

Université de Montréal

2M11.2702.3

Propriétés de conduction et de récupération des voies d'entrée  
du nœud auriculoventriculaire chez le lapin

Par

Marie-France Lavoie

Département de Physiologie, Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du  
grade de maîtrise en physiologie

30 juillet 1998

© Marie-France Lavoie, 1998



8-2078-11008

W  
4  
U58  
1999  
V.051

Université de Montréal

Présentation de la thèse de maîtrise et de la thèse de doctorat  
de la faculté des études supérieures

Par

Marc-Émile Lévesque

Département de psychologie, Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de la Université de Montréal  
pour l'obtention du grade de maître en psychologie



2000 (100)

2000 (100)

Page d'identification du jury

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :  
Propriétés de conduction et de récupération des voies d'entrée  
du nœud auriculoventriculaire chez le lapin

présenté par :  
Marie-France Lavoie

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Michel Lavallée, président  
Jacques Billette, directeur de recherche  
Michael Guevara, jury externe

mémoire accepté le: 99.04.22

## SOMMAIRE

La tachycardie nodale par réentrée est l'arythmie supraventriculaire la plus fréquente rencontrée en clinique. Bien que l'on sache qu'elle origine du nœud auriculoventriculaire (NAV), son substrat anatomique et fonctionnel exact demeure controversé. On croit actuellement qu'une asymétrie fonctionnelle des voies d'entrée au NAV joue un rôle prépondérant dans cette arythmie. Notre étude vise à établir les propriétés locales de conduction et d'excitabilité des deux principales voies d'entrée nodales soit: la crista terminalis (CT) et le septum interauriculaire (SIA). Nous avons étudié cette problématique sur des cœurs de lapins isolés et superfusés. Les propriétés sont établies en appliquant à chaque voie d'entrée un protocole de stimulations périodiques prématurées. Les réponses locales sont enregistrées à différents endroits entre l'origine de la voie d'entrée et le centre du NAV. Les résultats obtenus démontrent que les propriétés nodales globales ne diffèrent pas selon la voie d'entrée stimulée. Les temps de conduction de base sont semblables ( $50 \pm 6$  ms pour la CT et  $49 \pm 5$  ms pour le SIA) et varient de la même façon à des stimulations prématurées. La période réfractaire efficace du NAV mesurée à la CT ( $100 \pm 12$  ms) ne diffère pas significativement de celle mesurée au SIA ( $107 \pm 7$  ms). Il en est de même pour la période réfractaire fonctionnelle ( $160 \pm 5$  ms à la CT et  $162 \pm 7$  ms au SIA). Une vitesse de propagation rapide est observée dans la portion proximale des deux voies d'entrée ( $40 \pm 15$  cm/sec à la CT et  $32 \pm 7$  cm/sec au SIA). Cependant, lors de la stimulation de la CT, la région située au-dessus de la

valve tricuspide en avant du sinus coronaire apparaît comme une zone de propagation lente ( $9 \pm 5$  cm/sec), possédant une longue période réfractaire ( $151 \pm 10$  ms). À l'exception de cette région, les voies d'entrée du NAV ont des propriétés fonctionnelles analogues. Leur rôle dans la réentrée nodale ne semble donc pas reposer sur des différences intrinsèques de leurs propriétés fonctionnelles.

## TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	ii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abbréviations.....	ix
Remerciements.....	xi
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LITTÉRATURE sur le nav.....	4
Organisation générale.....	4
Localisation.....	4
Anatomie.....	6
Voies internodales.....	7
Innervation.....	7
Histologie.....	9
La zone des cellules transitionnelles.....	9
Le nœud compact.....	11
Le faisceau pénétrant (la branche distale).....	11
L'extension postérieure.....	12
Caractéristiques moléculaires du NAV.....	13
Histo-enzymologie.....	13
Jonctions cellulaires.....	14
Caractéristiques électrophysiologiques.....	15
Potentiels extracellulaires.....	15
Séquence d'activation.....	18
Propriétés fonctionnelles.....	19
Réentrée.....	22
Physiologie de la double voie nodale ("dual AV nodal pathway physiology") <sup>23</sup> .....	23
Autres discontinuités dans la courbe de récupération.....	25
Propriétés fonctionnelles des voies d'entrée.....	26
Épidémiologie.....	27
Épilogue.....	27
OBJECTIFS.....	28
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	29
Préparation.....	29
Sites de stimulation et d'enregistrement.....	29
Protocole de stimulation.....	31
Enregistrement, acquisition et analyse des données.....	31

Indices fonctionnels .....	33
Courbe de récupération .....	33
État réfractaire .....	34
Vitesse de propagation .....	34
Durée de la phase descendante du potentiel extracellulaire.....	34
RÉSULTATS .....	36
Récupération .....	36
Ia .....	38
Ib .....	38
II.....	38
Période réfractaire.....	39
Vitesse de propagation.....	43
Durée du potentiel extracellulaire.....	43
Topographie .....	44
Caractéristiques fonctionnelles des voies d'entrée au battement associé à la réentrée .....	45
Patron d'activation .....	45
Courbes de récupération.....	48
Période réfractaire .....	48
Vitesse de propagation .....	50
DISCUSSION .....	52
Temps d'activation et fonction de récupération .....	52
Courbes de type <b>Ia</b> .....	52
Courbes de type <b>Ib</b> .....	53
Courbes de type <b>II</b> .....	53
Courbes de type <b>III</b> .....	53
Variations de l'état réfractaire dans le NAV .....	55
Vitesse de propagation selon la position dans le NAV.....	56
Extension postérieure : voie lente alternative.....	58
Comparaison générale entre CT et SIA .....	59
Implication des voies d'entrée dans la réentrée .....	59
Réconciliation entre les théories .....	61
Limites de l'étude .....	62
Conclusion .....	62
RÉFÉRENCES .....	64

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I.</b> Paramètres fonctionnels.....	38
<b>Tableau II.</b> Vitesse de propagation observées dans différentes régions du NAV chez diverses espèces.....	58

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Schéma du système spécialisé de conduction cardiaque.....	5
<b>Figure 2.</b> Schéma du triangle de Koch montré en relation avec le nœud AV et ses repères anatomiques.....	6
<b>Figure 3.</b> Les trois régions de la jonction auriculoventriculaire du lapin.....	8
<b>Figure 4.</b> Schéma du NAV illustre les différents types histologiques et les structures voisines.....	10
<b>Figure 5.</b> Localisation de l'extension postérieure du NAV .....	12
<b>Figure 6.</b> Potentiel extracellulaire obtenus dans la région postérieure au nœud compact.....	17
<b>Figure 7.</b> Courbe de récupération typique du nœud auriculoventriculaire.....	21
<b>Figure 8.</b> Double voie nodale. <b>A.</b> Activation du NAV lors de battement de base. <b>B.</b> Activation du nœud AV par la voie lente. <b>C.</b> Activation rétrograde de la voie rapide.....	23
<b>Figure 9.</b> Courbe de récupération présentant une discontinuité typique, obtenue chez un patient souffrant de réentrée nodale. ....	24
<b>Figure 10.</b> Préparation isolée de cœur de lapin. Les sites de stimulation et d'enregistrement sont indiqués pour chaque voie d'entrée.....	30
<b>Figure 11.</b> Réponses des différentes régions du NAV à une stimulation prématurée appliquée sur la crista terminalis et le septum interauriculaire.....	32
<b>Figure 12.</b> Potentiel extracellulaire typique utilisé comme exemple d'indice de durée de potentiel. ....	35
<b>Figure 13.</b> Courbes de récupération globale et locales du nœud AV pour différentes positions de l'électrode exploratrice lors de stimulation sur la CT et sur le SIA.....	37
<b>Figure 14.</b> Courbes de récupération locale de type <b>III</b> .....	40
<b>Figure 15.</b> Courbes réfractaires pour la stimulation sur la CT et le SIA. ....	42
<b>Figure 16.</b> Potentiels extracellulaires typiques obtenus lors de la stimulation sur la CT et le SIA.....	44

<b>Figure 17.</b> Topographie des types de récupération ( <b>Ia, Ib, II et III</b> ).....	46
<b>Figure 18.</b> Superposition de tracés des potentiels selon différentes positions de l'électrode exploratrice obtenus lors du battement de réentrée en stimulation sur la CT. ....	47
<b>Figure 19.</b> Courbes de récupération globale des 6 expériences pour les deux sites de stimulation (CT et SIA).....	49
<b>Figure 20.</b> Vitesse de propagation au rythme de base, au plus long temps de conduction sans réentrée ainsi qu'à la première activation antérograde associée à la réentrée .....	51

**LISTE DES ABBRÉVIATIONS**

**TNR:** tachycardie nodale par réentrée

**CT:** crista terminalis

**PRE:** période réfractaire efficace

**PRF:** période réfractaire fonctionnelle

**SIA:** septum interauriculaire

**NAV:** nœud auriculoventriculaire

« Les seules choses impossibles à finir sont celles que l'on ne commence pas »

*Lynn Johnston*

à Benoît, Gabriel et Fannie

## REMERCIEMENTS

Pour mener à bien ce projet j'ai bénéficié d'un soutien tantôt scientifique, tantôt technique, tantôt moral. En effet, ce projet n'aurait pas vu le jour sans la collaboration du Docteur Jacques Billette qui restera pour moi le symbole de l'éthique scientifique. Quant au travail en laboratoire, les conseils et services de Maurice Tremblay, Lise Plamondon et Karim Khalifé m'ont été précieux. Malgré la collaboration de ce beau monde, rien n'aurait été possible sans le support et la compréhension de ma famille, en particulier de mon conjoint Benoît. Je remercie également le FCAR et le Docteur Jacques Billette pour leur soutien financier.

## INTRODUCTION

Le nœud auriculoventriculaire (NAV) joue un rôle déterminant dans l'activation électrique cardiaque. Il génère un délai entre l'activation auriculaire et ventriculaire et filtre les impulsions auriculaires surnuméraires générées lors des tachyarythmies supraventriculaires. Il répond à ces rythmes auriculaires rapides par une augmentation de la durée de son délai de transmission et de sa période réfractaire. La variation de la réponse nodale aux différentes fréquences auriculaires dépend fondamentalement de ses propriétés fonctionnelles intrinsèques. À l'équilibre, le NAV génère des délais différents de battement en battement à cause de la dynamique de l'interaction de ses propriétés fonctionnelles (Lewis et Master 1925, Billette 1987, Billette et coll. 1988, Zhao et coll. 1992). Ces propriétés intrinsèques sont également sous constante modulation par le système nerveux autonome (Levy et Martin 1979, Nayebpour et coll. 1990, 1992) et par d'autres régulateurs extrinsèques telle l'adénosine (Jenkins et Belardinelli 1988, Nayebpour et coll. 1992).

Le NAV reçoit son signal d'activation de deux voies d'entrée principales. L'une de ces voies est constituée par la crista terminalis (CT) qui active la portion postérieure du NAV (Janse et coll. 1976). L'autre voie est constituée par le septum interauriculaire (SIA) qui active la partie antérieure du NAV (Spach et coll. 1971, van Capelle et coll. 1972). Ces voies d'activation convergent vers la partie centrale du NAV, soit le nœud compact (*compact node*). Plusieurs ont suggéré que de l'interaction de ces voies résulte des effets additifs variables affectant la

transmission nodale (Janse 1969, Zipes et coll. 1973, Mazgalev et coll. 1984, 1995, Stein et coll. 1994). Des propriétés fonctionnelles différentes leurs sont également imputées. Le SIA ferait partie d'une voie de conduction rapide avec une période réfractaire longue, tandis que la CT serait une voie de conduction lente avec une période réfractaire plus courte (Moe et coll. 1956). Cette asymétrie fonctionnelle jouerait un rôle prépondérant dans la tachycardie nodale par réentrée (TNR) (Mendez et Moe 1966), la plus fréquente des tachycardies supraventriculaires (Jackman et coll. 1995). Lorsque les patients souffrant de TNR sont en rythme sinusal et qu'ils sont soumis à un protocole de stimulations prématurées, ils démontrent souvent une augmentation rapide et soudaine de leur temps de conduction nodale (Denes et coll. 1973, Rosen et coll. 1974). Cette augmentation est attribuée au passage de l'activation de la voie de conduction rapide (SIA) à celle de la voie lente (CT). Cette interprétation est renforcée par le fait que l'ablation d'une ou l'autre des voies d'entrée élimine la réentrée. L'ablation au niveau de la CT élimine aussi l'augmentation rapide du temps de conduction et donc de la voie lente (Haïssaguerre et coll. 1992, Jaïs et coll. 1996, Jackman et coll. 1995). Cependant, les études anatomiques et histologiques conduites pour identifier le substrat de ces voies lente et rapide chez des patients ayant souffert de TNR n'ont pas réussi à démontrer la présence de structures ou de propriétés particulières pouvant expliquer cette disparité fonctionnelle (Ho et coll. 1993). À ce jour, aucune étude n'a pu démontrer de différence de vitesse de conduction au niveau des voies d'entrée (Zeng et coll.

1995). La présence de réentrée sans différence apparente de vitesse et de périodes réfractaires est aussi possible (Sheahan et coll. 1996). Des études fonctionnelles effectuées à partir de stimulations et d'enregistrements effectués à chaque entrée ont montré une symétrie des voies d'entrée (Amellal et Billette 1995, 1996). En résumé, le rôle des voies d'entrée dans la fonction nodale et dans la TNR demeure encore incertain.

Notre projet vise à établir les propriétés locales de conduction et d'excitabilité de chaque voie. À cette fin, chacune d'entre elles est soumise à un protocole de stimulations prématurées alors que des réponses locales sont enregistrées à l'aide d'électrodes de surface à différents sites le long de chaque voie. Le projet vise aussi à établir un lien entre les propriétés locales des voies d'entrée au NAV et la réentrée nodale.

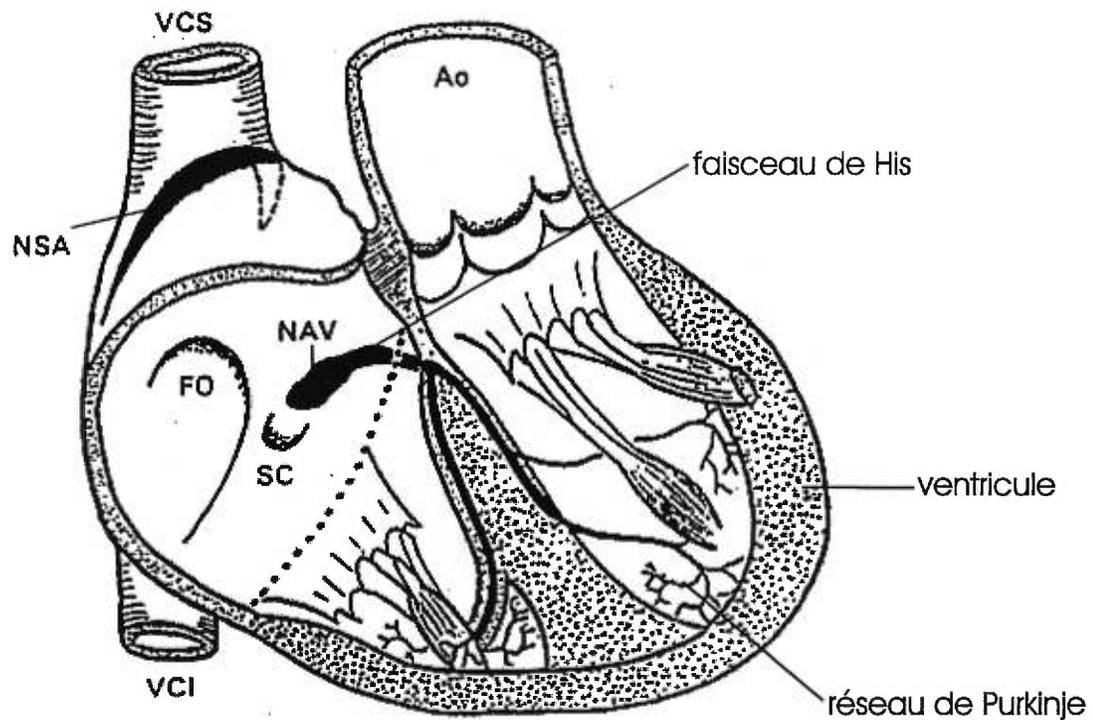
## REVUE DE LITTÉRATURE SUR LE NAV

### Organisation générale

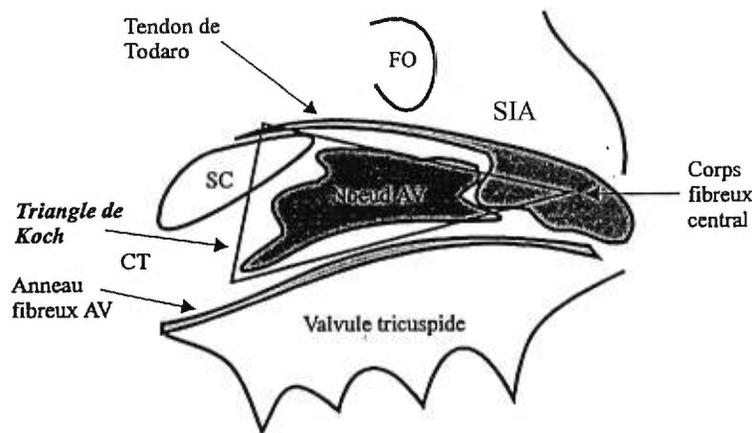
#### *Localisation*

Le nœud auriculoventriculaire (NAV) fait partie du système spécialisé de conduction électrique cardiaque (Figure 1). Il est situé à la base du septum interauriculaire et constitue le seul lien électrique entre les oreillettes et les ventricules (Tawara 1906). Le rôle du nœud AV est mieux compris quand on le situe dans la séquence d'activation cardiaque. L'activité électrique prend naissance au niveau du nœud sinusal, se propage aux oreillettes, traverse le NAV, active le réseau de Purkinje qui à son tour active l'ensemble des ventricules et y déclenche la contraction ventriculaire.

Le NAV est contenu dans le triangle de Koch (Koch 1909) qu'on définit comme la région bordée par le tendon de Todaro à sa marge supérieure, l'anneau septal de la valve tricuspide (anneau fibreux AV) en inférieur et l'ouverture du sinus coronaire à sa base (Figure 2). La région postérieure du NAV se situe entre l'ouverture du sinus coronaire et la valve tricuspide, tandis que la région antérieure du NAV se localise vers l'apex du triangle de Koch. Chez l'humain, le triangle de Koch mesure en moyenne  $17 \pm 3$  mm de long (du sinus coronaire au corps fibreux central) et  $13 \pm 3$  mm de large (du tendon de Todaro à l'anneau septal de la valve tricuspide) (McGuire et coll. 1992).



**Figure 1.** Schéma du système spécialisé de conduction cardiaque: veine cave supérieure (VCS); nœud sinusal (NSA); aorte (Ao); fosse ovale (FO); nœud auriculoventriculaire (NAV) et sinus coronaire (SC) (tiré et modifié de Wright et coll. 1980).



**Figure 2.** Schéma du triangle de Koch montré en relation avec le nœud AV et ses repères anatomiques: fosse ovale (FO); septum interauriculaire (SIA); sinus coronaire (SC); crista terminalis (CT) (tiré de Amellal 1995).

### *Anatomie*

Les anatomistes cardiaques n'ont pas réussi à établir de consensus concernant l'organisation et de la définition des structures qui composent la région du NAV (Anderson et Ho 1994, Sung et coll. 1994, Ho et coll. 1993, Becker et Anderson 1976). Cependant la description découlant des études de DeFelice et Challice (1969) est probablement la plus utilisée et c'est celle que nous retiendrons dans notre étude. Les lignes qui suivent résument cette vision classique de l'anatomie du NAV et de ses voies d'entrée.

Selon la définition originale de Tawara (1906), le NAV est constitué d'un réseau de fibres d'origine auriculaire adhérant au corps fibreux central. Le NAV se situe sur le côté droit auriculaire du corps fibreux central, à l'avant du sinus coronaire (Figure

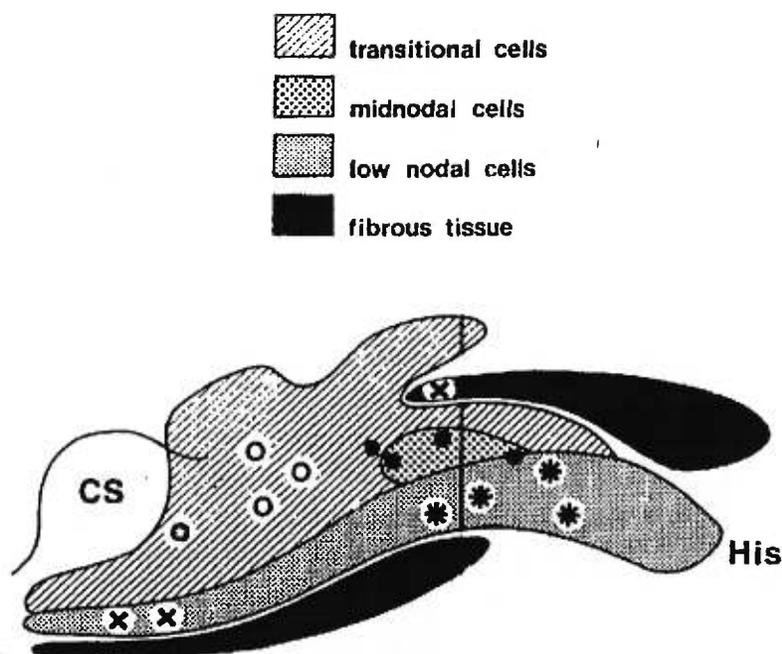
2). Du point de vue morphologique et structurale, le NAV se divise en trois régions contenues dans le triangle de Koch (James et Sherf 1968, DeFelice et Challice 1969, Anderson et coll. 1974). Le NAV comprend une zone transitionnelle située entre le myocarde auriculaire et la partie centrale, le nœud compact (Figure 3). Celui-ci communique avec un faisceau inférieur en continuité avec le faisceau de His (Anderson 1972, Anderson et coll. 1974, 1975). Ces régions seront décrites à la section « Histologie ».

#### *Voies internodales*

L'existence de voies de conduction électrique reliant le nœud sinusal au NAV est encore sujette à discussion (Janse et Anderson 1974, Ho et coll. 1995). En effet, ces voies de conduction préférentielle où la propagation est plus rapide que dans le tissu auriculaire adjacent ne semblent pas posséder de caractéristiques histologiques spécifiques. Elles ne sont pas isolées électriquement par une gaine de tissu fibreux comme on peut l'observer au niveau des branches et des faisceaux ventriculaires du réseau de Purkinje (Ho et coll. 1995).

#### *Innervation*

L'innervation parasympathique de la jonction auriculoventriculaire se fait via les ganglions intracardiaques situés dans de petits replis adipeux épocardiques que l'on retrouve à la jonction de la veine cave inférieure et de la partie inférieure de



**Figure 3.** La jonction auriculoventriculaire du lapin composée de trois régions : la zone des cellules transitionnelles (transitional cells), le nœud compact (midnodal cells) et le faisceau inférieur (low nodal cells). Le tissu fibreux (fibrous tissue) et le sinus coronaire (CS) sont également indiqués (tiré de Janse 1978).

l'oreillette gauche, près de l'entrée du sinus coronaire (James et coll. 1982). L'influence parasympathique est plus importante dans la région des cellules transitionnelles et du nœud compact que sur l'axe His-Purkinje (Randall et coll. 1988, Imaizumi et coll. 1990, Scheinman 1993). Les fibres parasympathiques ont un effet marqué sur l'automatisme du NAV (James et coll. 1982, Randall et coll. 1988).

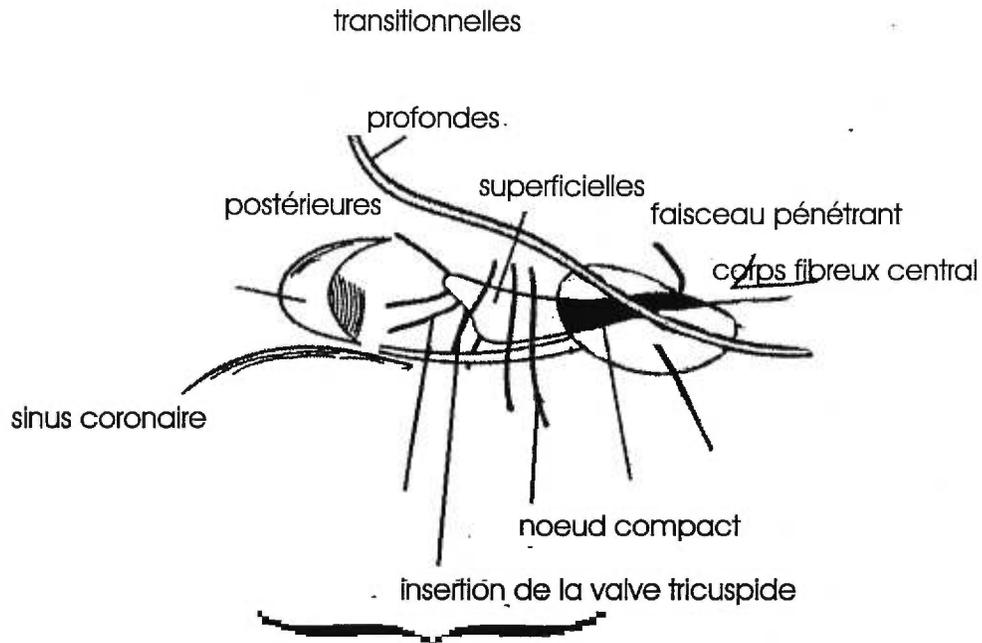
L'innervation adrénérgerique abondante dans le NAV provient des ganglions stellaires et du ganglion cervical. Une augmentation du tonus sympathique diminue la période réfractaire et augmente la vitesse de conduction (Fitzgerald et Lazzara 1988). L'axe His-Purkinje possède moins d'innervations adrénérgeriques (Fitzgerald et Lazzara 1988). Les changements de conduction observés dans le NAV durant la stimulation simultanée des systèmes sympathique et parasympathique sont essentiellement la somme algébrique des réponses individuelles (Carlen et Katz 1929, Salata et coll., 1986).

### **Histologie**

La représentation histologique du NAV selon James et Anderson est encore celle qui prévaut (James et Sherf 1968, Anderson 1972, Anderson et coll. 1974, 1975). Le NAV est constitué de types cellulaires variés dont la distribution permet de délimiter des régions spécifiques (Figure 4). On y retrouve les cellules transitionnelles, le nœud compact et le faisceau pénétrant inférieur.

#### *La zone des cellules transitionnelles*

La région jonctionnelle située entre le myocarde auriculaire et le nœud compact est constituée de cellules transitionnelles (James et Sherf 1968). Leur appellation provient de leur apparence intermédiaire entre les cellules de l'oreillette et celles du nœud compact. C'est le type cellulaire le plus abondant du NAV. Les cellules transitionnelles sont petites, élancées et enveloppées dans de petits faisceaux (Racker 1989b). La zone transitionnelle se compose de cellules en postérieur et en antérieur.



**Figure 4.** Schéma du NAV illustre les différents types histologiques et les structures voisines. Les régions identifiées sont les cellules transitionnelles, le nœud compact et la branche pénétrante. Le nœud compact est contacté par trois groupes de cellules transitionnelles; les cellules superficielles, profondes et postérieures (tiré de Anderson et coll. 1975).

Le groupe postérieur va de l'ouverture du sinus coronaire jusqu'au nœud compact. Le groupe antérieur est constitué de deux types de fibres, des fibres

superficielles et profondes. Les fibres superficielles passent au-dessus du nœud compact à partir de l'oreillette (fosse ovale), tandis que les fibres profondes approchent le nœud compact à partir du côté gauche du septum interauriculaire (Anderson 1972, Anderson et coll. 1974, 1975).

#### *Le nœud compact*

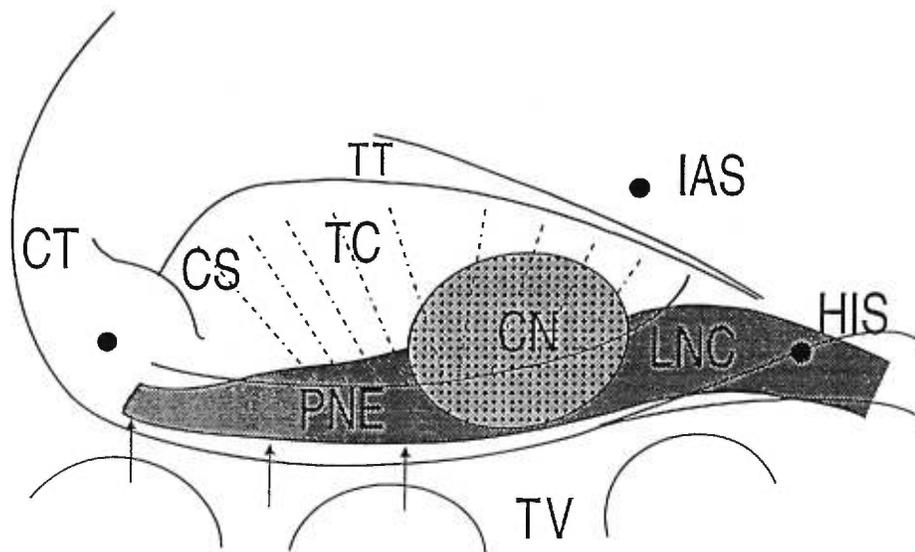
Le nœud compact est une structure adjacente au corps fibreux central. Il est composé de petites cellules (parallèles ou enchevêtrées) à l'apparence nodulaire d'où l'appellation « Knoten » par Tawara (Tawara 1906, Anderson et coll. 1975). Peu de tissus conjonctif et de myofibrilles le composent. Il est constitué d'une partie ouverte sur l'oreillette (*open node*) et d'une partie entourée d'une gaine fibreuse (*enclosed node*).

#### *Le faisceau pénétrant (la branche distale)*

Cette structure enveloppée de tissu fibreux est localisée entre la sortie du nœud compact et les fibres ventriculaires de la jonction du septum interventriculaire (Anderson 1972, Anderson et coll. 1974, 1975). Ces cellules sont plus petites que celles du myocarde auriculaire et ventriculaire, possèdent moins de myofibrilles et ne sont pas séparées par des disques intercalaires (James et Scherf 1968, Anderson 1972). L'apparence histologique de la portion proximale de cette branche ressemble au nœud compact tandis que la portion distale a plutôt les caractéristiques des cellules du faisceau de His (Anderson et coll. 1975).

### *L'extension postérieure*

Les cellules dans la région de l'anneau de la valve tricuspide sont séparées par plus de tissu conjonctif que dans les cellules auriculaires adjacentes. La forme, la taille et la disposition des myocytes de cette région sont semblables à celles des myocytes auriculaires à l'exception de deux zones. Les myocytes autour du nœud compact sont typiques des cellules transitionnelles et ceux de la région au-dessus de l'anneau tricuspide sont de type nodal (McGuire et coll. 1996, Medkour et coll. 1997). Il n'y a pas de démarcation claire entre cette dernière région et le nœud compact d'où son appellation d'extension postérieure (du nœud compact) (Figure 5) (Medkour et coll. 1997).



**Figure 5.** Structures du NAV et ses repères anatomiques: CT; crista terminalis, IAS; septum interauriculaire, TT; tendon de Todaro, TV; valve tricuspide, CS; sinus coronaire, TC; zone des cellules transitionnelles, CN; nœud compact, LNC; branche des cellules basses, PNE; extension postérieure du nœud compact (Tiré de Medkour et coll. 1997).

## **Caractéristiques moléculaires du NAV**

### *Histo-enzymologie*

L'histo-enzymologie de la région transitionnelle du NAV chez l'humain (Théry et coll. 1994) révèle une bande de myocarde qui possède les caractéristiques histochimiques des fibres à conduction lente dotées d'automaticité. Cette région est constituée d'une couche cellulaire superficielle (2mm) délimitée par le sinus coronaire, l'insertion de la valve tricuspide, le bord inférieure de la fosse ovale et le nœud compact. Cette région présente des caractéristiques enzymatiques semblables à celles du nœud sinusal mais différentes du myocarde auriculaire adjacent. Cette zone montre une forte positivité à la cholinestérase (Anderson 1972), aux enzymes anaérobiques (lactate déshydrogénase, glucose-6-phosphate isomérase) et aux enzymes de la voie des pentoses (glucose-6-phosphate déshydrogénase, 6-phosphogluconate déshydrogénase) (Théry et coll. 1994). Cette bande tissulaire ne constitue cependant pas un tractus internodal, car elle n'est pas en continuité avec le nœud sinusal. Elle semble prendre naissance près du sinus coronaire, longe l'insertion de la valve tricuspide et se lie à l'extrémité postérieure du nœud compact.

Les caractéristiques histochimiques de cette bande de myocarde sont les mêmes que celles des fibres de conduction lente dotées d'automaticité du nœud sinusal. Cependant, elle ne se différencie pas des myocytes adjacents avec les colorations histologiques classiques (Théry et coll. 1985, 1994). Ces données confirment la localisation de cellules dotées d'automaticité dans la région de la crista terminalis près du sinus coronaire et dans le tissu de l'anneau tricuspide (Fitzgerald et Lazzara

1988). Ces cellules « pacemakers » des zones auriculaire et transitionnelle nodale (Fitzgerald et Lazzara 1988) génèrent un potentiel d'action possédant une phase ascendante rapide médiée par les canaux sodiques rapides contrairement aux cellules automatiques du nœud compact qui engendrent un potentiel d'action lent dont la dépolarisation est médiée par l'ouverture de canaux calciques (Fitzgerald et Lazzara 1988).

### *Jonctions cellulaires*

La distribution spatiale des jonctions cellulaires de type « *gap* » a été étudiée chez l'humain, la vache et le rat (van Kempen et coll. 1991, Oosthoek et coll. 1993, McGuire et coll. 1996). Ces jonctions appelées « *nexus* » sont responsables du couplage électrique des myocytes et influencent donc la vitesse de propagation du potentiel d'action cardiaque (Barr 1965). La connexine-43 est la principale protéine constituant les jonctions « *gap* » cardiaques. Ainsi l'abondance de ces jonctions laisse présager une grande vitesse de conduction. Leur distribution peut donc expliquer certaines différences régionales de vitesse de conduction.

Le nœud compact ne semble pas posséder de connexine-43. Cependant, toutes les autres régions du système de conduction (faisceau de His, fibres de Purkinje, ventricule) en possèdent (humain et vache, Oosthoek et coll. 1993, rat et souris, van Kempen et coll. 1991). Cette absence de jonctions de type « *gap* », le faible diamètre des myocytes et l'absence de courant  $\text{Na}^+$  rapide chez ces cellules pourraient expliquer leur vitesse de conduction réduite (Katz 1977, Oosthoek et coll. 1993).

Une autre zone restreinte du NAV (2 mm de tissu près de l'anneau valvulaire principalement sur la surface endocardique) est dépourvue de connexine-43 (McGuire et coll. 1996). L'absence de connexine-43 dans cette région est corrélée avec la position des cellules présentant des potentiels d'action typiques de la région nodale compacte (McGuire et coll. 1996).

Les régions où l'on retrouve une grande quantité de connexine-43 se caractérisent par des cellules exprimant des potentiels d'action auriculaires typiques. Les zones possédant une quantité intermédiaire de connexine-43 révèlent des potentiels d'action intermédiaires entre les types nodaux et auriculaires (McGuire et coll. 1996). Les caractéristiques de ces potentiels d'actions (auriculaire et nodaux) sont présentées à la section « Caractéristiques électrophysiologiques ».

### **Caractéristiques électrophysiologiques**

Les différences histologiques notées au niveau du NAV sont reflétées par des caractéristiques électrophysiologiques spécifiques. Ces particularités se manifestent au niveau de la configuration des potentiels d'action intra et extracellulaires, de leur séquence d'activation et de leur réponse à de rapides stimulations (Paes de Carvalho et de Almeida 1960).

#### *Potentiels extracellulaires*

Dans le NAV, il y a une corrélation entre la durée de la dépolarisation du potentiel intracellulaire et celle de l'inflexion négative rapide du potentiel extracellulaire lorsque ces deux types de potentiels sont enregistrés dans la même région (Spach et coll. 1971). La durée de l'inflexion négative extracellulaire augmente en proportion

de la durée de la phase ascendante du potentiel intracellulaire (Spach et coll. 1971). Cette conjoncture permet donc l'utilisation d'enregistrements extracellulaires de la jonction auriculoventriculaire pour caractériser certaines régions dont l'exploration intracellulaire n'est pas possible. Cependant, la rigueur de cette correspondance est controversée (Tranum-Jensen et Janse 1982, Meijler et Janse 1988, Billette et Nattel 1993).

#### *La zone des cellules transitionnelles*

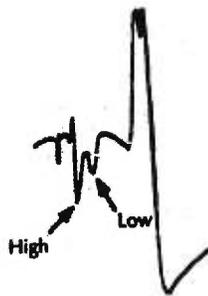
D'un point de vue temporel, les cellules transitionnelles sont activées après les cellules auriculaires. Leur potentiel extracellulaire possède une amplitude semblable à celle des cellules de l'oreillette et il est de courte durée. Cependant lorsque la fréquence de stimulation de ces cellules est augmentée, on observe une baisse d'amplitude et une augmentation de la durée de leur potentiel.

#### *La zone du nœud compact*

Les cellules du nœud compact possèdent aussi des propriétés électrophysiologiques spécifiques observées lors d'enregistrements extracellulaires. Ces potentiels sont de faible amplitude (0.1 à 0.5 mV) et de longue durée (Haïssaguerre et coll. 1992, McGuire et coll. 1994). Des stimulations rapides diminuent l'amplitude et augmentent la durée de ces potentiels (Haïssaguerre et coll. 1992, McGuire et coll. 1994). Cependant, une correspondance rigoureuse entre ce potentiel typique et la cellule nodale (nœud compact) typique n'a pas encore été démontrée (Tranum-Jensen et Janse 1982, Meijler et Janse 1988, Billette et Nattel 1993).

### *L'extension postérieure*

La zone près de l'ouverture du sinus coronaire au-dessus de l'insertion de la valve tricuspide est caractérisée par un double potentiel extracellulaire (Haïssaguerre et coll. 1992, McGuire et coll. 1994) (Figure 6). Ce potentiel est causé par une dépolarisation asynchrone des couches cellulaires superficielles et profondes sous-jacentes (McGuire et coll. 1994). La première composante est rapide (courte durée) tandis que la deuxième est lente (longue durée) et possède une faible amplitude (0.05-0.5 mV) (Haïssaguerre et coll. 1992, McGuire et coll. 1994).



**Figure 6.** Potentiel extracellulaire obtenu dans la région postérieure au nœud compact juste au-dessus de l'anneau tricuspide sur un cœur isolé de chien. On note une première composante rapide indiquée « high » et une deuxième composante lente indiquée « low » (tiré et modifié de McGuire et coll. 1994).

La composante rapide coïncide avec la dépolarisation des cellules auriculaires et transitionnelles subendocardiques (McGuire et coll. 1994). Des stimulations rapides affectent peu la forme et la durée de la composante rapide. La deuxième composante (lente) correspond à la dépolarisation des cellules superficielles (cellules près de

l'endocarde auriculaire droit) et s'atténue en amplitude et augmente en durée en présence de stimulations rapides.

Ces cellules de la jonction auriculoventriculaire situées dans l'approche postérieure au NAV sont en continuité électrique avec l'oreillette et le nœud compact. McGuire et coll. (1994, 1996) ont émis l'hypothèse que ce groupe cellulaire pourrait constituer le substrat pour la voie de conduction lente (voir section « réentrée dans le NAV »). De récentes études dans notre laboratoire (Medkour et coll. 1997) ont permis de mettre en relation des potentiels extracellulaires enregistrés dans cette région et l'histologie des cellules impliquées. Les résultats démontrent que des potentiels lents sont enregistrés aux sites correspondant à l'extension postérieure du nœud compact.

#### *Séquence d'activation*

En présence de rythmes spontanés issus du nœud sinusal, il semble que la voie de la crista terminalis (CT) soit la première activée chez le lapin (Janse et Anderson 1974, Efimov et coll. 1997). La propagation se fait ensuite rapidement jusqu'au nœud compact puis active plus lentement la région antérieure (Efimov et coll. 1997). Cependant une étude de cartographie faite chez des patients souffrant de réentrée nodale démontre dans 11/12 cas que l'activation du NAV se fait d'abord à partir de la région antérieure pour se propager ensuite vers la région postérieure (McGuire et coll. 1993).

Selon une étude basée sur des enregistrements de potentiels transmembranaires (van Capelle et coll. 1972, Anderson et coll. 1974), l'activation se propage rapidement à partir de la crista terminalis le long de la région supérieure du plancher du sinus coronaire et atteint le nœud compact puis le faisceau pénétrant. La région située près de l'ouverture du sinus coronaire au-dessus de l'insertion de la valve tricuspide semble activée en même temps que le faisceau de His. De façon générale, les cellules superficielles sont activées avant celles des couches profondes tant au niveau des cellules transitionnelles que du nœud compact (van Capelle et coll. 1972, Anderson et coll. 1974).

#### *Propriétés fonctionnelles*

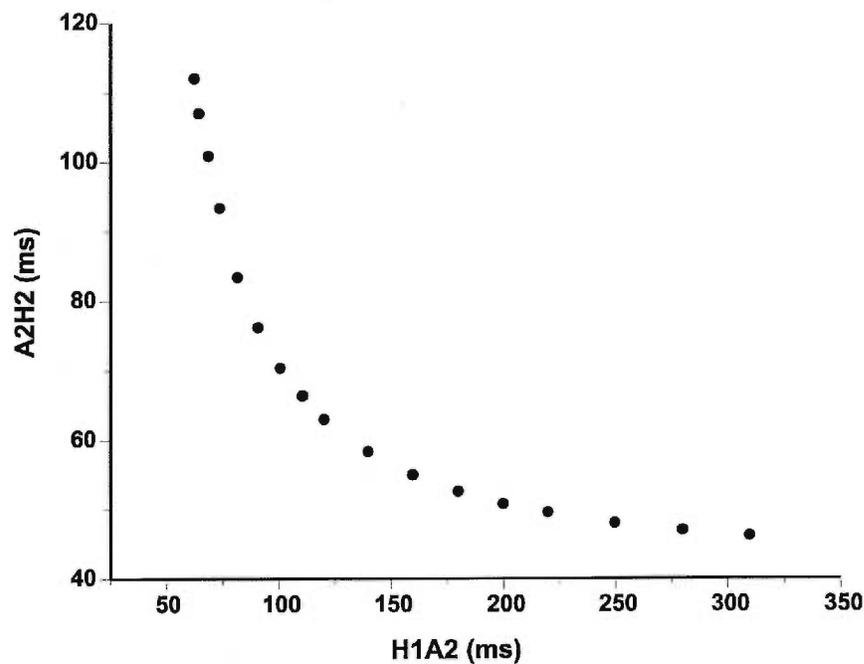
Le temps de conduction à travers le NAV (délai nodal) est couramment utilisé comme indice fonctionnel. Il peut être modulé par différents attributs de l'onde d'activation (fréquence, direction, intensité, et durée) (Lewis et Master 1925). Le temps de conduction nodal peut varier spontanément de battement en battement même en présence d'une fréquence de stimulation constante (Lewis et Master 1925, Billette 1987, Billette et coll. 1988, Billette et Zhao 1992). Il est intéressant de noter que ces fluctuations spontanées du temps de conduction sont une manifestation des propriétés intrinsèques du NAV (Levy et Martin 1979, Jenkins 1988, Nayebpour et coll. 1992).

Ces variations résultent d'une interaction dynamique entre trois propriétés fonctionnelles du NAV (Lewis et Master 1925, Merideth et coll. 1968, Billette 1987,

Billette et coll. 1988, Billette et Métayer 1989). Ces propriétés (récupération, facilitation et fatigue) peuvent être mises en évidence lors de stimulations prématurées (Billette et Nattel 1994). La propriété de récupération résulte en un ralentissement de la conduction nodale en fonction de la prématurité de l'activation. La facilitation est un raccourcissement du temps de conduction nodal suite à l'introduction d'un cycle court avant l'activation prématurée. La fatigue représente l'effet cumulatif de la fréquence cardiaque (lente ou rapide) sur la conduction nodale.

### *Récupération*

La principale cause de variation du temps de conduction nodal est le raccourcissement du temps de récupération qui précède une activation (Meijler et Fisch 1989). La fonction de récupération s'évalue à l'aide d'une courbe de récupération qui relie le temps de conduction nodal au temps de récupération précédant (Figure 7). La méthode pour évaluer cette fonction de récupération consiste à introduire une stimulation auriculaire prématurée à toutes les 20 stimulations d'un rythme de base lent (Billette et Nattel 1994). La courbe est construite en compilant le temps de conduction du battement prématuré ( $A_2H_2$ ) en fonction du temps de récupération correspondant ( $H_1A_2$ ). Cette approche considère le NAV comme une boîte noire avec une entrée à l'oreillette (le potentiel A) et une sortie au faisceau de His (le potentiel H).



**Figure 7.** Courbe de récupération du nœud auriculoventriculaire représentant la variation du temps de conduction nodale ( $A_2H_2$ ) selon le temps de récupération ( $H_1A_2$ ). Les indices 1 et 2 identifient respectivement le battement de base (1) et le battement prématuré (2).

### *Période réfractaire*

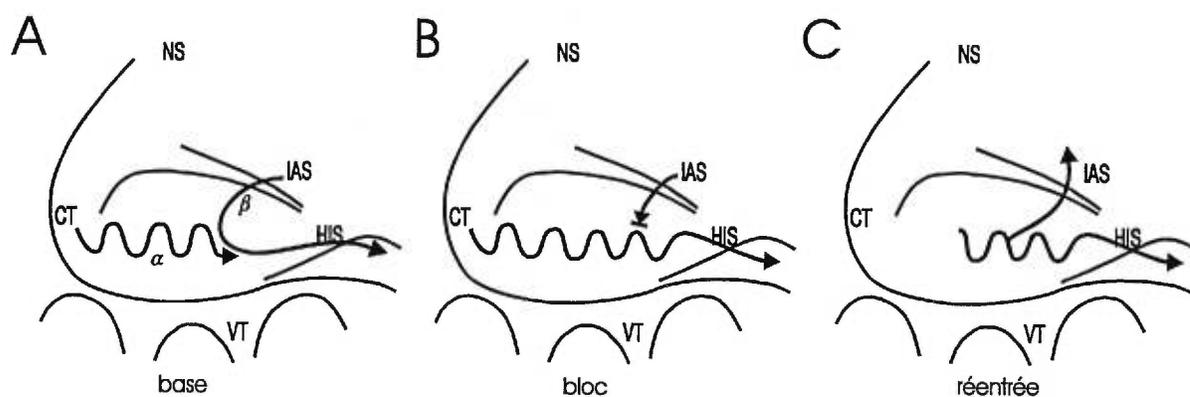
L'état réfractaire du NAV détermine l'intervalle minimum entre deux activations ventriculaires. Il détermine ainsi la fréquence ventriculaire en présence de rythmes supraventriculaires rapides (Ferrier et Drese 1974, Simson et coll. 1979, Billette et Métayer 1989, Billette et Nattel 1994). La période réfractaire du NAV peut être évaluée de deux façons. La période réfractaire efficace (PREN) est définie comme le plus long cycle auriculaire ne résultant pas en une activation nodale lors de stimulations prématurées. Si un bloc auriculaire survient avant celui du NAV, la PREN est alors estimée par le plus court cycle auriculaire ayant conduit ( $A_1A_2$  min).

La période réfractaire fonctionnelle nodale (PRFN) est le plus court intervalle entre deux battements à la sortie du NAV ( $H_1H_2$  min) durant une stimulation périodique prématurée. PRFN détermine le cycle ventriculaire minimum durant les rythmes supraventriculaires rapides. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre PREN et PRFN. PREN est corrélé avec l'intervalle d'activation minimum de la région nodale proximale (AN) tandis que PRFN est plutôt associée à l'intervalle d'activation minimum des cellules distales (NH) (Billette 1987).

### **Réentrée**

En 1913, Mines fût le premier à rapporter l'existence et l'induction de conduction circulaire sur des cœurs intacts de grenouilles. Il a postulé l'existence de deux voies fonctionnelles distinctes reliant l'oreillette et le ventricule permettant ainsi le développement d'une excitation circulaire. Scherf (1941) a postulé qu'un phénomène de réentrée avec des mouvements circulaires pourrait avoir lieu dans le NAV et être responsable des activations observées dans l'oreillette lors de stimulations prématurées. Moe et ses collaborateurs (1956) ont démontré plus tard l'existence d'une dualité de transmission dans le NAV et ainsi exposer la relation entre la conduction nodale et le développement des battements de retour (« *echo beats* »). Des données indiquent que le développement de réentrée nodale requiert la présence d'au moins deux voies fonctionnelles distinctes (voies  $\alpha$  et  $\beta$ ) (Moe et coll. 1956). Ces voies possèdent présumément des caractéristiques fonctionnelles différentes; la voie  $\alpha$  est une voie de conduction lente dont la période réfractaire est plus courte que

la voie  $\beta$  dont la vitesse de conduction est plus rapide (Moe et coll. 1956). La réentrée survient lorsque l'impulsion est bloquée dans la voie rapide à cause de sa longue période réfractaire mais se propage par la voie lente qui a une période réfractaire plus courte. Le délai encouru dans le nœud compact permet une récupération de la voie rapide qui est activée de façon rétrograde (Figure 8). Ce type de réentrée (*slow-fast*) est la forme clinique de réentrée nodale la plus fréquente (Kottkamp et coll. 1997).

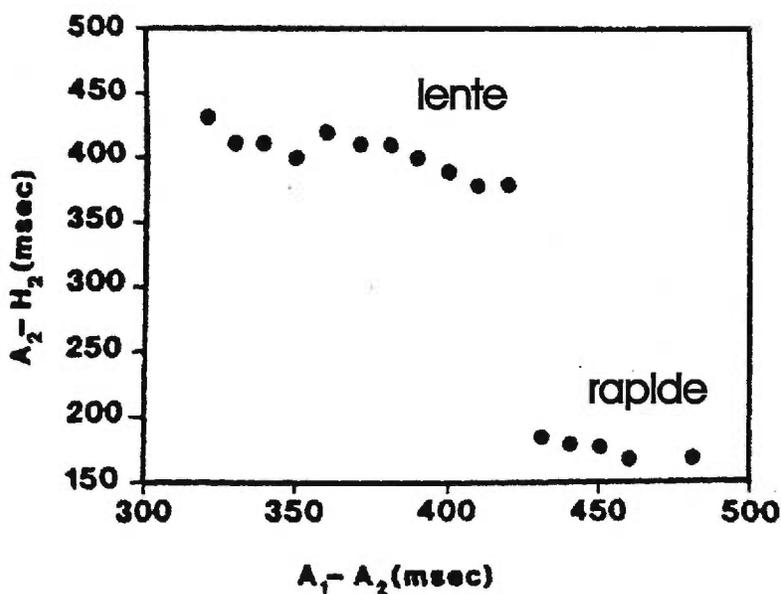


**Figure 8.** Double voie nodale. **A.** Activation du NAV lors de battement de base. L'impulsion passe préférentiellement par la voie rapide. **B.** Activation du nœud AV par la voie lente en présence d'un bloc dans la voie rapide. **C.** Activation rétrograde de la voie rapide résultant en une réentrée auriculaire.

#### *Physiologie de la double voie nodale ("dual AV nodal pathway physiology")*

Rosen (1974) et Denes (1973) ont proposé l'hypothèse de la double voie chez des patients démontrant une tachycardie par réentrée nodale (TNR). Grâce à des enregistrements endocardiques et des protocoles de stimulations prématurées, ils ont

pu démontrer une discontinuité dans la récupération du nœud AV ( $A_2H_2$  vs  $A_1A_2$ ) chez les patients qui présentent de la réentrée nodale (Figure 9). Cette discontinuité reflète un changement de voies de propagation attestant du passage de la voie rapide à la voie lente. Ce phénomène constitue le mécanisme qui sous-tend la réentrée (Kadish et Goldberger 1995). De ce fait, l'utilisation de la courbe de récupération brisée devint l'outil diagnostique privilégié pour ce type de réentrée.



**Figure 9.** Courbe de récupération présentant une discontinuité typique, obtenue chez un patient souffrant de réentrée nodale. La discontinuité dans la courbe indique le passage brusque d'une conduction rapide (190 ms) à une conduction plus lente (380 ms) ayant engendré une réentrée (tiré et modifié de Ho 1993).

Le critère utilisé pour établir un diagnostic de double voie est la présence d'une augmentation d'au moins 50 ms du temps de récupération lors d'une diminution de 10 ms dans l'intervalle de couplage (Brooks et coll. 1993). Cette discontinuité est présente chez 50 à 90 % des patients souffrant de réentrée nodale (Sheahan et coll. 1996). À la suite d'une ablation de la voie lente, la discontinuité dans la courbe de récupération reste présente chez 40% des patients (Prystowsky 1997). De plus, 5 à 23 % des gens sans histoire de TNR peuvent manifester cette discontinuité dans leur courbe de récupération (Brooks et coll. 1993).

#### *Autres discontinuités dans la courbe de récupération*

Le bloc transitoire (« *gap* ») dans la courbe de récupération nodale est une forme distincte de discontinuité. Ce bloc se manifeste par une fenêtre d'intervalles de couplage pour lesquels les battements auriculaires prématurés ne sont pas conduits dans le NAV (Damato et coll. 1976, Lai et coll. 1995, Mazgalev et Tchou 1995). L'explication traditionnelle de ce phénomène présume que la conduction cesse à la frontière entre deux régions dont les périodes réfractaires diffèrent. La portion proximale de la voie possède présumément une période réfractaire fonctionnelle plus courte que la période réfractaire efficace de la portion distale. La conduction est rétablie pour de courts intervalles de couplage car le délai proximal permet la récupération de l'excitabilité du tissu distal (Wit et coll. 1970, Damato et coll. 1976, Mazgalev et Tchou 1995). Des études récentes (Mazgalev et Tchou 1995) indiquent que la collision entre les fronts d'ondes issues des deux voies d'entrée (CT et SIA)

peut également être à l'origine de ce type de courbe. Le prérequis nécessaire à cette manifestation est que la voie rapide (SIA) possède une période réfractaire efficace plus courte que celle de la voie lente (CT) (Mazgalev et Tchou 1995).

Tous ces résultats illustrent l'imprécision de la voie la propagation et des mécanismes qui mènent à une discontinuité de la courbe de récupération. D'autres facteurs tels que la différence d'excitabilité cellulaire, la longueur et la vitesse de propagation des voies, la résistance du couplage cellulaire, la géométrie et la synchronisation de l'activation des entrées du NAV peuvent aussi contribuer à une discontinuité dans la conduction nodale (Meijler et Janse 1988, Hummel et coll. 1994, Zeng et coll. 1995).

#### *Propriétés fonctionnelles des voies d'entrée*

Malgré sa logique apparente, le postulat d'une différence de vitesse de conduction et de période réfractaire entre les voies d'entrée (CT et SIA) n'a pu être confirmé expérimentalement (Jalife 1983, Zeng et coll. 1995). Au contraire, des études expérimentales chez le lapin ont démontré une symétrie de propriétés (récupération et état réfractaire) entre les voies d'entrée (Amellal et Billette 1995, 1996). Chez l'humain, des vitesses de propagation inversées ( $\alpha$  voie rapide et  $\beta$  voie lente) ont également été observées (Keim et coll. 1992, Langberg et Borganelli 1993, Jackman et coll. 1995, Engelstein et coll. 1996).

D'un point de vue fonctionnel, le prérequis à l'établissement d'un circuit de réentrée est la présence d'une hétérogénéité dans les propriétés fonctionnelles des

voies de conduction (Spach et Josephson 1994, Rudy 1995). Spach et Josephson (1994) ont démontré chez le chien, le lapin et l'humain que les tissus ayant des propriétés anisotropiques (comme le NAV) peuvent présenter une voie de conduction lente avec une courte période réfractaire de même qu'une voie rapide avec une longue période réfractaire selon de la direction de l'activation.

### *Épidémiologie*

La TNR est la plus fréquente des tachycardies supraventriculaires (60%) (Jackman et coll. 1995). Cette pathologie est particulièrement significative chez les patients en défaillance cardiaque où elle atteint 40%. On la rencontre également chez 4% des gens atteints de pathologies cardiaques et chez 0,4% de la population en général. L'incidence de la TNR augmente significativement avec l'âge (3.9 % chez les 80-89 ans) (Bertrand et coll. 1994, Godfredsen 1982).

### *Épilogue*

Malgré le nombre important d'études fondamentales et cliniques portant sur divers aspects de la réentrée nodale (histologie, électrophysiologie, efficacité de l'ablation de la voie lente) (McGuire et coll. 1993, Antz et coll. 1997), plusieurs questions demeurent encore sans réponse. Le substrat anatomique de cette réentrée demeure mal connu. Ho et collaborateurs (1993) n'ont pas trouvé d'anormalité dans l'histologie nodale chez 9 patients qui présentaient de la TNR bien que 8/9 de ces patients présentaient la courbe de récupération typique de la physiologie de la double voie (Ho et coll. 1993). On doit aussi se rappeler que la réentrée n'est pas toujours associée à la présence de discontinuité dans la courbe de récupération.

Malgré l'incertitude quant à son substrat anatomique, l'ablation chirurgicale de la voie lente permet d'éliminer cette forme de réentrée avec un taux de succès élevé (90-100%) (Jazayeri 1993a, Jazayeri et coll. 1993b, Kadish et Goldberger 1995, Prystowsky 1997). Cette ablation s'effectue principalement selon des repères anatomiques (de la région postéro-septale vers le nœud compact) et électrophysiologiques (potentiels extracellulaires lents captés généralement au niveau du septum moyen ou postérieur, en antérieur de l'ouverture du sinus coronaire, le long du versant auriculaire de l'anneau tricuspide) (Haïssaguerre et coll. 1992, Jais et coll. 1996). En raison du site impliqué, on a suggéré que la région transitionnelle postérieure du NAV est impliquée dans cette pathologie (Wu et coll. 1992, 1993). Il est également intéressant de noter que les propriétés fonctionnelles des deux voies d'activation du nœud compact (CT et SIA) n'ont jamais fait l'objet d'études systématiques dans un contexte de réentrée nodale.

## **OBJECTIFS**

Notre étude vise à caractériser les propriétés fonctionnelles des deux principales voies d'entrées au NAV (CT et SIA). Nos objectifs spécifiques sont les suivants.

1. Caractériser la récupération et l'état réfractaire local le long des deux voies d'entrée au NAV.
2. Estimer la vitesse de propagation de l'impulsion dans ces deux voies.
3. Relier la morphologie des potentiels extracellulaires et l'état fonctionnel des structures sous-jacentes.

4. Étudier la propagation du potentiel d'action dans les voies d'entrée lors de battements de réentrée.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

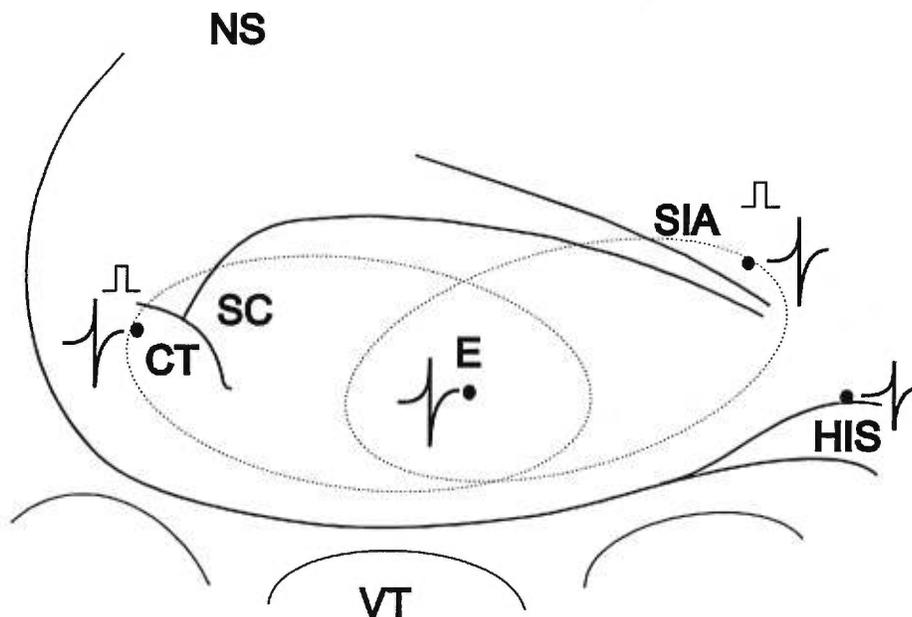
### **Préparation**

Les expériences ont été effectuées chez des préparations de cœurs de lapins. Les données rapportées proviennent de 6 expériences. Des lapins (1,5 à 2,0 kg) sont anesthésiés au pentobarbital (35 mg/kg i.v.) en concomitance avec de l'héparine (80 u.i./kg i.v.). Le cœur est rapidement excisé et disséqué dans une solution oxygénée à température (37°C) et pH (7,38) constants. L'oreillette droite est incisée le long de l'appendice auriculaire pour exposer la région du NAV. La préparation est ensuite immergée et fixée dans un bain superfusé avec une solution oxygénée (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) de Tyrode. La composition en millimolaire (mM) du Tyrode est de 128,2 NaCl, 4,7 KCl, 2,0 CaCl<sub>2</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 20 NaHCO<sub>3</sub>, 0,7 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> et de 11,1 dextrose. Six litres de cette solution alimentent continuellement le bain de 400 ml à un débit de 200 ml/min.

### **Sites de stimulation et d'enregistrement**

Des électrodes d'enregistrement extracellulaire sont disposées sur la surface endocardique de l'oreillette près du nœud sinusal, aux entrées du NAV (crista terminalis et septum interauriculaire) et à sa sortie (faisceau de His). Une électrode exploratrice est déplacée à l'aide d'un micromanipulateur (Narishige model PF5-48) afin d'obtenir des enregistrements de potentiels à divers sites entre l'origine de chaque voie d'entrée et le nœud compact (Figure 10). Pour chaque préparation, il y a

un site fixe d'enregistrement pour la stimulation en CT et en SIA. Les électrodes utilisées sont unipolaires et faites d'argent (125  $\mu\text{m}$  de diamètre) recouvert de Téflon. Les électrodes bipolaires de stimulation sont placées dans la partie proximale de la CT et du SIA. Ce sont des électrodes constituées d'un fil de platine-iridium de 250  $\mu\text{m}$  de diamètre recouvert de Téflon.



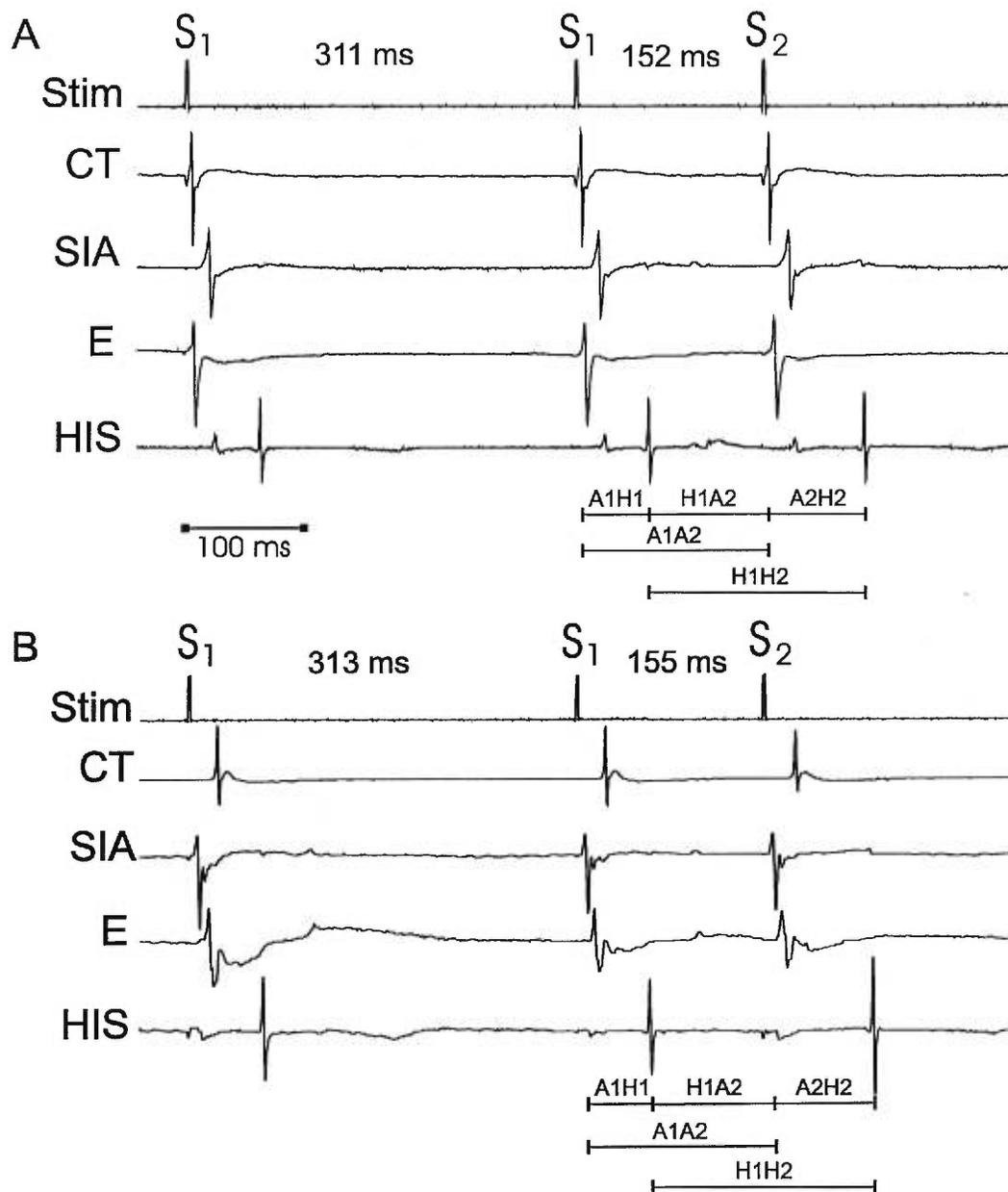
**Figure 10.** Préparation isolée de cœur de lapin. Les sites de stimulation (onde carrée) et d'enregistrement (cercle plein) sont indiqués pour chaque voie d'entrée. Les ovales en pointillés indiquent les zones d'exploration pour chaque voie d'entrée. Une électrode exploratrice (E) montre une des positions. Les structures identifiées sont le nœud sinusal (NS), la crista terminalis (CT), le septum interauriculaire (SIA), le sinus coronaire (SC), le faisceau de His (HIS) et la valve tricuspide (VT).

### **Protocole de stimulation**

Chaque voie d'entrée est soumise à un protocole de stimulations périodiques prématurées. Ce protocole consiste à mener la préparation à un rythme de base (cycle sinusal spontané moins 30 ms) et à raccourcir progressivement de 30 ms l'intervalle de couplage à tous les 15 battements jusqu'à ce que le cycle atteigne 270 ms. Le raccourcissement du cycle est par la suite fixe à 20 ms jusqu'à 140 ms, à 10 ms jusqu'à 50 ms et à 5 ms jusqu'à la zone de bloc où on procède à un balayage à la milliseconde près. Chaque stimulation est appliquée en contrôlant l'intervalle His-stimulus (temps entre l'activation du faisceau de His et le prochain stimulus) (Figure 11). Le protocole est répété pour chaque nouvelle position de l'électrode exploratrice le long des deux voies. Le stimulus consistait en une onde carrée de 2 ms de durée dont l'amplitude était le double du seuil d'excitation entraînant une réponse (1,2 à 2,2 V). Ce stimulus est généré par une source électrique contrôlée par un stimulateur cardiaque programmable (IBM PC) développé dans notre laboratoire (Tremblay 1995).

### **Enregistrement, acquisition et analyse des données**

Les potentiels extracellulaires sont amplifiés (modèle Grass 7p511), puis visualisés sur un polygraphe (RC Electronic) en même temps qu'ils sont numérisés sur bande vidéo à l'aide d'un encodeur de type PCM (Vetter modèle 4000a). La bande passante du système d'enregistrement est de 0 à 2,5 kHz. Le niveau d'amplification varie de 375 à 2500X avec la bande passante du système qui se situe



**Figure 11.** Tracés typiques. **A-** Réponse à une stimulation prématurée appliquée sur la crista terminalis (CT). Les enregistrements correspondent à la stimulation de la CT, du septum interauriculaire (SIA), de l'électrode exploratrice (E) et du faisceau de His. S<sub>1</sub> représente la stimulation au rythme de base et S<sub>2</sub> la stimulation prématurée. Les indices 1 et 2 associés aux tracés identifient respectivement un battement de base et un battement prématuré. **B-** Enregistrements aux mêmes positions pour une stimulation similaire appliquée sur le SIA.

entre 0,1 et 3000 Hz. Les signaux de la bande vidéo sont numérisés à une fréquence de 5 kHz par canal grâce au logiciel ASYST. L'analyse est réalisée à l'aide du logiciel Data Pac 4.0 (Run Technology). Ce dernier permet de déterminer le temps d'activation des différents signaux enregistrés. Le point de référence est déterminé en localisant la phase descendante la plus rapide du signal au niveau de la ligne isoélectrique, qui correspond au moment où l'onde passe sous l'électrode.

### **Indices fonctionnels**

À partir des intervalles mesurés, nous avons évalué les différences entre les voies d'entrée au niveau de la courbe de récupération, de l'état réfractaire, de la vitesse de propagation apparente et de la durée du potentiel extracellulaire. Les données sont exprimées en valeur moyenne  $\pm$  écart-type. La comparaison statistique des données recueillies aux deux voies d'entrée est effectuée avec le test Wilcoxon pour données paires. Ce test nous permet de comparer la CT et le SIA d'un même animal (SPSS 1997).

### *Courbe de récupération*

La récupération nodale globale peut être évaluée à l'aide d'une courbe construite en compilant le temps de conduction nodal en fonction de la prématurité ( $A_2H_2$  vs  $H_1A_2$ ). L'intervalle  $A_2H_2$  représente le temps de conduction global tandis que  $H_1A_2$  correspond au temps de récupération. La récupération locale peut aussi être évaluée en mesurant le temps de conduction entre la voie d'entrée et l'électrode exploratrice en fonction de la prématurité ( $A_2E_2$  vs  $H_1A_2$ ).

### *État réfractaire*

La période réfractaire efficace nodale (PREN) correspond au plus long cycle auriculaire ( $A_1A_2$ ) résultant en un bloc nodal. Si le bloc auriculaire se produit avant celui du NAV, PREN est alors estimée par le plus court cycle auriculaire résultant en un battement conduit à travers le NAV. La période réfractaire fonctionnelle nodale (PRFN) est le plus court intervalle entre deux battements à la sortie du NAV ( $H_1H_2$  min.). L'état réfractaire local est estimé à partir du plus court intervalle entre deux activations enregistrées à l'électrode exploratrice pour une même position ( $E_1E_2$  min).

### *Vitesse de propagation*

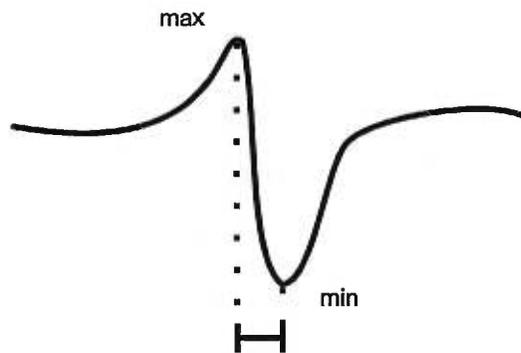
Le NAV est composé de fibres à la fois parallèles et enchevêtrées dont l'organisation hétérogène rend impossible une mesure de la vitesse réelle dans le nœud. La vitesse de propagation moyenne est estimée en divisant la distance linéaire entre deux sites d'enregistrement par le délai pour la parcourir. La vitesse est évaluée entre les positions qui présentent des caractéristiques de récupération locale semblables dans la direction présumée du front d'onde.

### *Durée de la phase descendante du potentiel extracellulaire*

Idéalement, la durée d'un potentiel extracellulaire devrait être déterminée à partir

du point où le potentiel s'éloigne de la ligne isoélectrique jusqu'à celui où il revient à cette ligne de base. Cette mesure comporte une marge d'erreur élevée dans le cas de potentiels lents à cause de la difficulté à déterminer précisément le début et la fin du potentiel. Afin de pallier cette difficulté, la durée de l'intervalle entre le voltage maximum et minimum de la phase descendante du potentiel a été mesurée (Figure 12). Nous avons déterminé cet intervalle pour chaque potentiel local enregistré.

**Figure 12.** Potentiel extracellulaire typique. Les pointillés marquent le temps entre le voltage



durée du potentiel

maximum et minimum utilisé comme indice de durée.

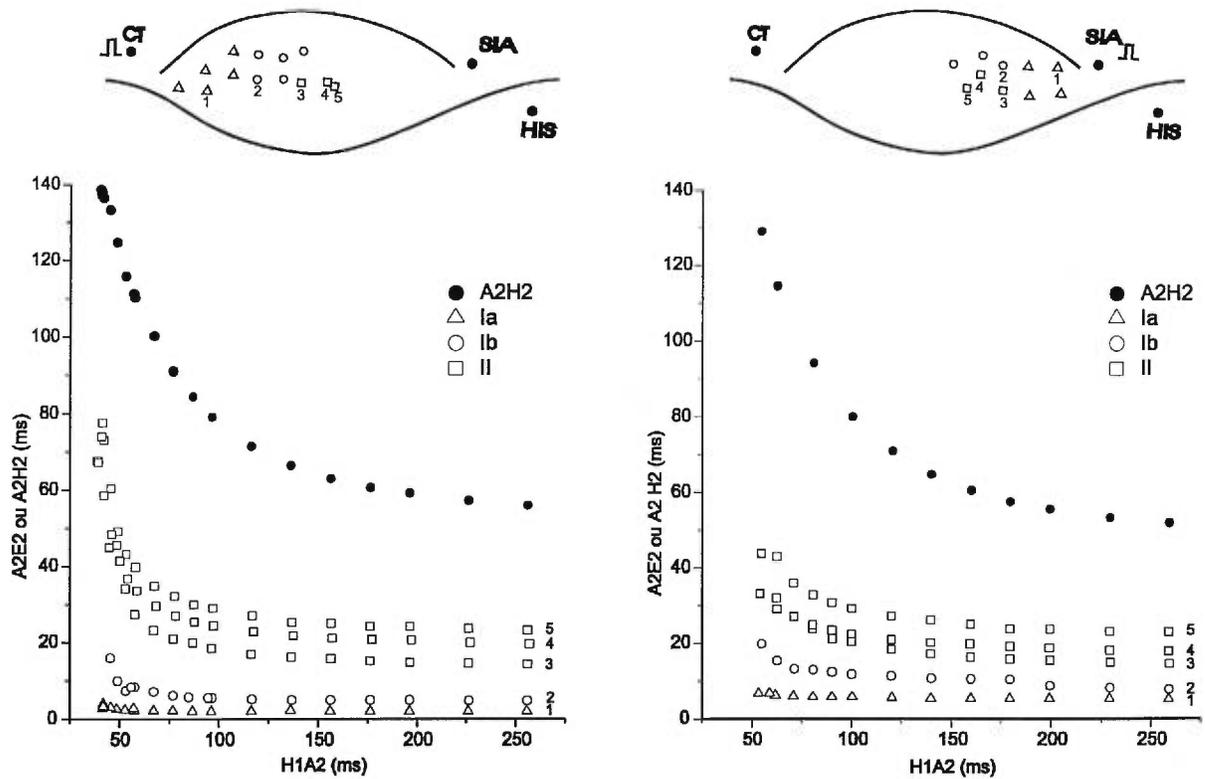
## RÉSULTATS

Le temps moyen nécessaire à la caractérisation des deux voies d'entrée au NAV (CT et SIA) fût de  $3:31 \text{ h} \pm 22 \text{ min}$ . L'exploration des voies d'entrée a nécessité 12 à 17 sites d'enregistrements lors de la stimulation sur la CT et 10 à 15 sites pour le SIA. La distance type entre chaque site d'enregistrement est de  $500 \mu\text{m}$ . Le temps de conduction du battement de base a varié de  $1.3 \pm 0.6 \text{ ms/h}$  pour CT et de  $0.6 \pm 0.3 \text{ ms/h}$  pour SIA au cours des expériences.

### Récupération

La forme des courbes de récupération locales variait avec la position de l'électrode exploratrice autant le long de la CT que du SIA. Trois types de courbes de récupération locale ( $A_2E_2$  vs  $H_1A_2$ ) ont été observés au niveau des deux voies d'entrée selon la valeur du délai de base et de son augmentation en présence de stimulations prématurées. Ces 3 types de courbes ont été observés dans toutes les préparations et ce dans les deux voies d'entrée (Figure 13).

Les courbes de récupération de **type Ia** ont une forme aplatie. La réponse de ces cellules à des stimulations prématurée est donc semblable à celle de la voie d'entrée (CT ou SIA); le temps de conduction  $A_2E_2$  augmente très peu en fonction de la prématurité même aux intervalles de couplage les plus courts (augmentation de 3% en CT et de 3 % en SIA). Au rythme de base, ces courbes contribuent à une faible fraction du délai de conduction nodal total (8% de CT et 11% de SIA) (Tableau I).



**Figure 13.** Courbes de récupération globale ( $A_2H_2$ ) et locales ( $A_2E_2$ ) du nœud AV sont superposées en fonction du temps de récupération pour différentes positions de l'électrode exploratrice lors de stimulation sur la CT (à gauche) et sur le SIA (à droite). Les courbes de type **Ia** (triangle vide) sont plates et sont insensibles à la prématurité. Les courbes de types **Ib** (cercle vide) augmentent légèrement leur temps de conduction locale ( $A_2E_2$ ) avec la prématurité. Les courbes de type **II** (carré vide) augmentent plus substantiellement leur temps de conduction locale à la prématurité. Une seule courbe de récupération de type **Ia** et **Ib** est illustrée pour éviter une surcharge graphique. La localisation de toutes les positions de l'électrode exploratrice est indiquée avec le type de courbe correspondant en haut de chaque graphique.

**Tableau I.** Propriétés fonctionnelles des voies d'entrée au NAV.

Type de récupération	Délai de base (ms)		Augmentation du délai à la prématurité (ms)		Période réfractaire E <sub>1</sub> -E <sub>2</sub> min. (ms)		Durée du potentiel (ms)		Vitesse de propagation (cm/sec)	
	CT	SIA	CT	SIA	CT	SIA	CT	SIA	CT	SIA
<b>Ia</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>103</b>	<b>109</b>	<b>1.9</b>	<b>2.0</b>	<b>40</b>	<b>32</b>
	±2	±2	±1	±1	±15	±8	±0.9	±0.5	±15	±7
<b>Ib</b>	<b>5</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>111</b>	<b>113</b>	<b>1.9</b>	<b>2.6</b>	<b>48</b>	<b>20</b>
	±3	±5	±2	±5	±10	±7	±1.0	±1.4	±27	±15
<b>II</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>32*</b>	<b>19*</b>	<b>134*</b>	<b>124*</b>	<b>7.0</b>	<b>8.2</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
	±4	±3	±19	±9	±10	±9	±1.6	±1.8	±5	±4
<b>III, 1<sup>ière</sup> CO</b>	<b>4</b>		<b>4</b>		<b>116</b>		<b>2.3</b>		<b>61</b>	
	±2		±2		±13		±1.0		±49	
<b>III, 2<sup>ième</sup> CO</b>	<b>26</b>		<b>58.8</b>		<b>151</b>		<b>6.1</b>		<b>9</b>	
	±5		±19.1		±10		±0.7		±5	
Globale(A <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )	<b>50</b>	<b>49</b>	<b>73</b>	<b>66</b>	<b>100</b>	107	<b>2.7</b>	<b>1.9</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
	±6	±5	±23	±26	±12	±7	±0.6	±0.7	±3	±4

Délai de base: A<sub>2</sub>E<sub>2</sub> ou A<sub>2</sub>H<sub>2</sub> au rythme de base

Augmentation du délai à la prématurité: A<sub>2</sub>E<sub>2</sub> max - A<sub>2</sub>E<sub>2</sub> min

Période réfractaire : l'intervalle minimum entre deux activations locales.

Vitesse de propagation : distance/temps pour les sites qui présentent le même type de courbe de récupération.

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type, n = 6

\* indique une différence significative entre CT et SIA (p < 0.05).

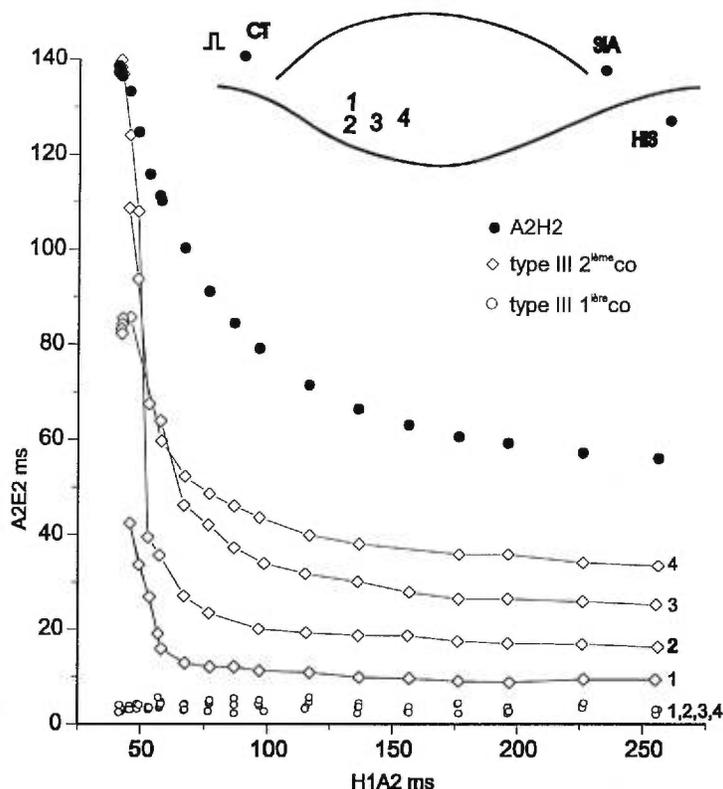
Les courbes de **type Ib** suivent de près les courbes **Ia** par leur délai de base (A<sub>2</sub>E<sub>2</sub>) et par l'augmentation de ce délai à des stimulations prématurées mais elles s'en démarquent par une période réfractaire plus longue (Tableau I).

Les courbes de **type II** montrent une augmentation plus substantielle du temps de conduction  $A_2E_2$  avec la prématurité. Cette augmentation contribue à 44% de l'augmentation nodale totale en CT et à 29% en SIA. Au rythme de base, ces enregistrements représentent un peu moins de la moitié du délai nodal total (38%, mesuré à partir de la CT et 39% à partir du SIA).

Un autre groupe de courbes a été généré en réponse à la stimulation de la CT (**type III**). Ces courbes sont établies à partir des potentiels mixtes (double composante) observés dans 5 des 6 préparations. Les deux composantes du potentiel se comportent différemment en fonction de la prématurité de la stimulation. La première composante (1<sup>ière</sup>co) a un comportement semblable à celui des courbes de **type Ia** (Tableau I). La deuxième composante (2<sup>ième</sup>co) a un comportement distinct ; à l'intervalle de couplage le plus court, on note une augmentation du délai ( $A_2E_2$ ) qui correspond à 80% de l'augmentation du délai nodal total. Ce potentiel compte pour 52% du délai total de base (Figure 14). Ce type de potentiel n'a été obtenu qu'en présence de stimulation sur la CT dans la région définie à la section « topographie » des résultats. La zone correspondant à ces potentiels n'était pas explorée durant la stimulation du SIA.

### **Période réfractaire**

La période réfractaire nodale efficace réelle (intervalle  $A_1A_2$  max n'ayant pas conduit au NAV) n'a pas pu être évaluée car un bloc auriculaire est apparu avant le



**Figure 14.** Courbes de récupération locale de type III. On superpose la courbe de récupération globale ( $A_2H_2$ ) et locale ( $A_2E_2$ ) où l'électrode exploratrice détectait un potentiel à double composante. La 1<sup>ère</sup> co (cercle vide) augmente légèrement son temps de conduction locale ( $A_2E_2$ ) avec la prématurité. La 2<sup>ème</sup> co (losange vide) augmente franchement son temps de conduction locale en fonction de la prématurité. Ces courbes ont été obtenues dans une préparation, lors de la stimulation sur la crista terminalis (CT). Le schéma du haut montre les positions de l'électrode exploratrice ayant générées ces courbes.

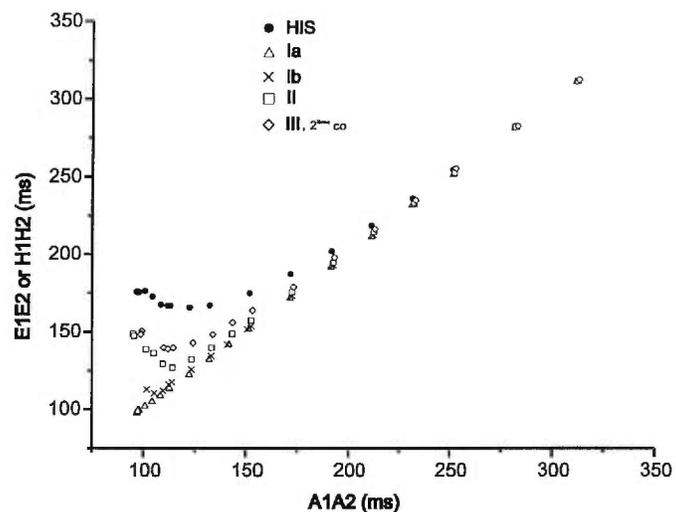
bloc nodal dans la plupart des expériences. PREN est donc estimée par l'intervalle auriculaire minimum ( $A_1A_2$  min.) ayant conduit au NAV. La période réfractaire à l'entrée du NAV ne diffère pas significativement pour les deux voies d'entrée (Tableau I). Cette uniformité de période réfractaire est également observée à la sortie du NAV ( $H_1H_2$  min.,  $160 \pm 5$  ms à la CT et  $162 \pm 7$  ms en SIA).

Le Tableau I démontre que la période réfractaire locale ( $E_1E_2\text{min}$ ) augmentent en même temps que le délai ( $A_2E_2$ ) et ce pour les deux voies d'entrée. On remarque en effet une augmentation de  $E_1E_2\text{min}$ . en passant du **type Ia** au **type II** pour les deux voies (Figure 15). La période réfractaire de la 1<sup>ière</sup>co des potentiels mixtes est intermédiaire entre celles de **type Ib** et **II** tandis que celle de la 2<sup>ième</sup>co se rapproche de la période réfractaire fonctionnelle nodale totale ( $H_1H_2\text{min}$ .) (Tableau I).

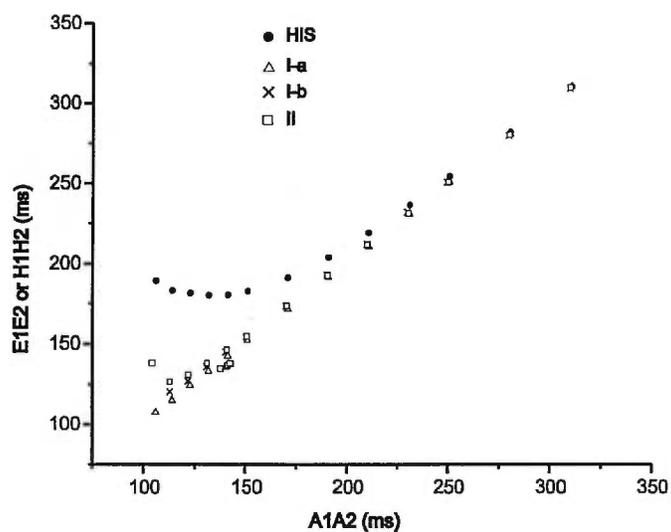
Les enregistrements correspondant aux différents types de courbes de récupération présentent des périodes réfractaires ( $E_1E_2\text{min}$ .) semblables pour les deux sites de stimulation. Cependant, il y a une différence entre  $E_1E_2\text{min}$ . de CT et SIA ( $CT > SIA$ ) si on considère seulement les courbes de **type II**. Cette différence n'y est plus si on compare uniquement les mêmes points d'enregistrement activés à partir de chacune des voies d'entrée ( $132 \pm 10$  ms en CT et  $132 \pm 10$  ms en SIA).

L'atteinte de ce  $E_1E_2\text{min}$ . ne s'effectue pas au même intervalle de couplage ( $H_1A_2$ ) pour tous les types de courbes. Les courbes de **type Ia** et **Ib** (CT et SIA) atteignent leur période réfractaire en même temps que la voie d'entrée soit au battement précédant le bloc auriculaire. Certaines courbes de **type Ib** (10/49) peuvent cependant l'atteindre un ou deux battements avant. Il en est tout autrement pour les autres types de courbes (**II**, **III** 2<sup>ième</sup>co. et globale). Ces courbes ont une période réfractaire plus longue que la voie d'entrée et celle-ci est atteinte bien avant l'intervalle de couplage le plus court.

## A. Stimulation CT



## B. Stimulation SIA



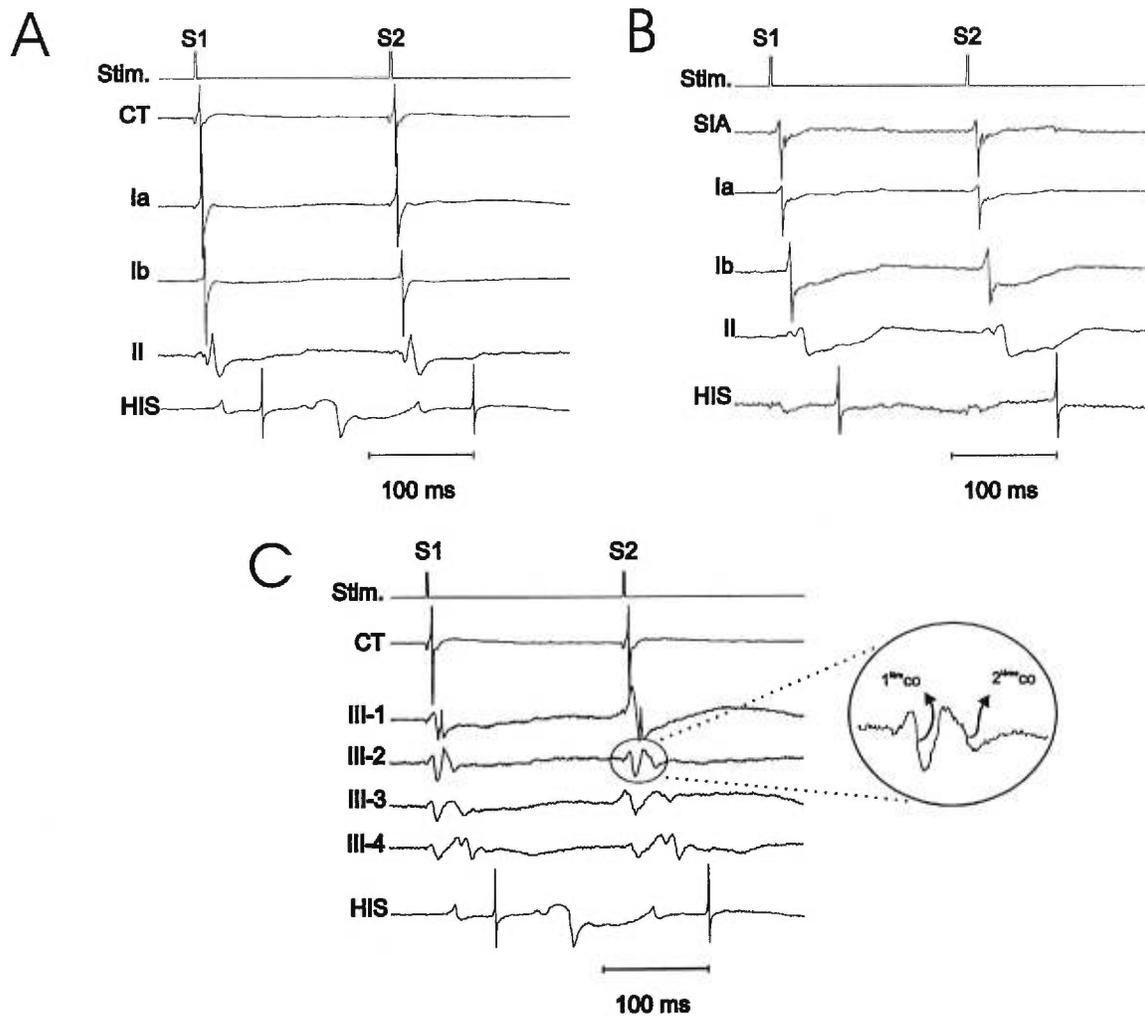
**Figure 15.** Courbes réfractaires pour la stimulation sur la CT (A) et le SIA (B) dans la même préparation. Les intervalles de sortie mesurés localement ( $E_1E_2$ ) et au faisceau de His sont compilés en fonction de l'intervalle d'entrée ( $A_1A_2$ ) pour les quatre types de courbes de récupération (Ia, Ib, II, III 2<sup>ème</sup> co.).

### Vitesse de propagation

La vitesse de propagation moyenne est semblable dans les deux voies. Pour les courbes **Ia** une propagation rapide ( $40 \pm 15$  cm/sec en CT et  $32 \pm 6$  cm/sec en SIA) est observée. Une propagation plus lente ( $7 \pm 5$  cm/sec en CT et  $9 \pm 6$  cm/sec en SIA) est observée pour les courbes de **type II**. Les courbes de **type Ib** démontrent une vitesse de propagation variable mais rapide (Tableau I). Pour les courbes de **type III**, la propagation est rapide si on tient compte de la 1<sup>ière</sup> co ( $61 \pm 49$  cm/sec) et lente si l'on considère la 2<sup>ème</sup> co ( $9 \pm 1$  cm/sec). Il est intéressant de noter que dans 3/5 des préparations, au rythme de base, l'intervalle C<sub>2</sub>E<sub>2</sub> de la 1<sup>ière</sup> co est le même pour tous les sites de **type III** (d'une même préparation).

### Durée du potentiel extracellulaire

Les potentiels extracellulaires démontrent des caractéristiques distinctes selon le type de courbe de récupération générée (Tableau I, Figure 16). Les potentiels provenant des régions où l'on observe les courbes de **type Ia** et **Ib** sont de courte durée (1.9 ms, 1.8 ms en CT et 2.0 ms, 2.8 ms en SIA) et se comparent à la durée typique du potentiel référence de la voie d'entrée (2.7 ms en CT et 1.9 ms en SIA). Les potentiels provenant des régions où l'on observe des courbes de **type II** sont quant à eux de durée plus longue (7.0 ms en CT et 8.2 ms en SIA). Les potentiels à double composante ayant généré les courbes de **type III** sont respectivement de courte durée pour la 1<sup>ière</sup> co et de longue durée pour la 2<sup>ème</sup> co.



**Figure 16.** Potentiels extracellulaires typiques obtenus lors de la stimulation sur la CT (A) et le SIA (B). Les types Ia, Ib, et II associés aux différents potentiels correspondent aux types des courbes de récupération qu'ils ont générées. C. Potentiels extracellulaires à double composante provenant des sites situés à la Figure 14 (schéma). Tous les potentiels présentés (A, B et C) proviennent d'une même préparation.

### Topographie

On remarque un certain patron de distribution spatiale en fonction du type de courbe de récupération (Ia, Ib, II et III). Les courbes de type Ia proviennent

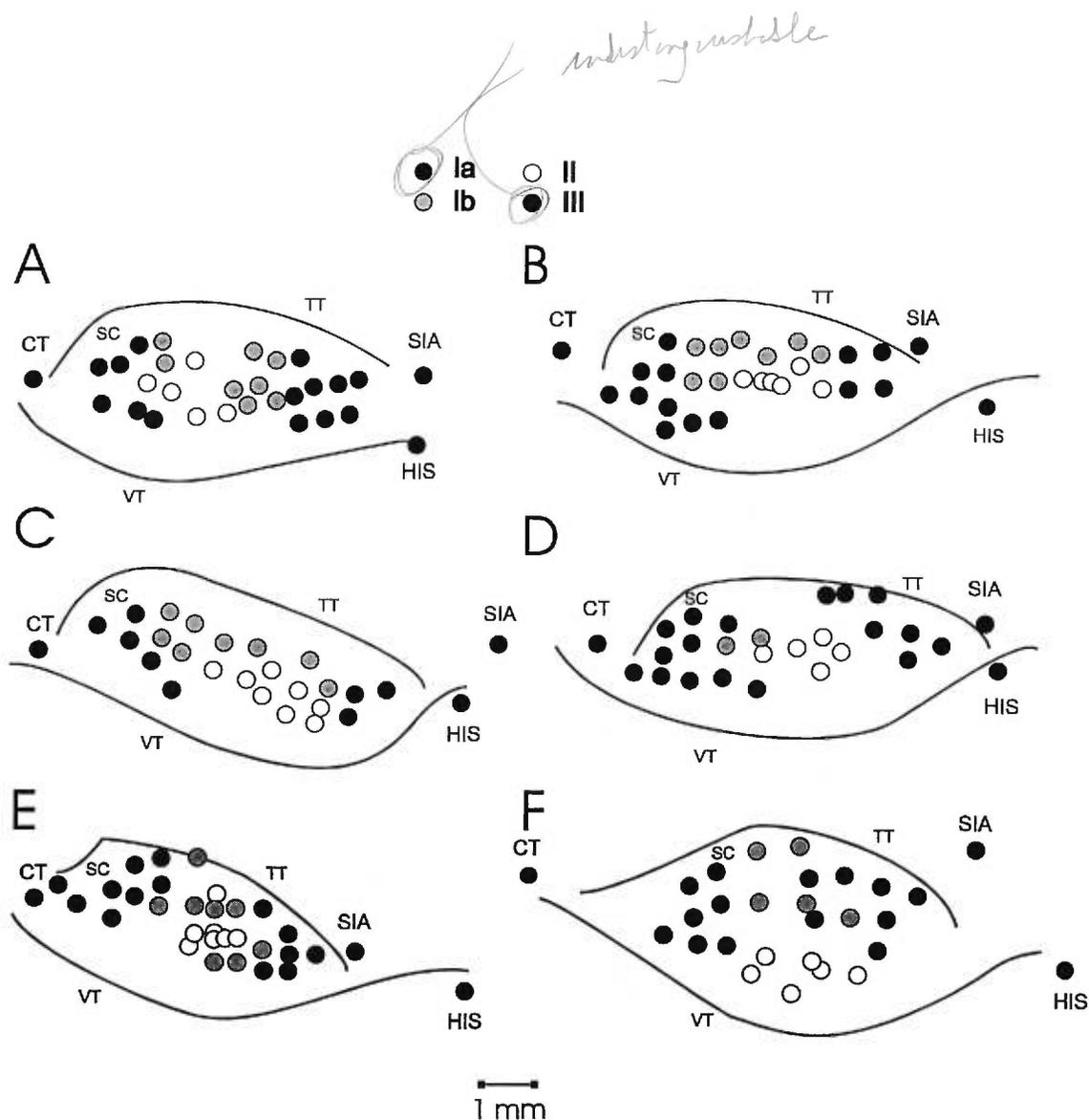
essentiellement de sites près de la voie d'entrée pour les deux sites de stimulation. Pour la CT, cette région (**Ia**) longe l'ouverture du sinus coronaire et pour le SIA elle est comprise entre le tendon de Todaro et le corps fibreux central (Figure 17). Les courbes de **type Ib** proviennent du centre du NAV principalement dans la zone supérieure au nœud compact. Les courbes de **type II** ont été obtenues près du centre du triangle de Koch (région **II**). Les courbes de **type III** sont obtenues à partir de potentiels à double composante enregistrés au-dessus de la valve tricuspide, antérieurement au site de stimulation (CT). Ces potentiels présents dans 5/6 des préparations, correspondent à une petite bande étroite qui s'étend de la base de l'ouverture du sinus coronaire jusqu'à la marge du nœud compact.

### **Caractéristiques fonctionnelles des voies d'entrée au battement associé à la réentrée**

Pour des intervalles de couplage très courts, le battement prématuré est souvent suivi d'un ou plusieurs battements de réentrée. Une telle réentrée a été observée chez toutes les préparations lors des stimulations sur la CT et dans 4/6 des préparations lors de la stimulation sur le SIA. Les indicateurs fonctionnels ont été évalués spécifiquement au premier battement prématuré associé à la réentrée ainsi qu'à l'intervalle de couplage le plus court n'ayant pas généré de réentrée.

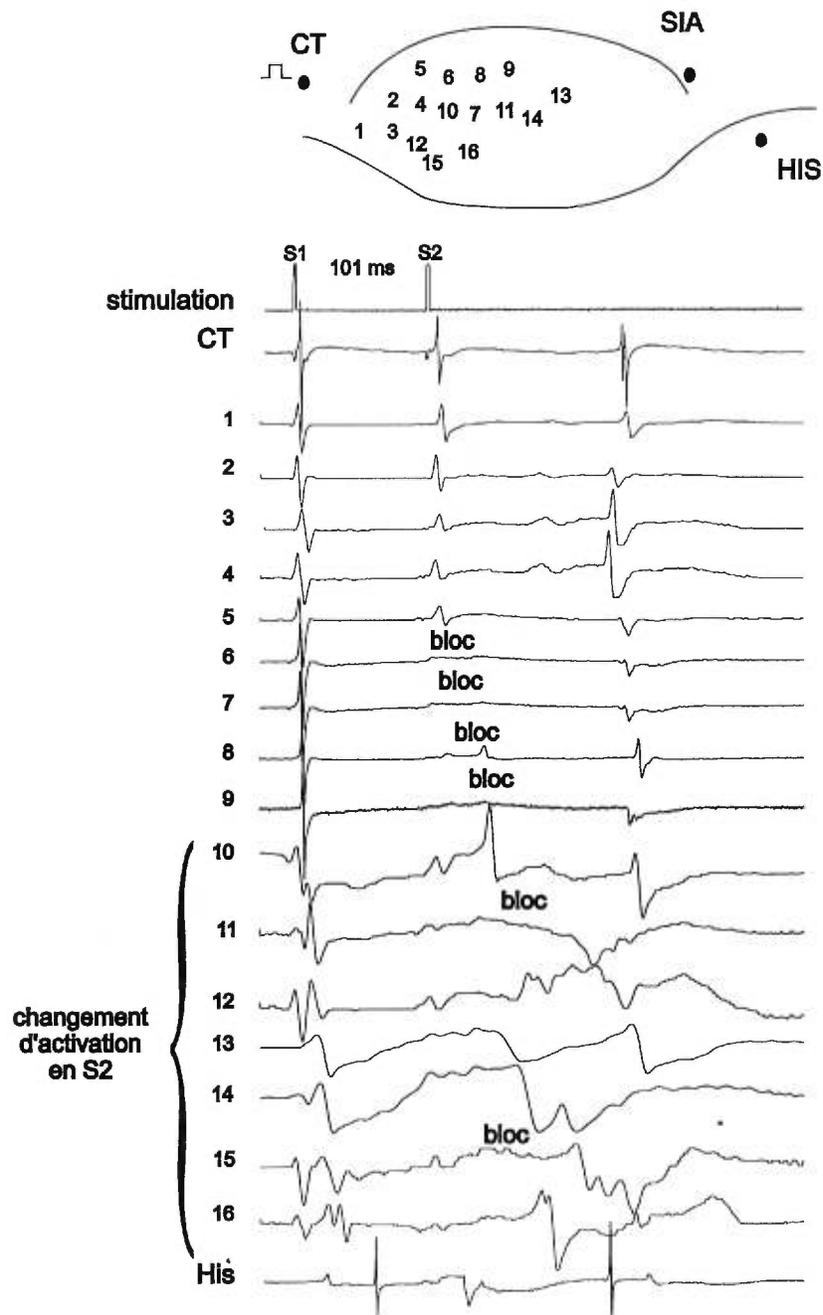
#### *Patron d'activation*

Au battement de réentrée, la séquence de l'activation antérograde change de façon importante. Lors de la stimulation sur la CT, la réentrée est accompagnée d'un bloc à certaines sites lors de l'activation antérograde (Figure 18). Les sites où le bloc est



**Figure 17.** Topographie des types de récupération (Ia, Ib, II et III). VT; valves tricuspides, TT: tendon de Todaro, SC: sinus coronaire. Chaque graphique correspond à une préparation où on a indiqué tous les sites d'enregistrement lors des stimulations sur la CT et le SIA. A à F correspondent à chacune des 6 expériences.

observé correspondent à ceux ayant atteint leur période réfractaire au battement prématuré précédent. Ces sites ont les caractéristiques des courbes de récupération de type Ib. On observe une variation dans la séquence d'activation dans les sites postérieurs. Il est à noter que l'onde rétrograde réactive la voie de la CT.



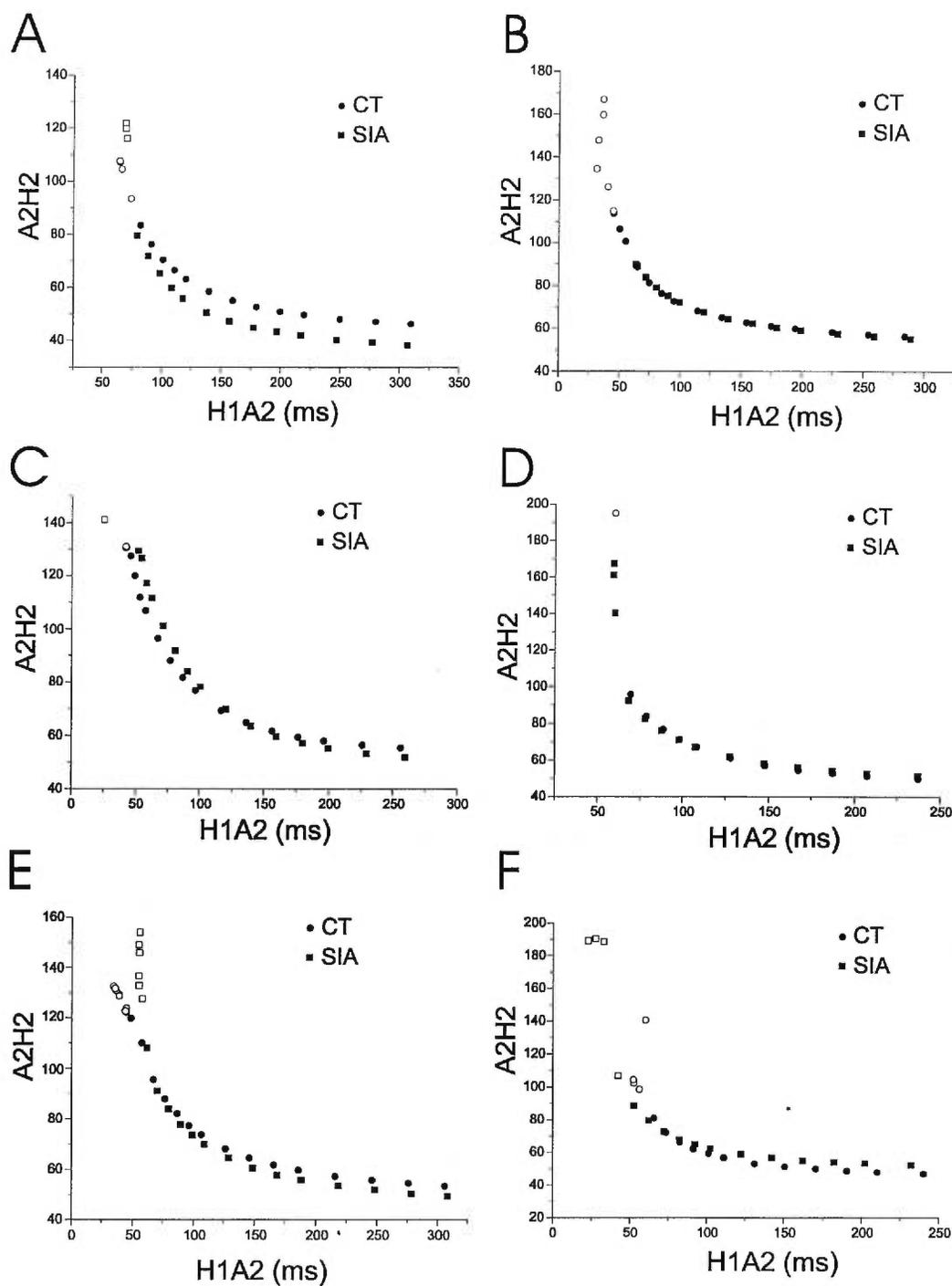
**Figure 18.** Superposition de tracés des potentiels selon différentes positions de l'électrode exploratrice obtenus lors du battement de réentrée en stimulation sur la CT. La localisation des sites d'enregistrement est indiquée dans le schéma du NAV. Ces potentiels proviennent de l'expérience B.

### *Courbes de récupération*

Généralement, la forme de la courbe de récupération globale subit une transformation aux battements prématurés associés à la réentrée. Les courbes sont affectées de différents types de discontinuité allant d'une légère brisure à un saut net. Ceci est observé dans les deux voies d'entrée (Figure 19). Des variations semblables à celles du battement de réentrée sont également observées dans les courbes de type **II** et **III** (2<sup>ième</sup>co) tandis que les types **Ia**, **Ib** et **III** (1<sup>ière</sup>co) ne semblent pas affectées. Le type de discontinuité diffère souvent entre les voies d'entrée d'une même préparation. Par contre, l'intervalle de couplage ( $A_1A_2$ ) auquel apparaît le premier battement de réentrée est similaire pour les deux voies d'entrée soit  $106 \pm 6$  ms en CT et  $107 \pm 3$  ms en SIA.

### *Période réfractaire*

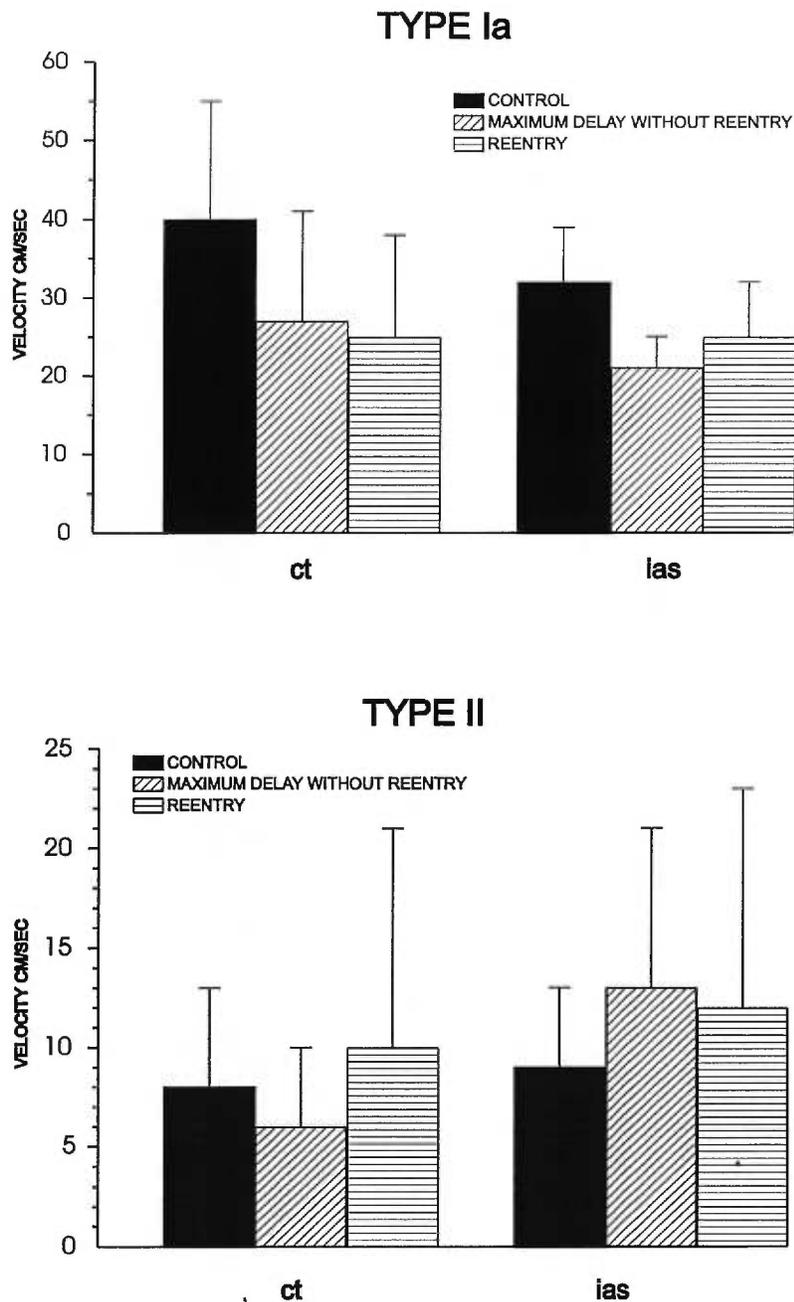
La période réfractaire ( $E_1E_2$  min) de certains sites d'enregistrement est atteinte avant ou pendant l'activation antérograde associée à la réentrée. Lors de la stimulation sur la CT, les sites où  $E_1E_2$ min est observée avant la réentrée sont principalement de type **II** (5/6) et la 2<sup>ième</sup>co du type **III** (4/6). Ceux qui l'atteignent au battement de réentrée sont de types variables. Lors de la stimulation sur le SIA, les sites où  $E_1E_2$ min est observé avant le battement de réentrée sont de type **II** (2/4) et **Ib** (1/4).



**Figure 19.** Courbes de récupération globale ( $A_2H_2$ ) des 6 expériences pour les deux sites de stimulation (CT et SIA). Le battement de réentrée est indiqué par un cercle vide (CT) et un carré vide (SIA). Les courbes sont similaires pour les deux sites de stimulation jusqu'à l'arrivée du battement de réentrée où des variations peuvent être observées.

*Vitesse de propagation*

On observe une baisse statistique de vitesse de conduction globale dans les deux voies lors l'activation antérograde associée à la réentrée par rapport à la vitesse de propagation au rythme de base (Figure 20). Cette chute de vitesse est aussi observée aux sites correspondant aux type **Ia** et **Ib**. Au battement prématuré avec réentrée, il n'y a pas de différence significative entre les vitesses observées dans les deux voies d'entrée du NAV ( $p < 0,05$ ).



**Figure 20.** Vitesse de propagation au rythme de base (control), au plus long temps de conduction sans réentrée (maximum delay without reentry) ainsi qu'à la première activation antérograde associée à la réentrée (reentry). Ces vitesses sont estimées dans les régions du NAV (Ia et II) pour les deux sites de stimulation (CT et SIA).

## DISCUSSION

Nos résultats démontrent une symétrie fonctionnelle entre les voies d'entrée du NAV autant en rythme de base que lors de battements prématurés. Cette symétrie est aussi présente lors de battements prématurés menant à une réentrée. Notre étude montre également que les propriétés fonctionnelles des voies d'entrée changent de façon similaire le long des deux voies.

### **Temps d'activation et fonction de récupération**

#### *Courbes de type Ia*

Nos résultats démontrent que les différents types de courbe de récupération (**Ia**, **Ib**, **II** et **III**) observés aux différents sites d'enregistrement sont modifiés de façon spécifique selon le degré de prématurité. À cause de leur faible contribution à l'augmentation de délai nodal total aux intervalles les plus courts (5% en CT et 4% en SIA), on peut dire que les courbes provenant de sites de type **Ia** ont une contribution au délai nodal indépendante de la prématurité. Des résultats semblables ont été obtenus lors d'études par électrodes intracellulaires chez le lapin (Billette 1987). Billette a identifié des familles de cellules transitionnelles (AN et ANCO) qui ont un comportement similaire aux sites de type **Ia**. Ces cellules ont cependant une aire de distribution plus grande que celle des types **Ia**. Dans notre étude, les sites **Ia** se retrouvent plus précisément dans les régions correspondant aux cellules transitionnelles postérieures (lors de la stimulation sur la CT) et antérieures superficielles (lors de stimulation sur le SIA). Ces différences de localisation

peuvent en partie s'expliquer par les variations morphologiques nodales inter-individuelles.

### *Courbes de type Ib*

Les courbes provenant des sites de type **Ib** ont un comportement faiblement lié à la prématurité; leur contribution au délai nodal augmente légèrement avec la prématurité. Des courbes semblables ont été observées par Billette (1987) pour les cellules ANL (cellules transitionnelles AN tardives). La distribution des cellules de type ANL correspond en partie à la distribution des sites **Ib**. Il semble que les courbes **Ib** représentent l'activation des cellules transitionnelles antérieures profondes.

### *Courbes de type II*

Environ 50% de l'augmentation du délai nodal, causée par la stimulation prématurée, est associée aux sites représentés par les courbes **II**. Ces courbes ont été obtenues à partir de cellules qui dépendent donc de la prématurité. Billette (1987) a rapporté des données où les cellules N dépendent aussi de la prématurité. Cependant, la contribution des cellules N aux délais nodaux de base (21%) et prématurés (26%) est inférieure à celle des courbes **II** (Tableau I de la section Résultats). La localisation des cellules N près du centre de la région nodale (nœud compact) correspond aux sites d'où proviennent des courbes **II**.

### *Courbes de type III*

Les courbes de type **III** démontrent un comportement distinct selon la composante considérée. La 1<sup>ière</sup> composante est indépendante de la prématurité comme les

courbes **Ia** et **Ib**. Cependant, le temps de conduction ( $A_2E_2$ ) de cette 1<sup>ière</sup> composante est souvent (3/5) le même pour tous les sites d'enregistrements de type III (dans une même préparation). Cette synchronicité dans l'arrivée de cette 1<sup>ière</sup> composante est une caractéristique des potentiels de champs éloignés (« *far field* ») (Jewett et Williston 1971, Stegeman 1997). Un phénomène semblable a été décrit par McGuire et coll., chez le porc et le chien, (1994) pour les doubles potentiels extracellulaires dont la 1<sup>ière</sup> composante est un potentiel de champs éloigné qui coïncide avec l'activation de cellules auriculaires ou transitionnelles des couches profondes. La localisation de ces potentiels (région postérieure du NAV, au-dessus de la valve tricuspide) correspond à celle des potentiels qui ont généré les courbes **III**.

La 2<sup>ème</sup> composante a un comportement qui dépend de la prématurité puisqu'elle correspond à 80% de l'augmentation du délai nodal total aux intervalles les plus courts. Cette contribution majeure peut être surprenante considérant la faible distance de ces sites par rapport au point de référence (CT). On observe donc une augmentation de l'intervalle entre la 1<sup>ière</sup> et la 2<sup>ème</sup> composante en s'éloignant du début de la voie d'entrée (CT) vers le nœud compact. McGuire et ses collaborateurs (1994) ont fait des observations équivalentes chez le chien et le porc où l'intervalle entre la 1<sup>ière</sup> et la 2<sup>ème</sup> composante augmente dans la même direction. Dans leur étude, la 2<sup>ème</sup> composante correspond à l'activation de cellules superficielles près de l'anneau tricuspide. Ces cellules ont les caractéristiques intracellulaires des cellules du nœud compact ( $dV/dt_{max}$  de 5-25 V/s, potentiel de repos autour de -65 mv). Des

études intracellulaires (Anderson et coll. 1974) ont démontré une zone activée à environ 70% du délai nodal basal et située en postérieur du nœud compact au-dessus de la valve tricuspide. Cette zone est aussi appelée l'extension postérieure des cellules nodales basses (*lower nodal cells*) (Meijler 1988) ou la région des « dead end cells » (Janse et coll. 1976).

### **Variations de l'état réfractaire dans le NAV**

L'excitabilité des différents types cellulaires influence la forme de la courbe réfractaire (Boyden 1996). En effet, dans les fibres cardiaques qui possèdent un potentiel d'action rapide (oreillette, fibre de Purkinje, ventricule), le temps de repolarisation décroît à mesure que le rythme de stimulation augmente. Quand la durée du potentiel d'action diminue, la récupération de l'excitabilité apparaît plus tôt et la période réfractaire est raccourcie (Boyden 1996). Dans notre étude, on remarque également que la période réfractaire ( $E_1E_2$ ) des potentiels rapides (**Ia** et **Ib**) diminue à mesure que le rythme de stimulation augmente (diminution de l'intervalle de couplage).

Dans les fibres lentes à bas potentiel de repos (-65 mV), la récupération de l'excitabilité ne dépend pas de la durée de la phase de repolarisation. À mesure que le rythme de stimulation est augmenté, la durée du potentiel d'action de ces fibres diminue mais le temps pour la récupération de l'excitabilité demeure le même ou augmente. Donc à de hautes fréquences de stimulation la récupération de

l'excitabilité peut s'effectuer avant même la complète repolarisation du potentiel d'action (Boyden 1996).

Cette différence majeure entre les cellules rapides et lentes (bas potentiel de repos) pourrait expliquer pourquoi l'intervalle entre deux activations ( $E_1E_2$ ) des cellules rapides (**type Ia** et **Ib**) varie linéairement avec l'intervalle des stimulations ( $A_1A_2$ ). D'autre part, pour les potentiels lents (**type II** et **III** 2<sup>ième</sup>co), l'intervalle entre deux activations ( $E_1E_2$ ) ne varie pas proportionnellement avec l'intervalle des stimulations ( $A_1A_2$ ). Cependant, étant donné qu'aucun protocole de stimulation à fréquence croissante n'a été appliqué dans notre étude, ceci n'est qu'une hypothèse pour tenter d'expliquer la différence de période réfractaire entre les potentiels rapides et les lents.

### **Vitesse de propagation selon la position dans le NAV**

La vitesse de conduction est directement liée au diamètre des fibres, à l'abondance et l'orientation des jonctions cellulaires et à la présence des canaux  $Na^+$  rapides (Katz 1977, Oosthoek et coll. 1993). D'autres facteurs gouvernent la vitesse de conduction d'une impulsion: l'amplitude, la vitesse de dépolarisation et la durée du potentiel d'action (Spach et coll. 1979, Boyden 1996). La vitesse de conduction devrait donc être plus rapide dans les cellules transitionnelles que dans le nœud compact car celui-ci est constitué de petites cellules arrondies pauvres en canaux  $Na^+$  rapides en plus de ne posséder qu'une faible quantité connexine-43 (protéine des

jonctions de type « *gap* ») (Katz 1977, Oosthoek et coll. 1993, McGuire et coll. 1996).

Nos données s'accordent avec ces principes; ainsi la propagation est lente dans la région qui semble correspondre au nœud compact (**type II**) et rapide dans les régions où semblent localisées les cellules transitionnelles (**types Ia et Ib**). La propagation lente dans la région correspondant aux potentiels à double composante peut s'expliquer de la même façon que dans le nœud compact puisqu'on y retrouve des potentiels lents et que le niveau de connexine-43 est faible (Oosthoek et coll. 1993, McGuire et coll. 1996). Cependant, Spach et Josephson (1994) ont démontré chez le lapin que la zone des cellules transitionnelle du NAV pouvait posséder une vitesse de conduction lente (7 cm/sec) ou rapide (39 cm/sec) selon de la direction de la propagation.

Il faut reconnaître que notre méthode de mesure de la vitesse de conduction permet une évaluation moyenne de ce paramètre qui ne saurait tenir compte de la complexité et de l'hétérogénéité de la structure du NAV. De plus, nos données ne nous permettent pas de préciser quel type cellulaire contribue aux réponses observées. Cependant, les valeurs obtenues coïncident avec celles rapportées par d'autres études (Tableau II).

### Extension postérieure : voie lente alternative

Une propagation lente est observée dans la région située juste au-dessus de la valve tricuspide (antérieur au sinus coronaire). Cette zone a été examinée de près par plusieurs. McGuire et ses collaborateurs (1994, 1996) ont émis l'hypothèse qu'elle

**Tableau II.** Vitesse de propagation dans différentes régions du NAV chez diverses espèces. Les régions explorées sont celles où l'on retrouve les cellules de type AN, N, NH ainsi que la zone au-dessus de l'insertion de la valve tricuspide en avant du sinus coronaire (VT).

	espèce	vitesse AN cm/sec	vitesse N cm/sec	vitesse NH cm/sec	vitesse VT cm/sec
Paes de Carvalho <sup>1960</sup>	lapin	2-70	2		
de Bakker et coll. <sup>1993</sup>	porc				10
Hoffman et coll. <sup>1959</sup>	lapin	<80	2-5		
Spach et coll. <sup>1994</sup>	lapin		3-5	33-40	
Spach et coll. <sup>1994</sup>	lapin	39 <sup>1</sup> , 7 <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> propagation longitudinale

<sup>2</sup> propagation transversale

pouvait constituer la voie lente du NAV puisque des potentiels lents de type nodal y sont observés. L'étude histologique conduite parallèlement n'a pas permis de confirmer la présence de cellules nodales (nœud compact) pouvant être la source de ces potentiels. Des études récentes conduites dans notre laboratoire (Medkour et coll. 1997) ont permis de corréler les potentiels extracellulaires et l'histologie de cette région. Les potentiels enregistrés au-dessus de la valve tricuspide près de l'ouverture

du sinus coronaire possèdent une composante lente et la région sous-jacente est constituée de cellules de type nodal. Ces cellules de type nodal semblent être un prolongement postérieur du nœud compact. Les potentiels enregistrés par Medkour et coll. (1997) ont des caractéristiques semblables à celles de la 2<sup>ème</sup> co des potentiels de type **III** de notre étude.

### **Comparaison générale entre CT et SIA**

Nos résultats démontrent que dans l'ensemble, la voie de la crista terminalis et du septum interauriculaire possèdent des propriétés fonctionnelles plutôt similaires. Les deux voies d'entrée activent le NAV et entraînent une réponse analogue au niveau du faisceau de His en rythme de base et aux intervalles de couplage plus courts. La période réfractaire de ces voies d'activation ne diffère pas. De plus, la propagation est rapide dans la section proximale des deux voies (au rythme de base) qu'il y ait ou non réentrée lors de battements prématurés. En dépit de légères différences entre les voies d'entrée, on doit considérer ces voies fonctionnellement équivalentes.

### **Implication des voies d'entrée dans la réentrée**

Nos résultats montrent qu'une asymétrie fonctionnelle intrinsèque des voies d'entrée n'est pas nécessaire à la réentrée nodale. La réentrée peut résulter autant de l'activation de la voie de la CT que du SIA. Il est admis que pour qu'il y ait un circuit de réentrée une différence de période réfractaire entre deux tissus est requise (Spach et Josephson 1994, Rudy 1995, Boyden 1996). Nos résultats démontrent pourtant qu'il n'y a pas de différence d'état réfractaire entre les voies d'entrée mais

plutôt qu'une variation existe à l'intérieur même de chaque voie (augmentation de PRE allant du **type Ia** au **type II**, pour CT et SIA).

Comme l'indique l'analyse du battement prématuré associé à la réentrée lors de la stimulation sur la CT, les régions où l'on retrouve les types **II** (centre du NAV) et **III** (au-dessus de la valve tricuspide) ont des périodes réfractaires plus longues que les autres régions (types **Ia** et **Ib**). Selon la théorie de l'hétérogénéité des périodes réfractaires, qui est le prérequis à la réentrée, la variation de ERP entre ces régions pourraient être à l'origine de la réentrée.

L'étude de la vitesse de conduction, lors de battements prématurés provoquant la réentrée, nous indique que les voies d'entrée sont symétriques. On observe une baisse équivalente de la vitesse de conduction dans les deux voies en comparaison de la vitesse au rythme de base. On note cependant que la chute de vitesse de propagation causée par la stimulation prématurée est plus importante dans la région transitionnelle que vers le centre du nœud. Il semble donc qu'aux intervalles les plus courts, le passage des fibres rapides (transitionnelles) à lentes (nœud compact) augmente le temps de conduction global. Cette hypothèse s'accorde avec les études (Sherf et coll. 1985) qui ont démontré qu'un ralentissement nodal peut être attendu au passage entre des fibres de diamètres différents comme c'est le cas pour les fibres transitionnelles et celles du nœud compact.

### **Réconciliation entre les théories**

À première vue, nos résultats ne s'accordent pas avec les études qui ont démontré des différences de vitesse de conduction et de période réfractaire entre ces deux voies d'entrée (Moe et coll. 1956, Mendez et Moe 1966, Wu 1982, Tchou et coll. 1997). Ces divergences ne sont qu'apparentes. Amellal et Billette (1996) ont rapporté que le temps de conduction et la période réfractaire ne diffèrent pas significativement entre les deux voies d'entrée lorsqu'étudiés à l'aide de stimulations et enregistrements de surface. Notre étude démontre que cette conclusion est vérifiée lorsque l'on regarde la réponse à différents sites dans le nœud.

Plusieurs auteurs rapportent que la CT est une voie de propagation lente (Moe et coll. 1956, Tchou et coll. 1997). Nos résultats démontrent plutôt une propagation lente dans la région adjacente, soit à l'insertion de la valve tricuspide antérieure au sinus coronaire. Etant donné la proximité de la CT de l'insertion de la valve tricuspide (région des potentiels de type **III**), il est possible que ce soit cette région qui constitue la voie lente et non pas la voie de la CT. De plus, l'ablation de cette région élimine la voie lente lors de réentrée nodale.

La vitesse de propagation rapportée ailleurs est établie à partir de l'intervalle de temps entre la voie d'entrée (CT ou SIA) et la sortie du NAV (His). Aucune étude n'a pu jusqu'ici établir la vitesse réelle de conduction de chaque voie. Même si notre technique comporte certaines lacunes (Matériel et méthodes), nous avons estimé la vitesse de conduction régionale et localisé ainsi les sites où des variations apparentes

de vitesse de conduction sont présentes. Nos résultats indiquent que les deux voies d'entrée présentent des vitesses de conduction similaires. La conduction lente est surtout observée dans le centre du nœud et dans la région juste au-dessus de la valve tricuspide.

### **Limites de l'étude**

Une étude histologique et électrophysiologique en parallèle aurait pu nous aider à étayer certaines hypothèses portant sur la contribution de chaque type cellulaire aux propriétés fonctionnelles. L'évaluation de la vitesse de propagation comporte également des contraintes exposées dans la section « Matériel et méthodes ». Une analyse plus poussée des battements de réentrée pourrait permettre de corrélérer le type de courbe de récupération (douce, avec saut ou avec changement de pente) et le circuit de réentrée. L'exploration exhaustive de la région qui correspond à l'extension postérieure du nœud compact serait importante lors de stimulation sur les deux voies d'entrée (pas seulement sur la CT) puisqu'elle semble impliquée dans la réentrée nodale.

### **Conclusion**

Nos résultats démontrent que les deux voies d'entrée au NAV possèdent des propriétés de conduction et de récupération similaires. Chaque voie possède une section où la propagation est rapide avec une courte période réfractaire et une où la propagation est lente avec une période réfractaire plus longue. Nos données démontrent également que l'on peut associer la morphologie du potentiel extracellulaire (durée) au type de propagation et de récupération. Les potentiels

rapides sont observés dans la région où la propagation est rapide et les potentiels lents dans la région où la propagation est lente.

La différence de propriétés fonctionnelles des voies d'entrée ne semble donc pas être la cause de la réentrée nodale puisque nos préparations présentent de la réentrée en absence de différence fonctionnelle. D'autres études permettront de vérifier l'importance d'une autre région (extension postérieure) du NAV dans cette pathologie.

## RÉFÉRENCES

- Amellal, F.** Modulations des propriétés fonctionnelles du nœud auriculoventriculaire chez le lapin. Université de Montréal, thèse de doctorat, 1995.
- Amellal, F. et J. Billette.** Effects of atrial pacing site on rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: H934-H942.
- Amellal, F. et J. Billette.** Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation* 1996; 94: 824-832.
- Anderson, R.H.** Histologic and histochemical evidence concerning the presence of morphologically distinct cellular zones within the rabbit atrioventricular node. *Anat. Rec.* 1972; 173: 7-23.
- Anderson, R.H. et S.Y. Ho.** Anatomy of the AV node. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5: 309-312.
- Anderson, R.H., M.J. Janse, F.J.L. van Capelle, J. Billette, A.E. Becker et D. Durrer.** A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. *Circ. Res.* 1974; 35: 909-922.
- Anderson, R.H., A.E. Becker, C. Brechenmacher, M.J. Davies et L. Rossi.** The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur. J. Cardiol.* 1975; 3: 11-25.
- Antz, M., B.J. Scherlag, E. Patterson, K. Otomo, C. Tondo, J. Pitha, M.D. Gonzalez, W.M. Jackman et R. Lazzara.** Electrophysiology of the right anterior approach to the atrioventricular node: studies in vivo and in the isolated perfused dog heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 47-61.
- Barr, L., M.M. Dewey et W. Berger.** Propagation of action potentials and the structure of the nexus in cardiac muscle. *J. Gen. Physiol.* 1965; 48: 797-823.

- Becker, A.E. et R.H. Anderson.** Morphology of the human atrioventricular junctional area. *Dans* Wellens, H.I.J., K.I. Lie et M.J. Janse éditeurs, *The Conduction System of the Heart, Structure, Function, and Clinical Implications*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1976, pp. 263-286.
- Bertrand, O., J.L. Waucquez, J.C. Demoulin, J. Gach, L. Mary-Rabine et J. Boland.** Intérêt de l'ablation par radiofréquence de la jonction auriculo-ventriculaire dans le traitement des tachycardies supraventriculaires. *Revue Médicale de Liège* 1994; 49: 324-341.
- Billette, J.** Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am. J. Physiol.* 1987; 252: H163-H177.
- Billette, J., M.J. Janse, F.J.L. van Capelle, R.H. Anderson, P. Touboul et D. Durrer.** Cycle-length-dependent properties of the AV nodal activation in rabbit hearts. *Am. J. Physiol.* 1976; 231: H1129-H1139.
- Billette, J., R. Métayer et M. St-Vincent.** Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ. Res.* 1988; 62: 790-799.
- Billette, J. et R. Métayer.** Origin, domain, and dynamic of rate-induced variations of functional refractory period in rabbit atrioventricular node. *Circ. Res.* 1989; 65: 164-175.
- Billette, J. et J. Zhao.** Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: H1899-H1907.
- Billette, J. et S. Nattel.** Mapping of the rabbit atrioventricular node: normal and arrhythmogenic activation. *Dans* Shenasa, M., M. Borggreffe et G. Breithardt éditeurs, *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, Futura Publishing Co., Inc, New-York, 1993, pp.291-307.

- Billette, J. et S. Nattel.** Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5: 90-102.
- Boyden, P.A.** Cellular electrophysiologic basis of cardiac arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 4-11.
- Brooks, R., J. Goldberger et A. Kadish.** Extended protocol for demonstration of dual AV nodal physiology. *PACE* 1993; 16: 277-284.
- Carlen, S.A. et L.N. Katz.** The ventricular rate in faradically maintained auricular fibrillation: an index of A-V conduction. *Am. J. Physiol.* 1929; 127: H272-H280.
- Damato, A.N., S.H. Lau, W.D. Berkowitz, K.M. Rosen et K.R. Lisi.** Recording of specialized conducting fibers (A-V nodal, His bundle, and right bundle branch) in man using an electrode catheter technic. *Circulation* 1969; 39: 435-447.
- Damato, A.N., M. Akhtar, J. Ruskin, A. Caracta et S.H. Lau.** Gap phenomena: Anterograde and retrograde. *Dans* Wellens, H.J.J., K. Lie et M.J. Janse éditeurs, *The Conduction System of the Heart, Structure, Function, and Clinical Implications.* Lea et Febiger, Philadelphia, 1976, pp. 504-528.
- De Bakker, J.M.T., M.A. McGuire, J.T. Vermeulen, M.J. Janse et N.M. van Hemel.** Origin of slow potentials in the atrioventricular junctional area (Abstract). *Circulation* 1993; 88: 1076.
- DeFelice, L.J. et C.E. Chalice.** Anatomical and ultrastructural study of the electrophysiological atrioventricular node of the rabbit. *Circ. Res.* 1969; 24: 457-474.
- Denes, P., D. Wu, R.C. Dhingra, R.C. Chuquimia et K.M. Rosen.** Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1973; 48: 549-555.

- Efimov, I.R., G.J. Fahy, Y. Cheng, D.R. Van Wagoner, P.J. Tchou et T.N. Mazgalev.** High-resolution fluorescent imaging does not reveal a distinct atrioventricular nodal anterior input channel (fast pathway) in the rabbit heart during sinus rhythm. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 295-306.
- Engelstein, E.D., K.M. Stein, S.M. Markowitz et B.B. Lerman.** Posterior fast atrioventricular node pathways: implications for radiofrequency catheter ablation of atrioventricular node reentrant tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1098-1105.
- Ferrier, G.R. et P.E. Dresel.** Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ. Res.* 1974; 35: 204-214.
- Fitzgerald, D. et R. Lazzara.** Functional anatomy of the conduction system. *Hospital Practice* 1988; 23: 81-92.
- Godtfredsen, J.** Atrial fibrillation: course and prognosis-a follow-up of 1212 cases. *Dans* Kulbertus, H.E., S.B. Olsson et M. Schleppeur éditeurs, *Atrial Fibrillation*. A.B. Hässle, Mölndal, 1982, pp. 134-145.
- Haïssaguerre, M., F. Gaita, B. Fischer, D. Commenges, P. Montserrat, C. d'Ivernois, P. Lemetayer et J.-F. Warin.** Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation* 1992; 85: 2162-2175.
- Hecht, H.H, C.E. Kossmann, R.W. Childers, R. Langendorf, M. Lev, K.M Rosen, R.D. Pruitt, R.C. Truex, H.N. Uhley et T.B. Watt.** Atrioventricular and intraventricular conduction. Revised nomenclature and concepts. *Am. J. Cardiol.* 1973; 31: 232-244.
- Ho, S.Y., J.M. McComb, C.D. Scott et R.H. Anderson.** Morphology of the cardiac conduction system in patients with electrophysiologically proven dual atrioventricular nodal pathways. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 504-512.

- Ho, S.Y., L. Kilpatrick, T. Kanai, P.G. Germroth, R.P. Thompson et R.H. Anderson.** The architecture of the atrioventricular conduction axis in dog compared to man: its significance to ablation of the atrioventricular nodal approaches. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995; 6: 26-39.
- Hoffman, B.F., A. Paes de Carvalho, W.C. Mello et P.F. Cranefield.** Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node. *Circ. Res.* 1959; 7: 11-18.
- Hummel, J., S.A. Strickberger, S. Kalbfleisch, B. Williamson, K.C. Man, V. Vorperian, F. Morady et J. Langberg.** Effect of pacing site on the atrial electrogram at target sites for slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *PACE* 1994; 17: 585-589.
- Imaizumi, S., T. Mazgalev, L.S. Dreifus, E.L. Michelson, A. Miyagawa, S. Bharati et M. Lev.** Morphological and electrophysiological correlates of atrioventricular nodal response to increase vagal activity. *Circulation* 1990; 82: 951-964.
- Jackman, W.M., H. Nakagawa, H. Heidebüchel, K. Beckman, J. McClelland et R. Lazzara.** Three forms of atrioventricular nodal (junctional) reentrant tachycardia : differential diagnosis, electrophysiological characteristics and implications for anatomy of the reentrant circuit. *Dans* D.P. Zipes et J. Jalife éditeurs, *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, second Edition., W.B. Saunders Company, Montréal. 1995, pp.620-637.
- Jais, P., M. Haissaguerre, L. Gencel, D.C. Shah, P. Le Métayer et J. Clémenty.** Ablation endocavitaire des tachycardies par réentrée nodale. *Arch. Mal. Coeur* 1996; 89: 83-87.
- Jalife, J.** The sucrose gap preparation as a model of AV nodal transmission: Are dual pathways necessary for reciprocation and AV nodal “echoes”? *PACE* 1983; 6: 1106-1122.
- James, T.N. et L. Sherf.** Ultrastructure of the human atrioventricular node. *Circulation* 1968; 37: 1049-1070.

- James, T.N., L. Sherf, R.C. Schlant et M.E. Silverman.** Anatomy of the heart. *Dans* Hurst, J.W., R.B. Logue, C.E. Rackley, R.C. Schant, E.H. Sonnenblick, A.G. Wallace et N.K. Wenger éditeurs, The Heart. 5<sup>ième</sup> édition, McGraw-Hill Book Co, New-York, 1982, pp.22-74.
- Janse, M.J.** Influence of the direction of the atrial wave front on the A-V nodal transmission in isolated hearts of rabbits. *Circ. Res.* 1969; 25: 439-449.
- Janse, M.J. et R.H. Anderson.** Specialized internodal atrial pathways - fact or fiction ? *Eur. J. Cardiol.* 1974; 21: 117-136.
- Janse, M.J., F.J.L. van Capelle, R.H. Anderson, P. Touboul et J. Billette.** Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. *Dans* Wellens H.J.J., H.I. Lie et M.J. Janse éditeurs The Conduction System of the Heart, Structure, Function and Clinical Implications.. Lea et Febiger, Philadelphia. 1976, pp.296-315.
- Janse, M.J., R.H. Anderson, M.A. McGuire et S.Y. Ho.** "AV nodal" reentry : part I: "AV nodal" reentry revisited. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 561-572.
- Jazayeri, M.R.** Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: characterization of the reentrant circuit before and after selective fast or slow pathway ablation. *Dans* Shenesa M., M. Borggreffe et G. Breithardt éditeurs, Cardiac Mapping. Mount Kisco, Futura Publishing Co. Inc, New-York, 1993, pp.411-434.
- Jazayeri, M.R., J.S. Sra et M. Akhtar.** Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Electrophysiologic characteristics, therapeutic interventions, and specific reference to anatomic boundary of the reentrant circuit. *Cardiol. Clin.* 1993; 11: 151-181.
- Jewett, D.L. et J.S. Williston.** Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94: 681-696.

- Jenkins, J.R. et L. Belardinelli.** Atrioventricular nodal accommodation in isolated guinea pig hearts: Physiological significance and role of adenosine. *Circ. Res.* 1988; 63: 97-116.
- Kadish, A. et J. Goldberger.** Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 37: 273-293.
- Katz, A.M.** *Physiology of the Heart.* Raven Press, New-York, 1977 pp.43-89.
- Keim, S., P. Werner, M. Jazayeri, M. Akhtar et P. Tchou.** Localization of the fast and slow pathways in atrioventricular nodal reentrant tachycardia by intraoperative ice mapping. *Circulation* 1992; 86: 919-925.
- Koch, W.** Weiter mitteilungen uber sinusnoten des herzens. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1909; 13: 85-92.
- Kottkamp, H., G. Hindricks, M. Borggrefe et G. Breithardt.** Radiofrequency catheter ablation of the anterosuperior and posterosuperior atrial approaches to the AV node for treatment of AV nodal reentrant tachycardia : techniques for selective ablation of "fast" and "slow" AV node pathways. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 451-468.
- Lai W.T., C.S. Lee, S.H. Sheu, Y.S. Hwang et R.J. Sung.** Electrophysiological manifestations of the excitable gap of slow-fast AV nodal reentrant tachycardia demonstrated by single extrastimulation. *Circulation* 1995; 92: 66-76.
- Langberg, J.J., A. Leon, M. Borganeli, S.J. Kalbfleisch, R. el-Atassi, H. Calkins et F. Morady.** A randomized, prospective comparison of anterior and posterior approaches to radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation* 1993; 87: 1551-1556.
- Levy, M.N. et P.J. Martin.** Neural control of the heart. *Dans* Berne, R.M., N. Sperelakis et S.R. Geiger éditeurs, *Handbook of Physiology : the*

Cardiovascular System. American Physiology Society, Bethesda, 1979, pp.581-620.

**Lewis, T. et A.M. Master.** Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 1925; 12: 209-267.

**Mazgalev, T., L.S. Dreifus, H. Iinuma et E.L. Michelson.** Effects of the site and timing of atrioventricular nodal input on atrioventricular conduction in the isolated perfused rabbit heart. *Circulation* 1984; 70: 748-759.

**Mazgalev, T. et P. Tchou.** Atrioventricular nodal conduction gap and dual pathway electrophysiology. *Circulation* 1995; 92: 2705-2714.

**McGuire, M.A., D.C. Johnson, M. Robotin, D.A. Richards, J.B. Uther et D.L. Ross.** Dimensions of the triangle of Koch in humans. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 829-830.

**McGuire, M.A., J.P. Bourke, M.C. Robotin, D.C. Johnson, W. Meldrum-Hanna, G.R. Nunn, J.B. Uther et D.L. Ross.** High resolution mapping of Koch's triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. *Circulation* 1993; 88: 2315-2328.

**McGuire, M.A., M.J. Janse et D.L. Ross.** "AV nodal" reentry: Part II: AV nodal AV junctional, or atrionodal reentry ? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 573-586.

**McGuire, M.A., J.M.T. de Bakker, J.T. Vermeulen, T. Opthof, A.E. Becker et M.J. Janse.** Origin and significance of double potentials near the atrioventricular node. Correlation of extracellular potentials, intracellular potentials, and histology. *Circulation* 1994; 89: 2351-2360.

**McGuire, M.A., J.M.T. de Bakker, J.T. Vermeulen, A.F.M. Moorman, P. Loh, B. Thibault, J.L.M. Vermeulen, A.E. Becker et M.J. Janse.**

Atrioventricular junctional tissue. Discrepancy between histological and electrophysiological characteristics. *Circulation* 1996; 94: 571-577.

**Medkour D., A.E. Becker, K. Khalife et J. Billette.** Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998; 98:164-174.

**Meijler, F.L. et M.J. Janse.** Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol. Rev.* 1988; 68: 608-647.

**Meijler, F.L. et C. Fisch.** Does the atrioventricular node conduct ? *Br. Heart J.* 1989; 61: 309-315.

**Mendez, C. et G.K. Moe.** Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ. Res.* 1966; 19: 378-393.

**Merideth, J., C. Mendez, W.J. Mueller et G.K. Moe.** Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ. Res.* 1968; 23: 69-85.

**Mitchell, M.A., S.J. Ackerman, S. Nath, D.E. Haines et J.P. DiMarco.** Atrial rhythm after atrioventricular junctional ablation. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 1251-1254.

**Moe, G.K., J.B. Preston et H. Burlington.** Physiological evidence for a dual A-V transmission system. *Circ. Res.* 1956; 4: 357-375.

**Nayebpour, M., M. Talajic, C. Villemaire et S. Nattel.** Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node. *Circ. Res.* 1990; 67: 1152-1166.

**Nayebpour, M., M. Talajic et S. Nattel.** Effects of  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation and blockade on rate-dependent atrioventricular nodal properties. *Circ. Res.* 1992; 70: 902-911.

**Niebauer, M.J., E. Daoud, R. Goyal, M. Harvey, M. Castellani, F. Bogun, K.K. Chan, K.C. Man, A. Strickberger et F. Morady.** Atrioventricular node

properties in patients with accessory pathways. *Am. Heart. J.* 1996; 131: 716-719.

**Oosthoek, P.W., S. Viragh, W.H. Lamers et A.F.M. Moorman.** Immunohistochemical delineation of the conduction system. II: The atrioventricular node and the Purkinje fibers. *Circ. Res.* 1993; 73: 482-491.

**Paes de Carvalho, A. et D.F. de Almeida.** Spread of activity through the atrioventricular node. *Circ. Res.* 1960; 8: 801-808.

**Prystowsky, E.N.** Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *PACE* 1997; 20: 552-571.

**Racker, D.K.** Atrioventricular node and input pathways: a correlated gross anatomical and histological study of the canine atrioventricular junctional region. *Anat. Record.* 1989a; 224: 336-354.

**Racker, D.K.** The demonstration of intercellular coupling between cells of the canine distal AV bundle using lucifer yellow-CH and histological sections. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1989b; 21: 479-493.

**Racker, D.K., P.C. Ursell et B.F. Hoffman.** Anatomy of the tricuspid annulus. Circumferential myofibers as the structural basis for atrial flutter in a canine model. *Circulation* 1991; 84: 841-851.

**Racker, D.K.** Transmission and reentrant activity in the sinoventricular conducting system and in the circumferential lamina of the tricuspid valve. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 513-525.

**Randall, W.C., J.L. Ardell, M.F. O'Toole et R.D. Wurster.** Differential autonomic control of SAN and AVN regions of the canine heart : structure and function. Dans Mazgalev, T., L.S. Dreifus et E.L. Michelson éditeurs, *Progress in Clinical and Biological Research Vol 275: Electrophysiology of the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes.* Alan R. Liss, Inc., New-York, 1988, pp.15-31.

- Rosen, K.M., A. Metha et R.A. Miller.** Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33: 291-294.
- Rudy, Y.** Reentry: insights from theoretical simulations in a fixed pathway. *J. Cardiovasc. Physiol.* 1995; 6: 294-312.
- Salata, J.J., R.M. Gill, R.F. Gilmour et D.P. Zipes.** Effects of sympathetic tone on vagally induced phasic changes in heart rate and atrioventricular node conduction in the anesthetized dog. *Circ. Res.* 1986; 58: 584-594.
- Scheinman, M.M.** Atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *PACE* 1993; 16: 592-598.
- Sherf, D.** An experimental study of reciprocating rhythm. *Arch. Intern. Med.* 1941; 67: 372.
- Sherf, L., T.N. James et W.T. Woods.** Function of the atrioventricular node considered on the basis of observed histology and fine structure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 770-780.
- Sheahan, R.G., G.J. Klein, R. Yee, C.A. Le Feuvre et A.D. Krahn.** Atrioventricular node reentry with "smooth" AV node function curves: a different arrhythmia substrate? *Circulation* 1996; 93: 969-972.
- Simson, M.B., J. Spear et E.N. Moore.** The relationship between atrioventricular nodal refractoriness and the functional refractory period in the dog. *Circ. Res.* 1979; 44: 121-126.
- Spach, M.S., M. Lieberman, J.G. Scott, R.C. Barr, E.A. Johnson et J.M. Kootsey.** Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circ. Res.* 1971; 29: 156-172.
- Spach, M.S., W.T. Miller, E. Miller-Jones, R.B. Warren et R.C. Barr.** Extracellular potentials related to intracellular action potentials during impulse conduction in anisotropic canine muscle. *Circ. Res.* 1979; 45: 188-204.

- Spach, M.S. et M.E. Josephson.** Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5: 182-209.
- SPSS inc.** SPSS Base 7.0 application guide. Chicago, 1996.
- Stegeman, D.F.** Potentiels de champ éloigné et caractéristiques des sources et du milieu conducteur. *Dans J. Billette et A-R. Leblanc éditeurs, Concepts et techniques appliqués aux mesures bioélectriques. Le message survit-il à son étude ? Éditions de l'École Polytechnique de Montréal 1997, Montréal, 1997, pp.21-31.*
- Stein K.M. et B.B. Lerman.** Evidence for functionally distinct dual atrial inputs to the human AV node. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H2333-H2341.
- Sung, R.J., M.R. Lauer et H. Chun.** Atrioventricular node reentry: current concepts and new perspectives. *PACE* 1994; 17: 1413-1430.
- Tawara, S.** Die topographie und histologie der brückenfasern. Ein beitrag zur lehre von der bedeutung der purkinjeschen faden, "Das riezleitungssystem des säugetierherzens". *Zentralbl. F. Physiol.* 1906; 3: 70-76.
- Tchou, P.J., Y.N. Cheng, K. Mowrey, I.R. Efimov, D.R. van Wagoner et T.N. Mazgalev.** Relation of the atrial input sites to the dual atrioventricular nodal pathways: crossing of conduction curves generated with posterior and anterior pacing. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 1133-1144.
- Théry, C., I. Krivosic, P. Asseman et A.E.F.H. Meijer.** An enzyme histochemical study of human sinus node, coronary sinus, and mitral valve muscle. *Circulation* 1985; 72: 205-213.
- Théry, C., I. Krivosic et P. Asseman.** Étude histo-enzymologique de la région pré-Tawarienne. Essai de corrélation avec les voies auriculaires lentes et rapides. *Arch. Mal. Coeur.* 1994; 87: 507-513.

- Tranum-Jensen, J. et M.J. Janse.** Fine structural identification of individual cells subjected to microelectrode recording in perfused cardiac preparations. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1982; 14: 233-247.
- Tremblay, M. et J. Billette.** A versatile PC-based stimulator for experimental cardiac investigations. *IEEE-EMBC and CMBEC, theme 1: Cardiovascular System* 1995: 345-346.
- van Capelle, F.J.L., M.J. Janse, P.J. Varghese, G.E. Freud, C. Mater et D. Durrer.** Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. *Circ. Res.* 1972; 31: 602-616.
- van Kempen, M.J.A., C. Fromaget, D. Gros, A.F.M. Moorman et W.H. Lamers.** Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ. Res.* 1991; 68: 1638-1651.
- Wessels, A.M., M.W. Markman, J.L.M. Vermeulen, R.H. Anderson, A.F.M. Moorman et W.H. Lamers.** The development of the atrioventricular junction in the human heart. *Circ. Res.* 1996; 78: 110-117.
- Wit, A.L., A.N. Damato, M.B. Weiss et C. Steiner.** Phenomenon of the gap in atrioventricular conduction in the human heart. *Circ. Res.* 1970; 27: 679-689.
- Wright, S.** Samson Wright's Applied Physiology. 3rd. Edition. C. A. Keele, E. Neil, N. Joels éditeurs. Oxford University Press. Toronto, 1982, pp.65-154.
- Wu, D.** Dual atrioventricular nodal pathways: a reappraisal. *PACE* 1982; 5: 72-89.
- Wu, D., S.J. Yeh, C.C. Wang, M.S. Wen, H.J. Chang et F.C. Lin.** Nature of dual atrioventricular node pathways and the tachycardia circuit as defined by radiofrequency ablation technique. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 884-895.
- Wu, D., S.J. Yeh, C.C. Wang, M.S. Wen et F.C. Lin.** A simple technique for selective radiofrequency ablation of the slow pathway in atrioventricular node reentrant tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1612-1621.

- Zhao, J. et J. Billette.** Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: H1899-H1907.
- Zeng, W., T. Mazgalev, A.A. Munk, A. Shrier et J. Jalife.** Dual atrioventricular nodal pathways revisited: on the cellular mechanisms of discontinuous atrioventricular nodal refractory and the gap phenomenon. *Dans* D.P. Zipes et J. Jalife éditeurs, *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, second Edition 1995. W.B. Sanders Company, Montréal. 1995, pp.314-325.
- Zipes, D.P., C. Mendez et G.K. Moe.** Some examples of Wenckebach periodicity in cardiac tissue, with an appraisal of mechanisms. *Dans* Rosenbaum, M.B. et M.V. Elizar éditeurs, *Frontiers of Cardiac Electrophysiology*. Martinus Nijhoff, 1973, pp.357-375.