisation intervals measured at both were averaged.

The unipolar electrograms (referenced to Wilson's central terminal measured with 4 limb leads) and an ECG lead were recorded using a computerized system. The signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers (bandwidth of 0.05 to 225-450 Hz) and converted to digital format at a rate of 500-1000 samples.channel⁻¹.s⁻¹. Data were stored on a hard disk. After the experiment, selected 1-second files of data were retrieved from disk and analysed using custom-made software. For each beat, the negative deflection with maximum slope ($-dV/dt_{\max}$) was detected automatically on each electrogram and its value was determined according to the three point Lagrange derivative by computing the potential drop between the sampling points preceding and just following the activation point divided by the time interval (i.e. twice the sampling period: 2-4 ms). Activation times were detected at the point of maximum slope of deflections with $-dV/dt_{\max}$ in excess of -0.5 mV.ms^{-1} . All computer-selected events were verified by the operator on a videoscreen with an interactive program. Activation times were measured with reference to the earliest epicardial activation (zero time reference). Isochronal maps were computed automatically by linear interpolation and drawn at 20 ms intervals for selected idioventricular beats and each individual beat of the ventricular tachycardias. For the epicardial activation maps, zones of functional conduction block were identified using

previously defined criteria [22-24]. A continuous line was drawn through these regions and defined as a zone of functional dissociation.

Activation-recovery intervals (ARI), an index of the local repolarisation interval which is highly correlated to refractory period measurements, were measured from dV/dt_{\max} in the activation complex (RS) to the maximum positive slope in the T wave [10] of each of the 127 unipolar electrograms. ARI measurements were made during idioventricular beats showing a constant bundle branch morphology [16] under baseline (control) and conditions in which repolarisation intervals were prolonged (sotalol infusion, phenylephrine bolus). ARI values are reported at maximum effect of sotalol alone or in combination with phenylephrine on repolarisation intervals. When PVTs occurred, the ARI was measured, in each case, in the idioventricular beats occurring prior to or following a PVT (to avoid interference of the first tachycardia beat with the T wave of the idioventricular beat). The ARI was also measured in the last beat of the PVT (in which there was no interference from a subsequent closely-coupled depolarisation). Isocontour lines were generated by computer and drawn at 20-ms intervals beginning with the shortest ARI value.

2.1. Drug administration

d-sotalol was administered as a bolus of 8 mg.kg⁻¹ over 10 min followed immediately by infusion of 4 mg.kg⁻¹.h⁻¹ to achieve high plasma levels. Infusion was continued for at least 30 min before making any measurement. Beginning 75-120 min after the onset of sotalol infusion, phenylephrine (10-50 µg.kg⁻¹) was injected as an IV bolus at progressively increasing doses (in 10 µg.kg⁻¹ increments at 15-20 min intervals) until PVT occurred. Blood samples were collected when PVTs occurred and the plasma was frozen at -80°C. Plasma levels of *d*-sotalol were measured later using high pressure liquid chromatography and UV absorbance detection [25,26].

Whenever PVT degenerated into ventricular fibrillation, conversion back to idioventricular rhythm was achieved by application of a DC countershock.

2.2. Statistical analysis

The data are expressed as mean \pm SD. Statistical analyses were performed using two- or three-way repeated analysis of variance (ANOVA) to analyze the data presented in Tables 1 and 2. The presence of significant interactions in the two and three-way ANOVA allowed us to proceed with specific *post-hoc* two by two comparisons. Comparisons were considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

3. Results

All preparations showed an IDV rhythm which, under control conditions, was stable and uninterrupted by any arrhythmia. During *d*-sotalol infusion, single, double or triple ventricular premature depolarisations occurred in all preparations. IDV cycle lengths (CL) were slowed under sotalol (normokalaemia: from 1290±380 to 1685±310ms, $p<0.05$; hypokalaemia: from 1241±399 to 1587±472ms, $p<0.05$). When, in addition to *d*-sotalol infusion, phenylephrine was injected, PVT occurred, as illustrated in Fig. 1 (upper tracing), in 7/10 normokalaemic preparations and in 4/10 hypokalaemic preparations. Phenylephrine (required dose of 30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, on the average; minimum dose of 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) induced a marked increase in blood pressure from 106±25/58±17 mmHg (systolic/diastolic) to 196±44/123±32 mmHg, which lasted for about 15 min. The relatively greater PVT incidence in normokalaemia might have been related to a slightly slower IDV rate in this group. Since there was no qualitative difference in the arrhythmias observed between the normokalaemic and hypokalaemic groups, no distinction was made between the 2 groups. PVTs, which lasted for at least 5 consecutive beats and displayed varying beat-to-beat QRS morphologies in the surface ECG and unipolar epicardial electrograms, occurred at *d*-sotalol plasma concentrations ranging between 9.9 and 14.5 $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$ (12.2±2 $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$). Forty-five PVTs terminated spontaneously (lasting for 18±14 beats; range of 5-59 beats) and displayed a mean CL of 270±43 ms (178-383 ms), CL being calculated in each case by dividing the total duration by the number of beats. In addition, 10 PVTs degenerated into ventricular fibrillation, an event occurring more frequently in preparations in which needle electrodes were used (7 episodes in 3/6 preparations) than in preparations in which only epicardial recordings were made (3 episodes in 3/14 preparations).

3.1. Epicardial activation mapping during IDV rhythms and PVTs: Focal patterns

IDV beats showed distinctive epicardial activation patterns (*signatures*) depending on their focal origin in the His-Purkinje system in relation to the anatomy of the conduction system, as reported previously [16,27-29]. Fig. 1 shows the mapping characteristics of two IDV beats with distinct ECG morphologies, one (IDV1) preceding and the other (IDV2) following the spontaneous termination of a 27-beat PVT. In IDV1 (Fig. 1,B), the earliest epicardial breakthrough occurred in the anterior paraseptal region of the right ventricular wall (0) indicating the involvement of the right bundle branch (RBB), but the earliest 10-ms breakthrough area (shading) also extended to the antero-apical regions of the left ventricle in the territory overlying the anterior division of the left BB (LBB). In IDV2 (Fig. 1,C), the earliest 10-ms epicardial breakthrough area extended over the postero-apical regions of the ventricles (0), suggesting the involvement of the posterior division of the LBB, and a secondary breakthrough (8 ms) occurred in the anterior paraseptal region of the right ventricle, suggesting that the impulse was also conducted from the RBB. This interpretation of the epicardial patterns was supported by recordings at right and left ventricular endocardial sites (as indicated in the slice diagrams: panels B and C, and Fig. 2) showing that the earliest activation occurred at endocardial sites either in the right or left ventricle. The total epicardial activation times were short, another feature typical of IDV beats (54 ± 13 ms) [16].

In the first PVT beat (Fig. 1,D), the early area extended over the anterior paraseptal and apical regions, and endocardial activation (Fig. 2: sites c and d) preceded the epicardial activation (sites a and b), as in the IDV beats. In the ninth beat of the tachycardia (panel E), the early epicardial breakthrough as well as the earliest subendocardial activation occurred in the posterior left ventricular free wall (sites e and f), thereby suggesting a more peripheral origin of the impulse in the posterior division of the LBB. In the last PVT beats (panel F), the earliest epicardial breakthrough again occurred in the anterior paraseptal region of the right ventricle

and a secondary breakthrough occurred in the posterior wall of the left ventricle, and epicardial breakthroughs were preceded by activations at corresponding subendocardial sites (g and f). Thus, the polymorphic character of the PVT illustrated in Fig. 1 may have been caused by shifting sites of origin in the ventricular conduction system or changing conduction patterns from a constant focus. Patterns which were consistent with a focal mechanism occurred in all beats in some PVTs, especially short ones. In longer PVTs, such patterns occurred more frequently in the early beats (*vide infra*).

The first beat of all PVTs was always consistent with a focal mechanism. This first beat occurred with a coupling interval of several hundred ms to the preceding IDV beat (531 ± 97 ms) without any bridging activity being detected between the latest activation in the IDV beat and the earliest activation in the first PVT beat. We attributed failure to detect bridging activity to the focal nature of the arrhythmia rather than to a limitation of the epicardial and, when available, intramural electrode arrays. The epicardial activation patterns in the first beat of PVTs were consistent with a RBB origin in 12 of the 55 PVTs and with a LBB origin in 21 others. In the remaining 22, the early epicardial breakthrough in the first beat did not occur in accordance with the usual BB signatures because of the effect of prolonged repolarisation intervals on impulse conduction, as will be illustrated in Figs. 3-5.

3.2. Epicardial Distribution of Repolarisation Intervals and Epicardial Activation Patterns During PVTs: Circus Movement

In contrast to the PVT illustrated in Fig. 1, marked activation delay occurred in the first or early beats in other PVTs (especially the more protracted ones) in relation to excessive prolongation of the repolarisation intervals. In a representative preparation illustrated in Fig. 3, ARIs measured under baseline conditions (panel A) were generally longer in the apical areas than in the more basal areas, in accordance with previously published data from refractory period measurements [30] and isopotential mapping [31], thereby creating a dispersion of ARIs measured as the

difference between the minimum and maximum values on the epicardial surface (dispersion of 70 ms in Fig. 3,A). ARIs increased during *d*-sotalol infusion (Fig. 3,B) and even more when, in addition, a phenylephrine bolus was injected (Fig. 3,C), but prolongation was inhomogeneous. ARIs in excess of 500 ms extended typically over the apical and paraseptal areas, occasionally extending to the anterior and lateral basal regions of the left ventricle (Fig. 3,B and C: shading) and creating a border along which there was considerable ARI dispersion (100 ms between neighbouring recording sites) as seen in the posterior wall of the left ventricle (Fig. 3,B and C: dark lines) and in the anterior paraseptal region (see below, Fig. 6).

Infusion of *d*-sotalol caused significant prolongation of the ARIs in all preparations (Table 1). The maximum value (but not the minimum value) as well as the dispersion were further increased when phenylephrine was injected in preparations in which PVTs occurred (Table 1,A). In preparations in which such arrhythmias did not occur (Table 1,B), phenylephrine failed to produce any further prolongation of the maximum value or increase in the dispersion. In fact, the minimum, maximum and average values measured under the combination of *d*-sotalol and phenylephrine tended to be lower than under *d*-sotalol alone, an effect which may have been related to a slight acceleration of the IDV rate after phenylephrine injection (from a CL of 2401 ± 1010 ms to 2085 ± 940 ms). Much smaller ARI dispersion was measured in the last beats of the PVTs (97 ± 34 ms), but it increased again in the IDV beats that followed PVT termination, thereby suggesting that changes in the magnitude of ARI dispersion were rate-dependent effects.

The ARIs measured just prior to the PVT illustrated in Fig.1 (ARIs not shown) were prolonged in the left ventricular apical regions but their values were < 500 ms; therefore, marked activation delay did not develop during the PVT (and a focal mechanism was the only one involved in PVT generation). In contrast, Fig. 4 illustrates a PVT occurring in a situation in which marked ARI prolongation occurred (ARI > 500 ms). In the first PVT beat, an impulse presumably originating from the LBB could only emerge in more basal regions of the posterior left ventricular wall

and thence be conducted into right ventricular regions (Fig. 4: arrow, and Fig. 5: sites B-F), because of the refractory barrier created in the more apical regions. The impulse thereby circumvented the boundary between the areas of high and low ARI values. Note that there was spatial correspondence between the dark line in the ARI map and the dark line in the activation map of the first beat, suggesting that the line of ARI dispersion acted as an arc of functional dissociation during conduction of the first tachycardia impulse. It then turned around a singular point (Figs. 4 and 5, site G) located at the end of the arc of dissociation, from which it was conducted into the left ventricle (sites I-M), thereby generating very late activation in the posterior left ventricle (site M: 252 ms). This was followed by reexcitation in the basal area of the posterior left ventricular wall (Fig. 5, site A: 378 ms, which became time 0 for the second beat) and the circular activation pattern was repeated again. During the second beat, 294 ms of the 342 ms CL between the second and third beat could be accounted for by actual activations detected with the epicardial sock electrode array, and during the third beat, 316 ms of the 338 ms CL were accounted for by actual detections. In the following and later beats, circular activation sequences generated delay spanning virtually the entire tachycardia CLs, but the arcs of functional dissociation (thick lines) strayed away from the region where ARI dispersion, 100 ms had been observed in the IDV beats (as illustrated in Fig. 4 for beats 4, 13, 22, 39 and 56). Thus, shifting of the circus movement configuration between various regions of the ventricles was another cause of change in the ECG morphology. Although virtually complete circular activation sequences could be mapped from the epicardial recordings, the occurrence of double (beat 13) or multiple breakthroughs (beat 39) and apparently dissociated circular activation sequences (beat 22: 2 arrows) suggested that subendocardial and intramural activations might be involved in reentry.

3.3. Transmural Patterns of Repolarisation Intervals and Activation Sequences

Endocardial and intramural recordings were analysed in 23 PVTs to investigate the transmural distribution of ARIs and to document the potential involvement of intramural pathways in circus movement reentry, as illustrated in Figs. 6 and 7. ARIs measured at the epicardial surface were typically prolonged over the apical half of the left ventricle and their dispersion was >100 ms in the anterior and posterior paraseptal regions and left lateral wall (dark isocontour lines) (Fig. 6, centre). Similarly, ARIs measured intramurally and endocardially at the mid-ventricular and apical levels were relatively longer than those which were measured at the basal level. Transmurally, ARIs measured at deeper needle electrode contacts were, in general, longer than those which were measured in the mid-wall or closer to the subepicardium (Table 2,A). The ARIs measured at endocardial locations were greater than those measured at epicardial sites and their difference was greater in the right than in the left ventricle (Table 2,B and C).

The epicardial map of the first PVT beat (Fig. 6, third panel from the left) displayed a RBB focal pattern, in which the earliest epicardial breakthrough (site a: 0) was preceded by activation at underlying subendocardial sites (site b: -26 ms). The CL between the first tachycardia beat and the preceding IDV beat was 664 ms. Right and left ventricular transmural activation sequences occurred in the endocardial to epicardial direction, in agreement with the presumed origin of the first beat in the conduction system. The second PVT beat (Fig. 6, right hand panel) also displayed a RBB focal pattern but with even earlier endocardial activation (site b: -38 ms) and a secondary breakthrough located in the right ventricular outflow tract, probably because of the shorter CL between the first and second beats (407 ms). Also, the left ventricular epicardial sites were activated with considerable delay and block occurred at several subendocardial sites. In the third PVT beat (Fig. 7, left hand panel) as well as in the fourth and fifth beats (not shown), the sites of earliest activation shifted to left ventricular endocardial sites (-82 ms), suggesting that emergence of the impulse

from the conduction system had shifted to the LBB. This was followed by epicardial breakthroughs in the anterior left ventricular wall (0), anterior paraseptal region (4 ms) and posterior left ventricular wall (14 ms), *i.e.* in areas located around the more apical regions which were activated with considerable delay.

In contrast, the 6th and following beats may have been generated by reentry possibly involving intramural pathways, as illustrated for beat 8 (Fig. 7: centre panel, and accompanying right hand diagrams). The earliest epicardial activation (0) occurred in the posterior left ventricular wall, from which two broad epicardial activation sequences occurred along the more basal regions of 1) the posterior left and right ventricles (arrow leading to activation of the anterior right ventricular wall at 140 ms) and 2) the lateral left ventricle (arrow leading to activation of the anterior left ventricle at 120 ms). Another, more localized, activation sequence occurred from the earliest epicardial activation to the left lateral wall and into the apical regions, in which activation was markedly delayed (>200 ms). As illustrated in the diagrams, intramural pathways may have been involved in reentry: in one such pathway, epicardial activation in the left lateral wall (102 ms) was followed by endocardial activation (118 ms) and conduction back to the epicardium in the apical region (188 ms), and in another, delayed activation in the apical region (224 ms) was conducted back to the endocardium (260 and 276 ms) and again to the epicardium (286 ms), marking the beginning of the next tachycardia beat. Thus, propagation in and out of the apical region may have occurred via intramural pathways (although a subepicardial return path cannot be excluded). Involvement of intramural pathways could explain the occurrence of a secondary breakthrough in the anterior paraseptal area (34 ms).

3.4. Summary of epicardial activation patterns during PVTs

Activation patterns of PVT beats were classified as either *a)* circus movement of excitation (with development of delay adjacent to the earliest activation of the next beat) or *b)* focal. Fig. 8 shows that beats displaying activation patterns consistent with

a focal mechanism occurred more frequently in PVTs of short duration, whereas circus movement reentrant patterns were more prominent in the later beats of PVTs and in those with a long duration, as illustrated in Fig. 4. Fig. 1 shows an example of a protracted PVT in which all beats were generated via a focal mechanism. This example was chosen because it illustrated a further mechanism for the twisting pattern of the PVT.

4. Discussion

PVTs occurred spontaneously (*i.e.* without programmed stimulation) under the combination of a slow heart rate, high *d*-sotalol plasma concentration and phenylephrine. Similar synergistic effects of α_1 adrenergic stimulation and class III antiarrhythmic agents on the induction of *torsades de pointes* have been demonstrated in the rabbit heart [8,9]. The synergistic or additive effects of phenylephrine and *d*-sotalol on repolarisation intervals reported herein could be related to prolongation of the action potential duration by both agents through inhibition of the delayed rectifier current I_K [32,33]. It is also possible that the marked pressor responses to phenylephrine, perhaps inducing stretch-activated depolarisations [34,35], might have played a role in PVT generation. This study supports the notion that the first PVT beat and a variable number of subsequent beats are generated through a *focal* mechanism probably associated with the conduction system, whereas later beats may be generated by a reentrant mechanism associated with refractory barriers created by increased dispersion of repolarisation intervals.

4.1. Focal mechanism

When transmural mapping was performed, epicardial and intramural activations were always found to be preceded by endocardial activation and, in many PVTs, the early epicardial breakthrough patterns of the first and early tachycardia beats were similar to those of the IDV beats, which are known to be generated by normal Purkinje fibre automaticity. In support of their origin in the conduction system, electrograms showing double deflections, presumably corresponding to activation of Purkinje fibre and muscle, occurred in the endocardial recordings (but never in intramural and epicardial recordings). In all PVTs, the CL between the first beat and the preceding IDV beat was several hundred ms and no bridging activity was detected. Therefore, the first beat appeared to be generated by activity designated as "focal". Shifting epicardial breakthrough location occurring during PVTs could be caused through change in the location of the focus between the RBB and the various

divisions of the LBB [27-29]. Alternatively, conduction times may have varied, while the impulses originated from a fixed focus, because of the relatively refractory state associated with short CL in the face of prolonged ARIs. However, no deliberate effort was made to precisely localize the foci in the conduction system and to assess conduction times along the BB.

In about 40% of the initial beats of PVTs, the earliest epicardial breakthrough occurred in more basal regions of the left ventricle, in contrast with patterns occurring in IDV beats. In such cases, the marked prolongation of repolarisation intervals in apical and paraseptal regions may have acted as a constraint forcing the impulses generated in the LBB to propagate around these refractory barriers and to break through sideways, in regions where ARIs were shorter (as the posterior wall of the left ventricle in Fig. 4, beat 1).

The data presented herein are consistent with El-Sherif et al.'s [11] findings in canine preparations in which ARIs were prolonged and PVTs were induced following treatment with anthopleurin-A, which produces block of sodium channel inactivation. Their main evidence supporting the notion that focal PVT beats originated from Purkinje fibres, was that the focal activity consistently started near recording contacts of intramural probes closest to the endocardium. Our study offers further evidence in support of this view by showing that focal beats displayed epicardial patterns typical of those generated by impulses originating from the conduction system and that direct recordings from endocardial sites consistently preceded activation at either intramural or epicardial sites.

4.2. Circus movement reentry

Patterns consistent with circus movement reentry, in which activity encompassed virtually the entire CL, tended to be more frequent in later beats, although they could occasionally occur as early as the second. The marked dispersion of repolarisation intervals appeared to provide refractory barriers and attendant

functional dissociation, setting the stage for reentry. In the early beats, the lines of functional dissociation corresponded to areas of maximum dispersion of ARIs (as mapped in the preceding IDV beat), but in later beats they shifted between different regions of the ventricles. This is consistent with the fact that the dispersion of ARIs probably decreased in successive beats of PVTs in an interval-dependent manner, being least in the last. Shifting circulating wavefronts is another mechanism explaining the polymorphic character of PVTs, as noted by El-Sherif et al. in the anthopleurin A model [11].

This study is, to the best of our knowledge, the first to show the spatial distribution of repolarisation intervals over the entire epicardial surface (and selected intramural and endocardial sites) and the inhomogeneous character of their prolongation in response to sotalol alone or in combination with phenylephrine. Such inhomogeneity led to the development of marked dispersion of ARIs between apical and basal regions of the ventricles, as well as endocardial and epicardial recording sites. It is a remarkable fact that, in the left ventricular apical and paraseptal areas, impulses propagating from subendocardial muscle were conducted to the overlying subepicardial muscle with marked delay (>200 ms), since the ARIs measured at subendocardial sites were similar to or even greater than those which were measured at subepicardial sites. One possibility is that the delay developed at intramural sites with even more prolonged ARIs, which would have been missed. Another possibility is that the ARI measurements extracted from the epicardial unipolar electrograms would have underestimated refractoriness, as might occur if prolongation of repolarisation intervals occurring at subepicardial sites were associated with local responses generated by electrotonic interaction with subendocardial muscle displaying prolonged action potential duration [36].

Reports from Antzelevitch's lab suggest that certain regions of the ventricles appear to have special properties, such as a greater susceptibility to prolongation of their action potential duration, because of the existence of "M" cells which would be distinct from the usual muscle fibres [37]. It is possible that M cells may have

contributed to the inhomogeneous prolongation of repolarisation intervals observed in our experiments. No clear pattern has yet been determined regarding the spatial distribution of M cells; however, the available data indicate that it will be a complex one, M cells having been reported to occur in the deep subepicardial muscle layers of the ventricular free wall and deep subendocardial layers in the septum, papillary muscles and trabeculae. Whether M cells have contributed or not to their inhomogeneity, it is also possible that the greater prolongation of repolarisation intervals occurring at endocardial sites could be related to prolongation of action potential duration in Purkinje fibres, since repolarisation intervals measured from unipolar electrograms recorded from the endocardium probably represent composites of extracellular potentials generated by both Purkinje fibres and muscle [38].

5. Conclusion

This study suggests that PVTs occurring spontaneously under conditions of delayed repolarisation originate from shifting sites in the ventricular conduction system and that reentrant activity shifting between various regions of the ventricle may occur in later beats of the more sustained arrhythmias.

6. Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the expert technical assistance of Ms. Caroline Bouchard and Mr. Pierre Fortier, as well as the expert secretarial assistance of Ms. Suzan Sénéchal.

This work was supported by a grant from the Heart & Stroke Foundation of Québec and also grants from the Medical Research Council of Canada to Drs. Cardinal and Sasyniuk. Ms. Derakhchan was supported by a Studentship award from the Heart & Stroke Foundation of Canada.

7. References

- [1] Brugada P, Wellens HJJ. Early afterdepolarisations: role in conduction block, "prolonged repolarization-dependent reexcitation," and tachyarrhythmias in the human heart. *Pacing and Clinical Electrophysiol* 1985;8:889-896.
- [2] Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: Dispersion of repolarisation or early afterdepolarisations? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:172-184.
- [3] Sasyniuk BI, Brunet S. Proarrhythmic effects of *d*-sotalol in rabbit ventricle associated with differential effects on endocardial cells at slow heart rates. *Circulation* 1994;90:I-146. (Abstract)
- [4] Sasyniuk BI, Brunet S. Torsades de pointes induced by quinidine, *d*-sotalol & E-4031 in the isolated rabbit heart: importance of interval dependent dispersion of repolarization. *Pacing and Clinical Electrophysiol* 1995;18(4,Part II):904. (Abstract)
- [5] Weissenburger J, Davy JM, Chezalviel F. Arrhythmogenic activities of antiarrhythmic drugs in conscious hypokalemic dogs with A-V block. Comparison between quinidine, lidocaine, flecainide, propranolol and sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:871-883.
- [6] Vos MA, Verduyn C, Gorgels APM, Lipcsei GC, Wellens HJJ. Reproducible induction of early afterdepolarizations and torsades de pointes arrhythmias by *d*-sotalol and pacing in dogs with chronic atrioventricular block. *Circulation* 1995;91:864-872.

- [7] Verduyn SC, Vos MA, van der Zande J, de Groot M, Allessie MA, Wellens HJ. Biventricular hypertrophy facilitates occurrence of acquired torsade de pointes arrhythmias in dogs. *Circulation* 1995;92(suppl I):I-504. (Abstract)
- [8] Carlsson L, Almgren O, Duker G. QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit: etiology and interventions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:276-285.
- [9] Carlsson L, Abrahamsson C, Andersson B, Duker G, Schiller-Linhardt G. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarisations. *Cardiovasc Res* 1993;27:2186-2193.
- [10] Millar CK, Kralios FA, Lux RL. Correlation between refractory periods and activation-recovery intervals from electrograms: effects of rate and adrenergic interventions. *Circulation* 1985;72:1372-1379.
- [11] El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electro-physiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996;79:474-492.
- [12] Durrer D, Van Dam RTh, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaeher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899-912.
- [13] Kastor JA, Spear JF, Moore EN. Localization of ventricular irritability by epicardial mapping, Origin of digitalis-induced unifocal tachycardia from left ventricular Purkinje tissue. *Circulation* 1972;45:952-964.

- [14] Smith WM, Ideker RE, Smith WM, Kasell J, Harrison L, Bardy GH, Gallagher JJ, Wallace AG. Localization of septal pacing sites in the dog heart by epicardial mapping. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1423-1434.
- [15] Kawamura Y, Pagé PL, Cardinal R, Savard P, Nadeau R. Mapping of septal ventricular tachycardia: Clinical and experimental correlations. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1996;112:914-925.
- [16] Cardinal R, Scherlag BJ, Vermeulen M, Armour JA. Distinct activation patterns of idioventricular rhythms and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1992;15:1300-1316.
- [17] Derakhchan K, Klug D, Bouchard C, Hélie F, Pharand C, Sasyniuk B, Kus T, Cardinal R. Torsades de pointes induced by *d*-sotalol in canine atrioventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable reentry. *Circulation* 1995;92(suppl I):I-640 (Abstract).
- [18] Scherlag BJ, Kosowsky BD, Damato AN. A technique for ventricular pacing from the His bundle of intact heart. *J Appl Physiol* 1967;22:584-587.
- [19] Hope RR, Scherlag BJ, El-Sherif N, Lazzara R. Hierarchy of ventricular pacemakers. *Circ Res* 1976;39:883-888.
- [20] Vassalle M, Levine MJ, Stuckey JH. On the sympathetic control of ventricular automaticity. *Circ Res* 1968;23:249-258.
- [21] Durrer D, Van Lier AAW, Büller J. Epicardial and intramural excitation in chronic myocardial infarction. *Am Heart J* 1964;68:765-776.

- [22] Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, Roberge F, Pagé P, Hélie F, Savard P. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1162-1176.
- [23] Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influence of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988;63:182-206.
- [24] Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res* 1990;66:1310-1327.
- [25] Poirier JM, Jaillon P, Cheymol G. Quantitative liquid chromatographic determination of sotalol in human plasma. *Ther Drug Monit* 1986;8:474-477.
- [26] Fiset C, Philippon F, Gilbert M, Turgeon J. Stereoselective high-performance liquid chromatographic assay for the determination of sotalol enantiomers in biological fluids. *J Chromatogr* 1993;612:231-237.
- [27] Spach MS, Huang S, Ayers CR. Electrical and anatomic study of the Purkinje system of the canine heart. *Am Heart J* 1963;65:664-673.
- [28] Myerburg RJ, Nilsson K, Gelband H. Physiology of canine intraventricular conduction and endocardial excitation. *Circ Res* 1972;30:217-243.
- [29] Lazzara R, El-Sherif N, Befeler B, Scherlag BJ. Regional refractoriness within the ventricular conducting system. *Circ Res* 1976;39:254-262.
- [30] Burgess MJ, Green LS, Millar K, Wyatt R, Abildskov JA. Sequence of normal ventricular recovery. *Am Heart J* 1972;84:660-669.

- [31] Spach MS, Barr RC. Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog. *Circ Res* 1975;37:243-257.
- [32] Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990;96:195-215.
- [33] Lee JH, Rosen MR: Alpha1 adrenergic receptor modulation of repolarisation in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:232-240.
- [34] Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium. Physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982;50:757-766.
- [35] Franz MR, Burkhoff D, Yue DT, Sagawa K. Mechanically induced action potential changes and arrhythmia in isolated and in situ canine hearts. *Cardiovasc Res* 1989;23:213-223.
- [36] Brunet S, Derakhchan K, Cardinal R, Sasyniuk B. Changes in activation-recovery interval disparity (ARID) accounts for initiation and termination of *d*-sotalol induced arrhythmias. *Can J Cardiol* 1997;13(SupplC):113C (Abstract).
- [37] Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res* 1991;68:1729-1741.
- [38] Gough WB, Henkin R. The early afterdepolarisation as recorded by the monophasic action potential technique: fact or artifact. *Circulation* 1989;80(supplIII):II-130. (Abstract)

8. Tables

Table 1: Effects of *d*-sotalol and a combination of *d*-sotalol and phenylephrine on epicardial activation-recovery intervals in relation to PVT occurrence.

A. With PVT (n=11)				
	Minimum	Maximum	Dispersion	Average
Control	252±43	343±64	91±27	295±47
Sotalol	361±60*	496±114*	138±66	417±77*
sotalol+PE with PVT	350±65	592±129#	242±81#	462±92
B. Without PVT (n=5)				
Control	205±45	319±40	114±30	262±38
Sotalol	314±71*	413±74*	99±30	365±72*
sotalol+PE without PVT	276±72	384±64	108±19	329±64

Dispersion: difference between the maximum and minimum values measured on the epicardial surface. Average: each value is the average of the 127 measurements made with the epicardial sock electrode array in each experiment. Complete data are available in only 5 preparations without PVT, because computer records were not kept after phenylephrine injection in 4 others.

Abbreviations: PE = phenylephrine. PVT = Polymorphic ventricular tachycardias.

Data are presented as mean ± SD. Two-way ANOVA was performed: 1) with or without PVT, and 2) 3 treatments (repeated): control, sotalol and sotalol+PE.

* between control and sotalol values, $p < 0.05$.

between sotalol and sotalol + PE, $p < 0.05$.

Table 2: Effects of *d*-sotalol and a combination of *d*-sotalol and phenylephrine on transmural activation-recovery intervals.

	control	Sotalol	sotalol + PE
A. Intramural measurements (RV and LV)			
a: 1-3 mm (depth)	357±15	452±52*	528±37#
b: 4-10 mm (depth)	381±15	473±71*	553±41#
c: 7-17 mm (depth)	379±19	478±52*	555±37#
c – a	18±11	20±8	31±11#
c – b	1±8	9±8*	11±11
B. Endocardial/epicardial measurements (RV)			
Endo	377±19	536±64*	582±41#
Epi	320±8	468±41*	470±34
Endo – epi	57±15	69±37	113±30#
C. Endocardial/epicardial measurements (LV)			
Endo	411±11	505±52*	602±30#
Epi	373±11	466±45*	557±30#
Endo – epi	38±8	41±15	45±11

A: Repolarisation intervals were measured at 3 progressively deeper levels from the epicardial surface: a: 1-3 mm, b: 4-10 mm, c: 7-17 mm, depending on the length of the needle electrode and thickness of the ventricular wall. B and C: Measurements from plunge wire electrode and overlying epicardial sock electrode contacts.

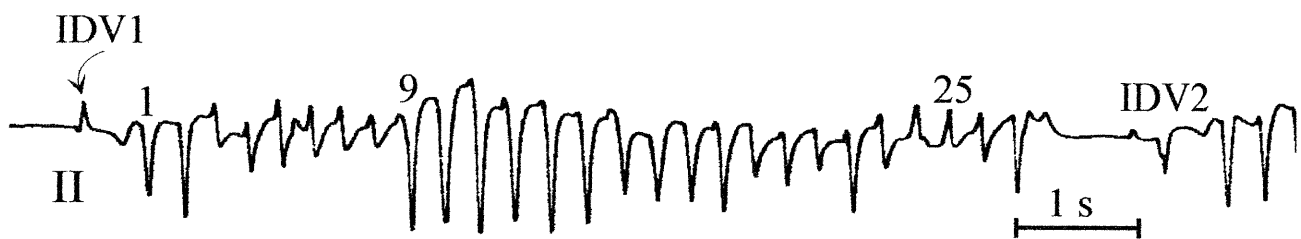
Abbreviations: PE = phenylephrine, RV, LV = right and left ventricles, endo = endocardial, epi = epicardial electrode. Data are presented as mean ± S.D. n=14.

For section A, a repeated two-way analysis of variance (ANOVA) was performed: 1) 3 treatments: control, sotalol and sotalol+PE, and 2) depth. For sections B and C, a repeated three-way analysis of variance (ANOVA) was performed: 1) 3 treatments: control, sotalol and sotalol+PE, 2) RV, LV, and 3) epi, endo.

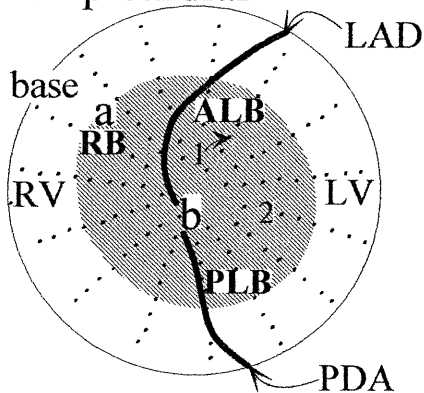
* between control and sotalol values: $p < 0.01$.

between sotalol and sotalol + PE values: $p < 0.05$.

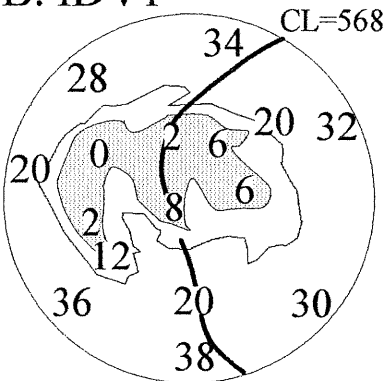
9. Figures and figure legends



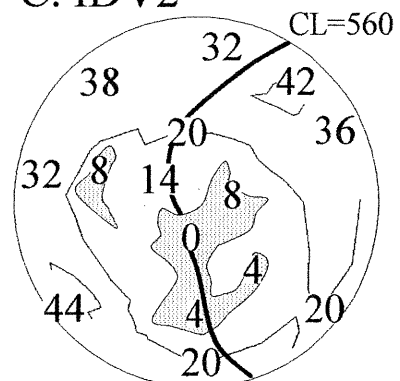
A. Epicardial



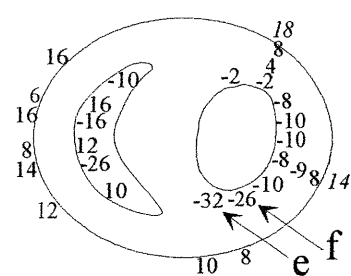
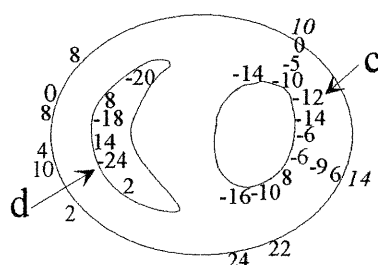
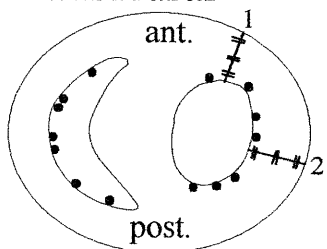
B. IDV1



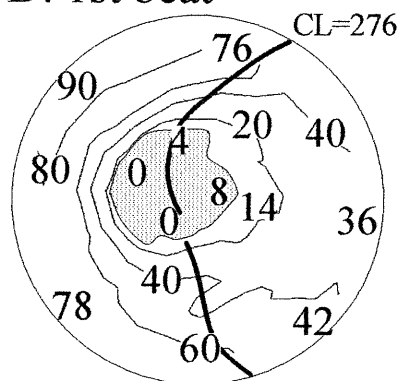
C. IDV2



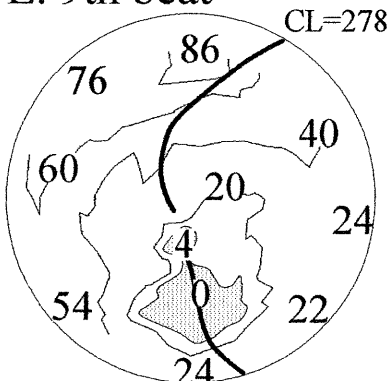
Transmural



D. 1st beat



E. 9th beat



F. 25th beat

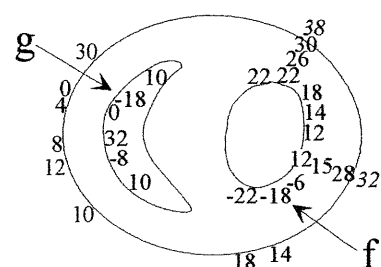
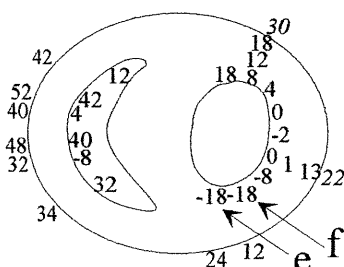
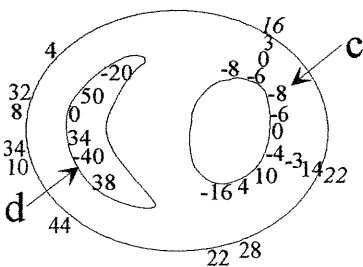
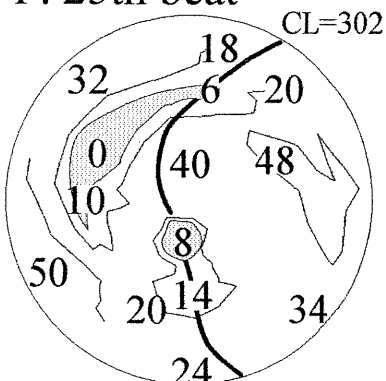


Figure 1. Focal mechanism underlying IDV beats and PVT. Upper trace: ECG lead II. A: polar representation of the epicardial surface (top) and diagrammatic representation of an imaginary horizontal tissue slice (bottom) made at the level indicated by shading on the epicardial surface. The epicardial areas overlying the terminations of the right bundle branch (RB) and anterior (A) and posterior (P) divisions of the left bundle branch (LB) and its septal ramifications are also indicated, as expected on the basis of anatomical data.[27-29] The position of two transmural needle electrodes (1,2) and plunge wire electrode contacts on the endocardium (dots) are indicated. a and b (epicardium) and c-g (slice) are sites where unipolar electrograms shown in Fig. 2 were obtained. B,C: isochronal maps of two IDV beats displaying distinct QRS polarity on the ECG. D,E,F: isochronal maps and transmural activations for the first, ninth and twenty-fifth beats of the 27-beat PVT. In this and subsequent Figs., the numbers in the upper right hand corner of each map indicate the cycle length (CL) with reference to the next beat. RV, LV: right and left ventricles. In the isochronal maps, lines were drawn at 20-ms interval and the shading indicates the area of the earliest 10-ms activation.

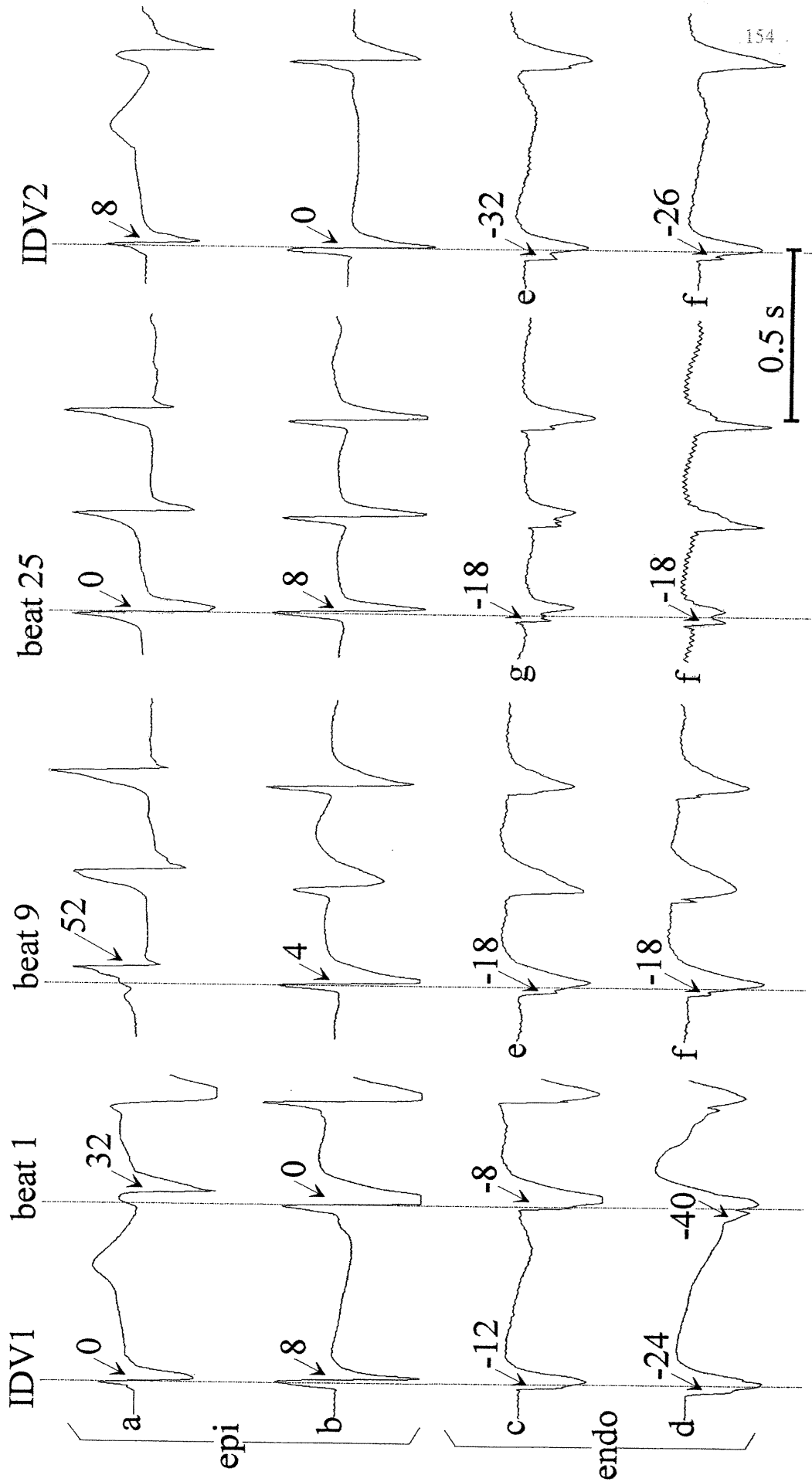
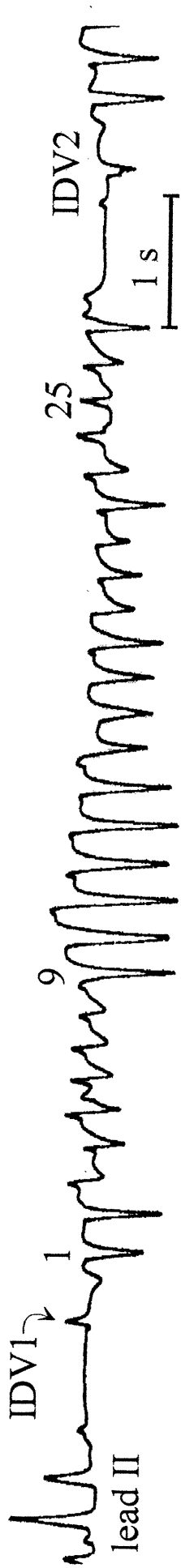


Figure 2. Subendocardial origin of IDV beats and the PVT illustrated in Fig. 1. Upper trace: ECG lead II. Selected unipolar electrograms recorded from sites indicated in Fig. 1. Activation times are indicated (ms), using the earliest epicardial activation as the 0 time reference. Note that, in all beats, the earliest endocardial activations preceded the epicardial activations, and that the endocardial electrograms displayed double deflections, the first presumably associated with Purkinje fiber activation and the second, with muscle fibre activation.

Activation-Recovery Interval (ms)

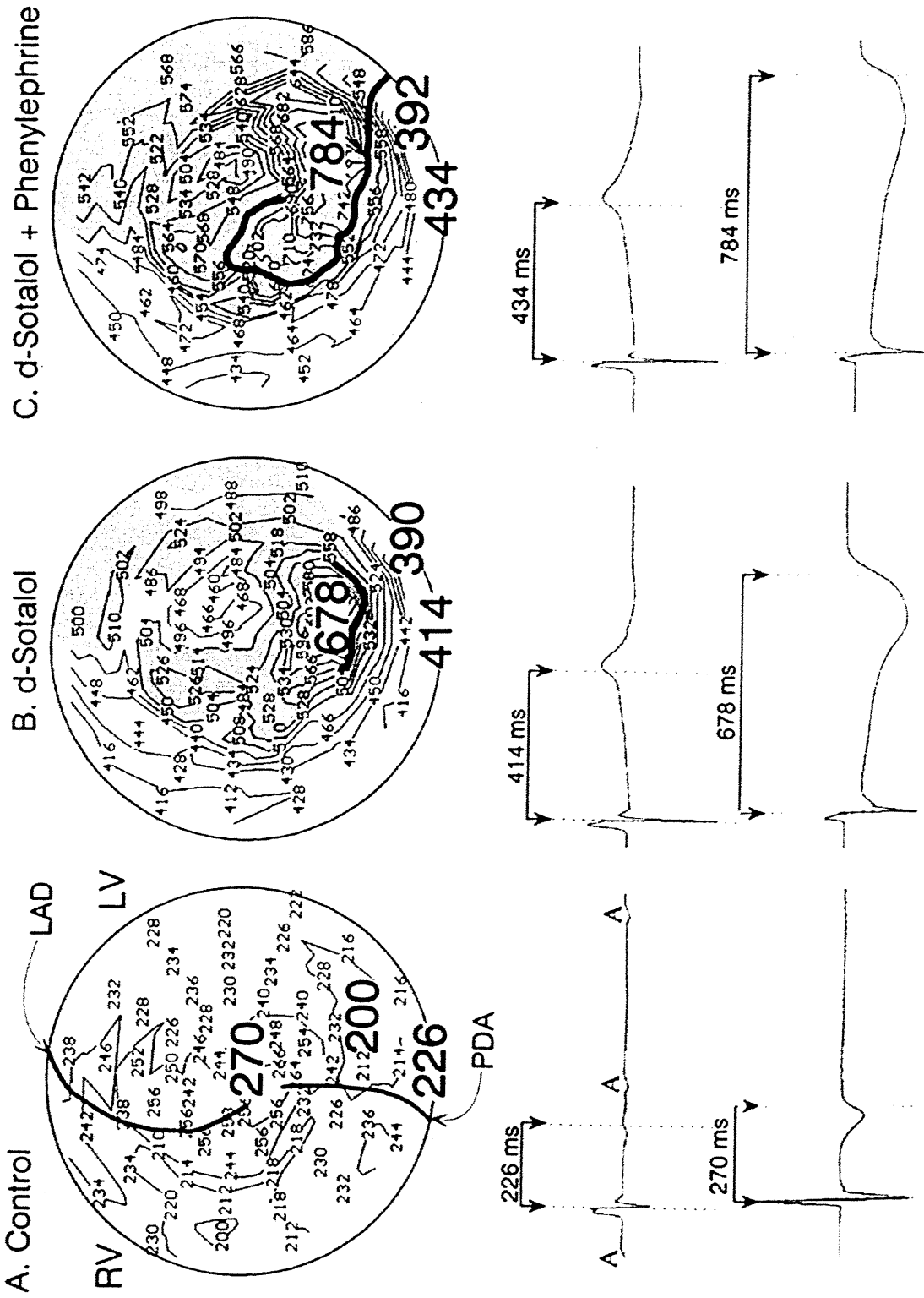
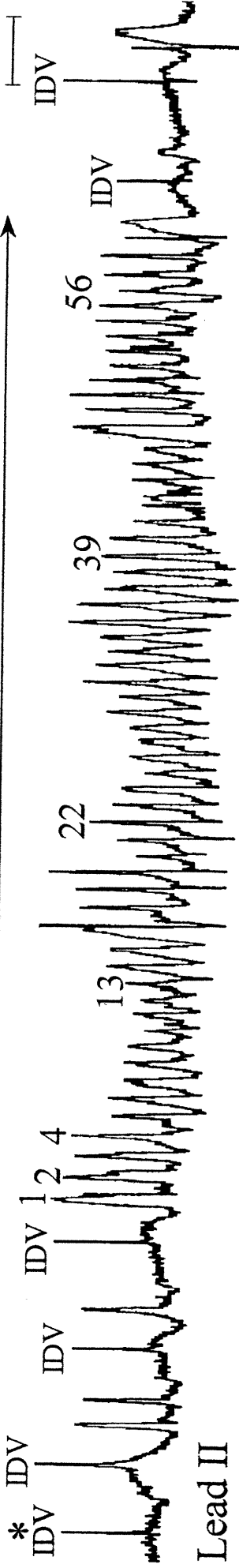


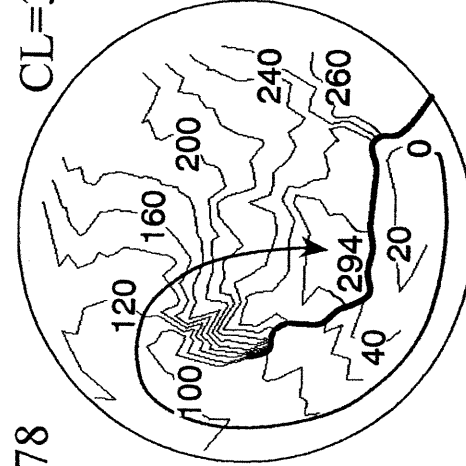
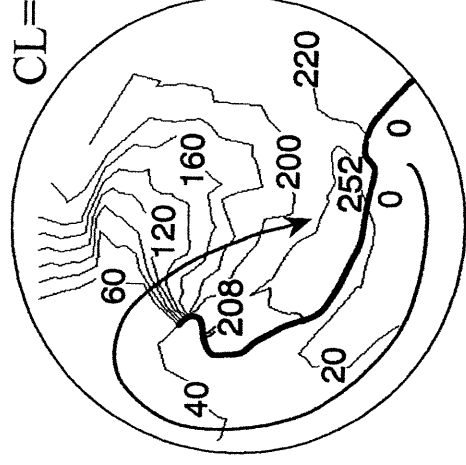
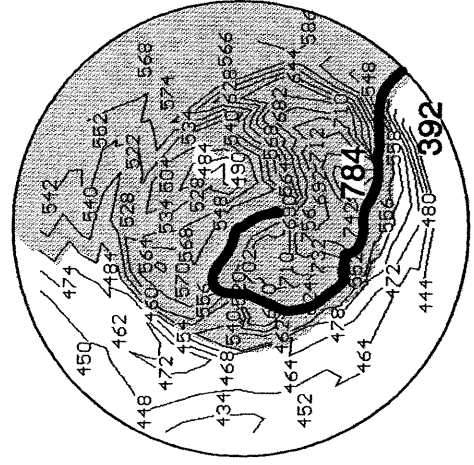
Figure 3. Epicardial distribution of ARI in IDV beats recorded under baseline conditions (A, control) and during infusion of *d*-sotalol alone (B) or in combination with phenylephrine (C). Polar representation of the ventricular epicardial surface in which the base is along the circumference and the centre is at the apex. For clarity, ARI values are indicated at only half of the 127 recording sites. The large numbers indicate the minimum and maximum values, and the value at a basal site where the first of the two unipolar electrograms shown in lower part of each panel was recorded (the other electrogram is the one with the longest ARI). Isocontour lines were drawn at 20 ms intervals. Shading indicates regions where ARIs were >500ms. Dark lines indicate locations where the difference between ARIs at neighbouring recording sites was ≥ 100 ms. Panel C shows the distribution of ARIs in an IDV beat preceding the PVT shown in Fig. 4 (IDV beat indicated by an asterisk in the upper trace of Fig. 4).

Polymorphic VT

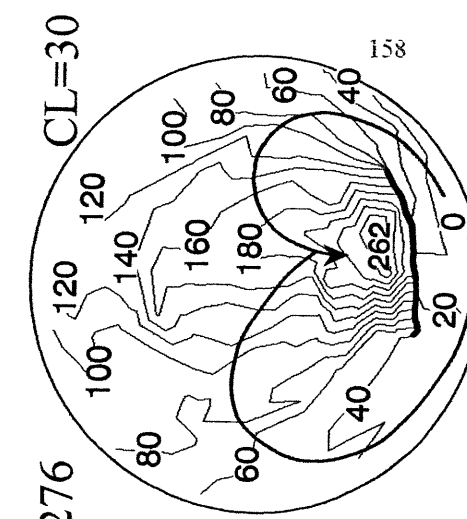
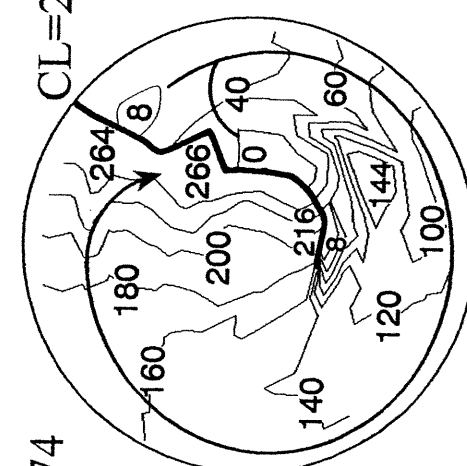
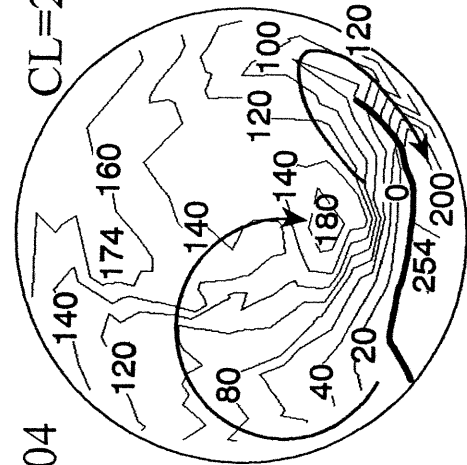
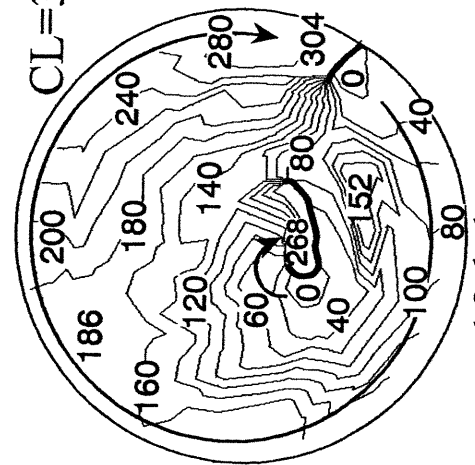
1 s



Lead II



IDV* (ARI)



13th beat

22nd beat

39th beat

56th beat

158

Figure 4. Shifting location of circus movement reentry circuits associated with ARI dispersion. Upper trace: ECG lead II. ARI map of IDV (same as in Fig. 3,C) and isochronal maps depicting the activation sequences in the first beat and in selected PVT beats. The earliest breakthrough in beat 1, occurred in the posterior wall of the left ventricle at the site of shortest ARI in an area of marked ARI dispersion. In the early PVT beats (1st, 2nd), the configuration of the circus movement activation sequence appeared to be determined by the initial dispersion of ARIs in the posterior wall. In the subsequent beats (beginning with beat 4), the position of the earliest epicardial activation at the beginning of each activation cycle (0), the position of the most delayed activation and the line of functional dissociation (thick line) shifted between various regions of the ventricles. Note that the maximum delay accounted for a large proportion of the CL. Isochronal lines are drawn at 20 ms intervals and the thick lines indicate bunching of isochronal lines >100 ms between functionally-dissociated sites.

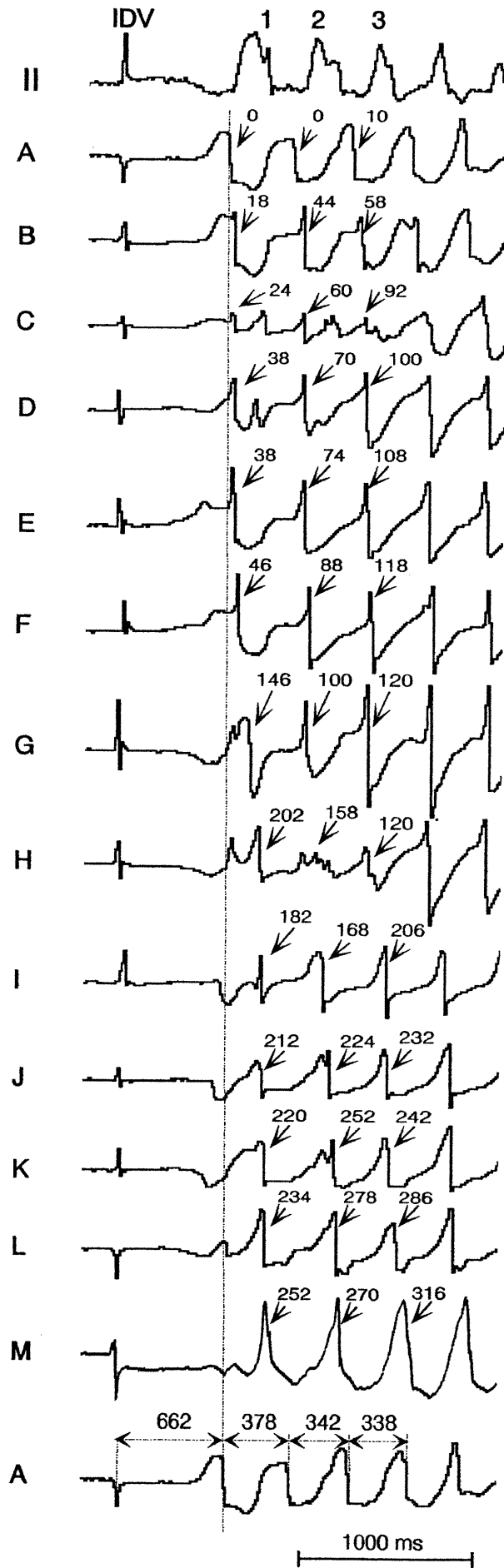
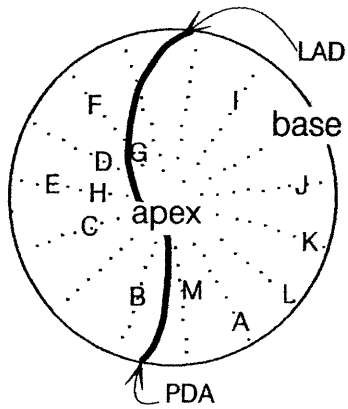


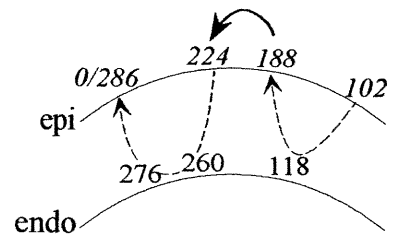
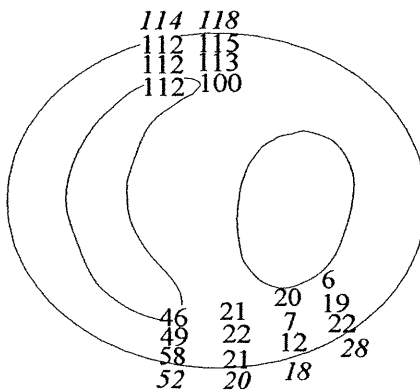
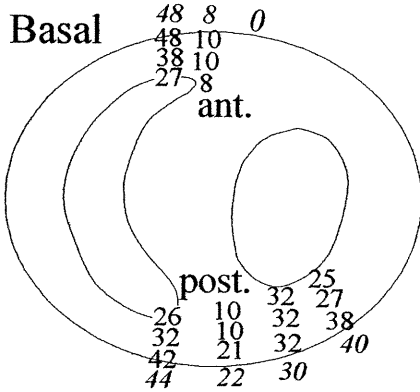
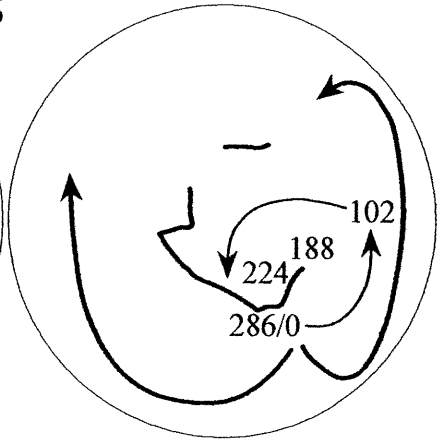
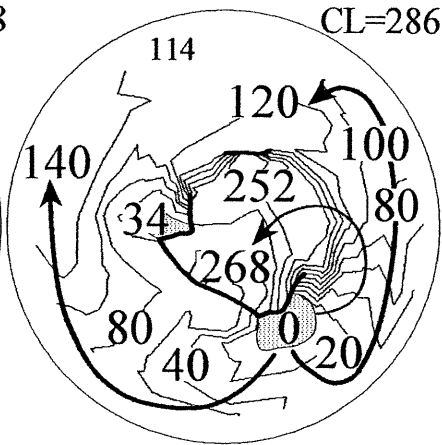
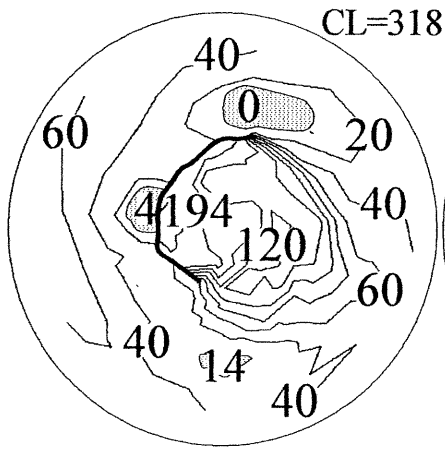
Figure 5. Selected unipolar electrograms recorded during the IDV beat and the first three beats of the PVT illustrated in Fig. 4. The position of selected unipolar electrograms, A-M, are indicated on the polar representation of the epicardial surface. Arrows indicate timing of activation in ms. The electrogram recorded from site A is shown both at the top and bottom of the Fig. to illustrate that it is the one where activation occurred at the beginning of each beat (top) and also neighbouring the site of most delayed activation (site M).

Figure 6. Transmural distribution of ARIs and activation delay development in the early beats of a PVT. Left hand panel, upper diagram: polar representation of the epicardial surface with anatomical landmarks; lower diagrams: ventricular slice diagrams at the basal, mid-ventricular and apical levels indicating the position of needle electrodes (lines) and plunge wire electrode contacts (dots). Twelve needle electrodes were positioned at selected loci consisting of: the right ventricular outflow tract (RVOT: sites 1,2) and the posterior wall (3-6) at the basal level, the anterolateral (7) and posterolateral wall (8) at mid-ventricular level, and the anterolateral (9) and posterior wall (10-12) at the apical level. In addition, 20 plunge wire electrodes were positioned at the endocardial surface of the right and left ventricles to detect the early activations caused by impulses from the right and left bundle branches (as indicated by dots in the mid-level and apical slice diagrams). At each needle electrode site, intramural values indicated in the slice diagram are averages of the measurements made with the 2 recording contacts (1 mm spacing) at each of 3 intramural levels, and the epicardial value (*italic*) is from the sock electrode array (for a total of 4 values). Second panel: Distribution of ARIs at the epicardium (upper map) and transmurally (lower diagrams). In the epicardial map, the shading indicates regions where ARIs were >500 ms, and thick lines indicate local dispersion, 100 ms. Third and fourth panels: epicardial isochronal maps of the first 2 PVT beats. Isochronal lines are drawn at 20 ms intervals, shading indicates the earliest 5-ms breakthrough area. All activation times are expressed with reference to the earliest epicardial activation. The early beats were attributed to a focal mechanism of subendocardial origin but markedly delayed activation and conduction block developed during the 2nd beat.

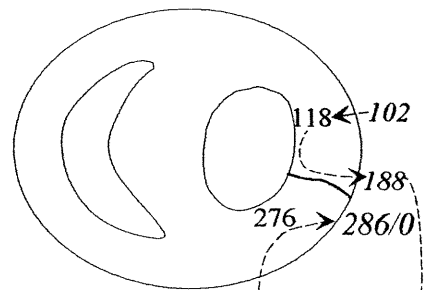
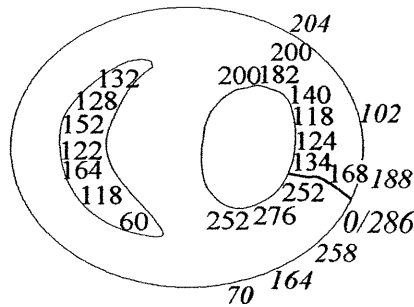
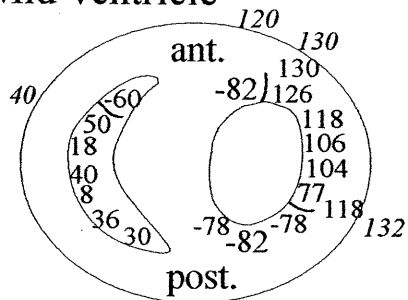
3rd beat

8th beat

8th beat reentry diagram



Mid-ventricle



Apical

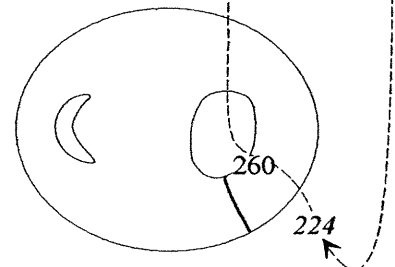
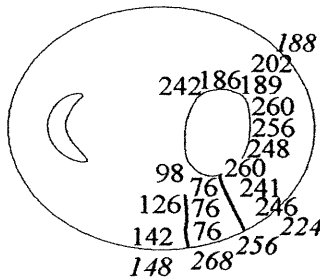
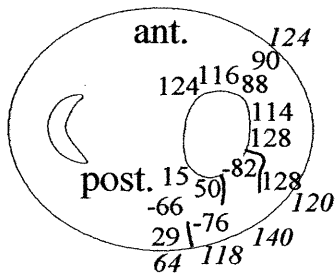


Figure 7. Possible involvement of intramural pathways in reentry developing in later PVT beats. Epicardial and transmural activation patterns in an early (third) and later beat (eight) of the PVT illustrated in Fig. 6. The 3rd beat was generated in association with early endocardial activation (presumably via a focal mechanism). In contrast, the 8th beat displayed a reentrant pattern in the apical regions, generating the next beat (beat 9 beginning at 286 ms). Right hand diagrams illustrate the possible involvement of intramural activations in reentry.

Figure 8. Proportion of beats attributed to a focal mechanism and circus movement reentry in 43 PVTs. Abscissa: duration of each PVT (number of beats). The shortest PVT lasted for 5 beats and the longest, for 59 beats. In PVTs of short duration, most of the beats corresponded to a focal mechanism, whereas in most protracted episodes a greater proportion corresponded to circus movement reentry.

QUATRIÈME CHAPITRE

**INTERACTIONS BETWEEN SPATIAL DISPERSION OF
REPOLARIZATION INTERVALS
AND CIRCUS MOVEMENT REENTRY
INDUCED BY D-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE
IN CANINES**

Ce manuscrit sera soumis au *J Cardiovasc Electrophysiol*.

INTERACTIONS BETWEEN SPATIAL DISPERSION OF
REPOLARIZATION INTERVALS
AND CIRCUS MOVEMENT REENTRY
INDUCED BY D-SOTALOL AND PHENYLEPHRINE
IN CANINES

Katayoun Derakhchan ^{a,c}, Betty I. Sasyniuk ^b, René Cardinal ^{a, c*}

From the Departments of Pharmacology, Université de Montréal ^a
and McGill University ^b,
and the Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ^c,
Montreal, Quebec, Canada

SHORT TITLE: Mapping of drug-induced polymorphic tachycardias

Address for correspondence: René Cardinal, Ph.D.
Centre de recherche
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec
Canada H4J 1C5
Tel.: (514) 338-2222, ext. 3180
FAX: (514) 338-2694

Key words: Polymorphic Ventricular Tachycardia, Torsade de Pointes, *d*-Sotalol, Epicardial Mapping, Repolarization Intervals, Canine

Katayoun Derakhchan, Betty I. Sasyniuk and René Cardinal

Objective: We investigated whether the changing patterns of *d*-sotalol-phenylephrine-induced polymorphic ventricular tachycardias (PVTs) might be related to the shifting position of epicardial breakthroughs and arcs of functional dissociation of reentrant wave fronts in the vicinity of areas of marked dispersion in repolarization intervals.

Methods: Unipolar electrograms were recorded from 127 epicardial (EPI) sites with a sock electrode array as well as from intramural and endocardial sites during the PVTs. Electrograms were analyzed to generate isochronal maps and measure the spatial dispersion of activation-recovery intervals (ARI).

Results: A total of 39 spontaneously terminating episodes displaying circus movement reentrant patterns were analyzed from 9 preparations with atrio-ventricular (AV) block. PVTs occurred during *d*-sotalol infusion with phenylephrine boluses (10-50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Marked ARI dispersion occurred typically in the 1) antero-basal (right ventricular outflow tract) and 2) paraseptal regions of the right ventricle as well as in the 3) posterior wall of the left ventricle. A single (7/39), two (15/39) or three (17/39) areas of marked dispersion of repolarization intervals can occur simultaneously before the initiation of PVTs. These areas acted as functional substrate where epicardial breakthroughs and lines of functional dissociation drifted during circus movement reentry. During PVTs, epicardial breakthroughs and lines of conduction block shifted either within the same or between multiple areas of marked ARI dispersion. In addition, after a short period of epicardial breakthrough drift, circus movement reentry appeared to anchor to the same area, thereby converting the polymorphic-like activity into a relatively monomorphic regime.

Conclusions Tachycardias displayed the greatest changes in their activation pattern and lasted longer when: 1) larger distances occurred between breakthrough positions within the same area, 2) drifting circus movement reentry occurred between multiple areas of marked ARI dispersion, 3) epicardial breakthroughs drifted away from the regions where the areas of marked ARI dispersion occurred initially.

1. Introduction

Class III antiarrhythmic drugs have a potential for induction of polymorphic ventricular tachycardias (PVTs) showing typical inversion of the ECG axis according to a twisting pattern termed "*torsade de pointes*" (TdP) [1]. We recently reported evidence that *d*-sotalol-induced PVTs are generated through non-reentrant (focal) as well as reentrant mechanisms [2]. The focal activation patterns were consistent with an origin in the His-Purkinje system [3]. Breakthroughs shifted in PVTs in which all beats were generated via a focal mechanism. In other protracted PVTs, early beats were focal in origin, but later ones displayed circus movement reentry shifting between various regions of the ventricles.

Circus movement reentry has been modelled as rotors or spiral waves. Though such rotors can occur in normal myocardium, anatomic and structural abnormalities may cause anchoring of these rotors and electrophysiologic heterogeneity may alter the shape and drifting pattern of rotors in *in vitro* or Langendorff preparations [4-10]. We reported that reentry was associated with refractory barriers arising in regions of marked dispersion of repolarization intervals in *in vivo* preparation [2].

This study was undertaken to address the following specific issues: 1) identification of the epicardial localization of areas of marked dispersion of repolarization intervals and, 2) their relation to changing patterns and perpetuation of circus movement reentry. We identified several regions of marked dispersion of refractory periods, which acted as functional substrates for the reentrant circuits and provided locations for shifting of early epicardial breakthroughs and arcs of functional dissociation. We hypothesized that PVTs showing the greatest shifts in their early epicardial breakthroughs between multiple areas of marked ARI dispersion displayed the greatest change in their activation pattern and lasted longer.

2. Methods

All procedures for animal care and experimentation followed the guidelines of the Canadian Council for Animal Care and were monitored by an institutional committee.

2.1. Animals

Nine dogs were studied in two groups with atrio-ventricular (AV) block: 1) 5 dogs with normokalaemia, and 2) 4 dogs with hypokalaemia. A hypokalaemic state ($K^+ < 3.0 \text{ mmol.l}^{-1}$) was induced by oral administration of furosemide ($10 \text{ to } 20 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) and chlorothiazide (500 mg.day^{-1}) or hydrochlorothiazide (40 mg.day^{-1}) and plasma levels of potassium were measured 2-3 times weekly.

2.2. Electrophysiological study

Dogs were anaesthetized with sodium thiopental (30 mg.kg^{-1} , IV) followed by α -chloralose (60 mg.kg^{-1} IV). Anaesthesia was maintained with α -chloralose (100 mg IV) administered every hour throughout the experiment. The dogs were intubated endotracheally and ventilated with room air ($10 \text{ breaths.min}^{-1}$, tidal volume to achieve a maximum inspiratory pressure of 20 cm water) to maintain an arterial pH of $7.35\text{-}7.45$ and $pO_2 > 80 \text{ mmHg}$. The heart was exposed by sternotomy and pericardiotomy. The AV node was destroyed at the beginning of the electrophysiological study by direct injection of the least amount of formaldehyde 37% ($0.1\text{-}1.0 \text{ ml}$) producing complete atrio-ventricular dissociation. A slow idioventricular rhythm was then generated spontaneously by normal automaticity in the His-Purkinje system. Bipolar electrodes were attached to epicardial tissue via superficial sutures, avoiding any damage to the underlying right ventricular muscle, to pace the ventricles (120 bpm) and sustain cardiac output, if necessary, while setting up the preparation. A sock electrode array comprising 127 unipolar recording contacts uniformly distributed with an interelectrode distance of $5\text{-}10 \text{ mm}$ was positioned over the entire ventricular surface for epicardial mapping.

Bipolar electrodes were sutured onto the right atrial appendage to record an atrial electrogram. A femoral artery was cannulated for blood pressure recording. A pressure electrode-catheter was placed at the apex of the right ventricle from the right jugular vein and connected to a DC-coupled differential amplifier to record an endocardial monophasic action potential. The signals, as well as a surface lead ECG (lead II) were monitored on chart paper recorder and stored on a 16-channel PCM data recorder. The right femoral vein and right external jugular vein were cannulated to infuse drugs and collect blood samples.

2.3. Epicardial mapping

Unipolar recording contacts of the sock electrode array (referenced to Wilson's central terminal measured with 4 limb leads) and an ECG lead were connected to a computerized, multi-channel recording system and computer. The signals were amplified by programmable-gain analog amplifiers and converted to digital format at a rate of 500-1000 samples-channel⁻¹·s⁻¹. Data were stored on a hard disk. After the experiment, selected 1-second files of data were retrieved from disk and analyzed using custom-made software. For each beat, the negative deflection with maximum slope (dV/dt_{\max}) was detected automatically on each electrogram and its value was determined according to the three point Lagrange derivative by computing the potential drop between the sampling points preceding and just following the activation point divided by the time interval (i.e. twice the sampling period: 2-4 ms). Activation times were detected at the point of maximum slope of deflections with dV/dt_{\max} in excess of $-0.5 \text{ mV}\cdot\text{ms}^{-1}$. All computer-selected events were verified by the operator on a video screen with an interactive program. Activation times were measured with reference to the earliest epicardial activation (zero time reference). Isochronal maps were computed automatically by linear interpolation and drawn at 20 ms intervals for selected idioventricular beats and each individual beat of the ventricular tachycardias. Activation-recovery intervals, an index of the local repolarization interval which is highly correlated to refractory period measurements, were measured from dV/dt_{\max} in the activation complex (RS) to the maximum positive slope in the T wave of each of the

127 unipolar electrograms. Activation-recovery interval measurements were made during idioventricular beats showing constant bundle branch morphology. When polymorphic ventricular tachycardias occurred, the activation-recovery interval was measured, in each case, in the idioventricular beat occurring before the one initiating the polymorphic ventricular tachycardia (to avoid interference with the depolarization inscribed during the T wave).

2.4. Drug administration

In all dogs *d*-sotalol was administered as a bolus of 8 mg.kg⁻¹ over 10 minutes followed immediately by continuous infusion of 4 mg.kg⁻¹.h⁻¹ to achieve high plasma levels and injection of a phenylephrine bolus (10-50 µg.kg⁻¹) was used to induce the polymorphic ventricular tachycardias. Blood samples were collected when polymorphic ventricular tachycardias occurred and the plasma was frozen at -80°C. Plasma levels of *d*-sotalol were measured later using high-pressure liquid chromatography and ultraviolet absorbance detection [11].

2.5. Definitions

Idioventricular rhythm (or beats): stable ventricular escape rhythm occurring spontaneously at a slow rate (cycle length > 1000 ms) after ablation of the AV node.

Polymorphic ventricular tachycardia: ventricular rhythm of at least 5 consecutive beats displaying varying beat-to-beat QRS morphologies in the surface ECG and unipolar epicardial electrograms. The **overall cycle length** of any episode of polymorphic ventricular tachycardia was calculated as its total duration divided by the number of beats. The **dark isocontour lines** indicate areas of marked ARI dispersion, where isochrones converge (≥100 ms delay of activation between adjacent recording electrode sites).

2.6. Statistical analysis

The data are expressed as mean \pm SD. Statistical analysis was performed using repeated one-way analysis of variance (ANOVA). Two or three areas of marked ARI dispersion were compared to the corresponding one area condition by way of Dunnett's comparison. Comparisons were considered to be statistically significant when $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Epicardial localization of the areas of marked dispersion of activation-recovery intervals

Thirty-nine self-terminating polymorphic ventricular tachycardias (PVTs) (duration of 18 ± 14 beats, 5-59 beats; cycle length of 264 ± 39 ms) displaying circus movement reentrant patterns in their late beats were analyzed in 9 preparations. Marked dispersion of activation-recovery intervals (ARI) (>100 ms; Fig. 1, dark isocontour lines) occurred in the idioventricular beats (IDV) preceding the PVTs in several regions: 1) the posterior paraseptal regions, extending to a variable degree towards the apex and posterior left ventricular wall; such posterior locations occurred in 35/39 PVTs (Fig. 1, B-E), and 2) the anterior paraseptal region extending towards the anterior wall (Fig. 1,D) and the right ventricular outflow tract (RVOT, Fig. 1,E). The areas of ARI dispersion could be discontinuous within a region (Fig. 1,B and E: posterior location) or be continuous, spanning different regions of the ventricles (Fig. 1C). Seven PVTs displayed a single area of marked ARI dispersion (Fig. 1,B and C). Two (Fig. 1,D) distant areas occurred before the initiation of 15 PVTs, and 17 others displayed three (Fig. 1,E) areas of marked ARI dispersion.

3.2. 3-D activation patterns during polymorphic ventricular tachycardias in relation with epicardial breakthroughs

In the IDV and early PVT beats, an epicardial breakthrough localized in the postero-apical region of the left ventricle preceded by excitation at the underlying subendocardial suggested that these beats originated from the posterior division of the left bundle branch (site a in Fig. 2,C and site b in Fig. 3,A). Migration of the early epicardial breakthrough and early subendocardial excitations towards the anterior wall (Fig. 3,B) suggested that the impulse originated from the anterior division of the left bundle branch. In later beats of the tachycardias the activation delay increased at sites where marked prolongation of the repolarization intervals occurred (Fig. 2,C: 94 ms in

the anterior paraseptal region increasing to 220 and 222 ms in Fig. 3, A and B; note also the development of a second region of activation delay, 122 ms in the posterior paraseptal region in Fig. 3,B). The development of the activation delay led to the generation of circus movement reentry in later beats of the tachycardias (beats 13-14). Figures 2 and 3 illustrate the involvement of two discontinuous areas of marked ARI dispersion in the generation of circus movement reentry. The earliest epicardial breakthrough in a tachycardia beat generated by reentry is by necessity localized next to the area of maximum delay, which is itself related to marked ARI dispersion.

3.3. Migration of epicardial breakthroughs

In later beats of polymorphic ventricular tachycardias, the migration of early activations occurred in proximity to the areas of marked ARI dispersion and determined the duration and the change in activation pattern of each episode. In Fig. 4, panels B-D, the localization of the early epicardial activations (represented by letters) of all PVT beats (represented by numbers) and the location of area of marked ARI dispersion (lines) were illustrated. Most of the epicardial breakthroughs of the first PVT (duration of 15 beats; panel B) migrated progressively around lines of marked ARI dispersion located near the postero-lateral area of the right ventricle (sites b, d and e: beats 3-10), whereas, most of the early activations of the second PVT (duration of 15 beats; panel C) extended over the postero-lateral wall of the left ventricle (sites a-d, h and i: beats 1-8, 14 and 15). Furthermore, in another PVT which lasted longer (duration of 28 beats; panel D), the early activations migrated near lines of marked ARI dispersion from base (site a) to apex (sites c, d and e) in the posterior wall of the left ventricle, switching back toward the base in the last beats of the tachycardia (sites i and j). Thus, episodes that showed larger shifts of their breakthrough positions lasted longer.

3.4. Multiple areas of marked dispersion of repolarization intervals

The epicardial distribution of repolarization intervals can also show multiple

areas of marked ARI dispersion. These areas may simultaneously be present, but all of them were utilized in longer PVTs (i.e. polymorphic ventricular tachycardias which lasted longer showed shifting of their epicardial breakthrough sites between these multiple areas). In all preparations, a single area of marked ARI dispersion was utilized by PVTs of short duration (11 ± 6 beats), whereas, longer PVTs utilized two (21 ± 9 beats) or three (49 ± 10 beats) areas of marked ARI dispersion. Successive arrhythmias belonging to each of these three patterns of involvement of area of marked ARI dispersion occurred in only four of the nine preparations. In these preparations, a single area of marked ARI dispersion was utilized by PVTs of short duration (9 ± 5 beats), whereas, longer PVTs utilized two (27 ± 4 beats; $p < 0.01$) or three (54 ± 5 beats; $p < 0.001$) areas of marked ARI dispersion.

As shown in Fig. 1,E, the areas of marked ARI dispersion was localized in the antero-basal (RVOT: right ventricular outflow tract) and paraseptal regions of the right ventricle (RV) as well as in the posterior wall of the left ventricle (PLV). The RVOT area was present in 28 PVTs and was involved in 17/28 of these reentrant tachycardias and the RV area occurred in 25 and was set in action in 17/25. Whereas the PLV region occurred in most of IDV beats preceding PVTs (35/39) and was involved in 32/35 of reentrant tachycardias.

In the polymorphic ventricular tachycardia illustrated in Fig. 5,A (duration of 18 beats), most of the epicardial breakthrough migrated in the PLV area (sites a, e, f, g in beats 1, 6-16), whereas most of the early activations of the second PVT (panel B; duration 22 beats), were anchored in the RVOT area (sites d, e, f, g in beats 5-21). In contrast the breakthrough location and reentrant wave fronts shifted between the PLV and RVOT in the PVT illustrated in panel C (duration of 28 beats). Moreover, the typical pattern of torsade de pointes, characterized by undulations in the QRS morphology, can be clearly seen. The PVT illustrated in panel D (duration of 36 beats) utilized the PLV, RVOT and the RV areas of marked ARI dispersion. Please note that in this episode, for each transition to RV or RVOT regions, the earliest activations passed

by the PLV area first, suggesting that this region may play a major role in maintenance of more sustained PVTs.

3.5. Drift away phenomenon

During protracted reentrant tachycardias, epicardial breakthroughs drifted away from regions where lines of marked dispersion of repolarization intervals occurred initially; this was another mechanism causing the twisting pattern and the perpetuation of the more protracted PVTs. The upper trace of Fig. 6 illustrates a protracted PVT of 59 beats in which the epicardial breakthroughs migrated irregularly around the line of dispersion of repolarization intervals (panel B). In beats 1-3 the earliest activation emerged in basal regions of the posterior left ventricular wall, whereas the earliest epicardial breakthroughs in beats 4-9 shifted to the right mid-ventricular wall, and then shifted back toward the postero-basal wall of the LV in beats 16-20. Note that the localization of sites c, h, j, k, l, n and p occurred far from the line of dispersion of repolarization intervals. Fig. 7 details the activation maps of each of the 59 beats of the PVT illustrated in fig. 6. The location of the arc of functional dissociation (dark lines), the maximum delay and coupling interval of the following beat were indicated. For the first three beats, the arc of functional dissociation arose in the same areas as the line of marked dispersion of repolarization intervals. This spatial correspondence appeared to have helped to set up a circus movement reentry mechanism. Furthermore, the following and later beats were maintained by reentry which occurred around arcs of functional dissociation, but starting with the fourth beat there was a shift in the location of these arcs away from the region where the line of marked ARI dispersion occurred initially. These shifts did not occur irregularly, but showed periods of 3 to 6 beats over which the line of functional dissociation was stable or shifted progressively. Thus, shifting of the circus movement reentry over much of the ventricular surface may help the perpetuation of long lasting episodes. Furthermore, this phenomenon occurred in 2 other PVTs that lasted for 40 and 52 beats.

Curves showing the time course of tachycardia cycle length as a function of beat number indicated that all PVTs displayed an abrupt cycle length shortening in their early beats (fig. 8). Thereafter, a trend of cycle length prolongation occurred before their spontaneous termination. In fig. 8 (panels A to D), we present the cycle length behaviour of PVTs illustrated in fig. 5 (panels A to D, respectively). Panel A displayed a sudden cycle length change (beats 5 to 8) before breakthrough stabilization occurred at sites f and g (beats 9-16). In contrast, when breakthroughs stabilized around an area of marked ARI dispersion, cycle length behavior showed a relatively stable fluctuation, as seen in panel B, beats 5 to 21 and panel C, beats 11-21 (when breakthroughs stabilized around RVOT area).

4. Discussion

Main findings

The present study demonstrates the importance of areas of marked ARI dispersion acting as functional substrates for the generation and maintenance of circus movement reentry. In the IDV beats preceding the initiation of PVTs, we localized several typical areas of marked ARI dispersion (fig.1), which occurred in the posterior paraseptal regions, extending towards the apex and posterior left ventricular wall as well as in the anterior paraseptal regions extending towards the anterior wall and the right ventricular outflow tract. Our study is the first one to provide a detailed description of the spatial evolution of reentrant patterns and their relationship with areas of marked ARI dispersion.

During PVTs, epicardial breakthroughs and lines of conduction block shifted within the same region or between multiple areas of marked ARI dispersion. PVTs displayed the greatest beat to beat changes in their activation pattern and lasted longer when 1) larger distances occurred between their breakthrough positions within the same area, 2) larger drift of their early epicardial activations occurred between multiple areas of marked ARI dispersion, 3) epicardial breakthroughs drifted away from the regions where the areas of marked ARI dispersion occurred initially.

Prior studies

Berenfeld and Jalife [12] reported that the Purkinje system is a necessary requirement for PVTs at some initial stage but that it becomes irrelevant when intramyocardial reentry is established. The transmural mapping presented in this study (Figs. 2 and 3) demonstrated that the initial beats of PVTs were generated through a focal mechanism associated with the Purkinje system. This was supported by recordings in which epicardial breakthroughs and intramural activations were always preceded by activation at underlying endocardial sites. In later stages, there was a drift of early

excitation away from the endocardial surface suggesting that the epicardial recordings accurately reflect the activity throughout the myocardial wall.

Studies by several investigators [13-15] demonstrated that torsades de pointes-like ECGs can be observed in arrays of excitable cells in which either gradients of refractoriness were modified (by for example reducing the potassium conductance) or gradients of excitability were superimposed. Furthermore, it has been shown that drifting of spiral and scroll waves occurred due to these altered membrane properties [6]. It was not clear, however, whether these non-uniformities were essential for their results. Our experimental results show that single or figure-of-eight reentrant wave fronts were generated by activation delay and were rotating around lines of conduction block developing in the vicinity of areas corresponding to the anatomical location of marked ARI dispersion. The mapping data reported herein suggest that the gradual drift of epicardial breakthrough near the left or the right side of PLV area led to the initiation of PVTs of short duration without any evident torsade de pointes-like ECGs (fig.4, panels B and C). In contrast, PVTs displaying larger drift of breakthrough locations i.e. from base to apex in the posterior wall of the LV, may last longer and may manifest a greater variation in the ECG morphology (fig. 4D). A second mechanism of maintenance of circus movement reentry is the shifting of breakthrough points between two (Fig. 5C) or multiple (Fig. 5D) areas of marked dispersion of ARIs. Finally, lines of conduction block and early epicardial activations could drift away from the regions where marked ARI dispersion occur initially leading to more protracted PVTs (Figs 6 and 7). This later mechanism may also explain how PVTs and torsade de pointes could degenerate into ventricular fibrillation.

Drifting reentrant spiral waves could be stabilized by anchoring to epicardial arteries, pectinate muscle bundles [16] or other heterogeneities [5,14], initiating sustained and stable reentry. Wu et al [16] also demonstrated that a critical thickness of anatomical substrate is needed for reentry to anchor. In the present study, during several beats, the reentrant wave fronts took relatively the same pathway and rotated around the same line of conduction block corresponding to the anatomical location of the lines of

marked ARI dispersion (Fig.5, panel A for PLV and panel B for RVOT location). These cases of partial anchoring did not last long enough to result in stable and sustained reentrant excitations. From these data it may be concluded that the transient stabilization and shifts of reentrant wave fronts from one area to another area of marked ARI dispersion may determine the torsade de pointes-like activity of PVTs. This represents a novel finding in our study.

Cycle length shortening occurred in the early beats of PVTs, whereas, cycle length prolongation was observed before the spontaneous termination of these arrhythmias (Fig. 8). Such variations may be related to the fact that the initial and the last beats were generated from a focal mechanism. In addition, abrupt cycle length changes occurred before breakthrough stabilization to an area of marked ARI dispersion.

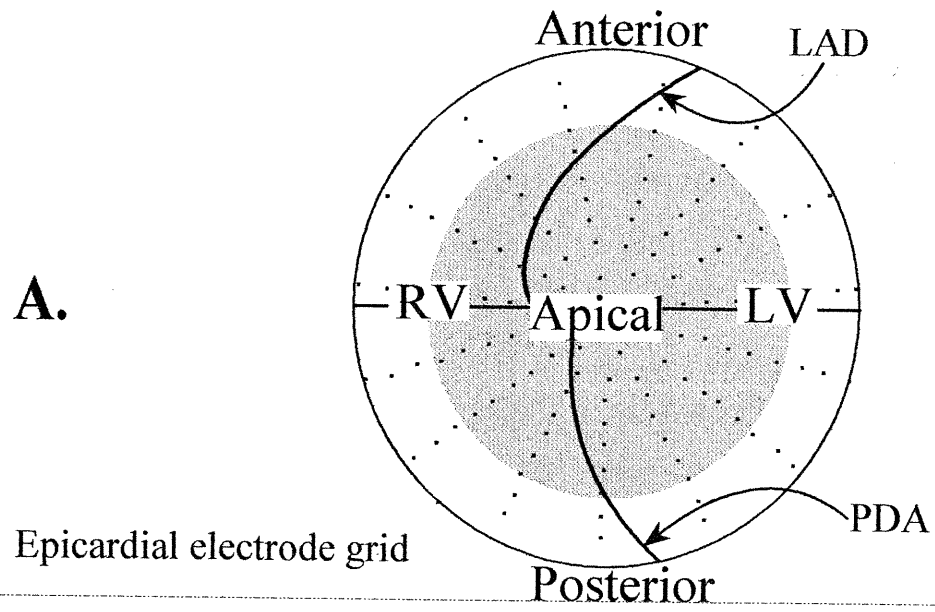
We conclude that areas of marked dispersion of refractoriness provide a functional substrate for the initiation and the maintenance of reentry and the drift in the position of epicardial breakthroughs between these various areas prolongs the life spans of PVTs. The transient stabilization and shifts of circus movement reentry from one area to another area of marked ARI dispersion determine the torsade de pointes-like ECGs in an *in vivo* canine heart preparation.

5. References

- [1] Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch Mal Coeur Vaiss 1966; 59: 263-72.
- [2] Derakhchan K, Cardinal R, Brunet S et al. Polymorphic ventricular tachycardias induced by *d*-sotalol and phenylephrine in canine preparations of atrioventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable reentry. Cardiovasc Res 1998; 38: 617-30.
- [3] Cardinal R, Scherlag BJ, Vermeulen M, Armour A. Distinct activation patterns of idioventricular rhythms and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15: 1300-16.
- [4] Abildskov JA and Lux RL. The mechanism of simulated torsades de pointes in computer model of propagated excitation. J Cardiovasc Electrophysiol 1991; 2: 224-37.
- [5] Davidenko JM, Pertsov AM, Salomonsz R et al. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac tissue. Nature 1992; 355: 349-51.
- [6] Davidenko JM. Spiral wave activity: a possible common mechanism for polymorphic and monomorphic ventricular tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4: 730-46.
- [7] Gray RA, Jalife J, Panfilov A et al. Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. Circ 1995; 91: 2454-69.

- [8] Pertsov AM, Ermakova EA. Mechanism of the drift of spiral wave in an inhomogeneous medium. *Biophys* 1988; 33: 338-41.
- [9] Winfree AT. Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors. *J Theor Biol* 1989; 138: 353-405.
- [10] Winfree AT. Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science* 1994; 266: 1003-6.
- [11] Fiset C, Philippon F, Gilbert M, Turgeon J. Stereoselective high-performance liquid chromatographic assay for the determination of sotalol enantiomers in biological fluids. *J Chromatogr* 1993; 612: 231-7.
- [12] Berenfeld O and Jalife J. Purkinje-muscle reentry as a mechanism of polymorphic ventricular arrhythmias in a 3-dimensional model of the ventricles. *Circ Res* 1998; 82: 1063-77.
- [13] Abildskov JA and Lux RL. Mechanisms in simulated torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4(5): 547-60.
- [14] Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz R et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993; 72: 631-50.
- [15] Starmer CF, Romashko DN, Reddy RS et al. Proarrhythmic response to potassium channel blockade. Numerical studies of polymorphic tachyarrhythmias. *Circ* 1995; 92: 595-605.
- [16] Wu TJ, Yashima M, Xie F et al. Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry. Potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res* 1998; 83: 448-62.

6. Figures and figure legends



Activation-recovery intervals (ms)

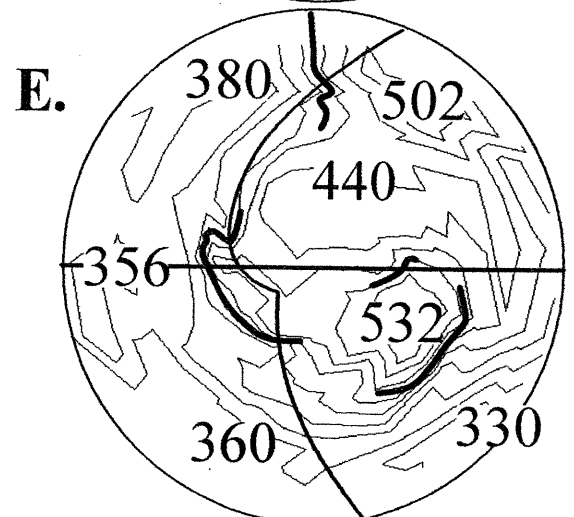
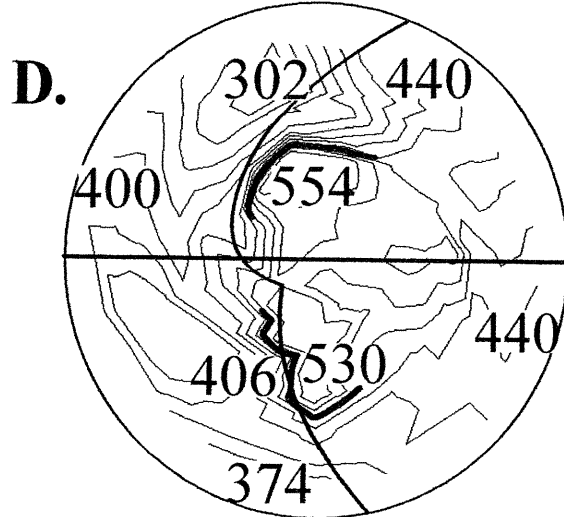
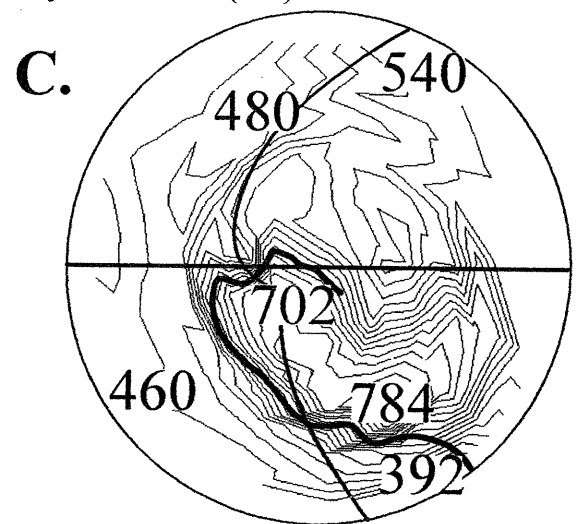
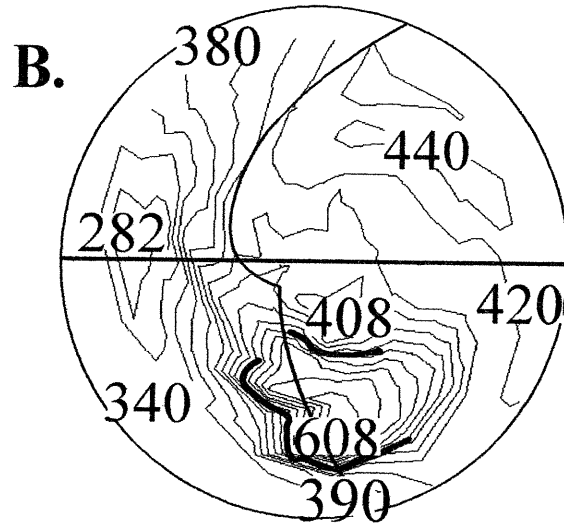


Figure 1. Typical epicardial distribution of areas of marked dispersion of activation-recovery intervals (ARI) in idioventricular beats preceding polymorphic ventricular tachycardias (PVTs). Panel A: polar representation of epicardial surface of the ventricles with anatomical landmarks. Shading indicates apical regions. Panel B: ARIs were prolonged to 608 msec and isochrones converged on the posterior paraseptal regions. Panel C indicates the same location as panel B. In this case, the ARIs dispersion was even more prolonged to 784 msec and the dark isocontour line was extended towards the apex and the posterior left ventricular wall. Panels B and C illustrate a single area, whereas Panel D and Panel E show two and three distant areas of marked ARI dispersion, respectively.

Left anterior descending (LAD) coronary artery; PDA, posterior descending artery.

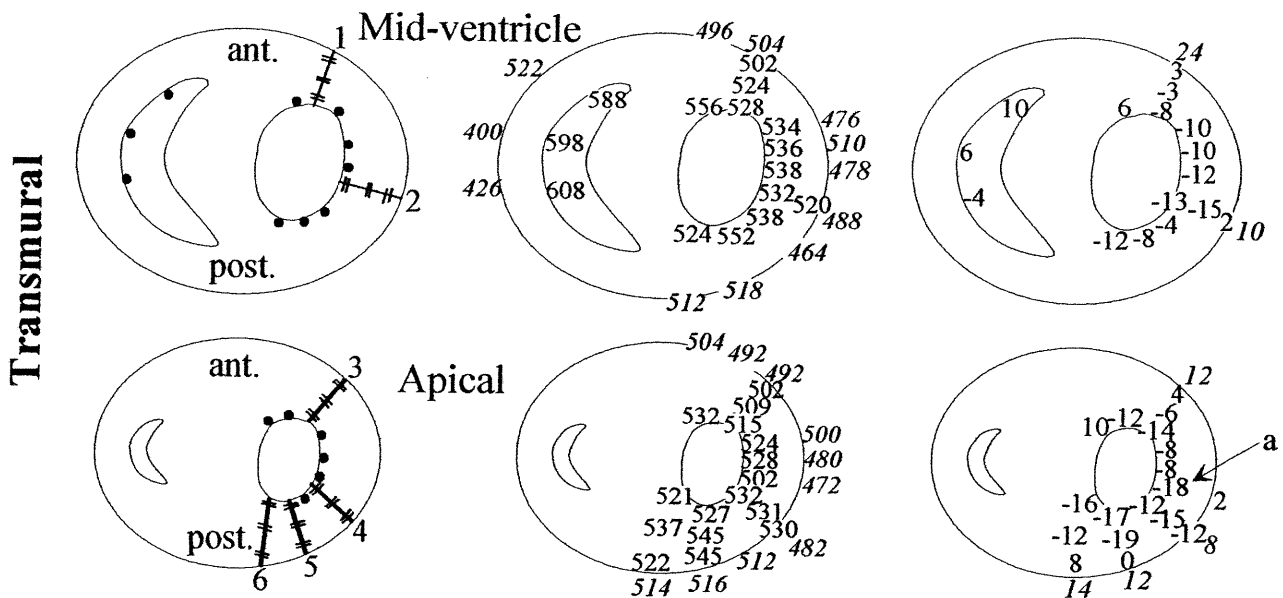
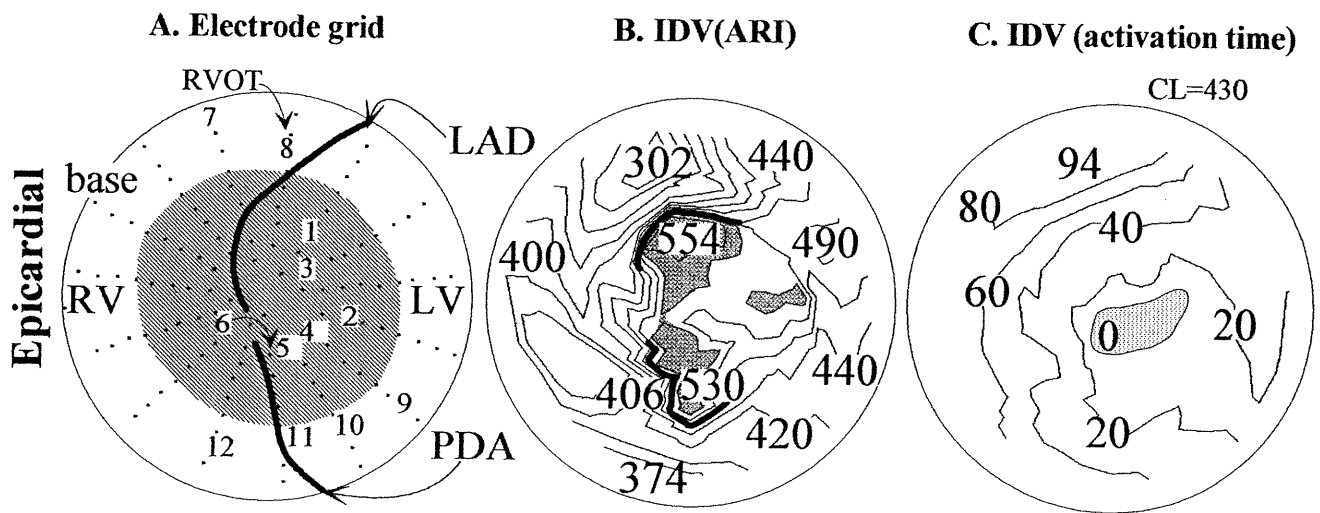
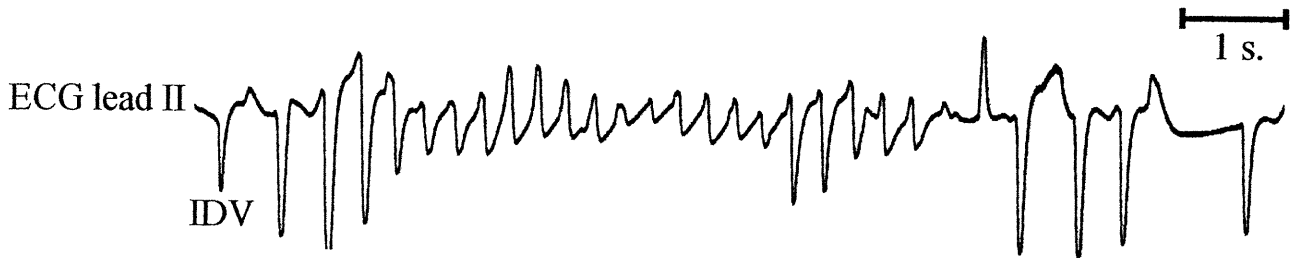


Figure 2. Transmural and epicardial distribution of ARIs and activation times in the IDV beat preceding the initiation of a 26-beat PVT. Upper traces: ECG lead II and aVR. Left-hand panel: upper diagram, polar representation of the epicardial surface with anatomical landmarks and diagrammatic representation of a horizontal mid-ventricle tissue slice made at the level indicated by shading and also the apical slice (plain) on the epicardial surface. Lower diagrams, ventricular slice diagrams, only the mid-ventricular and the apical levels were represented, indicating the position of needle electrodes (lines) and plunge wire electrode contacts (dots). At each needle electrode, intramural values are indicated at 3 intramural levels, and the epicardial value (*italic*) is from the sock electrode array. Panel B: distribution of ARIs at the epicardium (upper map) and transmural levels (lower diagrams). In the epicardial map, the shading indicates regions where ARIs were > 500 ms, and thick lines indicate local dispersion ≥ 100 ms between adjacent sites. Marked ARI dispersion occurred in two discontinuous areas of the anterior and the posterior paraseptal regions of the left ventricle. Note that the repolarization intervals measured at endocardial sites were relatively longer than those measured at overlying epicardial sites indicating that the epicardial pattern of repolarization intervals was representative of its relative duration at the underlying intramural and endocardial sites. Panel C: the IDV beat is attributed to a focal mechanism originated from the posterior division of the left bundle branch. This is supported by recordings at left ventricular endocardial sites in which the epicardial breakthrough (0) was preceded by activation at underlying endocardial sites (site a: -18 ms). Isochronal lines are drawn at 20-ms intervals; shading indicates the earliest 5-ms breakthrough area. All activation times are expressed with reference to the earliest epicardial activation.

RV, right ventricle; LV, left ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract; left anterior descending (LAD) coronary artery; PDA, posterior descending artery; ant, anterior; post, posterior; CL, cycle length.

Figure 3. Possible involvement of intramural pathways in reentry developing in later PVT beats, in correlation with epicardial breakthrough drift from one to another location of marked ARI dispersion. The first beat (panel A) was originated from the posterior division of the left bundle branch and there was spatial correspondence between the region of activation delay (220 ms) and the anterior location of marked ARI dispersion (Fig. 2B). In the second beat (panel B), there was a shift of epicardial and endocardial breakthrough locations near the region of activation delay (222 ms) in the anterior left ventricle suggesting the emergence of the impulse from this division of the LBB (site c: -8 ms). In the thirteenth beat (panel C), the epicardial breakthrough occurred in the anterior left ventricular wall and there was a detachment of the excitation from the endocardial surface. The impulse was then conducted with increasing delay toward the posterior paraseptal region (212 ms). Conduction in the anterior to posterior direction appeared to have blocked in the posterior septum (as evidenced by the large difference in the activation times measured at 2 adjacent sites: 83 and 189 ms at the apical level). This presumably gave rise to reexcitation in the posterior paraseptal region in panel D (258 ms marking the onset, 0, of beat 14) and to transeptal propagation (broken arrows) generating a secondary breakthrough in the anterior wall (16 ms).

A. Activation-Recovery Intervals (ms.)

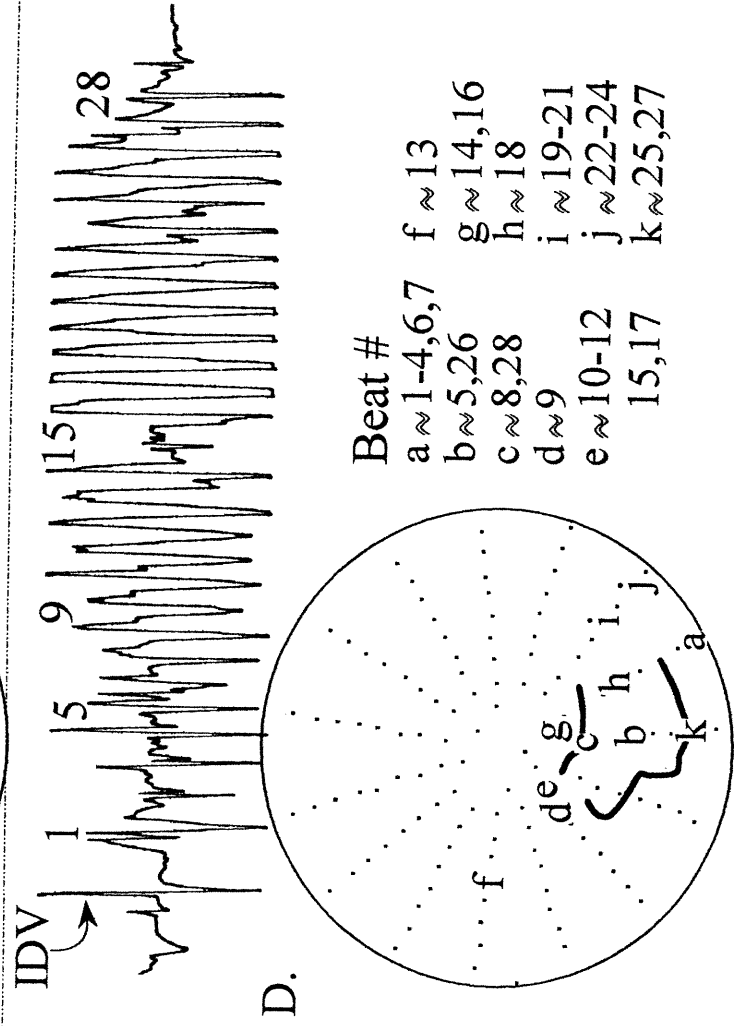
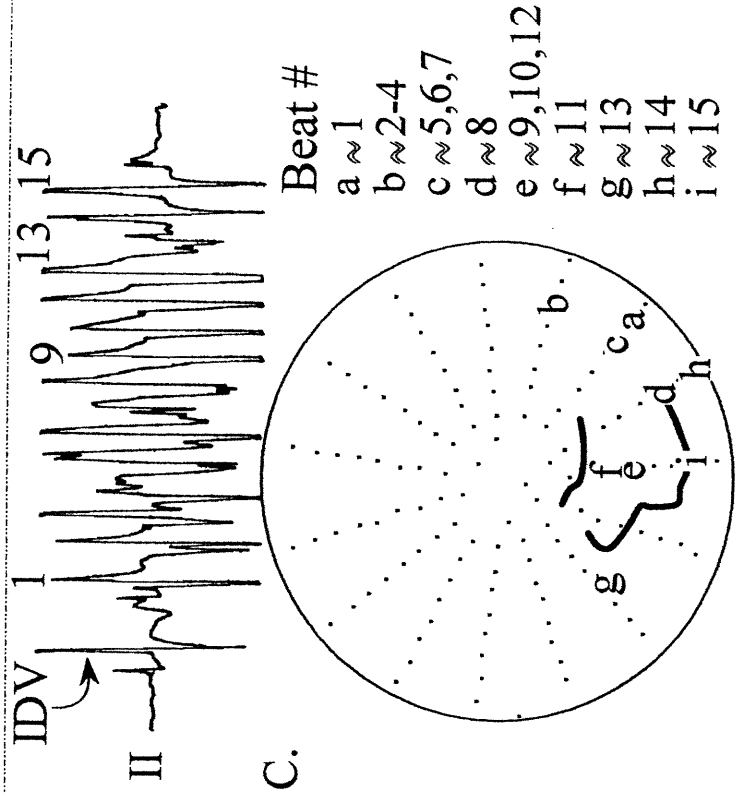
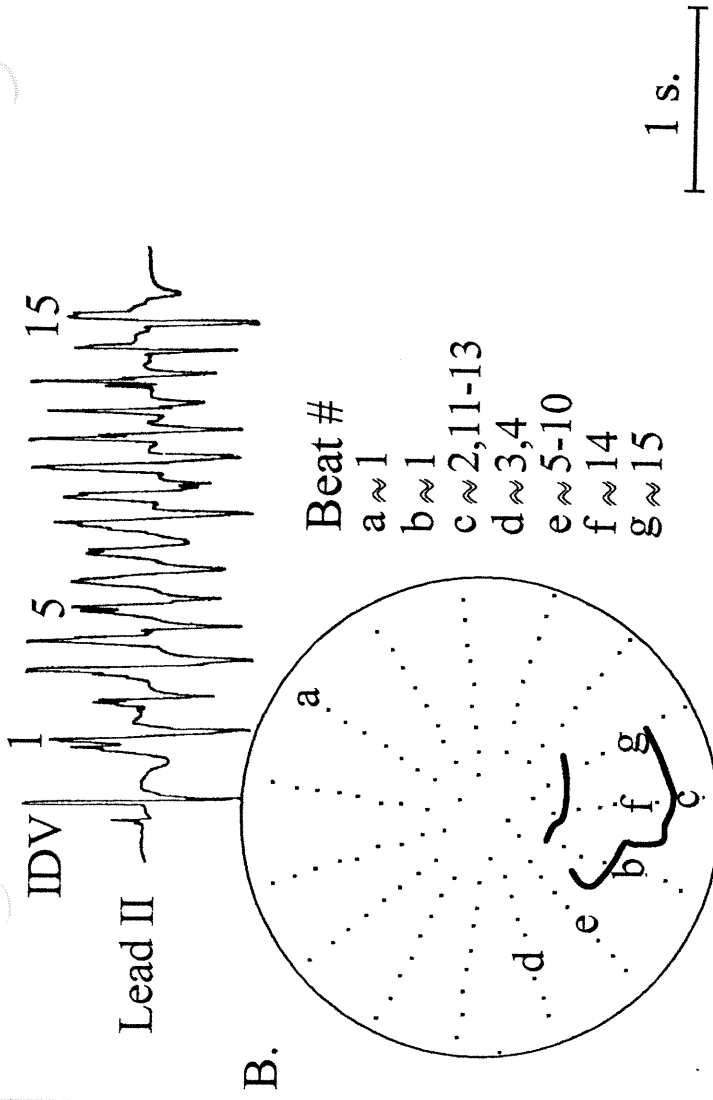
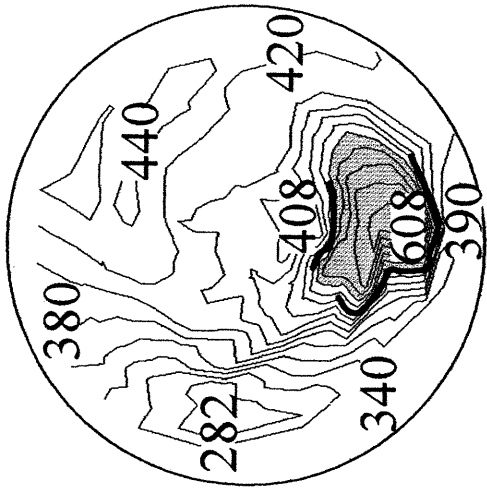
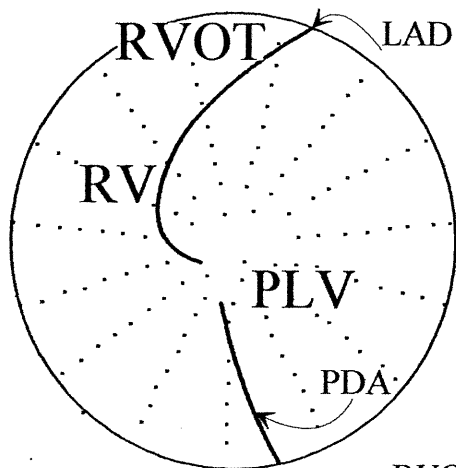


Figure 4: Migration of early epicardial activations around one region of marked ARI dispersion, in correlation with the duration of PVTs. The ARI map illustrated in Fig. 4,A, preceded the initiation of two PVTs of 15 beats (panels B and C; upper traces) and another PVT of 28 beats (panel D) in which only one area of marked ARI dispersion (the posterior paraseptal region) was present. In panels B-D, letters represent the localization of the early epicardial activations of each PVT beat and thick lines illustrate the location of area of marked ARI dispersion. In panel B, most of the epicardial breakthroughs migrated near the postero-lateral area of the right ventricle, whereas in panel C, most of the early activations extended over the postero-lateral wall of the left ventricle. These two PVTs lasted for 15 beats. The PVT illustrated in panel D lasted longer and its early activations migrated in a wider region, from base to apex in the posterior wall of the left ventricle, switching back toward the base in the last beats of the tachycardia.



Epicardial
Electrode
Grid

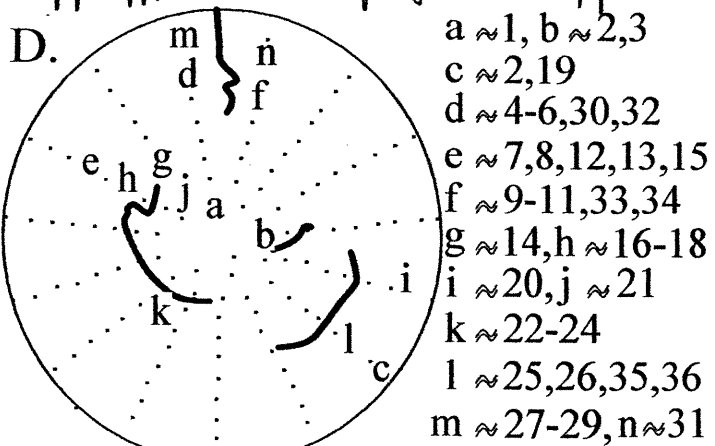
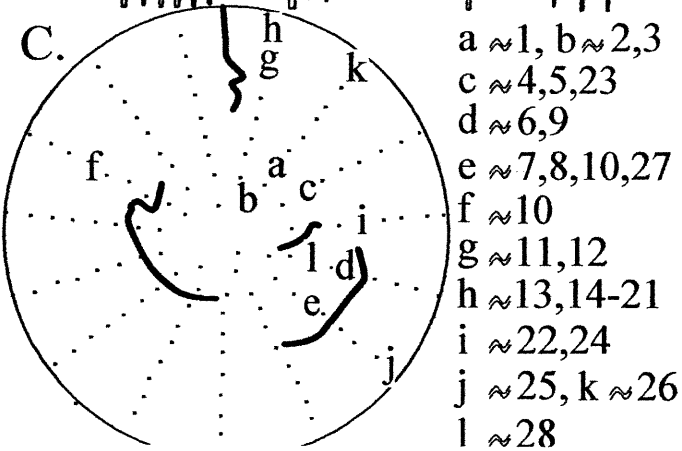
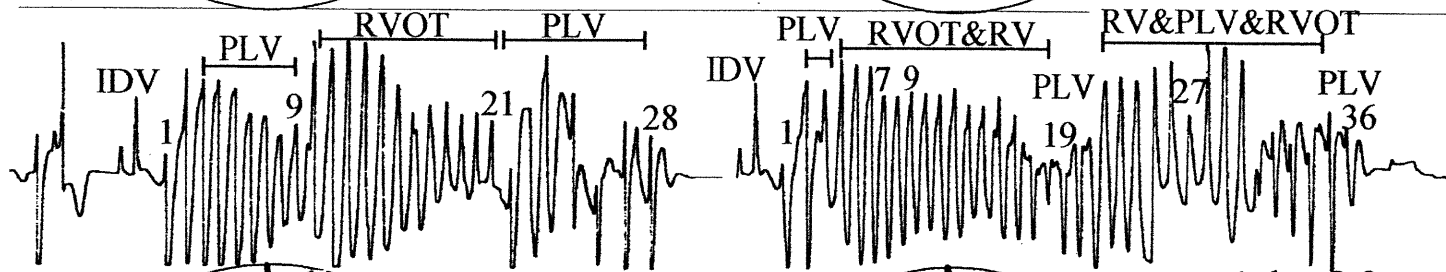
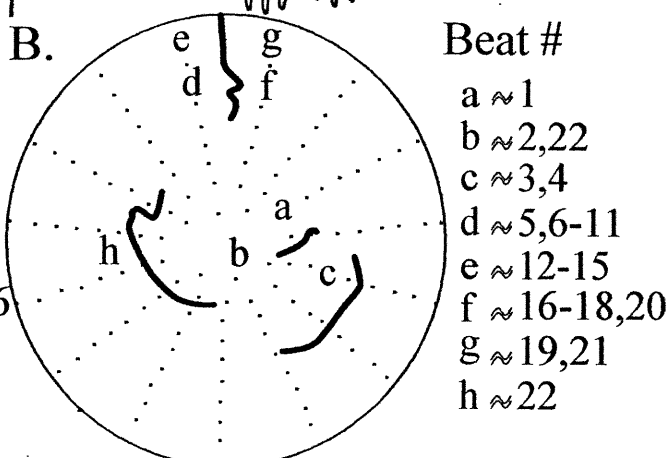
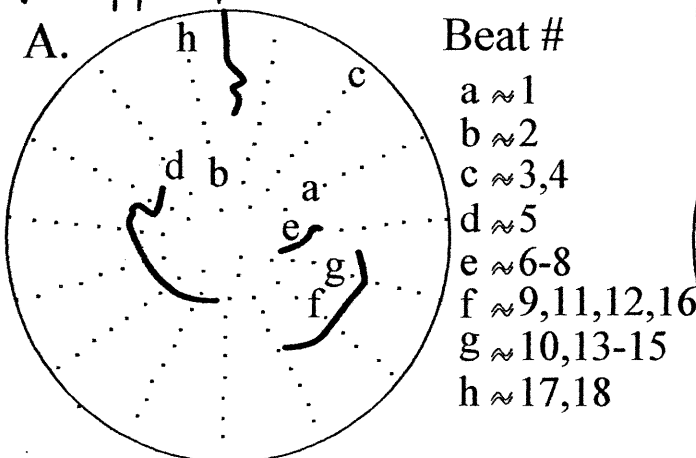
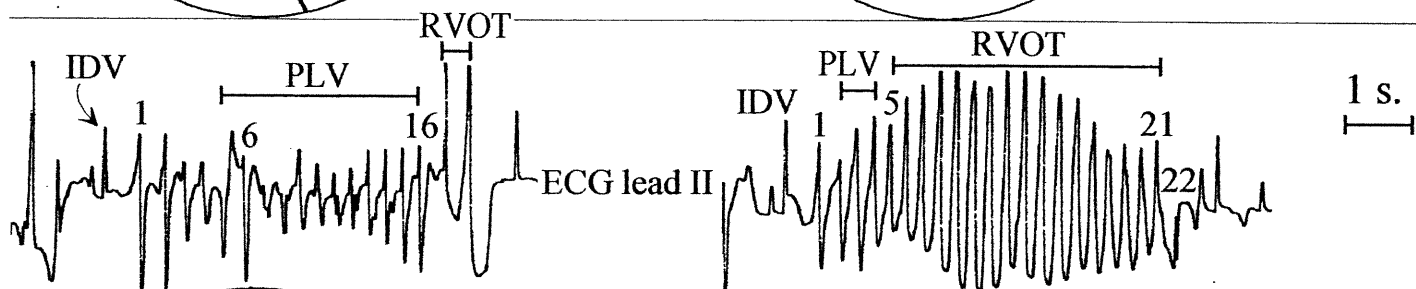
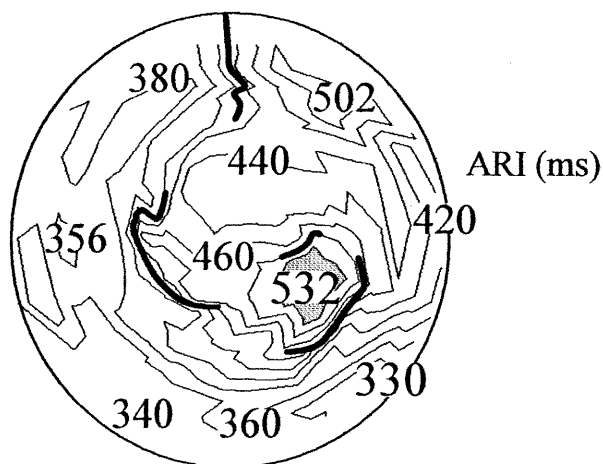
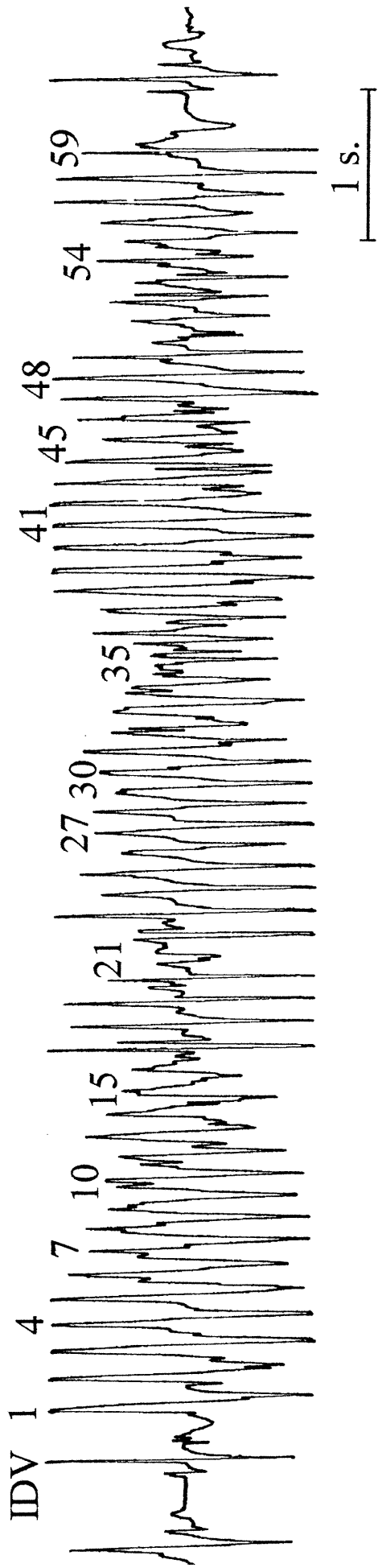
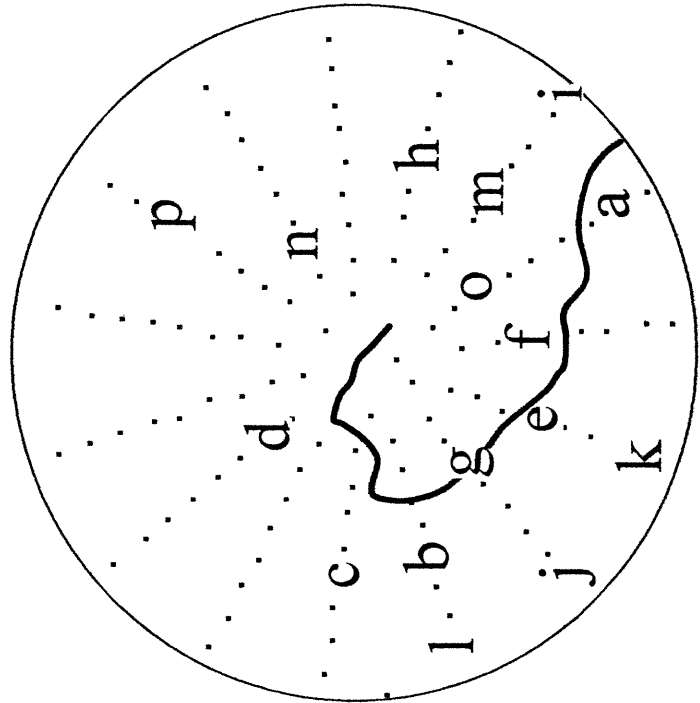


Figure 5: Epicardial breakthrough drift between multiple areas of marked ARI dispersion, in correlation with the duration of PVTs. The ARI map illustrated on the top, shows three areas of marked ARI dispersion localized in the antero-basal (RVOT: right ventricular outflow tract), the paraseptal regions of the right ventricle (RV) and the posterior wall of the left ventricle (PLV). In panels A-D, letters represent the localization of the early epicardial activations of each PVT beat and thick lines illustrate the location of areas of marked ARI dispersion. Panel A shows an 18-beat PVT in which most of the epicardial breakthrough migrated around the PLV area of marked ARI dispersion, and most of the early activations of the 22-beat PVT illustrated in panel B were anchored in the RVOT region. Panel C shows a 28-beat PVT in which the breakthrough location shifted between two areas of marked ARI dispersion (PLV and RVOT). In panel D, the early activations of the 36-beat PVT utilized all three areas of marked ARI dispersion (PLV, RVOT and RV).



A. Activation-Recovery Intervals (ms.)

B. Localization of epicardial breakthroughs



- a ~ 1-3, 19, 20, 22, 24
- 47-57, 59
- b ~ 4-6, 30-34
- c ~ 7, 8
- d ~ 9
- e ~ 10, 13, 14, 23, 30
- f ~ 11
- g ~ 12
- h ~ 15
- i ~ 16-18, 58
- j ~ 21, 25, 26
- k ~ 27-29, 35
- l ~ 36
- m ~ 37, 38
- n ~ 39, 40
- o ~ 36, 41-44
- p ~ 45, 46

Figure 6: Epicardial breakthrough drift, over much of the ventricle's surface. In panel B, letters represent the localization of the early epicardial activations of a 59-beat PVT (upper trace) and the thick line shows the location of the area of marked ARI dispersion. In this PVT, the localization of some of the early epicardial activations (sites c, h, j, k, l, n and p) occurred far from this area of marked ARI dispersion.

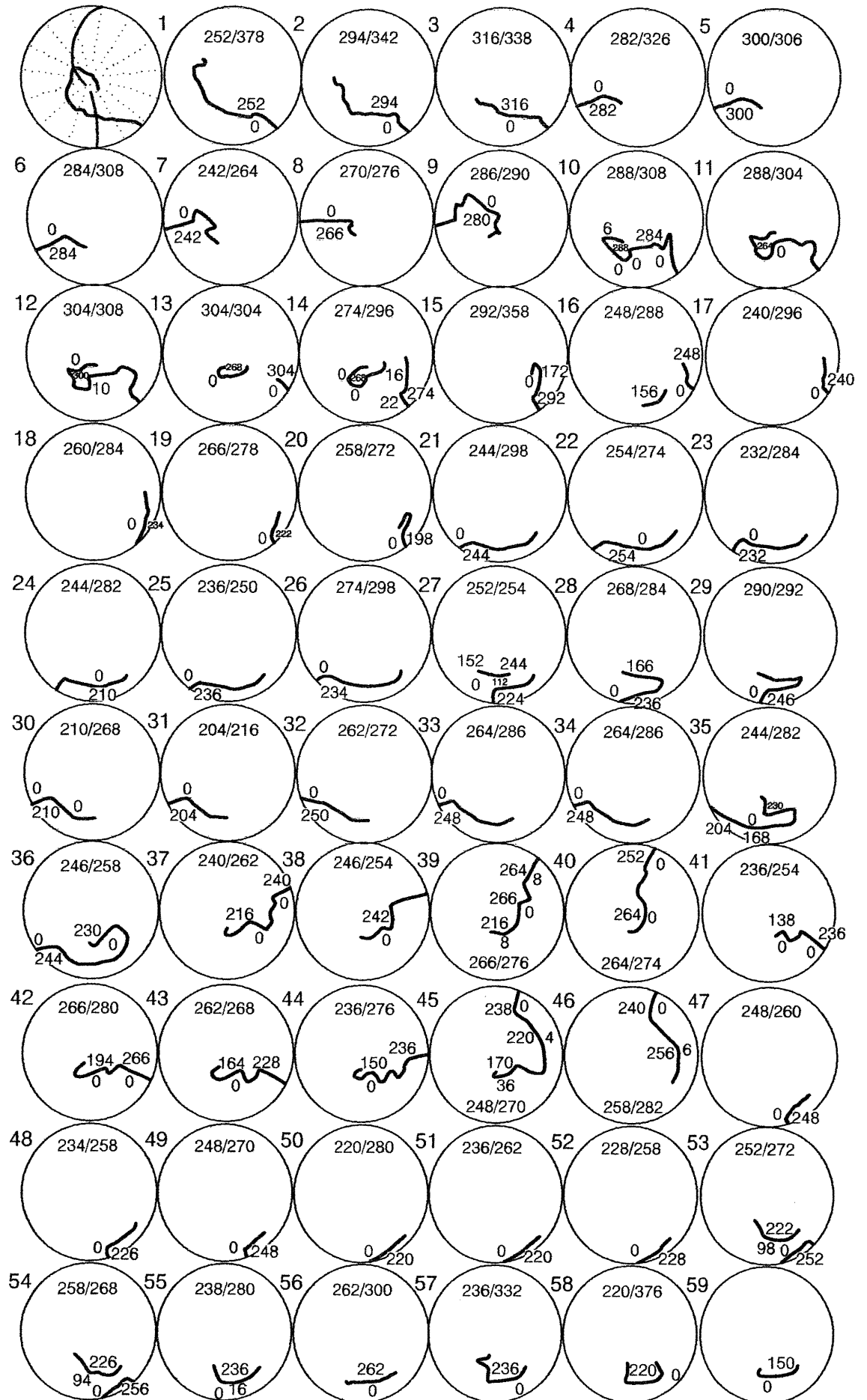


Figure 7: Activation maps of each of 59 beats of the PVT illustrated in Fig. 6. For each beat, the location of the arc of functional dissociation (thick lines), the maximum delay and coupling interval of the following beat were indicated. For the first three beats, the arc of functional dissociation arose in the same area where the line of marked ARI dispersion occurred initially. In the following beats there was a shift in the location of these arcs, far from the initial area of marked ARI dispersion.

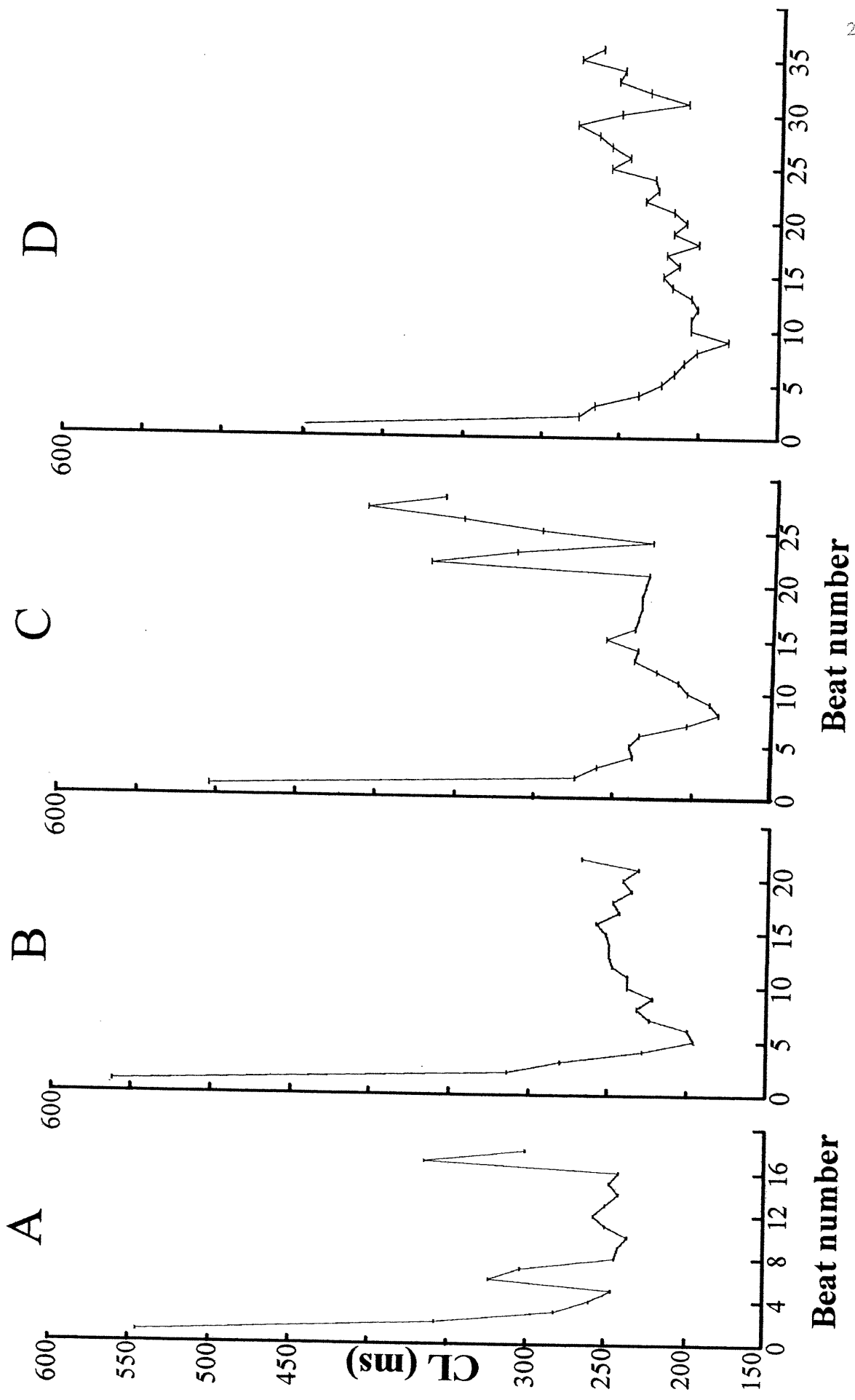


Figure 8: Time course of tachycardia cycle length (CL) as a function of beat number in PVTs illustrated in fig.5 (panels A to D, respectively). CL are means of intervals measured between successive activations at all sites. In all PVTs an abrupt cycle length shortening occurred for their first few beats and a cycle length prolongation before their spontaneous termination.

CINQUIÈME CHAPITRE
DISCUSSION ET CONCLUSION

1. L'effet antiarythmique du *d*-sotalol sur les arythmies post-infarctus dans le modèle canin 3 jours après l'occlusion complète de l'IVA

La tachycardie ventriculaire (TV) déclenchée par le mécanisme de réentrée est une cause majeure de la mort subite après un infarctus du myocarde. Les médicaments de classe III purs ont une certaine efficacité contre les arythmies par réentrée. Ils peuvent ainsi augmenter la DPA en ralentissant la phase de repolarisation et ce, par un effet de blocage des courants potassiques, spécialement le I_{Kr} . Le mécanisme d'action spécifique de cette classe de médicaments antiarythmiques est compliqué par l'existence de différents substrats pathophysiologiques et de différences dans les populations traitées. Nous avons choisi le *d*-sotalol pour les raisons suivantes:

- 1) c'est le prototype des médicaments de classe III purs; c'est à dire qu'il bloque spécifiquement le I_{Kr} et qu'il est dépourvu d'effet β -bloquant majeur
- 2) des résultats antérieurs suggèrent qu'il exerce une action classe III sélective sur la zone ischémique par rapport à la zone saine (Cobbe et coll., 1983).

Le modèle canin 3 jours après l'occlusion de l'IVA présente un infarctus antéro-septal caractérisé par une couche de muscle sous-épicardique survivante, siège des arythmies par le mécanisme de réentrée. Pendant la réentrée, pour qu'un créneau d'excitabilité persiste en tout temps le long du circuit, il est nécessaire qu'un équilibre existe entre la vitesse de conduction et la période réfractaire. Ce circuit de réentrée anisotropique est caractérisé par un créneau d'excitabilité (Peters et coll., 1998) comprenant du tissu partiellement et complètement excitable (Hanna et coll., 2001).

Des variations des longueurs de cycle de réentrée surviennent pendant les premiers battements des tachycardies monomorphes soutenues induites par la stimulation programmée chez les malades ayant subi un infarctus du myocarde et dans le modèle canin 3 jours après l'occlusion de l'IVA (Fromer et coll., 1993; Vinet et coll., 1996; Hélie et coll., 2000). En réponse à cette transition d'un rythme lent (rythme sinusal et le train de stimulations S1) vers un rythme accéléré (les extra-stimuli et la TV), la durée des potentiels d'action des premiers battements de l'arythmie pourrait

présenter un raccourcissement très marqué. Le circuit de réentrée de ces tachycardies pourrait alors présenter:

- 1) un raccourcissement progressif des longueurs de cycle de ces premiers battements (**dynamique accélérante**),
- 2) une vulnérabilité à la prolongation de la DPA par les médicaments de classe III (Vinet et coll., 1996).

C'est dire que si la conduction de l'impulsion réentrante est affectée par un raccourcissement fréquence-dépendant de la DPA du battement qui le précède, cette condition induirait des TV ayant un créneau d'excitabilité étroit. En effet, ces auteurs ont démontré que les TV des études peropératoires présentant une dynamique accélérante, en début de tachycardie étaient caractérisées par des longueurs de cycle courtes (moyenne de 224 msec). Par conséquent, même si l'augmentation de la DPA par le *d,l*-sotalol ou le *d*-sotalol est réduite à des fréquences rapides (effet fréquence-dépendante inverse), ces médicaments pourraient quand même être efficaces contre certaines TV par réentrée induites sous conditions expérimentales ainsi qu'en clinique.

Cependant, une dynamique de prolongation des longueurs de cycle (**dynamique décélérante**) se produisait plus fréquemment dans les études de Vinet et coll. (1996) et Hélie et coll. (2000). Le circuit de réentrée de ces tachycardies monomorphes soutenues comprenait du tissu présentant :

- 1) une dépression fréquence-dépendante de la pente ascendante du potentiel d'action et un ralentissement de la vitesse de conduction,
- 2) une vulnérabilité aux bloqueurs sodiques ayant une grande affinité pour les canaux sodiques dans leur état inactivé, comme la lidocaïne (Hélie et coll., 1995) et la mexilétine.

Frame et Rhee (1991) ont démontré qu'une oscillation initiale des longueurs de cycle survient avant que la réentrée se stabilise en arythmie soutenue. En effet, pendant les premiers battements de la tachycardie, il existe un équilibre critique entre la longueur d'onde (λ) et la longueur du parcours du circuit (path length) pour que la réentrée puisse se terminer due à l'absence d'un créneau d'excitabilité (collision entre la tête et la queue

du front d'onde réentrante). Plus tard, pour que la propagation de l'impulsion réentrante se stabilise autour du circuit de la réentrée, la partie partiellement excitable du créneau d'excitabilité s'adapte au circuit afin d'acquiescer une partie complètement excitable. Girouard et Rosenbaum (2001) ont démontré que le *d*-sotalol pourrait empêcher la perpétuation de la réentrée en affectant le processus d'adaptation de λ aux dimensions du circuit de la réentrée. Cet antiarythmique pourrait ainsi modifier cet équilibre entre λ , la longueur du parcours et le créneau d'excitabilité en contrebalançant l'adaptation de λ et en empêchant la formation d'un créneau d'excitabilité complète et une réentrée stable.

Dans notre étude actuelle, nous avons démontré que sous *d*-sotalol, la réinduction des TV n'était pas évitée mais que par contre, leurs durées étaient significativement raccourcies. Ce médicament pourrait donc exercer son effet antiarythmique en augmentant la fluctuation initiale des longueurs de cycle (Fig. 9B, chapitre 2), ce qui pourrait convertir la réentrée soutenue:

- 1) soit en réentrée non-soutenue (Figs. 6 et 7, chapitre 2).
- 2) ou soit en activités déclenchées non-soutenues (Figs. 8 et Fig. 9A, chapitre 2).

Dans notre étude, nous avons constaté que le mécanisme d'action du *d*-sotalol sur les tachycardies monomorphes était différent de son action sur les tachycardies polymorphes. Cette différence d'action sur ces deux types d'arythmies sera discutée dans les deux prochaines sections.

1.1. L'effet majeur sur les tachycardies monomorphes soutenues

Nos résultats principaux sur la cartographie des tachycardies monomorphes soutenues sont les suivants:

- 1) Pendant les tachycardies monomorphes, le *d*-sotalol convertissait les arcs de dissociation fonctionnelle en régions d'inexcitabilité (Fig. 4, chapitre 2), ce qui expliquait pourquoi la longueur de cycle des tachycardies était augmentée

- 2) le raccourcissement de la durée des tachycardies par le *d*-sotalol était le résultat de l'augmentation du nombre des sites inexcitables dans le circuit de réentrée (Figs. 6 et 7, chapitre 2)
- 3) le *d*-sotalol ne diminuait pas la valeur absolue des pentes maximales $|-dV/dt_{\max}|$ pendant les tachycardies monomorphes.

Ces tachycardies monomorphes étaient encore inductibles sous *d*-sotalol mais avaient une durée beaucoup moindre. Quel autre mécanisme pourrait expliquer cet effet de médicament de classe III pur ? Nous pourrions expliquer cet effet comme suit : 1) ce médicament antiarythmique pourrait affecter le substrat électrophysiologique en convertissant les propriétés de réentrée anisotropique en substrat de réentrée fonctionnel type *leading circle*, dans lequel le temps de conduction le long du circuit est déterminé par les périodes réfractaires prolongées. 2) Ce médicament pourrait diminuer le créneau d'excitabilité du circuit de la réentrée de ces TV.

Dans ce modèle (Hélie et coll., 2000), les électrogrammes unipolaires enregistrés à partir de la couche sous-épicaudique survivante présentaient une déflexion négative et une réduction de leur pente maximale ($-dV/dt_{\max}$). En théorie, l'amplitude des électrogrammes unipolaires et leur valeur absolue de $|-dV/dt_{\max}|$ sont représentatives de la force du courant et la vitesse du front d'impulsion électrique. Elles dépendent également :

- 1) des courants sodiques de chacune des cellules musculaires,
- 2) de la dimension de la population de cellules prise sous le champs d'enregistrement de chaque électrode unipolaire,
- 3) de synchronisme de leur activation,
- 4) et de la résistance intercellulaire.

Pendant la tachycardie, les médicaments antiarythmiques de classe I (lidocaïne et procaïnamide) induisaient une augmentation du nombre de sites inexcitables en parallèle avec une diminution du $-dV/dt_{\max}$ des électrogrammes unipolaires (Hélie et coll., 1995). Mais par contre, le *d*-sotalol n'avait aucun effet sur le $-dV/dt_{\max}$. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que ce médicament exerçait son action

antiarythmique par une prolongation de la durée et non pas par une diminution de la vitesse de la pente ascendante du potentiel d'action. Hélie et coll. (2000) ont démontré qu'en réponse à la prématurité (S2), le nombre des sites inexcitables augmentait et la valeur de $-dV/dt_{\max}$ diminuait en comparaison avec S1 (stimulation en cycle constant de 275 à 500 ms). Dans l'étude actuelle, nous avons trouvé les mêmes résultats (tableau 1, chapitre 2). Cependant, sous *d*-sotalol **en réponse à S2**, le nombre de sites inexcitables augmentait de façon significative et, dans la majorité des cas (3/5), le $-dV/dt_{\max}$ diminuait. **En réponse à S1**, le *d*-sotalol diminuait le $-dV/dt_{\max}$ dans tous les cas (5/5) et il ne présentait aucun effet sur le nombre de sites inexcitables. Ce dernier effet était dû à la prolongation de la DPA affectant la vitesse de la pente ascendante. En effet, ce mécanisme est relié à la récupération des courants sodiques pendant la diastole. La prolongation de la DPA pourrait provoquer une diminution de la disponibilité des courants sodiques (Figure 1), produisant ainsi une dépression de la conduction du battement subséquent (Hiraoka et Sano, 1976).

Dans l'étude actuelle, nous proposons que l'action antiarythmique de classe III contre les tachycardies monomorphes soit reliée à une extension des régions de bloc fonctionnel en TV, ce qui appuie notre hypothèse de base que le *d*-sotalol exerce son effet sélectif de classe III sur le substrat réentrant de la zone ischémique.

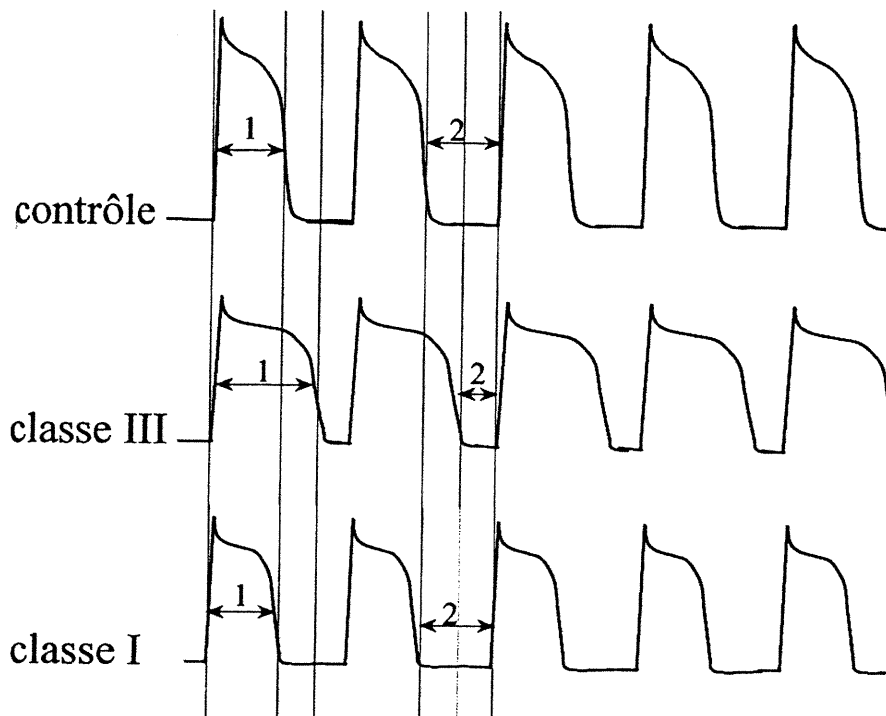


Figure 1: Pendant la stimulation à une fréquence rapide de 300 ms, les médicaments antiarythmiques de classe III peuvent augmenter la DPA (1) et diminuer l'intervalle diastolique entre chaque battement (2). Cet effet pourrait indirectement induire une diminution de la disponibilité des canaux sodiques et par conséquent, diminuer la pente ascendante du potentiel d'action du battement suivant. Par contre, les médicaments antiarythmiques de classe I peuvent bloquer les canaux sodiques et diminuer la pente ascendante du potentiel d'action, sans affecter la durée des intervalles (1) et (2).

1.2. L'effet majeur sur les tachycardies ventriculaires polymorphes non-soutenues

Les TV polymorphes induites dans ce modèle étaient probablement générées par le mécanisme de réentrée, même si la démonstration de circuits complets était difficile à réaliser au moyen de simples cartographies épicaudiques. Par ailleurs, nous savons que dans le concept de réentrée avec des fronts d'ondes multiples, l'intervalle entre les excitations au niveau de chaque site correspond à sa période réfractaire et nous présumons qu'il sera réexcité dès qu'il récupère son état d'excitabilité (Lammers et coll., 1986; Opthof et coll., 1991). Ce concept s'applique aux TV polymorphes de notre modèle. Le *d*-sotalol prolongeait significativement la longueur de cycle et raccourcissait la durée de ces arythmies. Ces effets étaient associés à une réduction de la complexité du patron d'activation des battements polymorphes et en particulier à une diminution du nombre de régions d'émergence épicaudique par le *d*-sotalol. Les battements de tachycardies générés sous *d*-sotalol pourraient également survenir d'un mécanisme non-réentrant comme des activités déclenchées (Fig. 8, chapitre 2). Ce mécanisme était également probable pour les derniers battements des tachycardies monomorphes non-soutenues. Les cartes isochronales de ces battements présentaient de larges fronts d'ondes qui parcouraient tout notre champ d'enregistrement. Les mêmes fluctuations de la longueur de cycle du début des tachycardies polymorphes sous condition contrôle se produisaient sous l'infusion de *d*-sotalol, avec une différence qu'elles sont déplacées vers le haut sous *d*-sotalol. Ce mécanisme est dû au fait que le démarrage (*take-off*) de la vitesse ascendante du potentiel d'action reste à l'intérieur de la queue réfractaire du potentiel d'action du battement précédent. De plus, la durée des tachycardies polymorphes était significativement raccourcie et les fibrillations ventriculaires étaient supprimées suggérant que le *d*-sotalol était efficace contre ces arythmies ventriculaires rapides, malgré son effet classe III de fréquence-dépendance inverse.

En conclusion, ces résultats sont en faveur 1) d'une action sélective du *d*-sotalol au niveau du tissu ischémique myocardique, 2) d'une plus grande efficacité de ce médicament contre les tachycardies rapides et les fibrillations ventriculaires.

2. Tachycardies ventriculaires polymorphes associées à une prolongation de la dispersion des périodes réfractaires

Dans ce projet j'ai étudié des TV polymorphes qui contrairement à celles discutées plus haut, ne sont pas associées à un substrat pathophysiologique stable. Chez le chien anesthésié, par la combinaison d'une fréquence ralentie, l'hypokaliémie, une forte dose du *d*-sotalol et la phényléphrine, nous avons pu déclencher dans un cœur sain, des TV polymorphes spontanées et non-soutenues dont les caractéristiques ressemblaient à celles des torsades de pointes (Derakhchan et coll., 1998). En particulier, les électrocardiogrammes de surface et les électrogrammes épicaudiques présentaient un aspect morphologique ondulant autour de la ligne isoélectrique.

2.1. Le rôle de la phényléphrine

Dans les chapitres 3 et 4, le rôle synergique ou additif du *d*-sotalol et de la phényléphrine sur les intervalles de repolarisation pourrait être dû à la prolongation de la DPA qu'induisaient ces deux agents en bloquant les courants potassiques. En effet, la stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques par la phényléphrine peut induire le blocage des canaux potassiques comme le I_{K1} et le I_{to} (Wang et coll., 1991 ; Fedida et coll., 1991). Le blocage d' I_{to} par la phényléphrine ralentit la phase de repolarisation précoce et remonte le niveau du plateau du potentiel d'action, ce qui induit une augmentation voltage-dépendante d'un autre canal, le I_K . Par conséquent, la phase 3 de repolarisation est accélérée, causant une diminution de la DPA. On peut observer les changements suivants sur le potentiel d'action des cellules cardiaques :

- 1) un ralentissement du début de la phase de repolarisation,
- 2) une augmentation de l'amplitude de la phase plateau, des potentiels de -20 mV vers les potentiels de 0 à 10 mV,
- 3) une activation de I_K .

Par contre, l'inhibition simultanée des deux courants potassiques le I_{Kr} et le I_{to} par le *d*-sotalol et la phényléphrine produirait une augmentation synergique de la DPA (Courtemanche et coll., 1999).

Burashnikov et Antzelevitch (1999) ont démontré que la phényléphrine et la méthoxamine, un autre agoniste des récepteurs α_1 , diminuaient la DPA des cellules M via une activation des récepteurs α_{1b} , tandis qu'elles augmentaient la DPA des fibres de Purkinje par une stimulation des récepteurs α_{1a} adrénergiques. Ils ont proposé que le raccourcissement de la DPA au niveau des cellules M était dû à un blocage de I_{to} , une augmentation de I_{Ks} et/ou une augmentation de la pompe Na^+/K^+ par les agonistes α . De plus, Lee et Rosen (1994) ont démontré que l'augmentation de la DPA au niveau des fibres de Purkinje était due à un blocage de I_{Kr} par ces agents. Ces effets opposés des agents agonistes α au niveau des cellules M et des fibres de Purkinje pourraient contribuer à la prolongation non-homogène des intervalles de repolarisation observée dans nos expériences. Cette augmentation de la dispersion des périodes réfractaires transmurales pourrait aider le déclenchement des post-dépolarisations précoces au niveau des fibres de Purkinje et l'initiation de la réentrée au niveau des cellules M.

Il pourrait également être possible que la phényléphrine exerce une augmentation de la pression ventriculaire induisant un étirement myocardique déclenchant des activités ectopiques, en relation avec la génération des torsades de pointes. En effet, ces dépolarisations par étirement myocardique ne relèvent ni de l'hyperautomatisme ni des post-dépolarisations. L'étirement myocardique pourrait dépolariser le potentiel de membrane jusqu'à un potentiel seuil d'induction d'un potentiel d'action et d'une activité ectopique. Le déclenchement d'une activité ectopique dépendrait aussi de l'amplitude et de la vitesse avec laquelle le myocarde est étiré (Franz et coll., 1992). Ce qui expliquerait pourquoi nous avons pu déclencher des torsades de pointes avec des bolus rapides de la phényléphrine. Cela a été démontré que l'étirement myocardique peut augmenter l'activité des canaux potassiques comme le I_{Ks} (Groh et coll., 1996) et le $I_{K(ATP)}$ (canal potassique sensible à l'ATP; Kim et coll., 1997) et des canaux dits « *stretch-activated* », mais le résultat final de ces effets sur la DPA

n'est pas encore clair. Ces « *stretch-activated* » canaux permettent le passage des plusieurs cations (Bustamante et coll., 1991) et anions (Hagiwara et coll., 1992) physiologiques comme le Na^+ , K^+ , Ca^{2+} et le Cl^- .

Yee et coll. (2000) ont démontré que chez les volontaires sains normotensifs, pendant l'infusion de la phényléphrine, il existe une corrélation positive entre l'augmentation aiguë de la pression artérielle et l'augmentation de la dispersion de l'intervalle QT. Ils ont suggéré que cette corrélation soit indépendante de l'activité réflexe vagale due à la phényléphrine.

2.2. Le rôle du mécanisme focal pendant la torsade de pointes

Pendant le rythme idioventriculaire, l'activation endocardique précède toujours l'activation épicaudique puisqu'il est généré par l'automatisme normal des fibres de Purkinje. D'après les résultats présentés dans le chapitre 3, la région d'émergence épicaudique des premiers battements de certaines torsades de pointes présentait des cartes d'activation semblables à ceux des battements idioventriculaires. En accord avec une origine au niveau du système de conduction, nous avons enregistré des électrogrammes unipolaires qui présentaient une déflexion double. Ces déflexions doubles correspondaient bien à l'activité des fibres de Purkinje et du muscle ventriculaire sous-jacent et se présentaient seulement au niveau de l'enregistrement endocardique et n'étaient jamais détectées au niveau de l'enregistrement épicaudique ou intramural. Dans toutes les torsades de pointes, l'intervalle de couplage entre le premier battement de la torsade et le battement idioventriculaire qui le précédait était de plusieurs centaines de msec, pendant lesquelles nous n'avons détecté aucune activité (genre *bridging activity*). Pendant ces battements d'origine focale, le déplacement des points d'émergence épicaudiques pouvait être causé par un déplacement du point d'origine du foyer entre la branche droite et les différentes divisions de la branche gauche du système de conduction. Par ailleurs, il est aussi possible que ces impulsions prenaient naissance d'un foyer fixe, avec une variation des temps de conduction dans les différentes divisions du réseau de conduction.

Dans 40% des premiers battements de torsades, la région d'émergence épicaudique était localisée au niveau des régions basales du ventricule gauche, un patron d'activité distinct de celui des battements idioventriculaires. Dans ces cas, la prolongation prononcée des intervalles de repolarisation au niveau des régions apicales et paraseptales aurait pu agir comme une contrainte qui forçait les impulsions générées au niveau des branches gauches à propager autour de ces obstacles réfractaires. Ensuite, ces impulsions émergeaient au niveau des régions avoisinantes où les intervalles de repolarisation étaient plus courts.

El-Sherif et coll. (1996) ont travaillé sur un modèle du cœur de chiot, dans lequel les intervalles de repolarisation étaient prolongés et des torsades de pointes étaient induites par l'anthopleurin-A, un agent qui bloquait l'inactivation des canaux sodiques. Ils ont réalisé des enregistrements au niveau des électrodes intramurales les plus proches de l'endocarde, afin de démontrer que leurs battements focaux prenaient naissance au niveau du réseau de conduction. Les résultats de notre étude présentés dans le chapitre 3 sont conformes à cette étude, mais démontraient une preuve plus directe d'une origine au niveau des fibres de Purkinje. En effet, les battements focaux de nos torsades étaient caractérisés par :

- 1) des cartes d'activité épicaudique comparables à des battements idioventriculaires générés au niveau du système de conduction
- 2) des enregistrements directs des sites endocardiques dont l'activation précédait toujours celle des sites épicaudiques et intramuraux ; ces enregistrements présentaient une morphologie de double déflexion.

2.3. Le rôle de la réentrée en séquence d'activation circulaire

Dans les torsades les plus longues, nous avons démontré des séquences d'activité compatibles avec un mécanisme de réentrée, dans lesquels l'intervalle d'activation total englobait la totalité de la longueur du cycle entre deux battements réentrants. Ce mécanisme apparaissait plus fréquemment pendant les battements plus

tardifs, mais pouvait se présenter occasionnellement dès le deuxième battement de certaines torsades de pointes. La dispersion prolongée des intervalles de repolarisation établissait des barrières réfractaires donnant lieu à une dissociation fonctionnelle concomitante permettant d'établir une des conditions nécessaires pour la survenue de la réentrée. Pendant les premiers battements, les lignes de dissociation fonctionnelle correspondaient aux régions de dispersion maximale des intervalles de repolarisation maximale, tandis que, d'un battement à l'autre, ces lignes se déplaçaient dans différentes régions des deux ventricules. En effet, la dispersion des intervalles de repolarisation était maximale dans les premiers battements, mais diminuait ensuite d'une façon intervalle-dépendante dans les battements successifs et atteignait une valeur minimale dans les derniers battements de la torsade de pointes. Le déplacement des fronts d'ondes circulaires pourrait également expliquer le caractère polymorphe de ces TV, comme l'avait constaté El-Sherif et coll. (1996) dans leur étude avec l'anthopleurin-A.

À notre connaissance, notre étude est la première à établir clairement les points suivants:

- 1) une dispersion spatiale des intervalles de repolarisation survenait sur toute la surface épicaudique des deux ventricules, également au niveau des sites endocardiques et intramurales sélectionnés
- 2) le caractère inhomogène de la prolongation de la repolarisation en réponse au *d*-sotalol seul ou en association avec la phényléphrine.

Ces inhomogénéités de la repolarisation conduisaient au développement d'une dispersion marquée des intervalles de repolarisation entre les sites d'enregistrement endocardiques et épicaudiques. C'est en effet remarquable qu'au niveau des régions paraseptales et apicales du ventricule gauche, les impulsions se propageaient à partir du muscle sous-endocardique vers le muscle sous-épicaudique, produisant un délai considérable (> 200 msec), tandis que les intervalles de repolarisation mesurés au niveau des sites endocardiques présentaient des valeurs égales ou même plus longues que celles des sites sous-épicaudiques. Dans notre étude, nous n'avons pas pu enregistrer

des valeurs d'intervalle de repolarisation correspondant aux cellules M pour les raisons suivantes:

- 1) le délai pouvait se développer au niveau des sites intramuraux se présentant en dehors de nos champs d'enregistrement
- 2) ou la valeur des intervalles de repolarisation extraite des électrogrammes unipolaires épicaudiques pouvait être sous-estimée.

2.4. Le déplacement des points d'émergence épicaudique en relation avec les régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation

Dans le chapitre 4, à l'aide de la technique de cartographie épicaudique, endocardique et intramurale, nous avons essayé de comprendre le caractère polymorphe des torsades de pointes, le mécanisme de leur perpétuation et de leur dégénérescence probable en fibrillation ventriculaire. En effet, les régions d'émergence épicaudiques de chaque battement des torsades tournaient autour des lignes de dissociation fonctionnelle correspondant aux régions de dispersion maximale des intervalles de repolarisation. Nous avons pu cartographier ces régions de dispersion marquée au niveau du battement idioventriculaire qui précédait l'initiation de chaque torsade. Nous avons localisé et établi deux régions de dispersion prononcée au niveau des deux ventricules :

- 1) les régions paraseptales postérieures comprenant parfois l'apex et la paroi libre postérieure du ventricule gauche,
- 2) la région paraseptale antérieure comprenant parfois la paroi libre antérieure du ventricule droit.

Les cartes des intervalles de repolarisation de ces torsades pouvaient présenter soit une seule région de dispersion marquée, soit 2 ou soit 3 régions, de façon simultanée. Sur 39 épisodes de torsades, 7/39 torsades présentaient une seule région, 15/39 deux régions et 17/39 trois régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation. Pendant ces torsades, les points d'émergence épicaudiques des

battements se déplaçaient soit autour d'une seule de ces régions ou entre différentes régions de dispersion de repolarisation.

Nous avons conclu les points suivants. Les épisodes de torsades démontraient un plus grand polymorphisme au niveau des ECG de surface et duraient plus longtemps, si elles présentaient:

- 1) une plus grande distance de déplacement de leurs points d'émergence, dans une même région de dispersion marquée ou
- 2) un plus grand déplacement de leur points d'émergence épicaudiques entre plusieurs régions de dispersion.

De plus, pendant les torsades longues de plus de 40 battements, les points d'émergence pouvaient dériver loin des régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation, ce qui pourrait faciliter la détérioration de ces torsades de pointes en fibrillation ventriculaire. Ce dernier manuscrit est de nature descriptive puisqu'il rapporte des phénomènes (comme la migration des points d'origine en relation avec les régions de dispersion prononcée des intervalles de repolarisation) sans aucune intervention pour les modifier.

3. Le blocage sélectif et le blocage non-sélectif des canaux potassiques (développement de nouvelles substances antiarythmiques)

Comme on vient de le constater, le mécanisme d'action spécifique des médicaments antiarythmiques de classe III est compliqué par l'existence de différents substrats pathophysiologiques et de différentes populations traitées. En effet, il existe une grande variabilité dans la spécificité du blocage des courants potassiques bloqués par ces médicaments. D'un côté, nous avons les substances qui possèdent un blocage sélectif et puissant de I_{Kr} . Ce sont le **d-sotalol**, le **dofétilide**, l'**E-4031**, le **sématilide** et l'**almokalant**. A l'autre extrémité, nous avons des substances comme l'**amiodarone** qui bloque une grande gamme de canaux Na^+ , Ca^{2+} et K^+ et des substances appartenant à la classe Ic comme le **flécainide** et le **propafénone** qui bloquent des canaux potassiques

comme I_{Kr} , I_{Kl} et I_{to} en plus de leur rôle principal qui est le blocage des canaux sodiques (Duan et coll., 1993 ; Wang et coll., 1995). **Chromanol 293B**, **AL-275** sont des nouveaux bloqueurs de I_{Ks} . **AWD 23-111** bloque I_{Kr} et I_{Ks} et l'**azimilide** bloque I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Ca-L} , I_{Na} et des récepteurs adrénergiques et muscariniques, mais présente une plus grande affinité pour I_{Kr} et I_{Ks} . Initialement, la substance diurétique **indapamide** a été considérée comme un bloqueur puissant de I_{Ks} (Turgeon et coll., 1994), mais plus tard, on a démontré qu'il produit le même effet sur le canal I_{to} et I_{Na} (Lu et coll., 1998). Les médicaments de classe III purs possèdent un effet antifibrillatoire puissant associé à la conversion de la fibrillation auriculaire et soutenance du rythme sinusal. Également, ils convertissent les tachycardies et des fibrillations ventriculaires en rythme normal et sont efficaces dans la prévention de leur récurrence.

Jusqu'à présent, il y a eu de sérieuses tentatives pour le développement des bloqueurs spécifiques dans le but d'une efficacité antiarythmique réelle. Il reste toujours une grande question à laquelle répondre : Quel est le profil d'un antiarythmique idéal? Celui qui bloque sélectivement un canal ionique ou celui qui comme l'**amiodarone** possède la particularité de bloquer une grande gamme de canaux ioniques?

Malgré les résultats des études randomisées cliniques sur les antiarythmiques de classe III, le développement des substances qui prolongent la repolarisation est resté l'intérêt fondamental dans la recherche d'un antiarythmique idéal. Ils sont dépourvus d'effet hémodynamique négatif, affectent à la fois le tissu auriculaire et le tissu ventriculaire et peuvent être administrés par la voie parentérale et également par la voie orale. Les nouvelles substances antiarythmiques doivent complètement prévenir toutes les arythmies sans induire de toxicité. Présentement, un tel composé n'existe pas sur le marché pharmaceutique. Les nouveaux antiarythmiques doivent posséder le plus possible les caractéristiques idéales traditionnelles suivantes :

- Modification appropriée du substrat arythmogène comme la suppression de l'inductibilité et/ou augmentation du seuil de la fibrillation

- Suppression des phénomènes gachettes arythmogènes comme les extra-systoles ventriculaires ou la tachycardie sinusale
- Efficacité contre les états/tissus pathologiques comme dans la stimulation adrénergique ou l'ischémie myocardique
- Effet de blocage fréquence-dépendant positif, c'est à dire efficace à des fréquences rapides comme pendant la fibrillation ventriculaire sans aucun effet à des fréquences lentes
- Ayant une pharmacocinétique appropriée, une absorption rapide et un temps de demi-vie proche de 24 heures
- Efficaces tant à l'administration orale qu'à l'administration intraveineuse
- Efficacité similaire tant contre les arythmies elles-mêmes que contre leurs facteurs de pronostic comme la prolongation d'intervalle QT, QRS et les extra-systoles ventriculaires
- Ayant peu d'effets secondaires cardiaques (proarythmie, inotropisme négatif)
- Ayant peu d'effets secondaires extra-cardiaques ou des interactions médicamenteuses
- Blocage sélectif des canaux cardiaques

Présentement, la plupart des nouveaux composés antiarythmiques sont des bloqueurs spécifiques de I_{Kr} (tableau 1). Certains d'entre eux influencent également l'activité d'autres canaux ioniques, comme l'**ibutilide** qui augmente l'inactivation du courant sodique et l'**azimilide** qui bloque le I_{Ks} , I_{Ca-L} et I_{Na} (tableau 1).

L'approche alternative dans le développement de nouvelles substances antiarythmiques est la modification de la molécule qui existe déjà sur le marché pharmaceutique. C'est le cas de l'amiodarone, auquel on préfère garder son effet de blocage fréquence-dépendant positif de I_{Kr} et en éliminer les effets indésirables. Il a été postulé que son profil principal d'effets secondaires puisse être dû à la présence d'iode dans sa molécule.

Tableau 1 : Principaux nouveaux antiarythmiques et leur mécanisme d'action:

Nouveaux antiarythmiques	mécanisme d'action	voie d'administration	indication principale	Année d'approbation
Ibutilide	Active I_{Na-s} bloque I_{Kr}	IV	FA (F1)	1998
Azimilide	bloque I_{Kr} , I_{Ks} , I_{Ca-L} et I_{Na}	PO	FA (F1) / TSVP /AVS/ proph MS	?
Tédisamil	bloque I_{Kr} et I_{to}	IV et PO	AVS / TSVP	?
Ersentilide	bloque I_{Kr} et β_1	IV et PO?	FA (F1) / TSVP /AVS/ proph MS	?
Dofétilide	bloque I_{Kr}	IV et PO	FA (F1) / TSVP	1999
Trécétilide	probablement similaire à l'ibutilide	IV et PO	FA (F1)	2001
Dronadérone	similaire à l'amiodarone bloque I_{Kr} , I_{to} , I_{Ca} , I_{Na} et β - bloquant	IV et PO	FA (F1) / TSVP /AVS/ proph MS	?

FA (F1) = fibrillation auriculaire (flutter) ; IV = intraveineux ; PO = per os ; TSVP = tachycardie supraventriculaire paroxysmale ; proph MS = prophylactique contre la mort subite ; AVS = arythmie ventriculaire soutenue.

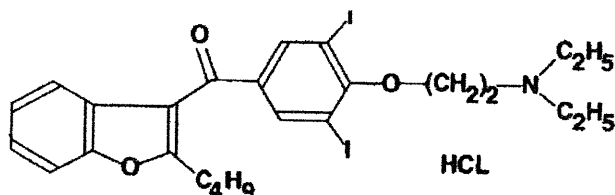
En effet, l'amiodarone bloque d'une façon sélective le récepteur de l'hormone thyroïdienne dans les cellules auriculaires et ventriculaires (Latham et coll., 1987) et il n'a pas été clarifié encore si ce blocage dépend de la partie iodée de sa molécule. Le développement récent d'une molécule non-iodée benzofurane dérivée de l'amiodarone, le **SR33589** ou le **dronadérone** (Manning et coll., 1995) va permettre de tester cette hypothèse (Figure 2).

4. Conclusions générales

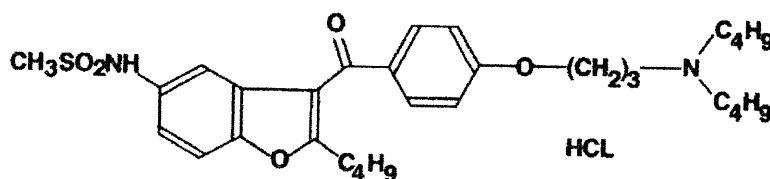
Comme mentionné plus haut, le modèle d'infarctus du myocarde 3 à 5 jours après l'occlusion complète de l'IVA est caractérisé par une couche de muscle sous-épicardique survivante, siège des arythmies par le mécanisme de réentrée. Jiang et coll. (2000) ont récemment démontré les changements moléculaires suivants au niveau des myocytes isolés à partir de cette couche sous-épicardique survivante:

- 1) la densité des I_{Kr} et I_{Ks} est significativement diminuée
- 2) la cinétique d'activation de I_{Kr} et celle de désactivation de I_{Ks} sont accélérées
- 3) les niveaux d'ARN_m des sous-unités protéiques *KCNQ2* et *KCNE2* codant pour le I_{Kr} , et *KCNQ1* et *KCNE1* codant pour le I_{Ks} sont diminués 2 jours après l'occlusion d'IVA, tandis qu'après 5 jours, le niveau de sous-unité *KCNQ1* retourne à la normale.

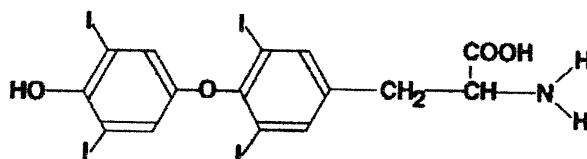
Ces changements vont donc diminuer ou supprimer l'activité des I_{Kr} et I_{Ks} pendant la phase de repolarisation des myocytes de la région infarctée. Or, l'activité des I_{Kr} est partiellement récupérée due à l'accélération de leur cinétique d'activation. On peut en conclure que la contribution de I_{Kr} (par rapport à I_{Ks}) sera alors plus importante au niveau de la phase de repolarisation des myocytes ischémiques en comparaison avec les myocytes isolés à partir des régions saines. Pendant nos expériences (chapitre 2), le *d*-sotalol a donc pu exercer son effet antiarythmique de classe III pur en bloquant sélectivement le I_{Kr} des myocytes de la région infarctée.



Amiodarone (PM = 682)



SR33589B / Dronadérone (PM =593)



Thyroxine (PM = 777)

Figure 2: Formule chimique de l'amiodarone et sa ressemblance moléculaire avec la thyroxine et le dronadérone. Un des effets secondaires majeur de l'amiodarone est le blocage sélectif du récepteur de l'hormone thyroïdienne. Le dronadérone a été développé à partir d'une molécule non-iodée benzofurane dérivé d'amiodarone pour vérifier si ce blocage sélectif dépend de la partie iode de la molécule d'amiodarone.

Mais par contre, le même médicament par le même mécanisme de blocage de I_{Kr} a pu exercer un effet proarythmique au niveau des fibres de Purkinje des cœurs sains des chiens en bloc AV. Nous avons démontré dans le chapitre 3 que les torsades de pointes avaient une origine au niveau du système de conduction. Le blocage de I_{Kr} par le *d*-sotalol a donc induit une prolongation excessive de la DPA au niveau des fibres de Purkinje à des fréquences lentes, facilitant ainsi la survenue des post-dépolarisations précoces à ce niveau. C'est la dispersion prolongée des intervalles de repolarisation qui a pu établir des barrières réfractaires donnant lieu à une dissociation fonctionnelle concomitante permettant d'établir les conditions nécessaires pour la survenue de la réentrée pendant les battements successifs.

Dans l'étude clinique SWORD (Waldo, 1996), les chercheurs avaient constitué deux sous-groupes de malades: 1) malades ayant subi un infarctus du myocarde récent (6-42 jours) et 2) malades ayant un infarctus ancien (>42 jours) et une histoire documentée d'insuffisance cardiaque. Cet essai fut interrompu en raison d'une augmentation de la mortalité totale dans le groupe traité, qu'on a pensée être reliée à une hausse de mortalité cardiaque probablement due à des torsades de pointes dégénérant en fibrillation ventriculaire. Cependant, une analyse critique des données de SWORD (Pratt et coll., 1998) a démontré que ces données ne permettent pas d'affirmer que les torsades de pointes auraient joué un rôle dans cette mortalité excessive. De plus, cette hausse de mortalité était plus marquée dans le groupe de malades ayant un infarctus ancien (>42 jours). Notre modèle d'infarctus de 3 jours est plus pertinent au groupe de malades ayant subi un infarctus du myocarde récent (6-42 jours).

Dans le modèle d'infarctus chez le chien, Schmitt et coll. (2001) ont démontré que le blocage combiné des I_{Kr} et I_{Ks} par l'azimilide supprimait la réinduction des TV soutenues dans 5/6 des cas. Ils ont conclu que cet agent augmentait les périodes réfractaires dans les deux tissus sain et infarci, mais que son effet de fréquence dépendance inverse était plus prononcé dans le tissu infarci. Par contre, Schmitt et collaborateurs (1992) avaient suggéré que dans le tissu sain, cette propriété de fréquence dépendance inverse était en commun pour tous les bloqueurs de I_{Kr} purs et qu'elle

n'était pas présente dans le tissu ischémique. Cette propriété est susceptible de limiter l'efficacité des ces bloqueurs dans les tachycardies et d'entraîner des effets excessifs proarythmiques lorsque la fréquence cardiaque est ralentie. Bien que l'azimilide a présenté une meilleure efficacité contre les TV post-infarctus par rapport au *d*-sotalol, le risque d'induction des torsades de pointes par cet agent est comparable à celui pour le dofétilide (Van Opstal et coll., 2001).

Nous avons vu comment un antiarythmique de classe III pur pourrait présenter des effets différents sur plusieurs substrats électrophysiologiques donnés. D'après ces données, comment pourrait-on essayer de guider la conception d'une nouvelle substance antiarythmique qui présenterait peu ou pas d'effets secondaires?

Le profil souhaitable d'un antiarythmique de classe III contre les TV post-infarctus peut être une molécule qui présentera les caractéristiques suivantes :

- 1) modification appropriée du substrat arythmogène comme l'abolition du créneau d'excitabilité du circuit de la réentrée résultant en une suppression de l'inductibilité de l'arythmie en question,
- 2) effet de blocage fréquence-dépendant positif, c'est à dire efficace à des fréquences rapides comme pendant la tachycardie et la fibrillation ventriculaire sans aucun effet à des fréquences lentes,
- 3) suppression des phénomènes gachettes arythmogènes comme les extra-systoles ventriculaires.

SIXIÈME CHAPITRE
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

Abbott GW, Sesti F, Splawski I et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.

Abildskov JA, Lux RL. Distribution of QRST deflection areas in relation to repolarization and arrhythmias. *J Electrocardiol* 1991; 24: 197-203.

Ackerman MJ. A novel mutation in KVLQT1 is the molecular basis of inherited long QT syndrome in a near-drowning patient's family. *Pediatr Res* 1998; 44: 148-53.

Adhar GC, Larson LW, Bardy GH, Greene HL. Sustained ventricular arrhythmias: differences between survivors of cardiac arrest and patients with recurrent sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 159-65.

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res* 1973; 33: 54-62.

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 1976; 39: 168-77.

Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The « leading circle » concept : a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41: 9-18.

Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. In vitro and in vivo correlations. *Circ* 1996; 94: 1981-8.

Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Gainullin RZ, Rosen MR. The controversial M cells. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 244-60.

Aronson RS. Mechanisms of arrhythmias in ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 249-61.

AVID: The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.

Bardy GH, Ungerleider RM, Smith WM, Ideker RE. A mechanism of torsades de pointes in a canine model. *Circ* 1983; 67: 52-9.

Barhanin J, Lesage F, Guillemare E et al. KVLQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the IKs potassium current. *Nature* 1996; 384: 78-80.

Barros F, Gomez-Varela D, Vilorio CG et al. Modulation of human erg K⁺ channel gating by activation of a G protein-coupled receptor and protein kinase C. *J Physiol* 1998; 511: 333-46.

Ben David J, Zipes DP. Alpha-adrenoreceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced dependent early after depolarizations and ventricular tachyarrhythmias in dogs. *Circ* 1990; 82: 225-33.

Ben-David J, Zipes DP. Differential response to right and left anseae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. *Circ* 1988; 78: 1241-50.

Benditt D, Williams JH, Jin J, et al.: Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation/atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270-7.

Boineau JP, Cox JL. Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of re-entrant premature ventricular contraction. *Circ* 1973; 48: 702-13.

Borgat C, Charpentier F, Le Marec H. Effets du magnésium sur les post-dépolarisations précoces et l'activité déclenchée induites par le césium sur les fibres de Purkinje de furet. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1992; 85: 83-90.

Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenshtraukh LV, Lazzara R. Bradycardia-dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circ* 1983; 68: 846-56.

Brachmann J, Senges J, Lengfelder W, et al. Contribution of delayed ventricular repolarization to the anti-arrhythmic efficacy of sotalol. *Eur Heart J* 1985; 6: 171-4.

Braun AP, Fedida D, Clark RB, Giles WR. Intracellular mechanisms for alpha 1-adrenergic regulation of the transient outward current in rabbit atrial myocytes. *J Physiol* 1990; 431: 689-712.

Braun AP, Fedida D, Giles WR. Activation of alpha 1-adrenoreceptors modulates the inwardly rectifying potassium currents of mammalian atrial myocytes. *Pflug Arch* 1992; 421: 431-9.

Burashnikov A, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiologic response of four canine ventricular cell types to alpha 1-adrenergic agonists. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 901-8.

Bustamante JO, Ruknudin A, Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: S110-3.

Cabo C, Wit AL. Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cardiol Clin* 1997; 15: 517-38.

Cardinal R, Savard P, Armour JA, et al. Mapping of ventricular tachycardia induced by thoracic neural stimulation in dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64: 411-8.

Cardinal R, Savard P, Carson DL, et al. Mapping of ventricular tachycardia induced by programmed stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circ* 1984; 70: 136-48.

Cardinal R, Scherlag BJ, Vermeulen M, Armour JA. Distinct activation patterns of idioventricular rhythms and sympathetically-induced ventricular tachycardias in dogs with atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 1300-16.

Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, et al. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circ* 1988; 77: 1162-76.

Carlsson L, Almgren O, Duker G. QTU-prolongation and torsades de pointes induced by putative class III antiarrhythmic agents in the rabbit: etiology and interventions. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 276-85.

Carlsson L, Drews L, Duker G, Schiller-Linhardt G. Attenuation of proarrhythmias related to delayed repolarization by low-dose lidocaine in the anesthetized rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1076-80.

Carmeliet E. Electrophysiologic and voltage clamp analysis of the effects of sotalol on isolated cardiac muscle and Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 817-25.

Carmeliet E. Voltage- and time-dependent block of the delayed K⁺ current in cardiac myocytes by dofetilide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 809-17.

Carmeliet E. Use-dependent block of the delayed K⁺ current in rabbit ventricular myocytes. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7: 599-604.

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.

Cardiac Arrhythmia Suppression II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.

Chezalviel-Guilbert F, Davy JM, Poirier JM, Weissenburger J. Mexiletine antagonizes effects of sotalol on QT interval duration and its proarrhythmic effects in a canine model of torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 787-92.

Chiba K, Sugiyama A, Satoh Y, et al. Proarrhythmic effects of fluoroquinolone antibacterial agents: in vivo effects as physiologic substrate for torsades. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 169: 8-16.

Cobbe SM, Hoffman E, Ritzenhoff A, et al. Action of sotalol on potential reentrant pathways and ventricular tachyarrhythmias in conscious dogs in the late postmyocardial infarction phase. *Circ* 1983; 68: 865-71.

Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circ* 1996; 94: 1018-22.

Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 477-89.

Cox MM, Berman I, Myerburg RJ et al. Morphometric mapping of regional myocyte diameters after healing of myocardial infarction in cats. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23:127-35.

Cui J, Melman Y, Palma E et al. Cyclic AMP regulates the HERG K(+) channel by dual pathways. *Curr Biol* 2000; 10: 671-4.

Daleau P, Délèze J. Conduction block in Purkinje fibers by homogeneous versus localized decrease of the gap junction conductance. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 630-41.

Dausse E, Berthet I, Andre-Fouet X et al. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1609-15.

Davidenko JM, Cohen L, Goodrow R, Antzelevitch C. Quinidine-induced action potential prolongation, early afterdepolarizations, and triggered activity in canine Purkinje fibers. Effects of stimulation rate, potassium, and magnesium. *Circ* 1989; 79: 674-86.

Davy JM, Weissenburger J, Chezalviel F, Ertzbischoff O. Les modèles expérimentaux de torsades de pointes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 15-21.

Davy JM, Weissenburger J, Ertzbischoff O et al. Torsades de pointes expérimentales avec le sotalol chez le chien vigile en bloc auriculo-ventriculaire. Rôle de l'hypokaliémie. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1988; 81: 1117-24.

De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18.

Derakhchan K, Cardinal R, Brunet S et al. Polymorphic ventricular tachycardias induced by d-sotalol and phenylephrine in canine preparations of atrioventricular block:

initiation in the conduction system followed by spatially unstable re-entry. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 617-30.

Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966; 59: 263-72.

DIAMOND Study Group: Dofetilide in patients with left ventricular dysfunction and either heart failure or acute myocardial infarction: Rationale, design, and patients characteristics of the DIAMOND studies. *Clin Cardiol* 1997; 20: 704-10.

Di Diego JM, Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circ* 1993; 88: 1177-89.

Dillon SM, Alessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988; 63: 182-206.

Dorian P. Sotalol is safe and effective in preventing frequent shocks delivered to patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Evidence-based Cardiovascular Medicine* 1999; 3; 99.

Dorian P, Newman D. Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans. *Am J Cardiol* 1993; 72: 72A-79A.

Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circ* 1977; 56: 217-24.

Duan D, Fermini B, Nattel S. Potassium channel blocking properties of propafenone in rabbit atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1113-23.

Dumaine R, Wang Q, Keating MT, et al. Multiple mechanisms of Na⁺ channel-linked long-QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 916-24.

Dumoulin P, Weissenburger J, Poirier JM, et al. Étude des effets électrophysiologiques du sotalol intraveineux. Relation avec les concentrations plasmatiques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78: 562-8.

El-Sherif N. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. Experimental and clinical aspects. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1991; 84: 227-34.

El-Sherif N, Caref EB, Yin H, Restivo M. The electro-physiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996; 79: 474-92.

El-Sherif N, Gough WB, Restivo M. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial period. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 341-71.

El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R. Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog. *Circ Res* 1983; 52: 566-79.

El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH. Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. Evidence for focal and reentrant mechanisms. *Circ Res* 1982; 51: 152-66.

El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. Interruption of reentrant circuits by cryothermal techniques. *Circ* 1983; 68: 644-56.

El-Sherif N, Zeiler RH, Craelius W, et al. QTU prolongation and polymorphic ventricular tachyarrhythmias due to bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *Circ Res* 1988; 63: 286-305.

ESVEM Investigators: Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the Electrophysiologic Studies Versus Electrocardiographic Monitoring Trial. *Circ* 1993; 87: 323-9.

Fedida D, Braun AP, Giles WR. α 1-Adrenoceptors reduce background K⁺ current in rabbit ventricular myocytes. *J Physiol* 1991; 441: 673-84.

Fedida D, Shimoni Y, Giles WR. Alpha-adrenergic modulation of the transient outward current in rabbit atrial myocytes. *J Physiol* 1990; 423: 257-77.

Fish FA, Prakash C, Roden DM. Suppression of repolarization-related arrhythmias in vitro and in vivo by low-dose potassium channel activators. *Circ* 1990; 82: 1362-9.

Frame LH, Rhee EK. Spontaneous termination of reentry after one cycle or short nonsustained runs. Role of oscillations and excess dispersion of refractoriness. *Circ Res* 1991; 68: 493-502.

Franz MR, Cima R, Wang D et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circ* 1992; 86: 968-78.

Friedman PL, Stewart JR, Fenoglio JJ, Wit AL. Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs: in vitro and in vivo correlations. *Circ Res* 1973; 33: 597-611.

Fromer M, Cardinal R, Pagé P, et al. Variation in cycle length of induced ventricular tachycardia episodes in humans : incidence and electrophysiologic mechanisms. In :

Shenasa M, Borggreffe M, Breihardt G, eds. Cardiac mapping. Mount Kisco, NY : Futura Publishing Co Inc; 1993: 507-14.

Funk-Brentano C, Silberstein DJ, Roden DM, et al. A mechanism of D-(+)-sotalol effects on heart rate not related to beta-adrenoceptor antagonism. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 195-202.

Gettes LS: Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circ* 1992; 85: I70-I76.

Gomes JA, Ip J, Santoni-Rugiu F, et al. Oral d,l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 334-9.

Gomoll AW, Bartek MJ. Comparative beta-blocking activities and electrophysiologic actions of racemic sotalol and its optical isomers in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1986; 132: 123-35.

Gray RA, Jalife J, Panfilov A et al. Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circ* 1995; 91: 2454-69.

Grenadier E, Alpan G, Maor N, et al. Polymorphous ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1280-3.

Groh WJ, Gibson KJ, Maylie JG. Hypotonic-induced stretch counteracts the efficacy of the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 237-45.

Groh WJ, Gibson KJ, McAnulty JH, Maylie JG. Beta-adrenergic blocking property of dl-sotalol maintains class III efficacy in guinea pig ventricular muscle after isoproterenol. *Circ* 1995; 91: 262-4.

Hagiwara N, Masuda H, Shoda M, Irisawa H. Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J Physiol* 1992; 456: 285-302.

Hallman K, Carlsson L. Prevention of class III-induced proarrhythmias by flecainide in an animal model of the acquired long QT syndrome. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 250-4.

Hanna MS, Coromilas J, Josephson ME, et al. Mechanisms of resetting reentrant circuits in canine ventricular tachycardia. *Circ* 2001; 103: 1148-56.

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. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 359-72.

Hélie F, Vinet A, Cardinal R. Cycle length dynamics at the onset of post-infarction ventricular tachycardias induced in canines: Dependence on the interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 531-44.

Hiraoka M, Sano T. Role of slow inward current in the genesis of ventricular arrhythmia. *Jap Circ* 1976; 40: 1419-27.

Hohnloser S, Arentds W, Quart B. Incidence, type, and dose-dependence of proarrhythmic events during sotalol therapy in patients treated for sustained VT/VF. (Abstract) *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 551.

Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circ* 1990; 81: 686-90.

Hope RR, Scherlag BJ, El-Sherif N, Lazzara R. Hierarchy of ventricular pacemakers. *Circ Res* 1976; 39: 883-8.

Huang B, Qin D, El-Sherif N. Early down-regulation of K⁺ channel genes and currents in the postinfarction heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1252-61.

IMPACT Research Group. International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial: I. Report on arrhythmia and other findings. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1148-63.

Inoue H, Murakawa Y, Toda I et al. Epicardial activation patterns of torsades de pointes in canine hearts with quinidine induced long QT interval but without myocardial infarction. *Am Heart J* 1986; 111: 1080-7.

Isenberg G. Cardiac Purkinje fibers: cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. *Pflug Arch* 1976; 365: 99-106.

Jackman WM, Szabo B, Friday KJ et al. Ventricular tachyarrhythmias related to dependent early after depolarizations and triggered firing : relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990; 1: 170-95.

Janse MJ, Van Capelle FJL, Morsink H et al. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res* 1980; 47: 151-65.

Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 1989; 69(4): 1049-1169.

January CT, Moscucci A. Cellular mechanisms of early afterdepolarizations. *Ann N Y Acad Sci* 1992 ; 644: 23-32.

January CT, Chau V, Makielski JC. Triggered activity in the heart: cellular mechanisms of early after-depolarizations. *Eur Heart J* 1991; 12: 4-9.

Jiang M, Cabo C, Yao J, et al. Delayed rectifier K currents have reduced amplitudes and altered kinetics in myocytes from infarcted canine ventricle. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 34-43.

Jiang M, Yao J-A, Wymore RS et al. Suppressed transcription and function of delayed rectifier K channels in post myocardial infarction canine ventricle. (Abstract) *Circ* 1998; 98: I-818.

Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1: 1142-7.

Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res* 1993; 72: 75-83.

Kadish AH, Morady F. Torsades de pointes. In: Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac electrophysiology : from cell to bedside*. Philadelphia : WB Saunders Co 1990: 605-10.

Kassenbaum DG, Vandyke AR. Electrophysiologic effects of isoproterenol on Purkinje fibers of the heart. *Circ Res* 1966; 19: 940-6.

Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, et al. Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction. Is the origin of the tachycardia always subendocardially localized? *Circ* 1991; 84: 1058-71.

Kawamura Y, Page PL, Cardinal R, et al. Mapping of septal ventricular tachycardia: clinical and experimental correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 914-25.

Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-6.

Keating MJ, Sanguinetti MC. Pathophysiology of ion channel mutations. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 326-33.

Kim SH, Cho KW, Chang SH et al. Glibenclamide suppresses stretch-activated ANP secretion: involvements of K⁺ATP channels and L-type Ca²⁺ channel modulation. *Pflugers Arch* 1997; 434: 362-72.

Kuchar DL, Garan H, Venditti FJ, et al. Usefulness of sotalol in suppressing ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1989; 64: 33-6.

Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, et al. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 46-52.

Kus T, Campa MA, Nadeau R, et al. Efficacy and electrophysiologic effects of oral sotalol in patients with sustained ventricular tachycardia caused by coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 123: 82-9.

Lammers WJEP, Allessie MA, Rensma PL, Schalij MJ. The use of fibrillation cycle length to determine spatial dispersion in electrophysiologic properties used to

characterize the underlying mechanism of fibrillation. *N Trends Arrhythmia* 1986; 2: 109-12.

Latham KR, Seletti DF, Goldstein RE. The effect of amiodarone and desethylamiodarone with solubilized nuclear thyroid hormone receptors. *J Am Coll Cardiol* 1987; 7: 472-80.

Lavergne T, Guize L, Le Heuzey JY et al. Hypomagnésémie facteur d'arythmie. *Cœur* 1985; 5: 545-52.

Lazzara R, El Sherif N, Scherlag BJ. Electrophysiologic properties of canine Purkinje fibers in one-day-old myocardial infarction. *Circ Res* 1973; 33: 722-34.

Lechleiter J, Girard S, Peralta E, Clapham D. Spiral calcium wave propagation and annihilation in *Xenopus laevis* oocytes. *Science* 1991; 252: 123-6.

Lee JH, Rosen MR. Alpha 1-adrenergic receptor modulation of repolarization in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 232-40.

Leenhardt A, Coumel P, Slama R. Torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 281-92.

Leenhardt A, Coumel P, Slama R. Aspects cliniques des tachycardies ventriculaires polymorphes. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1992; 85: 23-9.

Lehmann MH, Hardy S, Archibald D et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circ* 1996; 94: 2534-41.

Leichter D, Danilo P Jr, Boyden P, et al. A canine model of torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2235-45.

Levine JH, Spear JF, Guarnieri T, et al. Cesium chloride-induced long QT syndrome: demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo. *Circ* 1985; 72: 1092-103.

Lewis T. The mechanism and graphic registration of the heart beat. London, Shaw, 1925.

Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988; 62: 116-26.

Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 1995; 76: 351-65.

Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-44.

Lu Y, Yue L, Wang Z, Nattel S. Effects of the diuretic agent indapamide on Na⁺, transient outward, and delayed rectifier currents in canine atrial myocytes. *Circ Res* 1998; 83: 158-66.

Lue W-M, Boyden PA. Abnormal electrical properties of myocytes from chronically infarcted canine heart. Alterations in V_{max} and the transient outward current. *Circ* 1992; 85: 1175-88.

Lynch JJ, Wilber DJ, Montgomery DG, et al. Antiarrhythmic and antifibrillatory actions of the levo- and dextrorotary isomers of sotalol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: 1132-41.

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7.

Malik M, Camm AJ. Possible pathophysiology of torsade de pointes evaluated by a realistic heart computer model. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 436-43.

Manning AS, Thisse V, Hodeige D, Chatelain P. SR33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 252-61.

Marchlinski FE, Zado ES, Deely MP, et al. Concomitant device and drug therapy: current trends, potential benefits, and adverse interactions. *Am J Cardiol* 1999; 84: 69R-75R.

Marill KA, Runge T. Meta-analysis of the risk of torsades de pointes in patients treated with intravenous racemic sotalol. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 117-24.

Matsunaga T, Harada T, Hirata Z, et al. D0870, an antifungal agent, induces reverse use-dependent QT prolongation in dogs. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 491-7.

Mehra R, Zeiler RH, Gough WB et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial period. *Circ* 1983; 67: 11-24.

Merri M, Benhorin J, Alberti M et al. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989; 80: 1301-8.

Michaloudis D, Fraidakis O, Lefaki T, et al. Anaesthesia and the QT interval in humans. The effects of isoflurane and halothane. *Anaesthesia* 1996; 51: 219-24.

Mines GR. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913; 46: 349-82.

Montagna M, Groppi. A Fatal sotalol poisoning. *Arch Toxicol* 1980; 43: 221-6.

Nayebpour M, Solymoss BC, Nattel S. Cardiovascular and metabolic effects of caesium chloride injection in dogs--limitations as a model for the long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 756-66.

Neuvonen PJ, Elonen E. Sotalol, prolonged Q-Tc interval, and tachyarrhythmias. *Lancet* 1982; 1: 106.

Numaguchi H, Mullins FM, Johnson JP Jr et al. Probing the interaction between inactivation gating and d-sotalol block of HERG. *Circ Res* 2000; 87: 1012-23.

Ophof T, Misier ARR, Coronel R, et al. Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res* 1991; 68: 1204-15.

Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al, for the d,l-sotalol implantable cardioverter-defibrillator study group. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-62.

Patterson E, Lynch JJ, Lucchesi BR. The antiarrhythmic and antifibrillatory actions of the beta-adrenergic receptor antagonist, d,l-sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 519-26.

Pertsov AM, Davidenko JM, Salomonsz et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993; 72: 631-50.

Peters NS, Coromilas J, Hanna MS, et al. Characteristics of the temporal and spatial excitable gap in anisotropic reentrant circuits causing sustained ventricular tachycardia. *Circ Res* 1998; 82: 279-93.

Pinto JMB, Boyden PA. Reduced inward rectifying and increased E4031 sensitive K⁺ channel function in arrhythmogenic subendocardial Purkinje myocytes from the infarcted heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 299-311.

Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.

Poirier JM, Jaillon P, Lecocq B, et al. The pharmacokinetics of d-sotalol and d,l-sotalol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 579-82.

Pratt CM, Camm AJ, Cooper W et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol* 1998; 81: 869-76.

Rasmussen HS, Allen MJ, Blackburn KJ, et al. Dofetilide, a novel class III antiarrhythmic agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S96-S105.

Restivo M, Gough WB, El-Sherif N. Ventricular arrhythmias in the subacute myocardial infarction period. High-resolution activation and refractory patterns of reentrant rhythms. *Circ Res* 1990; 66: 1310-27.

Ritchie AH, Kerr CR, Qi A, Yeung-Lai-Wah JA. Nonsustained ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol* 1989; 64: 594-8.

Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029-34.

Roden DM, Bennett PB, Snyders DJ, et al. Quinidine delays IK activation in guinea pig ventricular myocytes. *Circ Res* 1988; 62: 1055-8.

Roden DM, Hoffman BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers. Relationship to potassium and cycle length *Circ Res* 1985; 56: 857-67.

Rosen MR, Hordof AJ, Ilvento JP, Danilo P Jr. Effects of adrenergic amines on electrophysiological properties and automaticity of neonatal and adult canine Purkinje fibers. *Circ Res* 1971; 40: 390-400.

Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.

Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A et al. Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996; 384: 80-3.

Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Role of external Ca²⁺ and K⁺ in gating of cardiac delayed rectifier K⁺ currents. *Pflugers Arch* 1992; 420: 180-6.

Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990; 96: 195-215.

Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK, Scott A, Siegl PK. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. Mechanism of action. *Circ Res* 1991; 68: 77-84.

Sasyniuk BI, Valois M, Toy W. Recent advances in understanding the mechanisms of drug-induced torsades de pointes arrhythmias. *Am J Cardiol* 1989; 64: 29J-32J.

Satoh Y, Sugiyama A, Chiba K, et al. QT-prolonging effects of sparfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, assessed in the in vivo canine model with monophasic action potential monitoring. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 510-5.

Schmitt A, Beyer T, Karch M, et al. Sotalol exhibits reverse use-dependent action on monophasic action potentials in normal but not in infarcted canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 487-92.

Schmitt H, Cabo C, Coromilas JC, Wit AL. Effects of azimilide, a new class III antiarrhythmic drug, on reentrant circuits causing ventricular tachycardia and fibrillation in a canine model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12: 1025-33.

Schott JJ, Charpentier F, Peltier S et al. Mapping of a gene for long QT syndrome on chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1114-22.

Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circ* 1995; 92: 3381-6.

Senges J, Lengfelder W, Jauernig R, et al. Electrophysiologic testing in assessment of therapy with sotalol for sustained ventricular tachycardia. *Circ* 1984; 69: 577-84.

Senges JC, Sterns LD, Freigang KD, et al. Cesium chloride induced ventricular arrhythmias in dogs: three-dimensional activation patterns and their relation to the cesium dose applied. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 152-62.

Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle : the M cell. *Circ Res* 1991; 68: 1729-41.

Sicouri S, Antzelevitch C. Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 48-58.

Sicouri S, Quist M, Antzelevitch C. Evidence for the presence of M cells in the guinea pig ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 503-11.

Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283-301.

Singh BN. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of sotalol and comparison with other agents. *Am J Cardiol* 1993; 72: 8A-18A.

Singh BN, Nademanee K. Sotalol: a beta blocker with unique antiarrhythmic properties. *Am Heart J* 1987; 114: 121-39.

Singh BN, Vaughan Williams EM. A third class of anti-arrhythmic action: effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 675-87.

Smith TW, Antman EM, Friedman PL, et al: Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 21-56.

Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsades de pointes; dispersion of repolarization or early after depolarizations. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 172-84.

Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 432-4.

Trepanier-Boulay V, St-Michel C, Tremblay A, Fiset C. Gender-based differences in cardiac repolarization in mouse ventricle. *Circ Res* 2001; 89: 437-44.

Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110: 50-9.

Turgeon J, Daleau P, Bennett PB, et al. Block of I_{Ks}, the slow component of the delayed rectifier K⁺ current, by the diuretic agent indapamide in guinea pig myocytes. *Circ Res* 1994; 75: 879-86.

Tzivoni D, Banai S, Schuger C. Treatment of torsades de pointes with magnesium sulfate. *Circ* 1988; 77: 392-7.

Ursell PC, Gardner PI, Albala A et al. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 1985; 56: 436-51.

Van Opstal JM, Leunissen JD, Wellens HJ, Vos MA. Azimilide and dofetilide produce similar electrophysiological and proarrhythmic effects in a canine model of Torsade de Pointes arrhythmias. *Eur J Pharmacol* 2001; 19; 412: 67-76.

Verkerk AO, Veldkamp MW, Bouman LN, van Ginneken AC. Calcium-activated Cl⁻ current contributes to delayed afterdepolarizations in single Purkinje and ventricular myocytes. *Circ* 2000; 101: 2639-44.

Vinet A, Cardinal R, LeFranc P, et al. Cycle length dynamics and spatial stability at the onset of postinfarction monomorphic ventricular tachycardias induced in patients and canine preparations. *Circ* 1996; 93: 1845-59.

Volders PGA, Sipido KR, Vos MA et al. Downregulation of delayed rectifier K⁺ currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circ* 1999; 100: 2455-66.

Vos MA, de Groot SHM, Verdyn SC et al. Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling. *Circ* 1998; 98: 1125-35.

Vos MA, Verdyn SC, Gorgels AP et al. Reproducible induction of early afterdepolarizations and torsade de pointes arrhythmias by D-sotalol and pacing in dogs with chronic atrioventricular block. *Circ* 1995; 91: 864-72.

Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.

Wang T, Bergstrand RH, Thompson KA, et al. Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1160-5.

Wang XL, Wettwer E, Gross G, Ravens U. Reduction of cardiac outward currents by alpha-1 adrenoceptor stimulation: a subtype-specific effect? *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 783-8.

Wang Z, Fermini B, Nattel S. Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 184-96.

Wellens HJJ, Durrer DR, Lie KI. Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. *Circ* 1974; 39: 647-52.

Weirich J, Antoni H. Rate-dependence of antiarrhythmic and proarrhythmic properties of class I and class III antiarrhythmic drugs. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 125-32.

Weissenburger J, Davy JM, Chezalviel F, et al. Arrhythmogenic activities of antiarrhythmic drugs in conscious hypokalemic dogs with atrioventricular block:

comparison between quinidine, lidocaine, flecainide, propranolol and sotalol. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 871-83.

Weissenburger J, Nesterenko VV, Antzelevitch C. Transmural heterogeneity of ventricular repolarization under baseline and long QT conditions in the canine heart in vivo: torsades de pointes develops with halothane but not pentobarbital anesthesia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 290-304.

Wilber DJ, Blakeman BM, Pifarre R, Scanlon PJ. Catecholamine sensitive right ventricular outflow tract tachycardia: intraoperative mapping and ablation of a free-wall focus. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 1851-6.

Winfrey AT. On the photosensitivity of the circadian time-sense in *Drosophila pseudoobscura*. *J Theor Biol* 1972; 35: 159-89.

Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular tachycardia caused by myocardial ischemia and infarction in experimental animals. In: Josephson ME, ed. *Ventricular tachycardia mechanism and management*. Mount Kisco, N.Y.: Futura Publishing 1982: 33-96.

Wolfe CL, Nibley C, Bhandari A, et al. Polymorphous ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. *Circ* 1991; 84: 1543-51.

Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-6.

Yao J-A, Jiang M, Fan J-S et al. Effects of subacute myocardial infarction on the function and expression of potassium channels in rat ventricles. *Biophys J* 1997; 72: A143.

Yee KM, Lim PO, Ogston SA, Struthers AD. Effect of phenylephrine with or without atropine on QT dispersion in healthy normotensive men. *Am J Cardiol* 2000; 85: 69-74.

Young GD, Kerr CR, Mohama R, et al. Efficacy of sotalol guided by programmed electrical stimulation for sustained ventricular arrhythmias secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 677-82.

Zuanetti G, Corr PB. Antiarrhythmic efficacy of a new class III agent, UK-68,798, during chronic myocardial infarction: Evaluation using three-dimensional mapping. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 325-34.

Student member: Biomedical Modeling Research Group, Université de Montréal
and École Polytechnique de Montréal.
Membership: Cardiac EPS (Cardiac Electrophysiology Society).

Communications and publications:

Peer-reviewed publications:

1. Kus, T., **Derakhchan, K.**, Bouchard, C., Pagé, P.: Effects of procainamide on refractoriness, conduction and excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. PACE, 14, part II:1707-1713, 1991.
2. **Derakhchan, K.**, Pagé, P., Lambert, C., Kus, T.: Effects of procainamide and propafenone on the composition of the excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. JPET, 270, No.1:47-54, 1994.
3. **Derakhchan, K.**, Cardinal, R., Brunet, S., Klug, D., Pharand, C., Kus, T., Sasyniuk, B.I.: Polymorphic ventricular tachycardias induced by *D*-sotalol and phenylephrine in canine preparations of atrioventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable re-entry. Cardiovasc. Res., 38: 617-630, 1998.
4. **Derakhchan, K.**, Villemaire, C., Talajic, M., Nattel, S. The class III antiarrhythmic drugs dofetilide and sotalol prevent atrial fibrillation induction by atrial premature complexes at doses that fail to terminate atrial fibrillation. Cardiovasc. Res., 50 (1): 75-84, 2001.
5. **Derakhchan, K.**, Li, D., Courtemanche, M., Smith, B., Brouillette, J., Pagé, P.L., Nattel, S. Method for simultaneous epicardial and endocardial mapping of in vivo canine heart: application to atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc. Electrophysiol., 12 (5): 548-55, 2001.
6. **Derakhchan, K.**, Vinet, A., Cardinal, R. Modification of reentrant ventricular tachycardias by *d*-sotalol in canine preparations of myocardial infarction (submitted).
7. **Derakhchan, K.**, Sinno, H., Libersan, D., Merhi, Y., Leung, T.K., Nattel, S. Experimental atrial ischemia promotes atrial fibrillation (AF): Possible role in AF associated with coronary artery disease? (submitted).

Manuscripts in preparation :

1. **Derakhchan, K.** and Cardinal, R. Interactions between spatial dispersion of repolarization intervals and circus movement reentry induced by *d*-sotalol and phenylephrine in canines.
2. Brunet, S., **Derakhchan, K.**, Cardinal, R., Sasyniuk, B.I. Mechanisms of *d*-sotalol induced torsades de pointes in an isolated rabbit heart model : a mapping study.
3. Brunet, S., **Derakhchan, K.**, Cardinal, R., Sasyniuk, B.I. Changes in disparity of repolarization intervals accounts for initiation and termination of *d*-sotalol induced arrhythmias.
4. **Derakhchan, K.**, Li, D., Aziz, A., Guerra, PG., Nattel, S. Mechanisms of atrial fibrillation in dogs with congestive heart failure revealed by simultaneous epicardial and endocardial mapping.
5. **Derakhchan, K.**, Shi, Y., Leung, TK., Nattel, S. Effects of spironolactone, nadolol, probucol and losartan on atrial structural remodeling and atrial arrhythmia in a canine congestive heart failure model.
6. Aziz, A., **Derakhchan, K.**, Shi, Y., Leung, TK., Li, D., Nattel, S. Effects of inhibiting angiotensin converting enzyme, angiotensin-1 receptors and endothelin-1 receptors on atrial remodeling and arrhythmias in rabbits with congestive heart failure.
7. Aziz, A., **Derakhchan, K.**, Kalifa, J., Shi, Y., Leung, TK., Li, D., Nattel, S. Delayed afterdepolarizations promote atrial arrhythmias in a rabbit model of congestive heart failure.

Abstracts and presentations:

1. **Derakhchan, K.**, Kus, T., Bouchard, C., Pagé, P.: Effet de la procainamide sur l'état réfractaire et sur le créneau d'excitabilité dans la tachycardie supraventriculaire par réentrée. AEGSFM, Université de Montréal, 1991.
2. Kus, T., **Derakhchan, K.**, Bouchard, C., Pagé, P.: Effects of procainamide on refractoriness, conduction and excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. PACE, 14:627, 1991.
3. **Derakhchan K.**, Kus, T., Bouchard, C., Pagé, P.: Effet de la procainamide sur l'état réfractaire et le créneau d'excitabilité dans la tachycardie supraventriculaire par réentrée. Médecine Sciences,7 (Suppl. 1):54, 1991.

4. Kus, T., **Derakhchan, K.**, Bouchard, C., Pagé, P.L.: Misleading correlations between effects of procainamide on canine atrial reentry tachycardia cycle length and effects on atrial effective refractory period. J. Am. Coll. Cardiol. 19:250A, 1992.
5. **Derakhchan, K.**, Kus, T, Pagé, P., Lambert, C.: Effet du propafénone sur l'état réfractaire et le créneau d'excitabilité dans la tachycardie supraventriculaire par réentrée. AEGSFM, Université de Montréal: 45, 1993.
6. **Derakhchan, K.**, Kus, T, Pagé, P., Lambert, C.: Effects of propafenone on the excitable gap in canine atrial reentry tachycardia. Can. J. Cardiol. 9:238E, 1993.
7. **Katayoun Derakhchan**, Teresa Kus, Pierre Pagé et Chantal Lambert: Effet du propafénone sur l'état réfractaire et le créneau d'excitabilité dans la tachycardie supraventriculaire par réentrée. Symposium of the autonomic nervous system research group of Université de Montréal (GRSNA), Université de Montréal, december 1993.
8. **Derakhchan, K.**, Hélie, F., Pharand, C., Kus, T. et Cardinal, R.: Effects antiarythmiques du *d*-sotalol sur les tachycardies ventriculaires par réentrée chez le chien. AEGSFM, Université de Montréal: 1995.
9. **Derakhchan, K.**, Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. and Cardinal, R.: *d*-Sotalol increases wave length of reentry circuits in canine preparations of myocardial infarction. Can. J. Cardiol. 11:120E, 1995.
10. **Derakhchan, K.**, Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Epicardial mapping of sotalol-induced torsades de pointes in canine preparations of AV block. Can. J. Cardiol. 11:113E, 1995.
11. **Derakhchan K.**, Klug D., Bouchard C., Hélie F., Pharand C., Sasyniuk B., Kus T. and Cardinal R. Mécanismes des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. Médecines Sciences 11(supp.2):16, 1995.
12. **Derakhchan, K.**, Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. Médecines Sciences 11(supp.2):14, 1995.
13. **Derakhchan, K.**, Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Torsades de pointes induced by *d*-sotalol in canine atrio-ventricular block: initiation in the conduction system followed by spatially unstable reentry. Circulation. 92(supp.I):I-641, 1995.

14. **Derakhchan, K.**, Klug, D., Bouchard, C., Hélie, F., Pharand, C., Sasyniuk, B., Kus, T. and Cardinal, R. Mécanismes des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. Symposium of the autonomic nervous system research group of Université de Montréal (GRSNA), Université de Montréal, december 1995.
15. **Derakhchan, K.**, Hélie, F., Pharand, C., Rocque, P., Vinet, A., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. Symposium of the autonomic nervous system research group of Université de Montréal (GRSNA), Université de Montréal, december 1995.
16. **Katayoun Derakhchan**, René Cardinal, Didier Klug, Caroline Bouchard, François Hélie, Chantal Pharand, Teresa Kus, Betty Sasyniuk. Mécanisme des torsades de pointes induites par *d*-sotalol chez le chien en bloc auriculo-ventriculaire. Journée de la recherche Dr. Gabriel L. Plaa, departement of Pharmacology, Université de Montréal, april 26th, 1996.
17. F. Hélie, A. Vinet, **K. Derakhchan**, R. Cardinal. Cycle length dynamics of ventricular tachycardias and class 1 antiarrhythmic drug effects in canine infarction. Can. J. Cardiol. 12:189E, 1996.
18. B.I. Sasyniuk, **K. Derakhchan**, S. Brunet, R. Cardinal. Epicardial mapping of sotalol-induced torsades de pointes in rabbit hearts. Can. J. Cardiol. 12:24E, 1996.
19. **Kathy Derakhchan**. Research project: Le sotalol et les arythmies ventriculaires. Seminars in electrophysiology (la pharmacothérapie des arythmies), Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, may 22th, 1997.
20. **Derakhchan, K.**, Hélie, F., Pharand, C., Kus, T. et Cardinal, R.: Prolongation de la longueur d'onde des fronts de réentrée par le *d*-sotalol pendant les tachycardies ventriculaires post-infarctus induites chez le chien. Journée de la recherche Dr. Gabriel L. Plaa, departement of Pharmacology, Université de Montréal, may 23th, 1997.
21. S. Brunet, **K. Derakhchan**, R. Cardinal and B.I. Sasyniuk: Changes in activation-recovery interval disparity (ARID) accounts for initiation and termination of *d*-sotalol induced arrhythmias. Can. J. Cardiol. 13:113C, 1997.
22. **Derakhchan, K.**, Vinet, A., Cardinal, R. Modifications by *d*-sotalol of electrical activity in the reentrant substrate of canine post-infarction ventricular tachycardias. Circulation 100 (supp.I):I-270, 1999.
23. **Derakhchan, K.**, Li, D., Courtemanche, M., Pagé, P.L., Nattel, S. Atrial conduction properties and arrhythmia mechanisms revealed by simultaneous

epicardial and endocardial mapping of the canine heart. PACE, 23: 4, part II, 615, 2000.

24. **Derakhchan, K.**, Li, D., Guerra, P.G., Nattel, S. Pulmonary vein tachycardias: Activation and potential pathophysiological role explored by combined endocardial/epicardial mapping of both atria. Circulation 102: 18, II-323, 2000.
25. Aziz, A., **Derakhchan, K.**, Leung, T.K., Li, D., Shinagawa, K., Nattel, S.: Développement d'un nouveau modèle de fibrillation auriculaire dans le cadre de l'insuffisance cardiaque expérimentale chez le lapin. AEGSFM, Université de Montréal, january 2001.
26. Aziz, A., Shi, Yenfen, **Derakhchan, K.**, Leung, T.K., Nattel, S. Effects of inhibiting angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensin-1 (AT1) receptors and endothelin-1 (ET1) receptors on atrial remodeling and arrhythmias in rabbits with congestive heart failure (CHF). Accepted NASPE 2002, San Diego.