

2m11.2919.7

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**RÔLE DE L'EXTENSION POSTÉRIEURE ET DU NOEUD COMPACT
DANS LES PROPRIÉTÉS DE CONDUCTION RÉTROGRADE DU
NOEUD AV CHEZ LE LAPIN**

par

Marie-Claude Reid

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

Août 2001

©Marie-Claude Reid, 2001



W

4

U58

2002

V.006

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Rôle de l'extension postérieure et du noeud compact dans les propriétés de conduction
rétrograde du noeud AV chez le lapin

présenté par :
Marie-Claude Reid

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Michel Lavallée
président-rapporteur

Dr Jacques Billette
Directeur de recherche

Dr Marc Dubuc
membre du jury

Mémoire accepté le:

RÉSUMÉ

Introduction: Le noeud AV contient une voie de conduction lente et une voie de conduction rapide. Les propriétés de ces voies qui varient selon que la conduction se fait dans le sens antérograde (des oreillettes au faisceau de His) ou rétrograde (sens inverse) sont impliquées dans un nombre d'arythmies cardiaques. Toutefois, le substrat responsable des propriétés de la double voie nodale demeure mal connu. Notre laboratoire a récemment proposé que la voie lente et la voie rapide dépendent respectivement de l'extension postérieure et du noeud compact. Nous avons évalué le rôle de ces structures dans le changement des propriétés des deux voies en fonction de la direction de la conduction.

Méthodes et Résultats: Les propriétés de la conduction antérograde et rétrograde du noeud AV ont été caractérisées par un protocole de stimulation avant et après l'ablation de l'extension postérieure du noeud AV dans 6 préparations de coeur de lapin. Le temps de conduction nodal maximum s'est avéré plus court en direction rétrograde qu'en antérograde (81 ± 17 vs. 150 ± 13 msec, $p < 0.01$) tandis que le temps de conduction minimum (56 ± 8 vs. 43 ± 5 msec, $p < 0.01$) et la période réfractaire efficace (152 ± 12 vs. 91 ± 10 msec, $p < 0.01$) étaient plus longs. En conduction antérograde, l'ablation de l'extension postérieure a entraîné une diminution du temps de conduction nodal maximum (150 ± 13 vs. 82 ± 7 msec, $p < 0.01$) et a prolongé la période réfractaire efficace (91 ± 10 vs. 141 ± 15 msec, $p < 0.01$) sans affecter le temps de conduction de base et la période réfractaire fonctionnelle, ce qui signifie que la voie lente antérograde a été interrompue de façon sélective. Les propriétés nodales de conduction rétrograde sont restées inchangées suite à l'ablation, indiquant que la voie lente ne participait pas à la conduction rétrograde. Ceci reste vrai même lorsque la période réfractaire efficace a été diminuée par un protocole de facilitation.

Conclusions: La conduction unidirectionnelle dans l'extension postérieure qui contrôle la voie lente et la conduction bidirectionnelle dans le noeud compact qui contrôle la voie rapide sont responsables des propriétés de conduction antérograde et rétrograde du noeud AV.

Mots clés: double voie, extension postérieure, voie lente rétrograde, ablation de la voie lente, réentrée nodale

ABSTRACT

Introduction: The AV node contains a slow and a fast conduction pathway. The properties of these pathways, which are involved in a number of cardiac arrhythmias vary according to whether the AV node conduct from atrium to His bundle (antegrade) or in reverse direction (retrograde). However, the substrate underlying dual AV nodal pathways remains unclear. According to recent studies from our laboratory, the slow and fast conduction pathways correspond to the posterior extension and compact node, respectively. We assessed the role of these structures in directional changes of dual AV nodal pathway properties.

Methods and Results: The antegrade and retrograde conduction properties of the AV node were characterized with a premature stimulation protocol before and after an ablation of the posterior nodal extension in 6 rabbit heart preparations. Control retrograde maximum nodal conduction time was shorter than the antegrade one (81 ± 17 vs. 150 ± 13 msec, $p < 0.01$) while the minimum conduction time (56 ± 8 vs. 43 ± 5 msec, $p < 0.01$) and effective refractory period (152 ± 12 vs. 91 ± 10 msec, $p < 0.01$) were longer. In antegrade conduction, a posterior extension ablation shortened the maximum nodal conduction time (150 ± 13 vs. 82 ± 7 msec, $p < 0.01$) and prolonged the effective refractory period (91 ± 10 vs. 141 ± 15 msec, $p < 0.01$) without altering minimum conduction time and functional refractory period, i.e., the ablation interrupted selectively the antegrade slow pathway. Retrograde properties remained unchanged after the ablation, indicating that the slow pathway was not involved in retrograde conduction. This remained true when retrograde effective refractory period was shortened with a facilitation protocol.

Conclusions: Unidirectional conduction in posterior extension based slow pathway and bidirectional conduction in compact node based fast pathway account for the antegrade and retrograde properties of the AV node.

Key Words: dual pathways, posterior extension, retrograde slow pathway, slow pathway ablation, AVN reentry

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	VIII
REMERCIEMENTS	X
INTRODUCTION	1
CHAPÎTRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
A-ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU NOEUD AV	4
1. Définition du noeud AV	4
2. Localisation, dimension et composition cellulaire du noeud AV	4
3. Extension postérieure du noeud AV	10
4. Facteurs déterminants de la conduction lente dans le noeud AV	11
a. Jonctions de type "gap"	12
b. Les courants ioniques dans noeud AV	12
c. Anisotropie de conduction	14
5. Activation électrique du noeud AV	14
6. Innervation du noeud AV	16
a. Innervation parasympathique	17
b. Innervation sympathique	18
B- PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DU NOEUD AV	19
1. Propriétés de la conduction antérograde dans le noeud AV	19
2. Propriétés de la conduction rétrograde dans le noeud AV	22
C- TACHYCARDIE NODALE PAR RÉENTRÉE (TNPR)	24
1. Types de TNPR	24
2. Traitement de la TNPR	25
3. Hypothèses sur le circuit de réentrée	27
D- STIMULATION VENTRICULAIRE ET CONDUCTION RÉTROGRADE DANS LE NOEUD AV	32

E- HYPOTHÈSE	33
CHAPÎTRE II : MANUSCRIT	34
ABSTRACT	35
INTRODUCTION	36
METHODS	37
Preparation and Apparatus	37
Protocol	38
Interval Measurements	38
RESULTS	39
Retrograde vs. Antegrade Properties of the AV Node	39
Effects of Posterior Extension Ablation on Retrograde vs. Antegrade Conduction	40
Retrograde Entrance Block and its Modulation by the Facilitation Protocol	41
Nodal Exit During Retrograde Conduction	43
DISCUSSION	43
Antegrade and Retrograde Properties of Dual AV Nodal Pathways	44
Implications	46
REFERENCES	48
LEGENDS	53
CHAPÎTRE III : DISCUSSION GÉNÉRALE	61
Propriétés antérogrades vs rétrogrades du nœud AV	62
Implications	66
Perspective	67
Conclusions	69
BIBLIOGRAPHIE	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Système spécialisé de la conduction cardiaque	4
Figure 2: Représentation du triangle de Koch	5
Figure 3: Types cellulaires retrouvés dans le noeud AV	6
Figure 4: Potentiel d'action membranaire des différents types cellulaires du noeud AV en rythme basal et lors de battements prématurés	8
Figure 5: Distribution topographique des types cellulaires du noeud AV de lapin	10
Figure 6: Faisceaux internodales de conduction selon Racker	15
Figure 7: Courbes fonctionnelles de récupération, facilitation, fatigue et facilitation et fatigue combinées	20
Figure 8: Protocole de stimulation	21
Figure 9: Séquence d'activation nodale lors d'une conduction antérograde et rétrograde	23
Figure 10: Activation nodale lors d'une conduction via la voie rapide et lors d'une conduction via la voie lente	30

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AH:	auriculo-hissien
AV:	auriculoventriculaire
TNPR:	tachycardie nodale par réentrée
VA:	ventriculo-auriculaire

Crois en toi et crois en tes rêves

L'échec est le fondement de la réussite
Lao Tseu

REMERCIEMENTS

Ce projet de recherche n'aurait pu être complété sans l'aide et l'appui de nombreuses personnes. Je tiens à remercier tout spécialement mon directeur de recherche, Dr Jacques Billette. Dr Billette a su m'épauler tout au long de ce travail par son humanisme, la générosité de sa personne et sa passion pour la recherche.

Je remercie aussi mon maître de l'informatique M. Maurice Tremblay. M. Tremblay a été d'une aide précieuse lors de l'apprivoisement de mon ordinateur et de ses complexités. Il a su me transmettre son savoir avec passion et patience.

Un gros merci à Mme Lise Plamondon qui m'a aidée lors des expériences. Sa bonne humeur et sa joie de vivre la caractérisent. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, Lise.

Merci au Dr Karim Khalife qui m'a appris la minutie des techniques électrophysiologiques.

Merci à Mme Johanne Payette, Lise Imbeault et Hélène Dusseault, le trio du secrétariat qui ensoleille le département de physiologie. Un merci particulier à Mme Johanne Payette qui est dévouée à ses étudiants et qui est toujours disponible pour nous aider et répondre à nos nombreuses questions. Sa bonbonnière fut aussi une excellente amie durant ces 2 années.

Je tiens à remercier infiniment mes parents qui m'ont appuyé tout au long de ce projet. Un merci spécial à Jack, un jumeau exceptionnel et une source de motivation pour moi. Un énorme merci à ma douce moitié Mario pour ses conseils, son aide et sa belle philosophie de vie. Merci à Nadine qui m'a initié au département et qui m'a montré la voie. Finalement merci Paméla, Julie, Marie-Ève et Mélanie d'être là pour moi.

INTRODUCTION

Le noeud auriculoventriculaire (AV) a été mis en évidence par Tawara en 1906.¹ Il fait partie du système spécialisé de conduction cardiaque qui transmet les impulsions électriques des oreillettes aux ventricules. La propagation lente de l'impulsion au niveau du noeud AV génère un délai qui contribue au remplissage des ventricules. À cause de sa longue période réfractaire, le noeud AV agit aussi comme un filtre protecteur lors de fréquences auriculaires trop rapides; il prévient les fréquences ventriculaires trop rapides, qui compromettraient un pompage efficace. Le noeud AV peut aussi agir comme pacemaker lors d'une défaillance du noeud sinusal.²

Le noeud AV joue un rôle primordial dans l'arythmie supraventriculaire la plus fréquemment rencontrée en clinique soit la tachycardie nodale par réentrée (TNPR). Barker et coll. ont été les premiers à proposer que le noeud AV puisse être impliqué dans une forme de tachycardie supraventriculaire.³ La présence d'une double voie de conduction au sein du noeud AV est maintenant largement acceptée pour expliquer la TNPR. Le concept de cette double voie de conduction a été proposé par Moe et coll. en 1956 qui ont observé chez le chien une prolongation soudaine de l'intervalle auriculo-Hissien (AH) suite au raccourcissement du cycle auriculaire.⁴ Ils suggèrent alors que le noeud AV contient une voie lente et une voie rapide et que l'augmentation soudaine du délai AH indique le passage d'une voie à l'autre.

Le phénomène de réentrée provient des propriétés différentes des 2 voies de conduction. Une voie est caractérisée par une vitesse de conduction rapide et une période réfractaire longue alors que l'autre est caractérisée par une vitesse de conduction lente et une période réfractaire courte. La réentrée nodale la plus commune, dite "slow-

fast", utilise la voie lente en conduction antérograde et la voie rapide en conduction rétrograde. Toutefois, les impulsions voyagent dans la voie rapide lors de rythmes lents et intermédiaires. Lors de cycles auriculaires très courts, l'impulsion se propage via la voie lente à cause de sa période réfractaire plus courte. Alors que les 2 voies nodales peuvent conduire dans la direction antérograde, ceci est rarement le cas en direction rétrograde, qui est habituellement limitée à la voie rapide.^{5,6} Cependant, certains humains montrent une voie lente bidirectionnelle.^{5,7-9}

L'intérêt pour ces phénomènes s'est accru au cours de la dernière décade suite au développement de techniques d'ablation qui permettent de traiter efficacement les TNPR.^{6,10-15} Ce développement a fourni des évidences convaincantes que les inputs au noeud AV, soit un antérieur et un postérieur, jouent un rôle clé dans la double voie nodale. L'ablation de l'input postérieur module ou interrompt la voie lente.^{6,13,16,17} L'ablation de l'input septal module ou interrompt la voie rapide.¹⁴⁻¹⁶ Ces interventions sont réalisées idéalement sans atteinte de la partie centrale du noeud AV soit le noeud compact. Toutefois, le rôle clé des inputs a été remis en question à la suite d'études cliniques et expérimentales qui n'ont pu démontrer des différences locales de vitesse de conduction et de période réfractaire entre les inputs.¹⁸⁻²² En effet, bien que le concept de la double voie de conduction nodale soit maintenant bien accepté, son substrat anatomique et fonctionnel demeure très controversé. Une publication récente suggère plus de 5 hypothèses différentes à cet effet.²³ Ces hypothèses sont présentées plus loin. Pour tenter de résoudre l'apparente contradiction entre les données cliniques positives et l'absence de démonstration convaincante de propriétés différentes entre les inputs, notre laboratoire a soumis les inputs à différents stress fonctionnels et a évalué leurs propriétés fonctionnelles à l'aide d'électrogrammes locaux.²⁴ Les résultats ont clairement démontré

une symétrie dans les propriétés d'excitabilité et de conduction des inputs ou plus exactement l'absence d'asymétrie suffisante pour expliquer la double voie. La recherche d'une explication à ces phénomènes a mené au développement d'une hypothèse alternative qui suggère que la voie rapide et la voie lente correspondent respectivement au noeud compact et à l'extension postérieure du noeud AV.²⁵⁻²⁸ Dans ce modèle, les inputs sont considérés à toute fin pratique comme fonctionnellement symétriques; ils fournissent une voie proximale commune à la voie lente et à la voie rapide. La présente étude vise à établir les propriétés de conduction antérograde et rétrograde du noeud compact et de l'extension postérieure du noeud AV, et à établir leur rôle dans les changements des propriétés de la double voie nodale en fonction de la direction de la conduction.

CHAPÎTRE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

A- ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU NOEUD AV

1. Définition du noeud AV

Le noeud AV contient plusieurs types cellulaires montrant des propriétés propres et une contribution spécifique au délai. On définit alors le noeud AV comme un ensemble de structures contribuant au délai nodal soit les cellules transitionnelles, le noeud compact, l'extension postérieure et le faisceau nodal inférieur.^{25 26,29,30}

2. Localisation, dimension et composition cellulaire du noeud AV

Le noeud AV est une des composantes du système spécialisé de conduction cardiaque. On retrouve le noeud AV dans la portion septale inférieure de l'oreillette droite à la jonction avec la partie supérieure du ventricule droit (Figure 1). Chez un humain adulte, le noeud AV mesure de 5 à 7 mm de longueur et de 2 à 5 mm de largeur.³¹

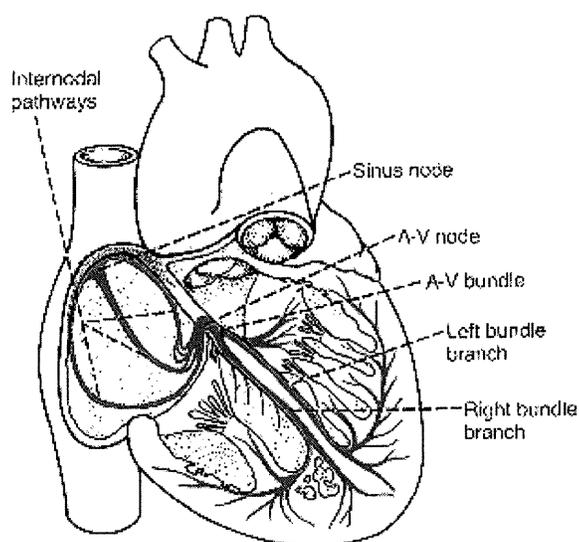


Figure 1 : Système spécialisé de conduction cardiaque. Tiré de Guyton et Hall, 1996.¹⁰⁶

Le nœud AV est localisé plus précisément dans une région délimitée par le triangle de Koch (Figure 2). L'apex du triangle correspond au septum membranaire. Le côté inférieur du triangle correspond à l'anneau tricuspïdien tandis que le côté supérieur est établi par une bande de tissu fibreux appelé le Tendon de Todaro.³² L'ouverture du sinus coronaire forme la base du triangle. Le nœud compact est localisé près de l'apex du triangle.

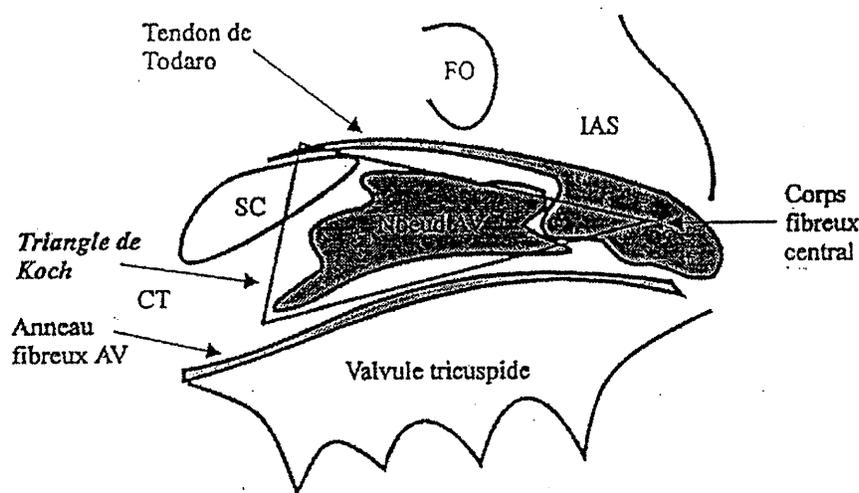


Figure 2 : Représentation du triangle de Koch. FO : foramen ovale; SC : sinus coronaire; CT : crista terminalis; IAS : septum interauriculaire. Tiré de la thèse de doctorat de Amellal F., 1995.¹⁰⁷

McGuire et coll. ont évalué les dimensions du triangle de Koch chez l'humain adulte et ont démontré que les dimensions sont peu influencées par le sexe, la taille, le poids corporel et l'aire de surface corporelle.³³ La longueur moyenne du triangle est de 17 ± 3 mm tandis que la hauteur moyenne est de 13 ± 3 mm. Il nous faut noter que la localisation du nœud AV peut varier entre les patients et selon les espèces.³⁴ Waki et coll. ont rapporté que la géométrie du nœud AV et la morphologie des extensions inférieures et

des cellules transitionnelles varient en relation avec l'âge.³⁵ Ces changements sont particulièrement marqués entre 0 et 20 ans. De plus, cette étude montre que la taille de l'extension droite du noeud compact augmente en fonction de l'âge, ce qui pourrait favoriser le circuit de réentrée.

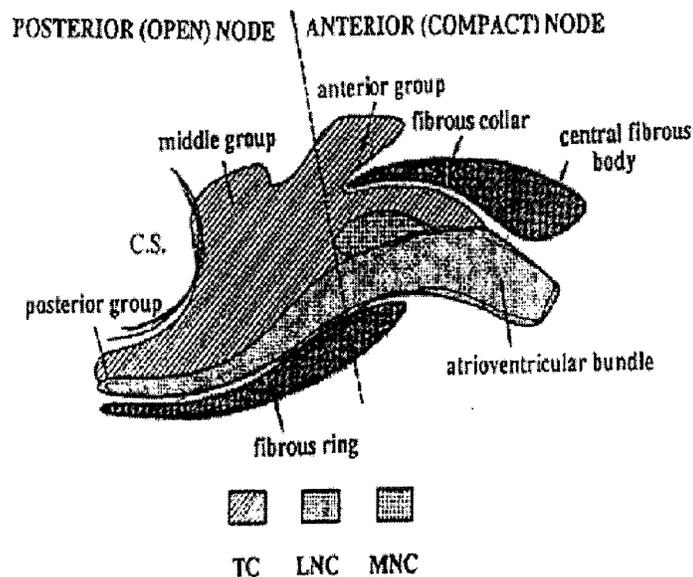


Figure 3 : Représentation des types cellulaires du noeud AV. TC : cellules transitionnelles; LNC : cellules nodo-hissiennes du faisceau inférieur; MNC : cellules mi-nodales. Tiré de Anderson et coll., 1974.²⁹

La région du nœud AV est divisée en deux parties séparées par du tissu fibreux. La partie antérieure du nœud est contenue dans un anneau fibreux qui l'isole électriquement des tissus myocardiques avoisinants tandis que la partie postérieure est ouverte et fait contact avec les cellules transitionnelles.²⁹ Les portions ouvertes et encapsulées du noeud AV sont divisées en 3 régions cellulaires caractéristiques (Figure 3).

Ces 3 régions se distinguent par leur contenu cellulaire: les cellules atrionodales (AN), les cellules nodales (N) et les cellules nodo-Hissiennes (NH).

D'un point de vue fonctionnel, les cellules AN correspondent assez bien aux cellules transitionnelles caractérisées en histologie. Ces cellules connectent le myocarde auriculaire où la vitesse de conduction est élevée au noeud compact où l'on observe une diminution marquée de la vitesse de conduction. La morphologie des potentiels d'action des cellules AN est intermédiaire entre les cellules purement myocardiques et les cellules N. Les cellules N sont typiquement retrouvées dans la région du noeud compact mais on retrouve les trois types cellulaires dans cette zone. Les cellules NH sont localisées à la sortie du noeud compact dans la région du faisceau inférieur et connectent le noeud compact au faisceau de His.

Des études plus poussées ont cependant démontré l'existence de sous-types cellulaires. À l'aide d'enregistrements transmembranaires de longue durée, on a distingué 6 types cellulaires (AN, ANCO, ANL, N, NH et H) dans le noeud AV du lapin (Figure 4).³⁰ Cette classification est basée sur la configuration du potentiel d'action, le temps d'activation et la réponse à la prématurité lors d'une stimulation auriculaire. Les potentiels d'action des cellules AN sont caractérisés par une dépolarisation rapide et une phase 1 bien définie suivie d'un plateau. Le temps d'activation de ces cellules varie peu avec de la prématurité. Le temps d'activation des cellules ANCO est similaire à celui des cellules AN mais leurs potentiels d'action montrent une entaille dans la phase de dépolarisation et une amplitude moins élevée. Les cellules ANL désignent des cellules AN dont l'activation survient juste avant celle des cellules N. Leur vitesse de dépolarisation est lente et la phase 1 est absente. Le temps d'activation

des cellules AN, ANCO et ANL est peu influencé par la prématurité. Dans les cellules N, la vitesse de dépolarisation du potentiel d'action et l'amplitude sont très réduites. Leur potentiel de repos est plus dépolarisé comparativement aux autres types cellulaires et on observe souvent une dissociation du potentiel d'action avec la

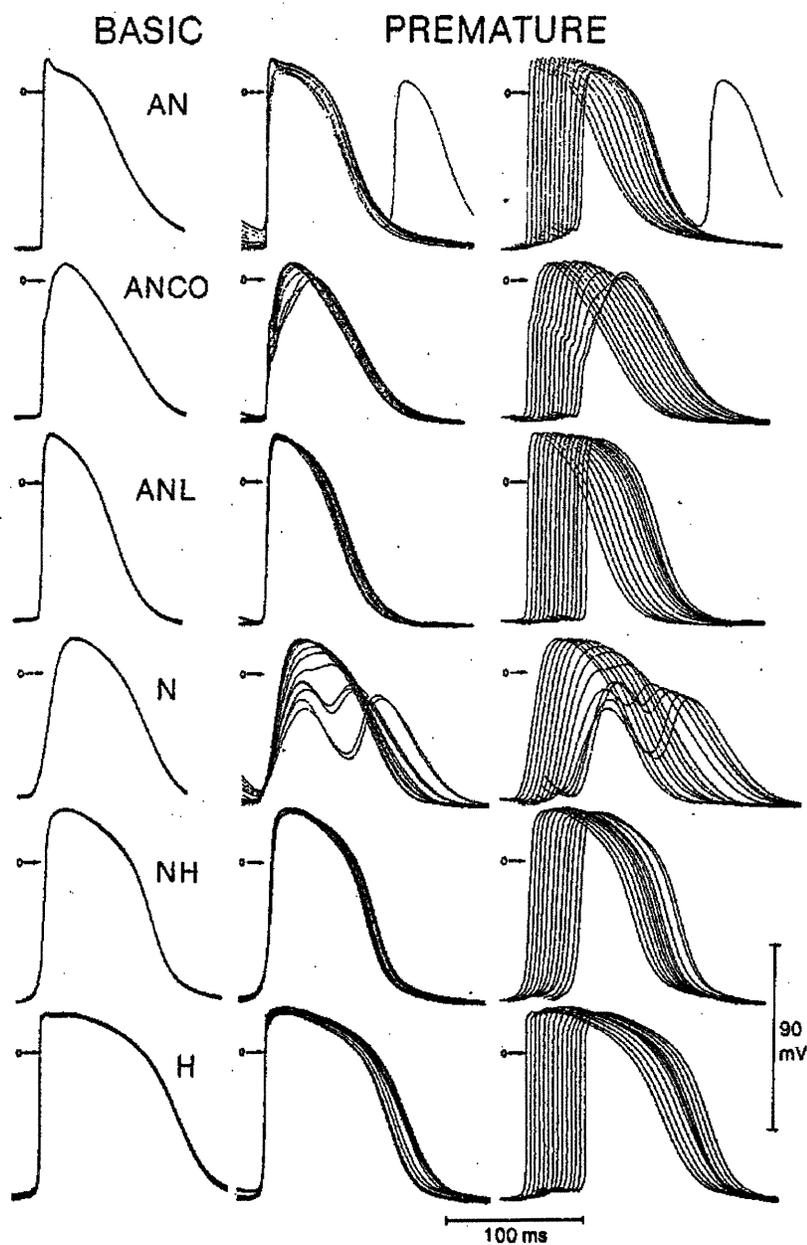


Figure 4 : Potentiel d'action membranaire des différents types cellulaires du noeud AV enregistré lors du rythme basal (gauche) et lors de battements prématurés (droite). Tiré de Billette, 1987.³⁰

prématurité. La durée du potentiel d'action s'allonge avec la prématurité. Le temps d'activation des cellules N suit de peu celui observé dans les cellules AN et n'augmente que légèrement avec la prématurité. Les cellules NH sont caractérisées par un temps d'activation fortement dépendant du degré de prématurité. Cette caractéristique ainsi que l'absence d'une double composante dans son potentiel d'action permet de différencier les cellules NH des cellules N. Les cellules NH se trouvent principalement au niveau du faisceau nodal inférieur mais aussi au niveau du noeud compact. Le temps d'activation des cellules H augmente beaucoup avec la prématurité. Ceci ne provient pas de leurs propriétés intrinsèques mais du fait qu'elles suivent de peu l'activation des cellules NH. La longue durée du potentiel d'action est une autre caractéristique des cellules H dont l'activation précède légèrement celle du faisceau de His. La majorité du délai nodal (environ 50%) correspond à la transmission de l'impulsion entre les cellules N et les cellules NH.

La conduction dans la portion proximale du noeud (cellules AN) et dans la portion distale (cellules NH et H) contribuent chacune à 25% du délai de conduction nodal. On croit que la conduction dans le noeud compact se fait principalement selon un mode électrotonique entre les cellules N et NH bien que ceci reste à être démontré. La localisation de ces différents types cellulaires dans le noeud AV est illustrée à la Figure 5 à l'aide d'un schéma bidimensionnelle du noeud AV. Le noeud AV (région entre l'ouverture du sinus coronaire à gauche et le faisceau de His à droite et entre la marge auriculaire en haut et l'insertion de l'anneau tricuspïdien en bas) a été arbitrairement divisé en 9 sections égales (A à I). Le pourcentage des différents types cellulaires présents dans chaque section a été calculé pour chaque préparation. On constate sur ce

graphique que les différents types cellulaires se chevauchent. Les cellules AN se retrouvent dans toutes les régions. On assiste à une augmentation de la densité des cellules N et NH respectivement au centre et à la base du noeud.

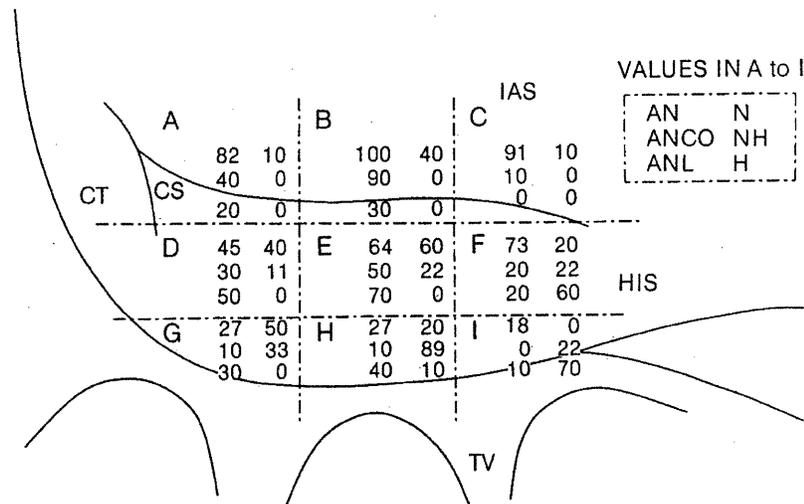


Figure 5 : Distribution topographique des types cellulaires du noeud AV de lapin. Le noeud a été divisé en 9 sections, A-I, par des lignes pointillées. Dans chaque section, le pourcentage des préparations dans lequel chaque type cellulaire (listé dans l'encadré) était présent apparaît dans le même ordre. CT: crista terminalis; IAS: septum interauriculaire; His: Faisceau de His; TV: valve tricuspide. Tiré de Billette, 1987.³⁰

3. Extension postérieure du noeud AV

Le noeud AV contient une extension postérieure qui se connecte à la partie correspondant au noeud compact et au faisceau inférieur. Cette extension a été bien identifiée par histologie dans des coeurs normaux d'humain et de lapin.^{26,36} Le noeud AV humain possède une extension postérieure droite et gauche.³⁶ Cependant, aucune étude n'a démontré jusqu'à maintenant la présence d'une extension postérieure gauche chez le lapin. L'extension postérieure est localisée dans la base inférieure du triangle de Koch, entre l'ouverture du sinus coronaire et le noeud compact et à la limite supérieure de l'anneau tricuspide. Chez le lapin, sa longueur moyenne est de $2488 \pm 331 \mu\text{m}$. Le

diamètre de l'extension postérieure est variable (de 117 ± 29 à 617 ± 87 μm) et s'élargit à mesure du rapprochement vers le noeud compact. Chez l'humain, la longueur moyenne de l'extension postérieure droite est de 4.4 ± 2 mm.³⁶ Depuis les années 80, l'ablation de la voie lente pour la thérapie de la TNPR a entraîné un regain d'intérêt pour cette région du noeud AV. Cependant, la voie lente a été plutôt attribuée à l'input postérieur en provenance de la crista terminalis qu'à l'extension postérieure.^{4,6,16,17} Toutefois, des études électrophysiologiques récentes effectuées dans notre laboratoire montrent que l'extension postérieure possède des propriétés de conduction compatibles avec celles de la voie lente contrairement à l'input postérieur dont la conduction est rapide lorsque évaluée localement.²⁵ L'extension postérieure génère des potentiels d'action dont la morphologie ressemble à celle des cellules NH mais dont le temps d'activation diffère. Les cellules de l'extension sont activées à des temps de plus en plus tardifs et à des positions de plus en plus proches du faisceau inférieur en fonction de la prématurité. L'extension postérieure conduit l'impulsion au faisceau de His seulement à des cycles très courts. Toutefois, lorsque la prévalence de la voie rapide est interrompue par une ablation du noeud compact, l'extension postérieure peut conduire pour toute la plage des cycles cardiaques.^{26-28,28}

4. Facteurs déterminants de la conduction lente dans le noeud AV

Les mécanismes exacts de la conduction lente dans le noeud AV demeurent incertains. Toutefois, on a identifié des facteurs qui pourraient jouer un rôle clé dans cette conduction. Entre autres, la faible densité des " gap junctions ", la dépolarisation lente due à l'activation par les canaux calciques et l'anisotropie de conduction pourraient être déterminantes dans la conduction lente du noeud AV. Les données disponibles ne

permettent cependant pas d'établir de différences spécifiques dans les rôles de ces facteurs entre la voie lente et la voie rapide. Les considérations qui suivent concernent donc le noeud AV pris globalement.

a. Jonctions de type "gap"

Le signal électrique d'activation cardiaque est transmis de cellule en cellule via les jonctions de type "gap". Ces jonctions offrent peu de résistance entre les cellules et permettent une propagation rapide. Ces jonctions sont formées de protéines appelées connexines qui forment des canaux intercellulaires permettant le passage d'ions et de petites molécules.³⁷ Il existe dans le muscle cardiaque des mammifères 3 types principaux de connexines: la connexine 40, la connexine 43 et la connexine 45 qui sont distribuées de façon différente dans les diverses régions du muscle cardiaque.³⁸ C'est la connexine 43 qui est prédominante dans le muscle cardiaque.^{37,39} Des études ont montré l'absence de connexine 43 dans le noeud AV de plusieurs espèces incluant le chien, la souris, le rat, l'homme et le bovin.⁴⁰⁻⁴² Cependant, de très faibles quantités de connexines 40 et 45 ont été détectées par immunohistochimie au niveau du noeud AV.⁴⁰ Parce que la vitesse de conduction est directement liée au nombre total et aux types de connexines dans les divers tissus cardiaques,⁴⁰ la rareté de ces protéines de jonction dans le tissu nodal pourrait expliquer en partie la vitesse de propagation lente à ce niveau. Les données actuelles sur les jonctions "gap" dans le tissu nodal concernent principalement la région du noeud compact. Il serait intéressant de connaître la distribution des différentes connexines dans l'extension postérieure.

b. Les courants ioniques dans le noeud AV

L'activation électrique du noeud AV dépend aussi des canaux ioniques présents dans les membranes cellulaires. Il est important de reconnaître que le noeud AV est

constitué de plusieurs types cellulaires et que la distribution des canaux ioniques peut varier d'un type cellulaire à l'autre. Les cellules du noeud AV sont caractérisées par un potentiel membranaire de repos plus dépolarisé et par une plus faible amplitude du potentiel d'action et de la vitesse de dépolarisation comparativement aux autres cellules myocardiques.³² Par exemple dans les cellules N, le potentiel de repos varie entre -60 et -40 mV alors qu'il est de -90 mV dans le myocarde contractile. La dépolarisation membranaire des myocytes d'origine auriculaire et ventriculaire survient suite à l'ouverture de canaux sodiques à activation rapide. Le courant entrant qui en résulte dépolarise la membrane et crée un courant capacitif dépolarisant qui active les cellules adjacentes. Certaines études suggèrent que le courant sodique rapide est absent ou inactivé dans les cellules lentes du noeud AV qui seraient plutôt activées par un courant calcique lent qui cause une dépolarisation lente.⁴³ À -60 mV, 95% des canaux sodiques à activation rapide sont inactivés.⁴⁴ Cette activation lente entraînerait aussi une propagation lente.

En utilisant des préparations de noeud AV de lapin, Noma et ses coll. n'ont observé aucun changement du potentiel d'action nodal lors d'ajout de tétrodoxtine (bloqueur des canaux sodiques à activation rapide), suggérant l'absence de canaux sodiques dans cette région.⁴⁵ Cependant, d'autres ont démontré que l'hyperpolarisation peut augmenter la vitesse de dépolarisation des cellules du noeud AV et que la tétrodoxtine peut inhiber ce phénomène.⁴⁶ Ces résultats sont contraires à ceux énoncés précédemment et suggèrent la présence de canaux sodiques dans les préparations nodales. Petrecca et coll. ont montré une variabilité de l'expression des canaux sodiques dans le noeud AV.⁴⁷ Les canaux sodiques seraient exprimés de façon plus abondante au niveau des cellules AN et NH que dans les cellules N. Le niveau d'expression dans les

cellules AN et NH est comparable à celui du myocarde auriculaire et ventriculaire. Le marquage immunohistochimique des canaux sodiques était absent dans la région centrale du noeud (cellules N).⁴⁷ Il semble donc que le noeud AV possède 2 types de courants responsables de la montée du potentiel d'action. Une réduction ou l'absence dans certaines portions du noeud AV de canaux sodiques pourrait expliquer en partie la vitesse de conduction plus lente, et ce plus particulièrement dans la portion centrale du noeud. Les types de canaux ioniques présents dans l'extension postérieure restent encore inconnus.

c. Anisotropie de conduction

L'anisotropie de conduction décrit l'influence de l'orientation des fibres cardiaques sur la vitesse de conduction. Une conduction parallèle à l'orientation des myocytes est plus rapide qu'une conduction perpendiculaire (anisotropique). La zone transitionnelle du noeud AV est caractérisée par des propriétés de conduction anisotropique qui ne sont pas uniformes.⁴⁸ Dans la partie antérieure du noeud, la conduction est parallèle à l'orientation des fibres transitionnelles tandis que dans la zone postérieure, la conduction est perpendiculaire à l'orientation des fibres.⁴⁸ Il est aussi possible que l'orientation différente des fibres au point de jonction entre les cellules transitionnelles et l'extension postérieure puisse jouer un rôle dans la conduction lente. Un tel rôle reste à être formellement établi.

5. Activation électrique du noeud AV

Les impulsions auriculaires atteignent le noeud AV par différentes voies de conduction soit la voie antérieure, la voie centrale et la voie postérieure.⁴⁹ Ces voies seraient principalement constitués de cellules myocardiques contractiles ordinaires. La

voie internodale antérieure prend origine au noeud sinusal et contourne la veine cave supérieure pour former le faisceau de Bachmann. Ce faisceau permet aux impulsions d'être transmises rapidement à l'oreillette gauche. À partir du faisceau de Bachmann, la voie est divisée en deux. L'une est dirigée vers l'oreillette gauche et l'autre descend dans le septum interauriculaire vers le noeud AV. La voie centrale quitte la marge postérieure et dorsale du noeud sinusal et se dirige vers le septum interauriculaire pour descendre jusqu'à la portion antérieure du noeud AV. Il y a donc une composante antérieure et une composante intermédiaire à l'input septal. La voie postérieure quant à elle longe la crista terminalis entre le noeud sinusal et la crête d'Eustache et termine sa course dans la partie postérieure du noeud AV. Racker propose un système différent de voies internodales.⁵⁰

Ces voies de conduction sont le faisceau supérieur, le faisceau médian et le faisceau latéral (Figure 6).⁵⁰ Ces 3 faisceaux convergent au niveau de la partie proximale du

JUNCTIONAL REGION

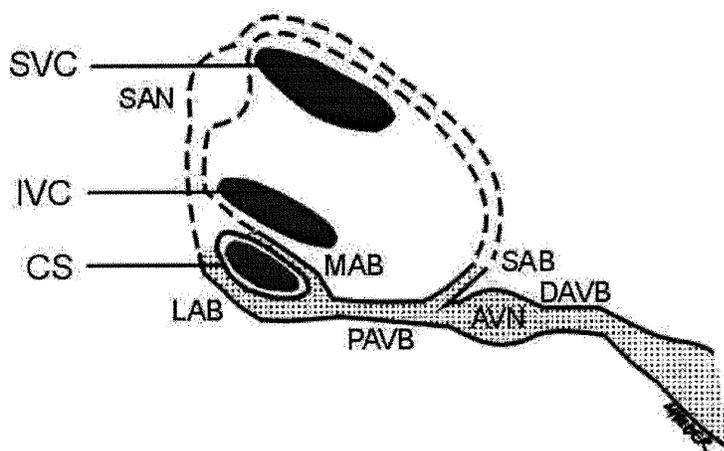


Figure 6: Représentation des 3 faisceaux qui relient le myocarde auriculaire au nœud AV selon Racker.⁵⁰ SVC: veine cave supérieure, IVC: veine cave inférieure, CS: sinus coronaire, AVN: noeud AV, SAN: noeud sinusal, LAB: faisceau atrio-nodal latéral, MAB: faisceau atrio-nodal médian, SAB: faisceau atrio-nodal supérieur, PAVB: faisceau AV proximal, faisceau AV distal.

noeud AV. L'existence de faisceaux spécialisés de conduction entre le myocarde auriculaire et le noeud AV demeure toujours controversée.

Janse et McGuire proposent 4 voies d'entrée au noeud AV dont les principales sont la crista terminalis et le septum interauriculaire.^{51,52} L'input postérieure est la crista terminalis tandis que l'input antérieur correspond au septum interauriculaire. La présence de ces 2 inputs auriculaires principaux au noeud AV est largement acceptée. Les inputs seraient en fait la portion terminale des 3 voies de conduction internodales décrites précédemment.⁴⁹ Ces deux inputs convergent dans la partie proximale du noeud AV et forment un front d'onde commun qui activera le noeud. Plusieurs études suggèrent que ces deux inputs principaux jouent un rôle clé dans la double voie nodale.^{16,53-55}

6. Innervation du noeud AV

Le noeud AV est richement innervé autant par la composante sympathique que par la composante parasympathique du système nerveux autonome (SNA). Il a été démontré chez le rat que le système de conduction AV est plus densément innervé que le myocarde auriculaire et ventriculaire.⁵⁶ Les 2 branches du SNA agissent de manière antagoniste, le sympathique étant activateur et le parasympathique inhibiteur. En condition basale, le système parasympathique exercerait plus d'influence sur la conduction nodale que le système sympathique.⁵⁷ L'innervation par le SNA permet de moduler la réponse du noeud AV et de modifier ainsi la fonction cardiaque. Les propriétés fonctionnelles du noeud AV peuvent être grandement modifiées par des modulations du SNA.^{58,59} Toutefois, lorsque le cœur est isolé et que ses connections nerveuses sont interrompues, le noeud AV maintient ses propriétés intrinsèques.⁶⁰ En d'autres mots, le SNA n'est pas impliqué dans l'origine de ces propriétés. La modulation

de la réponse du noeud AV par le SNA influence la TNPR. Une augmentation du tonus sympathique ou une diminution du tonus parasympathique peuvent initier la TNPR.^{61,62} L'atropine, un bloqueur du système parasympathique, accélère la conduction dans la voie rapide dans les deux directions et dans la voie lente antérograde en diminuant leur période réfractaire. Cette diminution favorise l'initiation de la TNPR.⁶² Cependant, il peut arriver que la diminution de la période réfractaire de la voie rapide antérograde soit trop accentuée et devienne plus courte que celle de l'oreillette, ce qui empêche l'expression de la voie lente antérograde et par le fait même empêche l'initiation de la TNPR.⁶³

De façon opposée, une augmentation du tonus parasympathique ou une inhibition du tonus sympathique permet de terminer la TNPR.^{64,65} Par exemple, le blocage du système sympathique par infusion de propranolol augmente la période réfractaire et la vitesse de conduction des 2 voies nodales et a pour effet de terminer la TNPR.⁶⁵ Une augmentation de la période réfractaire dans la voie lente antérograde qui la rend plus longue que celle de l'oreillette empêche le processus de réentrée nodale. Inversement, une augmentation critique de la période réfractaire de la voie rapide rétrograde peut empêcher l'impulsion provenant de la voie lente d'être retransmise à l'oreillette en conduction rétrograde.

a. Innervation parasympathique

Les fibres efférentes parasympathiques qui innervent le coeur voyagent dans le nerf vague. Ce sont les fibres parasympathiques du nerf vague gauche qui innervent de façon préférentielle le noeud AV.⁶⁶ Les corps cellulaires des fibres vagues pré-ganglionnaires du coeur sont situés dans le noyau moteur dorsal et le noyau ambigu de la médulla.⁶⁶ Ces fibres pré-ganglionnaires font ensuite synapse dans des ganglions

intra-cardiaques avec des fibres post-ganglionnaires qui innervent différentes portions du coeur. Chez le chien, le noeud AV reçoit son activité parasymphatique de neurones post-ganglionnaires qui sont localisés dans un coussin graisseux (fat pad) situé à la jonction de la veine cave inférieure et de l'oreillette gauche.⁶⁷ Une stimulation du nerf vague entraîne la relâche d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses pré-ganglionnaires et post-ganglionnaires. Au sein du noeud AV, ce neurotransmetteur hyperpolarise la membrane des cellules nodales et diminue la vitesse de dépolarisation et l'amplitude du potentiel d'action.^{32,68} La vitesse de conduction dans le noeud AV est diminuée et la période réfractaire allongée ce qui a pour effet de ralentir la fréquence ventriculaire lors d'arythmies supraventriculaires. Petrecca et coll. ont montré que l'activité neuronale parasymphatique est variable dans les différentes régions du noeud AV.⁵⁶ La stimulation vagale exercerait un effet proéminent au niveau des cellules N et NH.^{68,69} Il semble aussi que la stimulation vagale chez le lapin aurait plus d'effets sur la conduction antérograde que la conduction rétrograde du noeud AV.⁷⁰

b. Innervation sympathique

Chez la plupart des mammifères, les corps cellulaires des fibres pré-ganglionnaires sympathiques du coeur sont situés dans les segments cervicaux et thoraciques de la moelle épinière. Ces fibres pré-ganglionnaires font synapse dans différents ganglions de la chaîne paravertébrale avec les fibres post-ganglionnaires qui innervent les régions cardiaques. Selon les espèces, les synapses peuvent être localisées au niveau du ganglion stellaire, du cervical moyen et supérieur ou dans certains ganglions thoraciques.⁶⁶ De même que pour le système parasymphatique, l'acétylcholine est le neurotransmetteur libéré à la terminaison nerveuse pré-ganglionnaire. Cependant, la norépinéphrine est libérée dans la terminaison nerveuse post-ganglionnaire lors d'une

stimulation sympathique. La stimulation sympathique est caractérisée par une augmentation de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action des cellules nodales, ce qui se traduit par un raccourcissement du temps de conduction et de la période réfractaire AV.³²

Outre la modulation nerveuse par le SNA, le cœur lui-même est muni d'un système intrinsèque de neurones qui peuvent être indépendamment activés et qui ont la capacité de moduler la conduction cardiaque.⁷¹

B- PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DU NOEUD AV

1. Propriétés de la conduction antérograde dans le noeud AV

Un indice largement utilisé afin de caractériser la fonction nodale antérograde est le temps qui s'écoule entre l'entrée d'une impulsion auriculaire et sa sortie au faisceau de His, appelé l'intervalle AH. Le délai nodal varie avec la prématurité, un phénomène que l'on peut caractériser à l'aide d'un protocole de stimulation périodique prématurée. Ce protocole consiste à entraîner électriquement le cœur à un rythme légèrement plus rapide que le rythme spontané et à induire une stimulation prématurée à tous les 20 battements de base. L'intervalle de couplage de l'impulsion prématurée est diminué progressivement jusqu'à l'obtention d'un bloc nodal manifesté par l'absence d'une activation Hissienne. Les stimulations sont généralement appliquées à l'oreillette droite. Notre laboratoire applique chaque impulsion avec un intervalle His-stimulus contrôlé afin d'assurer un contrôle plus complet sur le temps de récupération nodal.⁷²⁻⁷⁴

Le protocole de stimulation périodique prématurée permet de construire des courbes de récupération. Le temps de conduction auriculo-Hissien (A_2H_2) est compilé en fonction de l'intervalle de récupération (H_1A_2) mesuré entre le dernier complexe Hissien

et l'activation auriculaire prématurée. L'indice 1 réfère au dernier battement de base tandis que l'indice 2 correspond à la réponse à la stimulation prématurée. Le délai nodal A_2H_2 varie avec la prématurité mais aussi avec la fréquence cardiaque de base. Trois propriétés intrinsèques du noeud AV appelées la récupération, la facilitation et la fatigue contrôlent ces variations.^{73,75} Ces propriétés peuvent être individuellement caractérisées à l'aide de protocoles de stimulation spécialement programmés à cet effet et qui permettent de construire les courbes fonctionnelles illustrées à la Figure 7.

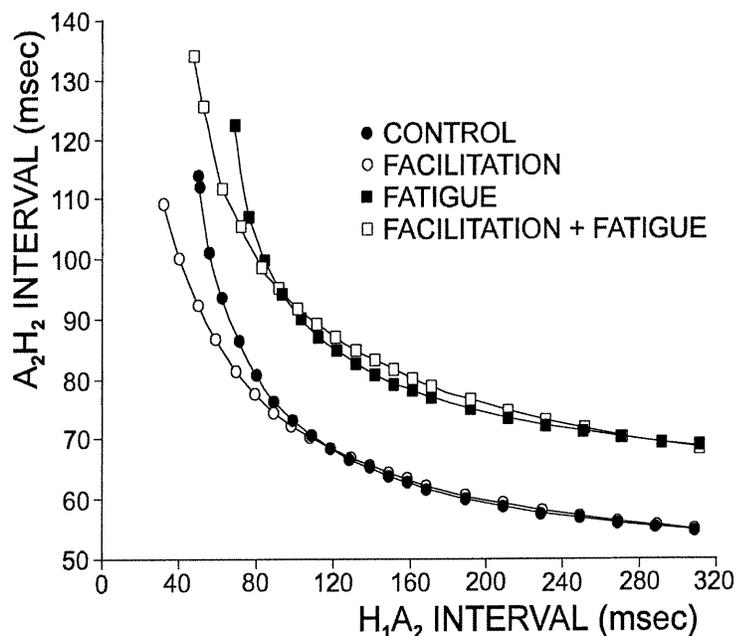


Figure 7: Courbe du temps de conduction en fonction de l'intervalle de prématurité selon le protocole de: récupération, facilitation, fatigue et facilitation et fatigue combinée. Tiré de Billette et coll., 1994.⁷³

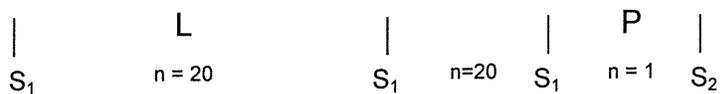
Le protocole de la récupération consiste en 20 battements au rythme de base suivis par un battement prématuré (20 Longs + 1 Prématuré) (Figure 8). La récupération est caractérisée par une augmentation progressive du délai nodal A_2H_2 avec le raccourcissement de l'intervalle de prématurité. Lorsque l'intervalle de prématurité

devient très court, l'impulsion auriculaire cesse d'être transmise au faisceau de His. Ce bloc indique que la période réfractaire du nœud AV est atteinte.

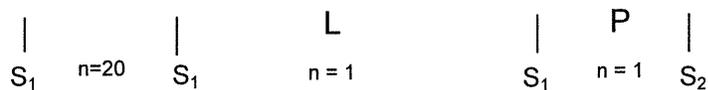
A- Récupération



B- Facilitation



C- Fatigue *



D- Facilitation + Fatigue *

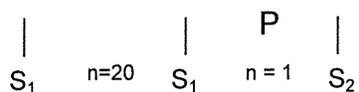


Figure 8 : Protocole de stimulation de la récupération (A), la facilitation (B), la fatigue (C) et la facilitation et fatigue combinée (D). L : cycle long; P : cycle prématuré; C : cycle court; * : P testé après 5 min de stimulation au cycle court.

Le protocole de la facilitation consiste en 20 battements de base suivis d'un battement court et de l'introduction par la suite du battement prématuré (20Longs + 1Court + 1Prématuré) (Figure 8). Le battement court (1C) est introduit avec un intervalle de couplage 30 ms plus long que celui qui entraîne un bloc nodal. La facilitation se distingue de la récupération par une diminution du temps de conduction nodal A₂H₂ pour les mêmes intervalles de prématurité dans le domaine des intervalles courts. De plus, la facilitation entraîne une réduction de la période réfractaire du nœud et permet ainsi de

soutenir la conduction à des intervalles de couplage H_1A_2 plus courts qu'avec le protocole de récupération. La facilitation se développe par l'introduction d'un cycle court et se dissipe immédiatement lors d'un cycle long.⁷⁵

La fatigue se manifeste dans le noeud AV lorsque le cœur est soumis à une fréquence rapide soutenue. La fatigue se développe progressivement dans le temps. Le protocole de caractérisation de la fatigue commence donc par une stimulation du cœur au rythme rapide étudié durant une période de 5 minutes, ce qui permet d'atteindre un niveau stable de fatigue. Par la suite, on maintient le rythme et on introduit un cycle long et un battement prématuré à tous les 20 battements (20Courts - 1Long - 1Prématuré) (Figure 8). Le battement long dissipe la facilitation permettant ainsi une mesure sélective de la fatigue.⁷⁶ L'omission du cycle long dans la séquence de stimulation entraîne une réponse mixte constituée de facilitation et de fatigue. La fatigue est caractérisée par une augmentation du temps A_2H_2 pour tous les intervalles de couplage et dépend directement de la fréquence et de la durée de la stimulation.⁷⁶

2. Propriétés de la conduction rétrograde dans le noeud AV

La conduction nodale rétrograde est caractérisée par le même protocole de stimulation périodique prématurée décrit précédemment. Les stimulations sont toutefois initiées au faisceau de His ou aux ventricules et on enregistre le délai nodal rétrograde H-A. Les impulsions sont appliquées avec un intervalle auriculaire-stimulus contrôlé. O'Hara et coll. ont montré chez le chien et le lapin que la conduction nodale rétrograde obéit aux mêmes propriétés intrinsèques du noeud AV que la conduction antérograde décrite précédemment (récupération, facilitation, fatigue).⁷⁷ Cependant, ces propriétés

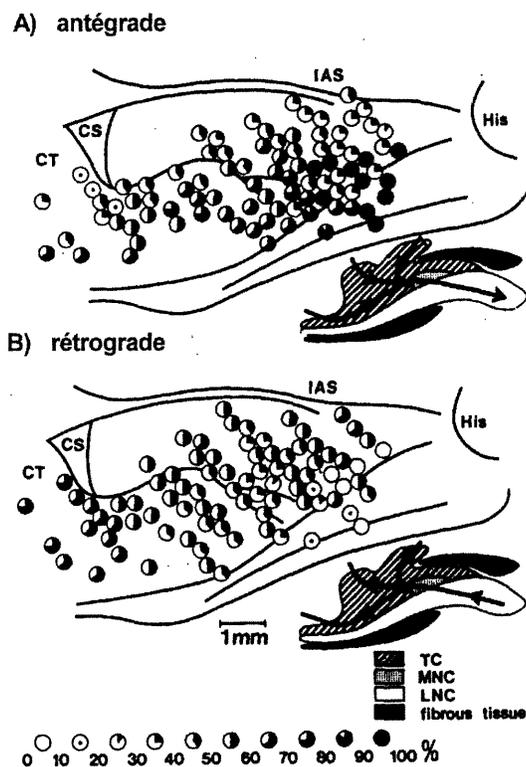


Figure 9: Séquence d'activation nodale lors d'une conduction antérograde (A) et rétrograde (B). Les temps d'activation sont exprimés en pourcentage par rapport au temps de conduction total de l'oreillette au faisceau de His (A) et du faisceau de His à l'oreillette (B). CS: sinus coronaire, CT: crista terminalis, IAS: septum interauriculaire, His: faisceau de His, TC: cellules transitionnelles, MNC: cellules mi-nodales et LNC: cellules du faisceau inférieur. Tiré de Anderson et coll., 1974.²⁹

différent quantitativement selon le sens de la conduction et les changements deviennent plus importants avec l'augmentation de la fréquence cardiaque de base. La récupération nodale est généralement plus longue et la fatigue plus marquée lors de la conduction rétrograde comparativement à la conduction antérograde. Le temps de conduction de base et la période réfractaire du noeud AV en conduction rétrograde sont aussi plus longs. Akhtar et coll. ont aussi observé chez l'humain que la conduction rétrograde est généralement plus longue que celle antérograde.⁷⁸ La séquence d'activation nodale rétrograde est sensiblement l'inverse de celle en conduction antérograde (Figure 9).

Cependant, la première activation auriculaire en conduction rétrograde se situe au niveau du septum interauriculaire contrairement à la conduction antérograde où les 2 inputs sont activés de façon synchrone.^{7,29} En conduction rétrograde, la crista terminalis est activée plus tardivement.²⁹

C- TACHYCARDIE NODALE PAR RÉENTRÉE (TNPR)

1. Types de TNPR

Comme mentionné plus haut, le noeud AV est le site de l'arythmie supraventriculaire appelée la tachycardie nodale par réentrée (TNPR). L'initiation de TNPR dépend de différences fonctionnelles entre les propriétés des deux voies autant dans la direction antérograde que rétrograde. Ces différences fonctionnelles peuvent résulter en différents circuits de réentrée. On identifie 3 types de TNPR: "slow-fast", "fast-slow" et "slow-slow".

Le type "slow-fast" se traduit par une conduction antérograde utilisant la voie lente et une conduction rétrograde par la voie rapide.⁷⁹ Il est nécessaire que la voie lente ait une période réfractaire plus courte que celle de la voie rapide pour observer cette forme de tachycardie. La forme "slow-fast" est caractérisée par un intervalle PR plus long que le temps de conduction rétrograde RP lors de la tachycardie observée en électrocardiographie standard. L'absence d'onde P ou la présence de cette dernière dans la portion terminale du complexe QRS fournissent d'autres indices électrocardiographiques qui permettent d'identifier le type "slow-fast" de TNPR. La première activation auriculaire lors de la réentrée est détectée à l'apex du triangle de Koch.⁸⁰ Le type "slow-fast" prévaut chez 90% des patients souffrant de TNPR.

La TNPR de type "fast-slow" ou "slow-slow" est souvent appelé TNPR antidromique, atypique ou inhabituelle. Le type "fast-slow" est caractérisé par une conduction antérograde via la voie rapide et une conduction rétrograde via la voie lente. La période réfractaire de la voie rapide est plus courte que celle de la voie lente. Dans ce cas, l'intervalle RP est plus long que l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme. Le début de l'activation auriculaire lors la réentrée survient près de l'orifice du sinus coronaire.⁸¹ La TNPR de type "slow-slow" utilise pour la conduction antérograde et rétrograde des voies lentes du noeud AV. Cette forme de réentrée est caractérisée par des intervalles PR et RP équivalents.

2. Traitement de la TNPR

La TNPR peut être traitée de différentes façons. Toutes les approches développées visent à interrompre le circuit de réentrée. Une augmentation du tonus parasympathique par un massage des sinus carotidiens ou la manoeuvre de Valsava termine de façon presque instantanée la tachycardie.⁸² Ces manoeuvres peuvent être enseignées aux patients qui l'utilisent lors de symptômes caractéristiques.

L'administration intraveineuse d'un bolus d'adénosine est un traitement très efficace et abondamment utilisé chez tous les groupes d'âge pour mettre fin rapidement à la TNPR.⁸³ L'adénosine déprime l'automaticité du noeud sinusal et la conduction AV.⁸⁴

Les cliniciens utilisent aussi différents agents antiarythmiques pour traiter leurs patients à long terme. Les bloqueurs des canaux calciques dont le diltiazem et le vérapamil ainsi que les bloqueurs β -adrénergiques tels le propranolol et l'esmolol sont utilisés à cette fin.^{65,85-88} Ces bloqueurs allongent la période réfractaire du noeud et produisent un bloc dans la voie de conduction lente antérograde.⁸⁶ Cependant les

antiarythmiques sont souvent inefficaces et peuvent entraîner plusieurs effets secondaires importants.

Le traitement de choix à long terme s'avère sans aucun doute être la thérapie de l'ablation par radiofréquence.^{10,11,15} Cette technique consiste à introduire des cathéters endocavitaires pour établir rigoureusement l'origine de l'arythmie. L'énergie de radiofréquence est ensuite appliquée par la pointe du cathéter d'ablation et varie de 300 à 700 kHz.⁸⁸ Cette thérapie vise à éliminer ou bloquer partiellement l'une des 2 voies de conduction, l'ablation de la voie lente étant plus sécuritaire et offrant un taux de réussite plus élevé.^{6,13,89} La procédure d'ablation de la voie lente permet de terminer et prévenir la TNPR chez plus de 95% des patients.⁸⁸ Une procédure d'ablation visant la voie rapide est aussi très efficace mais est associée à une incidence plus élevée de bloc AV complet.¹⁵ L'implantation d'un pacemaker devient alors nécessaire pour régulariser le rythme cardiaque.

L'identification du site d'ablation de la voie lente est réalisé soit par l'approche anatomique, l'approche électrophysiologique ou par une approche combinant l'anatomie et l'électrophysiologie.^{6,13,90} Lors de l'approche anatomique, l'anneau tricuspïdien délimité entre l'ouverture du sinus coronaire et le site d'enregistrement du faisceau de His est divisé en 3 sections: postérieure, médiane et antérieure.⁶ Le positionnement de l'électrode d'ablation dans l'axe AV est guidée par le rapport d'amplitude entre l'onde A et l'onde V qui doit être inférieur à 0.5. Les lésions sont d'abord créées au site le plus postérieur. Si l'ablation n'est pas réussie à ce site, le cathéter d'ablation est alors déplacé vers la section médiane et si nécessaire vers la section antérieure. Le succès de l'ablation est déterminé par l'incapacité d'initier la TNPR. Dans l'approche électrophysiologique, le critère utilisé afin de déterminer le site d'ablation est la

détection d'un électrogramme auriculaire présentant plusieurs composantes ou la détection d'un potentiel de la voie lente localisé dans la région postérieure au noeud compact et près de l'ouverture du sinus coronaire.^{13,90} Le potentiel de la voie lente est caractérisé par une déflexion discrète entre les électrogrammes auriculaires et ventriculaires en rythme sinusal. Le potentiel de la voie lente doit être séparé de l'électrogramme auriculaire par au moins 10 msec et doit être distinct du potentiel correspondant au faisceau de His.⁹⁰ Le rapport d'amplitude A/V doit aussi être inférieur à 0.5. Finalement, une approche dite mixte qui combine l'approche anatomique et électrophysiologique est souvent utilisée par les cliniciens afin d'optimiser les chances de réussite de l'ablation. Malgré le grand succès de la thérapie d'ablation de la TNPR, le substrat et les propriétés des 2 voies de conduction demeurent très controversés et restent à être rigoureusement établis.

3. Hypothèses sur le circuit de réentrée

Le concept de la double voie est largement accepté afin d'expliquer le phénomène de la réentrée nodale. On s'accorde sur le fait que la voie rapide est localisée dans la partie antérieure du noeud AV près du septum interauriculaire et que la voie lente est située postérieurement près de la crista terminalis, sa marge inférieure étant localisée près de l'anneau tricuspide. Cependant, les substrats anatomiques et fonctionnels de ces 2 voies demeurent incertains. Les nombreuses études menées afin d'établir l'identité de ce substrat ont mené à des résultats et des hypothèses contradictoires.

Moe et coll. et de Mendez et coll. ont proposé les premiers que la double voie dépend des inputs et d'une partie de leur prolongement dans le noeud compact.^{4,91} Une

autre hypothèse suggère que les 2 voies soient constituées de 2 portions du noeud compact lui-même.⁹²⁻⁹⁴ Mignone et Wallace ont utilisé la stimulation ventriculaire couplé à une préexcitation de l'oreillette en vue de déterminer si le tissu auriculaire était nécessaire au circuit de réentrée.⁹² Malgré la préexcitation auriculaire, ils ont tout de même observé la présence de réentrée lors d'une stimulation ventriculaire. Étant donné que le tissu auriculaire était réfractaire et que la réentrée avait lieu, ils ont conclu que le circuit de réentrée n'impliquait pas les tissus extranodaux. Cette explication des 2 voies présentes au sein du noeud compact a perdu des adeptes depuis l'avènement de la thérapie d'ablation par radiofréquence de la voie lente. En effet, l'ablation de la voie lente n'est pas associée à la production de bloc nodal.⁶ Le site d'ablation ne correspond pas au noeud compact.^{13,89}

Certains proposent aussi qu'une asymétrie des propriétés des 2 inputs (crista terminalis et septum interauriculaire) soit responsable du phénomène de réentrée nodale.^{16,53,54} Selon cette hypothèse, le septum interauriculaire aurait une vitesse de conduction rapide et une période réfractaire longue tandis que la crista terminalis serait dotée d'une conduction lente et d'une période réfractaire plus courte. Toutefois, ce postulat n'a pas pu être formellement démontré au niveau des propriétés locales des inputs. McGuire et coll. préfèrent utiliser le terme tachycardie atrioventriculaire jonctionnelle par réentrée puisque que selon leur hypothèse le circuit de réentrée serait périnodal et non confiné au noeud compact.¹⁶

Une variante de la théorie des inputs a été proposée par Patterson et Scherlag qui considèrent que l'input postérieur se dissocie longitudinalement en 2 voies faisant connexion avec le noeud compact proximal, l'une lente et l'autre intermédiaire.⁵⁵ Les 2 voies postérieures seraient séparées par une bande de cellules transitionnelles et

permettraient une conduction antérograde et rétrograde ainsi que la réentrée nodale. La voie rapide correspondrait à l'input antérieur.

L'asymétrie fonctionnelle des inputs est le postulat prévalant actuellement dans les études cliniques. Une ablation ciblant la crista terminalis et qui permet de bloquer la voie lente est considérée comme une preuve que la crista terminalis est le substrat de la voie lente.^{16 6,13,17} Cette association est aussi faite pour le septum interauriculaire et la voie rapide.¹⁴⁻¹⁶ Cependant, tel que mentionné plus haut, l'asymétrie des inputs et leurs rôles dans la double voie n'ont pu être démontré directement.¹⁸⁻²² Des études dans notre laboratoire utilisant des mesures locales d'activation des inputs ont démontré que les inputs se comportaient de façon symétrique; les légères différences d'activation observées entre les deux inputs ne pouvaient d'aucune façon expliquer les propriétés des deux voies.^{24,95} Les études ont plutôt montré que les 2 inputs ont des propriétés équivalentes et ont une contribution similaire aux propriétés fonctionnelles du noeud.

Selon Mazgalev et coll. et Wu et coll., la voie lente serait constituée de l'input postérieure et se prolongerait dans le noeud compact tandis que la voie rapide serait antérieure et aurait un accès privilégié au faisceau inférieur en contournant le noeud compact.^{23,96}

De récentes études dans notre laboratoire supportent l'hypothèse que le noeud compact et l'extension postérieure du noeud AV pourraient constituer respectivement le substrat de la voie rapide et de la voie lente. Le modèle proposé est illustré à la Figure 10. L'étude de Medkour et coll. a démontré que l'extension postérieure a une période réfractaire plus courte que celle du noeud compact et génère des délais plus longs.²⁶ L'extension postérieure propage les potentiels d'action en direction postéroantérieure. L'histologie de l'extension postérieure a révélé que l'arrangement des cellules ressemble

à celui du noeud compact. L'extension postérieure établit des connections avec les cellules transitionnelles, le noeud compact et le faisceau inférieur. L'extension postérieure a été retrouvée chez toutes les préparations de lapin utilisées. Les propriétés fonctionnelles et anatomiques de l'extension postérieure font de cette structure un sérieux candidat pour le substrat de la voie lente. Ce rôle de l'extension postérieure est aussi en accord avec le fait qu'une toute petite lésion à ce site prévient la contribution de la voie lente à la courbe de récupération nodale chez le lapin sans affecter la voie rapide.^{25,27} Il faut noter que cette lésion de l'extension postérieure laisse intact l'input postérieur.

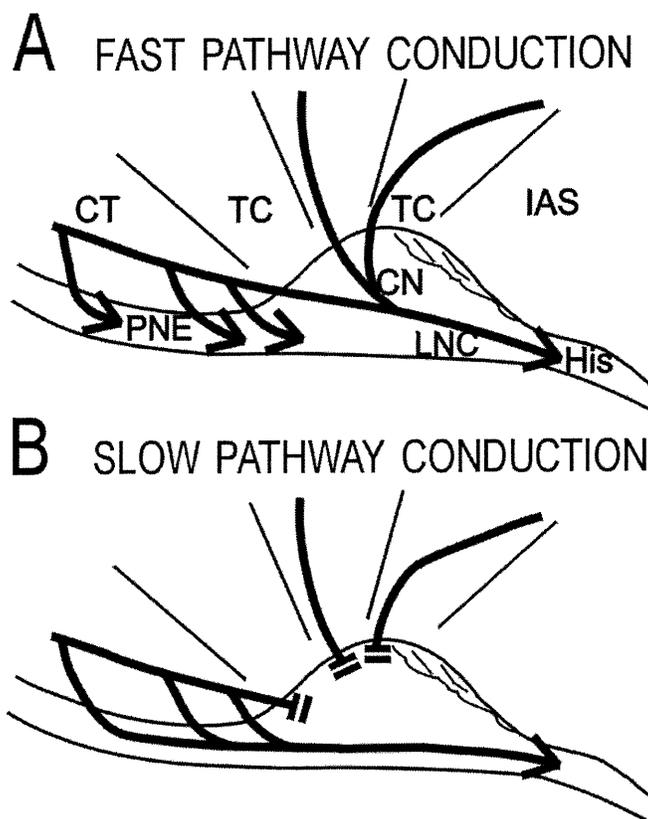


Figure 10: Modèle de la double voie du noeud AV. (A) Activation nodale durant une conduction via la voie rapide. (B) Activation nodale durant une conduction via la voie lente. CT: crista terminalis, IAS: septum interauriculaire, TC: cellules transitionnelles, CN: noeud compact, PNE: extension postérieure du noeud AV, LNC: cellules du faisceau inférieur, His: faisceau de His. Tiré de Khalifé et coll., 1999.²⁵

L'implication du noeud compact comme substrat de la voie rapide est supportée par l'étude de Khalife et coll.²⁵ Les auteurs ont effectué une ablation de l'extension postérieure et ont montré que la partie gauche de la courbe de récupération était éliminée sans toutefois influencer la ligne de base de la courbe qui dépend de la voie rapide. Suite à l'ablation de l'extension postérieure, ils ont produit des lésions affectant le noeud compact et ont observé une augmentation de la ligne de base de la courbe de récupération. Le noeud compact jouerait donc un rôle primordial dans la portion droite de la courbe qui dépend de la voie rapide. Une étude récente de Lin et coll. appuie l'hypothèse que la voie rapide dépend du noeud compact.²⁸ Cette étude a mis en évidence les propriétés de la voie lente suite à une ablation de la voie rapide. Des lésions affectant le noeud compact ou la jonction entre les cellules transitionnelles et le noeud compact permettent d'isoler la voie lente et de la caractériser pour toute la plage des cycles cardiaques. L'ablation de la voie rapide a permis de démontrer que la voie lente est en mesure de conduire à tous les intervalles de couplage. Par la suite, des lésions affectant l'extension postérieure ont produit des blocs nodaux complets dans toutes les préparations. Ceci suggère que la voie lente et la voie rapide dépendent respectivement de l'extension postérieure et du noeud compact. Ce serait donc l'asymétrie des propriétés fonctionnelles de ces deux structures qui favorise la réentrée nodale.

Dans notre modèle de la double voie (Figure 10), les cellules transitionnelles constituent la voie proximale commune lors de l'activation de l'extension postérieure (voie lente) et du noeud compact (voie rapide). La voie distale commune est le faisceau nodal inférieur. Bien que l'on comprenne mieux ce modèle de la double voie nodale lors de la conduction antérograde, son comportement lors d'une conduction rétrograde n'est pas caractérisé.

D- STIMULATION VENTRICULAIRE ET CONDUCTION RÉTROGRADE DANS LE NOEUD AV

Les électrophysiologistes utilisent fréquemment la stimulation ventriculaire afin de déterminer si la voie de conduction rétrograde de la tachycardie par réentrée fait partie intégrante du noeud AV ou origine d'une voie accessoire reliant l'oreillette au faisceau de His. Les caractéristiques de la conduction ventriculo-auriculaire (VA) permettent d'établir l'origine des 2 voies. Lorsque la conduction rétrograde, initiée par une stimulation ventriculaire, se fait via une voie située dans le noeud AV, on observe une augmentation progressive du temps de conduction VA avec la diminution de l'intervalle de couplage ventriculaire. La conduction rétrograde par un faisceau accessoire anormal ne montre pas d'augmentation du temps de conduction VA avec la prématurité ventriculaire.⁷

Mahmud et coll. ont utilisé la stimulation ventriculaire couplée à intervalle variable à la stimulation auriculaire normale.⁹⁷ Une impulsion rétrograde pénètre ainsi dans le noeud AV avant l'impulsion antérograde. Ils ont observé des différences de la courbe de récupération antérograde avec la préexcitation ventriculaire. Chez tous leurs patients, la préexcitation ventriculaire a entraîné une diminution du temps de conduction nodal dans la voie rapide et la voie lente. La préexcitation a permis d'améliorer la conduction dans les 2 voies et donc de changer les propriétés nodales à l'impulsion antérograde suivante. Selon eux, ceci constitue une preuve indirecte que la voie lente est capable de soutenir une conduction rétrograde.

Cependant, une double voie nodale fonctionnelle en conduction rétrograde demeure peu fréquente.^{5,6} Dans la majorité des cas, il semble que la voie lente est incapable de conduire les impulsions originant du ventricule vers les oreillettes.

Haissaguerre et Kay n'ont pas observé de changements dans les propriétés rétrogrades du noeud AV suite à une ablation sélective de la voie lente.^{89,98} Ceci suggère que la voie lente n'est pas impliquée dans la conduction rétrograde. Il existe tout de même certains patients chez qui on a observé une double voie nodale bidirectionnelle.^{5,7-9} Même lorsque la voie lente soutient une conduction rétrograde, une réentrée nodale de plus d'un cycle est rarement observée.⁷ La conduction rétrograde semble dans la majorité des cas dépendre de la voie rapide. Des ablations visant la voie rapide chez l'humain appuient cette hypothèse.^{6,99} L'ablation de la voie rapide prévient la conduction VA chez la plupart des patients. La contribution de l'extension postérieure et du noeud compact en conduction rétrograde reste inconnue jusqu'à présent. Ce travail a pour objectif de déterminer le rôle de l'extension postérieure et du noeud compact lors de la conduction antérograde et rétrograde.

E- HYPOTHÈSE

Seule la voie rapide est active en conduction rétrograde. Ce phénomène se manifeste par l'absence de réponse nodale dans les cycles courts des courbes de récupération caractérisant la conduction nodale rétrograde. Puisque la conduction dans la voie lente peut être démontrée dans la direction antérograde et peut être sélectivement interrompue par l'ablation de l'extension postérieure, l'absence de changement dans la courbe obtenue en conduction rétrograde après l'ablation indiquera qu'effectivement la voie lente n'avait aucune contribution à cette conduction.

CHAPÎTRE II : MANUSCRIT

ROLE OF POSTERIOR EXTENSION AND COMPACT NODE IN RETROGRADE PROPERTIES OF THE RABBIT ATRIOVENTRICULAR NODE

Retrograde Properties of Dual AV Nodal Pathways

Marie Claude Reid BSc, Karim Khalife BSc, Jacques Billette MD PhD

Soumis au Journal of Cardiovascular Electrophysiology

Département de physiologie, Faculté de médecine

Université de Montréal, Montréal, Canada

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

Foundation, and Fonds de la recherche en santé du Québec

Address for correspondence:

Dr Jacques Billette

Départ. physiologie (Fac. Médecine)

Pavillon Desmarais #2135

Université de Montréal

CP 6128 Succ CV

Montréal (Québec)

Canada, H3C 3J7

Tel: 514-343-7953

Fax: 514-343-2111

E-mail: jacques.billette@umontreal.ca

ABSTRACT

Introduction: The substrate underlying the antegrade and retrograde properties of the slow and fast AV nodal pathways remains unclear. We assessed the role of the posterior extension based slow pathway and compact node based fast pathway in directional changes in AV nodal function.

Methods and Results: The antegrade and retrograde properties of AV node were characterized with a premature protocol before and after an ablation of the posterior nodal extension in 6 rabbit heart preparations. Control retrograde maximum nodal conduction time was shorter than the antegrade one (81 ± 17 vs. 150 ± 13 msec, $p < 0.01$) while the minimum conduction time (56 ± 8 vs. 43 ± 5 msec, $p < 0.01$) and effective refractory period (152 ± 12 vs. 91 ± 10 msec, $p < 0.01$) were longer. The posterior extension ablation shortened the maximum antegrade nodal conduction time to 82 ± 7 msec ($p < 0.01$) and prolonged the antegrade effective refractory period to 141 ± 15 msec, ($p < 0.01$) without altering minimum conduction time and functional refractory period. Retrograde properties remained unchanged after the ablation, indicating that the slow pathway was not involved in retrograde conduction. However, the extension was activated during retrograde conduction. Retrograde fast pathway and posterior extension activation stops at same coupling interval due to a retrograde entrance block.

Conclusions: Unidirectional conduction in posterior extension based slow pathway and bidirectional conduction in compact node based fast pathway account for the antegrade and retrograde properties of the AV node. The extension is retrogradely activated but does not propagate to the atrium.

Key Words: dual pathways, posterior extension, retrograde slow pathway, slow pathway ablation, AVN reentry

INTRODUCTION

The AV node can conduct impulses in the antegrade (atrial-His) and retrograde (His-atrial) direction.⁹⁹⁻¹⁰⁶ The antegrade conduction occurs through the fast conduction pathway (fast pathway) at long and intermediate cycle lengths and through the slow conduction pathway (slow pathway) in short cycle length range where it is incremental, i.e., markedly increases with prematurity.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ The contribution of the slow pathway can be modulated or eliminated with ablation lesions applied to the posterior nodal input. The contribution of the fast pathway can also be interrupted or modulated with lesions applied to the septal input.^{109,111-114} As compared to antegrade, retrograde conduction is typically nondecremental, has a longer effective refractory period, and is not affected by a slow pathway ablation.^{108,110,115} These characteristics suggest that the slow pathway does not conduct in the retrograde direction. Yet, the slow pathway sometimes conducts in retrograde direction and can then be interrupted by a lesion that interrupts the antegrade slow pathway.^{108,116-121} The retrograde conduction can be consistently interrupted by a fast pathway ablation, indicating that the fast pathway is its primary determinant.^{109,111,112,122-124} However, the anatomic and functional substrate underlying directional changes in nodal function remains unclear. For instance, it remains uncertain whether a similar or a different substrate is used in the antegrade and retrograde direction.^{115,125} According to our recently developed model of dual AV nodal pathways, the antegrade slow and fast pathway primarily depend on the posterior extension and compact node, respectively,¹²⁶⁻¹²⁹ We propose that unidirectional conduction through posterior extension based slow pathway and bidirectional conduction through the compact node based fast pathway account for antegrade and

retrograde properties of the AV node. This study aims at establishing the role of posterior extension and compact node in direction-dependent properties of the AV node.

METHODS

Preparation and Apparatus

Experiments were performed in 6 superfused isolated rabbit heart preparations. Animal care was conducted according to guidelines of the American Physiological Society and Université de Montréal. The preparation, perfusion system, Tyrode solution, stimulation techniques, and recording techniques were as previously described.^{126,126-130} The preparation included the right atrium, AV node area and upper portion of the right ventricle (Figure 1). Antegrade activation was initiated by simultaneously driving with twice threshold 2-msec pulses the crista terminalis and interatrial septum inputs, each from a different bipolar platinum-iridium electrode. Retrograde activation was initiated with His bundle stimulation with another bipolar electrode as previously described.¹⁰⁵ Stimulation sequences were generated with 250- μ sec resolution with a computer algorithm.¹³¹ Surface unipolar electrograms were recorded from upper atrium, crista terminalis, interatrial septum, and His bundle with 250- μ m polytetrafluoroethylene (PTFE)-insulated silver wire electrodes. The indifferent electrode was positioned in the bath away from the tissue. Unipolar surface electrograms were also recorded with a 125- μ m PTFE-insulated silver electrode from transitional cells, lower bundle and posterior extension. Two surface electrodes were positioned on the posterior extension, one being used for recording and the other for ablation. Electrodes were positioned with micromanipulator under visual control through a dissecting microscope. Electrograms were recorded on videotape (bandwidth 0.1 Hz to 3 kHz).

Protocol

Antegrade and retrograde conduction was characterized with two premature protocols (recovery and facilitation) before and after a posterior extension ablation in 6 rabbit heart preparations. All protocols were performed at a slow basic rate (His-stimulus and atrial-stimulus intervals were 30-ms shorter than atrial spontaneous cycle length). The antegrade and retrograde conduction and refractory properties of the AV node were determined with a premature protocol applied to nodal inputs and His bundle, respectively. Both inputs were simultaneously driven. A test premature impulse was introduced at every 20th basic beat with a decrement of 20, 10, 5 and 1 ms at progressively shorter coupling intervals. The facilitation protocol differs from the recovery protocol only by the introduction of a constant short cycle (30 ms longer than the shortest His-stimulus interval conducted during the recovery protocol) between the last regular basic beat and the test premature beat. The 2 protocols were repeated after each lesion (2.9 ± 1.9) and 15 min after the one considered successful (elimination of manifest antegrade slow pathway portion of the curve without changes in its baseline). An application of a 30-sec 100-V constant voltage to anterior electrode positioned on posterior extension produced the lesion.¹²⁷⁻¹²⁹ Recording electrode position on the tissue was marked by passing current at the end of the experiments. Photographs were also taken to document electrode position.

Interval Measurements

Activation time at atrial (A), His bundle (H), posterior extension, lower bundle and transitional cells (TC) were determined with 0.2 msec precision. Electrograms were digitized at 5kHz per channel with the Axoscope program (Axon Instruments) and

analyzed with the Data-Pac 2000 program (Run Technologies). Antegrade conduction was represented with a recovery curve (A2H2 vs. H1A2, antegrade premature nodal conduction time vs preceding His-atrial interval). Retrograde recovery curve was also constructed by plotting premature retrograde conduction time (H2A2) vs. recovery time (A1H2). The 1 and 2 subscripts identify the last beat before the premature beat and the premature beat, respectively.¹³² Retrograde input activation time was measured from both the crista terminalis and interatrial septum recordings. For each protocol, the maximum and minimum nodal conduction time as well as the effective (approximated from minimum conducted A1A2 in antegrade direction and minimum conducted H1H2 in retrograde direction) and functional (minimum H1H2 in the antegrade direction and minimum A1A2 in the retrograde direction) were determined for each protocol. We use a functional definition of the AV node in which the compact node, transitional cells, posterior extension and lower bundle are all considered part of the node because they all contribute to the recovery curve characterizing it.^{126,126-129,133,134} Data were analyzed with multifactorial analyses of variance using SPSS 10.0 for Windows program. Individual comparisons were made with a modified paired t test according to Bonferroni procedure.

RESULTS

Retrograde vs. Antegrade Properties of the AV Node

The antegrade and retrograde AV nodal recovery curves obtained in response to premature protocols in a typical preparation are shown in Figure 2. Tracings obtained during antegrade and retrograde activation during a basic and a premature beat imposed with a coupling H1S2 or A1S2 interval of 85 msec are illustrated in Figure 3 A and B, respectively. These tracings show a typical inversion of the sequence of activation of the different nodal structures with direction of propagation. Mean data with results of

analyses of variance are summarized in Table 1. A characteristic consistent difference between the antegrade and retrograde recovery curve was the absence of a fast rising limb on the retrograde curve. Retrograde conduction time increased less in the short cycle length range and failed at a longer cycle length. The mean maximum retrograde and antegrade conduction time was 81 ± 17 and 150 ± 13 msec ($p \leq 0.01$), respectively (Table 1). Conversely, retrograde minimum conduction time was only slightly longer than the antegrade one (56 ± 8 vs. 43 ± 5 msec, $p \leq 0.01$). A similar longer retrograde nodal conduction time was present at all cycle lengths (Figure 2 and Table 2). The retrograde effective refractory period was substantially longer than the antegrade one (152 ± 12 vs. 91 ± 10 msec, $p \leq 0.01$). The functional refractory period was slightly longer in retrograde direction but this difference did not reach statistical significance in control conditions. Thus, retrograde as compared to antegrade AV nodal conduction is slightly longer, is less decremental, and has a longer effective refractory period.

Effects of Posterior Extension Ablation on Retrograde vs. Antegrade Conduction

The extension ablation markedly shortened the maximum antegrade AV nodal conduction time to 82 ± 7 msec and prolonged the antegrade effective refractory period to 141 ± 15 msec but did not affect these parameters in the retrograde direction (Figure 2 and Table 1). The minimum conduction time or baseline of the curve and functional refractory period were not affected by the ablation in either direction. The sequence of antegrade and retrograde activation was not affected either by the posterior extension ablation (Figure 3 C and D). Only the posterior extension signal was affected by the ablation, being attenuated in C and delayed in D. The attenuation was likely related to the close proximity of the recording and ablation electrode. The origin of the extra delay

is uncertain but was likely related to the fact that the activation had to go around the lesion to activate the extension at the level of the posterior electrode. Thus, the extension ablation selectively altered antegrade slow pathway conduction, leaving antegrade and retrograde fast pathway unchanged. These effects also show that the slow pathway does not usually contribute to retrograde AV nodal function.

Retrograde Entrance Block and its Modulation by the Facilitation Protocol

The AV node itself was not a primary determinant of the retrograde block. In all 6 preparations, stimulation-induced impulses in His bundle were systematically retrogradely conducted to the atrium. Retrograde conduction stop when the stimulus failed to activate His bundle. Similarly, the posterior extension was always retrogradely activated when His bundle activation occurred and failed when it did not. Thus, His bundle refractoriness was a major determinant of the retrograde properties of the AV node.

The role of long refractoriness in the distal node in limiting retrograde conduction was further assessed with the facilitation protocol, which shortened the retrograde effective refractory period from 152 ± 12 to 139 ± 16 msec ($p \leq 0.05$) (Table 1). The effects of facilitation protocol on antegrade and retrograde recovery curves obtained before and after the ablation of the posterior extension are illustrated in Figure 4. During antegrade conduction before ablation, the facilitation tilted the incremental portion of the recovery curve to the left without altering its baseline (Figure 4A) and shortened the functional refractory period from 171 ± 11 to 149 ± 8 msec ($p \leq 0.01$, Table 1). After the ablation, the facilitation protocol did not affect the shape of the antegrade recovery curve (Figure 4A). The facilitation protocol did not significantly changed the mean maximum

postablation conduction time (82 ± 7 vs. 81 ± 6 msec, Table 1). Notably, the antegrade nodal functional refractory period could not be significantly shortened by the facilitation protocol after the ablation, indicating that the facilitation-induced shortening observed before the ablation largely depended on an intact slow pathway. The facilitation protocol had only minor effects on retrograde conduction (Figure 4B and Table 1). The retrograde recovery curve was not tilted by the facilitation protocol. However, the facilitation protocol consistently prolonged the retrograde maximum nodal conduction time from 81 ± 17 to 101 ± 28 msec ($p \leq 0.01$) and as already mentioned shortened the effective refractory period. This effect was similar after the posterior extension ablation (Table 1). The facilitation protocol did not affect the minimum nodal conduction time in either direction. Retrograde functional refractory period was significantly shortened by the facilitation protocol from 177 ± 8 to 163 ± 9 msec ($p \leq 0.05$). A shortening trend was observed after the ablation but did not reach statistical significance. These results show that the facilitation protocol improves the AV node conduction in the antegrade direction and affects particularly the slow pathway but has very little effects on retrograde conduction. The shortening of retrograde effective refractory period did not allow for retrograde slow pathway conduction.

The facilitation protocol shifted the site of retrograde entrance block from His bundle pacing site to a position located beyond NH region in 3 preparations. In the remaining 3, the block stayed at His pacing site even during facilitation. In all preparations, the extension was retrogradely activated when the distal node responded but not when it failed. In other words, the facilitation did not allow for persisting activation in the slow pathway after the occurrence of the retrograde entrance block. This result

shows that the facilitation protocol could shift the site of entrance block to a deeper position in the node but did not alter the fact that distal refractoriness was the primary limit in retrograde activation of the whole node and posterior extension.

Nodal Exit During Retrograde Conduction

The retrograde exit from the AV node was assessed with an independent factorial analysis of variance of retrograde conduction times measured from crista terminalis and interatrial septum recordings, and taken at the longest, intermediate and shortest cycle length (Table 2). The retrograde nodal conduction times measured from the interatrial septum were shorter by an average of 8 msec as compared to those measured from the crista terminalis. This difference was statistically significant ($p \leq 0.01$) for measurements taken at long and intermediate cycle lengths but not at short cycle lengths. As shown by mean delta values, the protocol and ablation did not affect this difference; this was further supported by the absence of statistically significant interaction between these parameters. Thus, during retrograde conduction, the interatrial septum is activated first regardless of cycle length, facilitation level or slow pathway status.

DISCUSSION

The findings show that changes in functional properties of the AV node with the direction of the conduction can be accounted for by individual properties of compact node and posterior extension. As previously demonstrated,¹²⁶⁻¹²⁹ the antegrade nodal recovery curve typically had a fast and a slow component. The slow component was manifested by a fast rising limb in short cycle length range (decremental conduction) and short effective refractory period (Figure 2, Table 1). Discrete ablation lesions of the posterior nodal extension prevented antegrade slow pathway conduction; it markedly

shortened the maximum conduction time and prolonged the effective refractory period without altering the baseline of the recovery curve. Conversely, the retrograde nodal recovery curve typically had a longer effective refractory period and lacked a left fast rising limb. The posterior extension ablation that markedly affected antegrade conduction did not alter the retrograde recovery curve and related parameters (Figure 2 and Table 1). None of the four studied parameters characterizing retrograde conduction was significantly affected by the ablation. This unidirectional conduction in the slow pathway persisted under the facilitation protocol that shortened His bundle refractoriness. Moreover, although the retrograde slow pathway did not conduct to the atrium, it was activated during retrograde conduction. Its activation ceased at the same coupling interval than the retrograde conduction ceased. This suggests that distal common pathway refractoriness was responsible for the common minimum cycle length with which the compact node and posterior extension could be retrogradely activated. The prevalence of retrograde fast pathway is also supported by the consistent earlier occurrence of retrograde atrial activation at the interatrial septum (Table 2). In conclusion, the interaction between individual properties of posterior extension based slow pathway and compact node based fast pathway accounts for the overall antegrade and retrograde properties of the AV node. Although it does not conduct to the atrium, the slow pathway is activated during retrograde conduction.

Antegrade and Retrograde Properties of Dual AV Nodal Pathways

The above results are in agreement with those reported for humans in whom retrograde conduction typically results in a flat “nondecremental” recovery curve and a longer effective refractory period than antegrade conduction, and is not affected by a slow pathway ablation.^{108,110,115} In the present conditions, retrograde slow pathway

conduction was not observed and could not be initiated by the facilitation protocol. Similarly to that often observed in humans, the failure of retrograde slow pathway conduction was due to an entrance block at His bundle level, which prevented the assessment of retrograde refractory properties of the incremental portion of both pathways and of their junction with transitional tissues.^{101,135,136} These analogies raise the possibility for a similar substrate in the two species. Yet, the slow pathway occasionally conducts in retrograde direction and can be interrupted by a similar lesion than the one that interrupts the antegrade slow pathway.^{108,109,116-121} A recent skillful dye mapping study of the rabbit AV node provides convincing evidence that the retrograde slow pathway could conduct to the atrium in half of the preparations.¹⁰⁶ The retrograde exit from the slow pathway then generated a wavefront that originated from the posterior extension. Thus, the rabbit retrograde slow pathway is also amenable to conduction in some circumstances. One may speculate that the consistent retrograde activation of the posterior extension could also provide a substrate for retrograde slow pathway conduction in some humans.

That a depressed slow pathway could conduct retrogradely while it failed in normal conditions is supported by theoretical studies showing that reduced gap junction coupling could cause a paradoxical increase in safety margin as conduction velocity decreases in an ischemic model.^{137,138} By analogy, it is possible that pathologic processes or antiarrhythmic agents could have a similar effect on retrograde slow pathway. This obviously remains to be further studied but is compatible with the slow nature of the posterior nodal extension.¹²⁶

That retrograde conduction primarily occurs through the fast pathway has also been well documented.^{109,120,124,139} The earlier retrograde activation at septal right atrium

supports the fast pathway involvement.^{120,140} Further evidence is the absence of ventriculoatrial conduction following a fast pathway ablation.^{109,111,112,122-124} Our findings are consistent with these observations and provide further insight into the underlying substrate by showing that the posterior extension plays a critical role in these phenomena.

Implications

In the present study, the unidirectional slow pathway conduction accounts for much of the difference in AV nodal conduction time and effective refractory period during antegrade vs. retrograde conduction. The similar properties observed in humans raise the possibility that a similar substrate could be involved. The present findings also imply that difference in the function of the same pathways rather than differences in pathways account for antegrade and retrograde properties of the AV node. Another implication is the apparent different origin of the effective and functional refractory period. During antegrade conduction, the effective refractory period of the AV node was clearly imposed by the slow pathway as the ablation of the latter led to its marked prolongation and a shift of its control to the fast pathway (Table 1). As the retrograde effective refractory period was not affected by the ablation, its was likely imposed by the fast pathway. Conversely, as reported for the human heart,¹⁰⁸ the functional refractory period was not affected by the extension ablation and thus imposed by the fast pathway in control conditions. However, under facilitation protocol, the functional refractory period was substantially shortened, an effect that was annihilated by the ablation. This suggests that the functional refractory period was controlled by the slow pathway during the facilitation but return to fast pathway control after the ablation. Thus, the effective and functional refractory period likely reflect refractoriness of different structures, which

role changes after ablation or under a facilitation protocol. Furthermore, the consistent retrograde activation of the posterior extension provides a potential substrate for retrograde slow pathway conduction. Finally, the present findings further support the concept that the functional asymmetry between the compact node and posterior extension accounts for dual pathway properties of the AV node and that these dual pathways both contribute to normal AV nodal function.

REFERENCES

1. Bigger J, Goldreyer BN. The mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1970;48:673-688.
2. Narula OS. Retrograde pre-excitation. Comparison of antegrade and retrograde conduction intervals in man. *Circulation*. 1974;50:1129-1143.
3. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, Ruskin JN, Ogunkelu JB. A comparative analysis of antegrade and retrograde conduction patterns in man. *Circulation*. 1975;52:766-778.
4. Littmann L, Svenson RH, Tuntelder JR, Hehrlein C, Splinter R, Tatsis GP, Thompson M, Dezern K. Electrophysiologic characteristics of manifest and latent retrograde conduction in dogs. *Am Heart J*. 1991;121:96-104.
5. Martin PJ. Brief vagal stimuli and AV conduction in dogs: effects on retrograde exceed antegrade. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1989;257:H812-H817.
6. Mitsuoka T, Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL. Differential vagal effects on antegrade vs. retrograde atrioventricular conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1987;253:H1059-H1068.
7. O'Hara G, Gendreau R, Billette J, Amellal F, Nayebpour M, Talajic M, Nattel S. Rate-dependent functional properties of retrograde atrioventricular nodal conduction in experimental animals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1993;265:H1257-H1264.
8. Nikolski V, Efimov IR. Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res*. 2001;88:E23-E30.
9. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med*. 1992;327:313-318.
10. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation*. 1992;85:2162-2175.

11. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avital B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1992;85:1318-1328.
12. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation*. 1992;85:1675-1688.
13. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillem JP, Blanchot P. Closed-chest ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med*. 1989;320:426-433.
14. Epstein LM, Scheinman MM, Langberg JJ, Chilson D, Goldberg HR, Griffin JC. Percutaneous catheter modification of the atrioventricular node. A potential cure for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1989;80:757-768.
15. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J. Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation*. 1991;83:827-835.
16. Kottkamp H, Hindricks G, Willems S, Chen X, Reinhardt L, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. An anatomically and electrogram-guided stepwise approach for effective and safe catheter ablation of the fast pathway for elimination of atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:974-981.
17. Gomes JA, Dhatt MS, Damato AN, Akhtar M, Holder CA. Incidence, determinants and significance of fixed retrograde conduction in the region of the atrioventricular node. Evidence for retrograde atrioventricular nodal bypass tracts. *Am J Cardiol*. 1979;44:1089-1098.
18. Wu D, Denes P, Amat YL, Wyndham CR, Dhingra R, Rosen KM. An unusual variety of atrioventricular nodal re-entry due to retrograde dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation*. 1977;56:50-59.

19. Schuilenburg RM, Durrer D. Atrial echo beats in the human heart elicited by induced atrial premature beats. *Circulation*. 1968;37:680-693.
20. Schuilenburg RM, Durrer D. Ventricular echo beats in the human heart elicited by induced ventricular premature beats. *Circulation*. 1969;40:337-347.
21. Satake S, Heijma K, Sakamoto Y, Suzuki F, Sano T. Demonstration of bidirectional dual A-V nodal pathways in the same patient. *Journal of Electrocardiology*. 1977;10:71-76.
22. Sung RJ, Waxman HL, Saksena S, Juma Z. Sequence of retrograde atrial activation in patients with dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation*. 1981;64:1059-1067.
23. Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind R, Palileo E, Scagliotti D, Duffy CE, Rosen KM. Retrograde dual atrioventricular nodal pathways. *Am J Cardiol*. 1981;48:639-646.
24. Goy JJ, Fromer M, Schlaepfer J, Kappenberger L. Clinical efficacy of radiofrequency current in the treatment of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:418-423.
25. Kunze KP, Schluter M, Geiger M, Kuck KH. Modulation of atrioventricular nodal conduction using radiofrequency current. *Am J Cardiol*. 1988;61:657-658.
26. Mehta D, Gomes JA. Long term results of fast pathway ablation in atrioventricular nodal reentry tachycardia using a modified technique. *Br Heart J*. 1995;74:671-675.
27. Markowitz SM, Stein KM, Mittal S, Lerman BB: Dual atrionodal physiology in the human heart, in Mazgalev TN, Tchou PJ (eds): *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Armonk, NY, Futura Publishing Co., Inc, 2000, pp 353-370.
28. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation*. 1998;98:164-174.
29. Lin LJ, Billette J, Khalife K, Martel K, Wang J, Medkour D. Characteristics, circuit, mechanism and ablation of reentry in the rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:954-964.

30. Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ. Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1439-1451.
31. Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K. Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:479-486.
32. Amellal F, Billette J. Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation.* 1996;94:824-832.
33. Tremblay M, Billette J. A versatile PC-based stimulator for experimental cardiac investigations. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1995;1:345-346.
34. Billette J, Amellal F, Zhao J, Shrier A. Relationship between different recovery curves representing rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:63-75.
35. van Capelle FJL, Janse MJ, Varghese PJ, Freud GE, Mater C, Durrer D. Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. *Circ Res.* 1972;31:602-616.
36. Billette J, Janse MJ, van Capelle FJ, Anderson RH, Touboul P, Durrer D. Cycle-length-dependent properties of AV nodal activation in rabbit hearts. *Am J Physiol.* 1976;231:1129-1139.
37. Gomes JA, Dhatt MS, Rubenson DS, Damato AN. Electrophysiologic evidence for selective retrograde utilization of a specialized conducting system in atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol.* 1979;43:687-698.
38. Moore EN. Microelectrode studies on retrograde concealment of multiple premature ventricular responses. *Circ Res.* 1967;20:88-98.
39. Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. *Circ Res.* 1997;81:727-741.

40. Wang Y, Rudy Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H1019-H1029.
41. Brugada P, Heddle B, Green M, Wellens HJ. Initiation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients with discontinuous anterograde atrioventricular nodal conduction curves with and without documented supraventricular tachycardia: observations on the role of a discontinuous retrograde conduction curve. *Am Heart J.* 1984;107:685-697.
42. McGuire MA, Bourke JP, Robotin MC, Johnson DC, Meldrum-Hanna W, Nunn GR, Uther JB, Ross DL. High resolution mapping of Koch's triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. *Circulation.* 1993;88:2315-2328.

LEGENDS

Figure 1

Scheme of preparation with electrode positions (filled circles) and lesion position (open circles). CT, crista terminalis. CS, coronary sinus. TC, transitional cell. Ta, transitional anterior. Tp, transitional posterior. TT, tendon of Todaro. IAS, interatrial septum. CN, compact node. LNC, lower nodal bundle. TV, tricuspid valve. UA, upper atrium. PNE, posterior nodal extension. His, His bundle.

Figure 2

Superimposed recovery curves obtained during antegrade and retrograde conduction before (closed symbols) and after (open symbols) the ablation of the posterior nodal extension in one preparation. All curves correspond to a plotting of premature conduction time vs. recovery time (A2H2 vs. H1A2 and H2A2 vs. A1H2 for antegrade and retrograde conduction, respectively). Retrograde conduction time and effective refractory period are longer than antegrade ones. The ablation eliminated the decremental portion of the antegrade recovery curve without affecting its baseline nor the retrograde conduction. Arrow corresponds to data points chosen for illustration of tracings in Figure 3.

Figure 3

Typical effects of direction of conduction and posterior extension ablation on nodal electrograms. Electrograms recorded during the last basic beat and premature beat tested at a constant recovery time (antegrade H1S2 and retrograde A1S2 of 85msec, arrow in Figure 2). A and B, tracings obtained before the ablation during antegrade and retrograde conduction, respectively. C and D, tracings obtained after the ablation during antegrade and retrograde conduction, respectively. Note that the ablation has little effect

on antegrade and retrograde conduction at this coupling interval. Only the posterior extension signal is affected by the ablation. Abbreviations as in Figure 1.

Figure 4

Effects of facilitation protocol on antegrade (A) and retrograde (B) conduction before (closed symbols) and after (open symbols) the ablation of the posterior nodal extension in a typical preparation. All curves correspond to a plotting of premature conduction time vs. recovery time (A2H2 vs. H1A2 and H2A2 vs. A1H2 for antegrade and retrograde conduction, respectively). During antegrade conduction (A), the facilitation tilted the recovery curve to the left, resulting in shorter conduction times at corresponding short recovery times. The ablation markedly curtailed the left limb of the control and facilitation curve. During retrograde conduction (B), the facilitation protocol slightly prolonged the curves to the left but does not otherwise affect its shape. The posterior extension ablation does not affect the retrograde control and facilitation curve.

Table 1
Antegrade and Retrograde AV Nodal Properties Before and
After Posterior Extension Ablation

	Antegrade				Retrograde			
	A2H2min	A2H2max	ERPn	FRPN	H2A2min	H2A2max	ERPn	FRPN
<i>Recovery Protocol</i>								
Preablation	43±5	150±13	91±10	171±11	56±8	81±17	152±12	177±8
Postablation	43±4‡	82±7*	141±15*	174±11‡	55±7‡	79±17‡	153±12‡	177±9‡
<i>Facilitation Protocol</i>								
Preablation	43±4	134±18	121±24	149±8	57±8	101±28	139±16	163±9
Postablation	42±4‡	81±6*	150±15*	168±15*	56±7†	98±30‡	146±21‡	170±12‡

Values are given as mean ± SD in msec, n = 6. * P < 0.01; † P < 0.05; ‡ P = NS, postablation vs preablation. A2H2min and A2H2max = minimum and maximum nodal conduction time; H2A2min and H2A2max = minimum and maximum retrograde nodal conduction time; ERPn = effective refractory period of the AV node; FRPN = functional refractory period of the AV node.

Table 2
Retrograde Activation Time of Crista Terminalis and
Interatrial Septum Inputs of the AV Node

CL	Preablation			Postablation		
	Long	Middle	Short	Long	Middle	Short
<i>Recovery Protocol</i>						
His-CT	56±8	66±9	80±17	55±7	63±9	78±18
His-IAS	48±8*	58±11*	73±18‡	46±8*	54±10*	71±21‡
Δ	8	9	7	9	9	7
<i>Facilitation Protocol</i>						
His-CT	57±8	72±13	101±28	56±7	67±12	98±30
His-IAS	49±9*	65±15*	96±30‡	46±8*	59±16*	92±34‡
Δ	8	7	5	9	8	7

Values are means ± SD in msec. * P < 0.01; ‡ P = NS, His-IAS vs. His-CT in control retrograde premature protocol. CL = cycle length. CT = crista terminalis; IAS = interatrial septum.

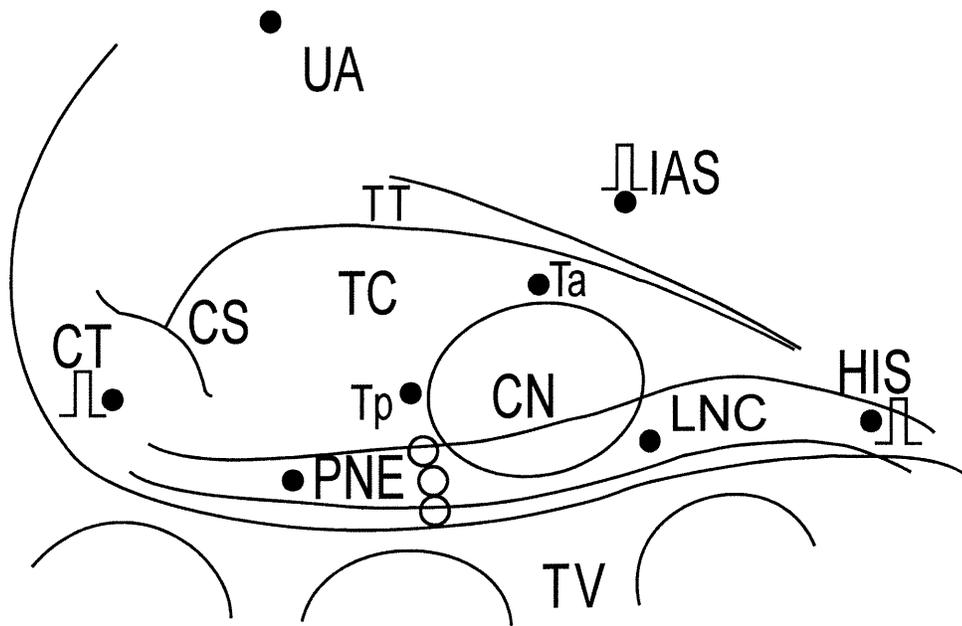


Figure 1

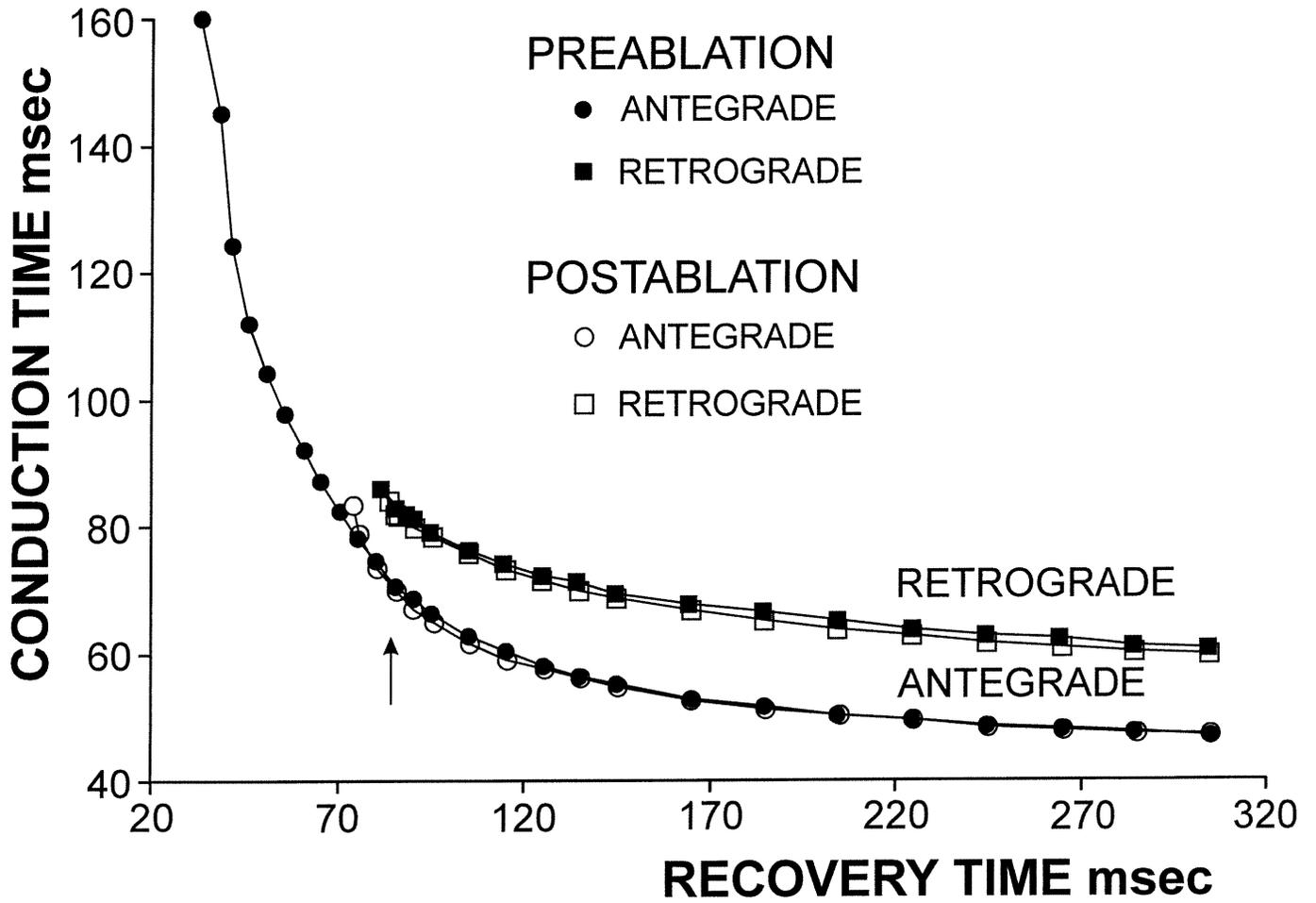


Figure 2

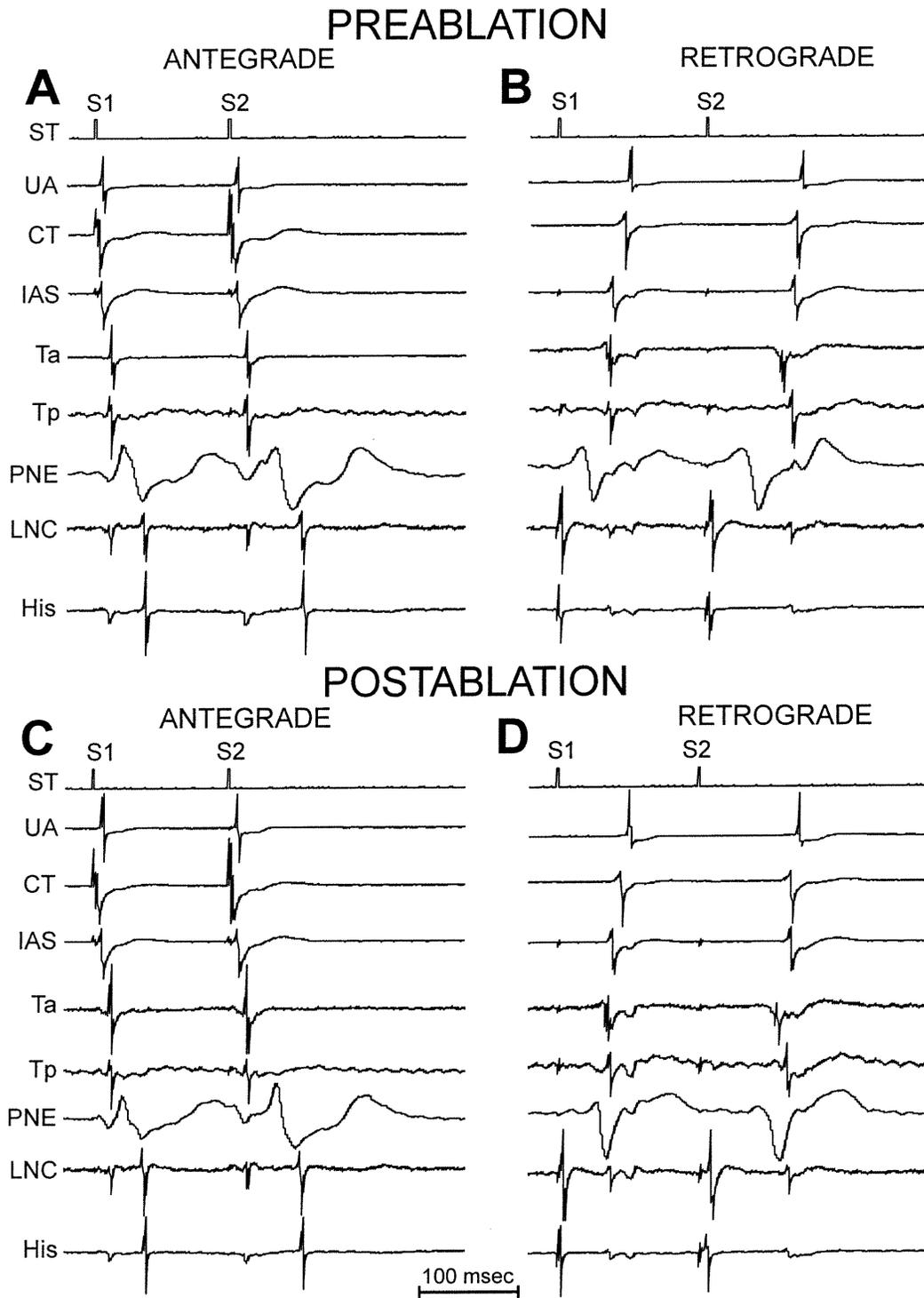


Figure 3

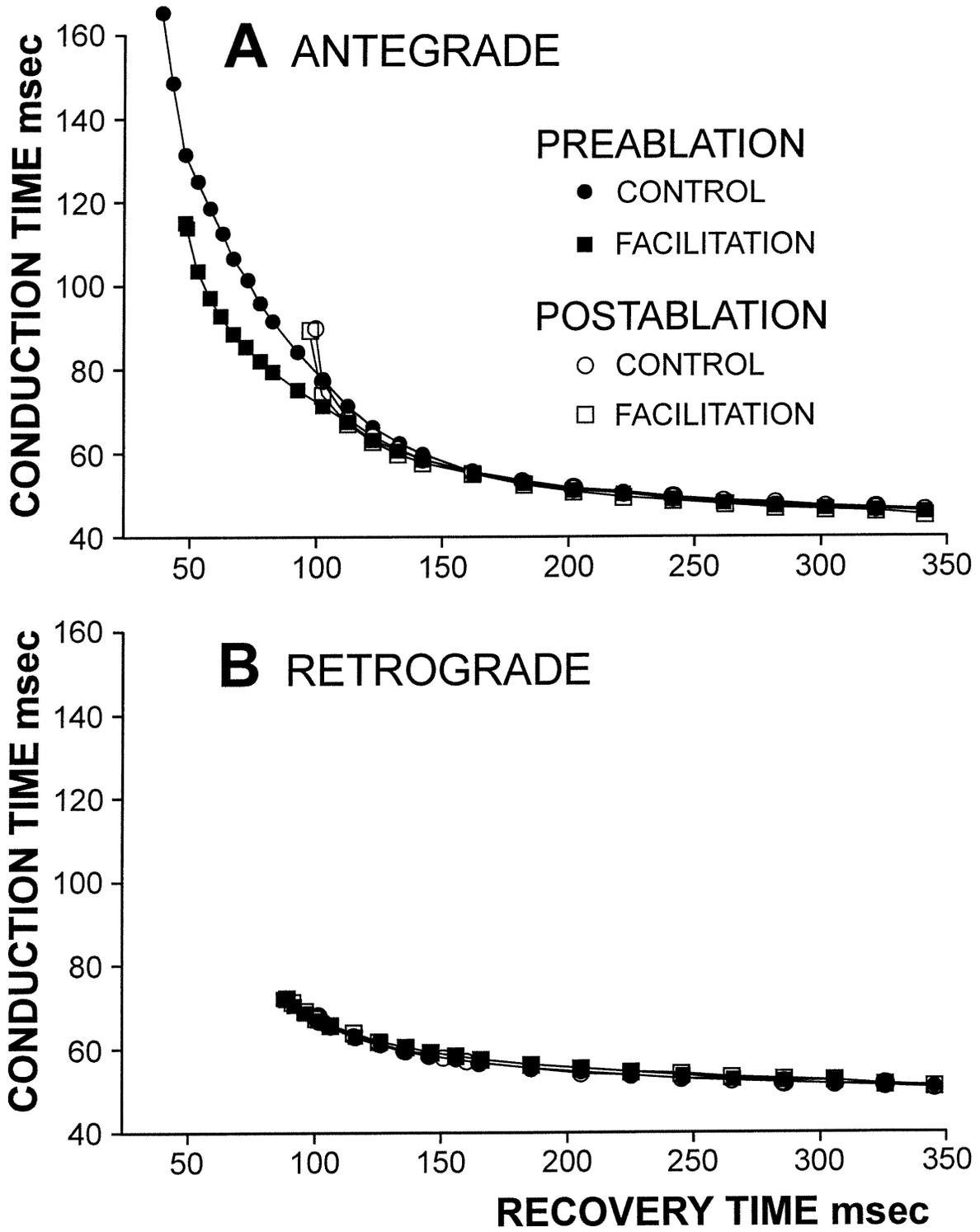


Figure 4

CHAPÎTRE III : DISCUSSION GÉNÉRALE

Nos résultats démontrent que l'ablation de l'extension postérieure élimine la partie gauche de la courbe de récupération antérograde sans changer la portion de la courbe provenant de la voie rapide. L'ablation entraîne ainsi une diminution du temps de conduction nodal maximum et un allongement de la période réfractaire efficace. Malgré l'effet marqué de l'ablation sur la conduction antérograde, la courbe de récupération rétrograde ainsi que les différents paramètres étudiés n'ont pas été significativement affectés par l'ablation de la voie lente (Figure 2 et Table 1). En d'autres mots, la conduction rétrograde dans nos préparations nodales dépend de la voie rapide. Cette dépendance est aussi supportée par le fait que la première activation auriculaire rétrograde est observée au niveau du septum interauriculaire (Table 2). Notre étude est la première qui démontre ce phénomène dans des conditions contrôlées chez le lapin où les deux voies de conduction sont accessibles directement.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus chez l'humain où l'ablation de la voie lente n'a pas entraîné de changement au niveau de la conduction rétrograde du noeud AV.^{89,98} La prévalence de la voie rapide en conduction rétrograde a aussi été observée chez l'humain. Suite à l'ablation de la voie rapide, la conduction VA était absente chez la plupart des patients.^{6,99} Il existe cependant des cas où l'on a retrouvé chez l'humain une voie lente bidirectionnelle fonctionnelle.^{5,7,9} Une étude récente utilisant un colorant sensible au voltage a mesuré le patron d'activation du noeud AV chez le lapin et montre que la voie lente est fonctionnelle dans 50% des préparations.¹⁰⁰ Nikolski et coll. reconnaissent cependant que le colorant sensible au voltage ainsi que le 2,3-butanedione monoxime (BDM) utilisé pour prévenir le mouvement lors des

enregistrements optiques peuvent avoir ralenti la conduction nodale et avoir engendré des phénomènes arythmiques. Il est possible que la voie lente soit seulement fonctionnelle en conduction rétrograde lorsque la conduction dans cette voie est déprimée ou lorsque le cœur est arythmique. Rudy et coll. ont montré dans un modèle mathématique qu'une diminution de la vitesse de conduction par réduction du couplage des jonctions "gap" entraîne une augmentation du facteur de sécurité (ratio de la charge produite par le front d'onde commun sur la charge nécessaire à l'activation du tissu) et peut paradoxalement permettre une conduction apparemment plus efficace (bien qu'allongée, la conduction est maintenue à des cycles très courts).^{101,102} Ceci pourrait expliquer pourquoi la voie lente peut conduire rétrogradement lorsque déprimée mais est incapable de le faire lorsqu'elle est intacte. Ceci reste toutefois à démontrer chez nos préparations nodales de lapin.

Propriétés antérogrades vs rétrogrades du nœud AV

La conduction nodale antérograde est caractérisée par une augmentation du temps de conduction nodal en fonction du raccourcissement du cycle auriculaire, l'augmentation étant très prononcée dans les intervalles de couplage courts. Nos études démontrent que la portion de la courbe où l'on observe cet allongement marqué du temps de conduction implique l'extension postérieure.^{25,27} La courbe de récupération antérograde est l'expression nette de l'interaction de la voie lente et de la voie rapide. La voie rapide domine dans les cycles longs et intermédiaires alors que la voie lente domine la conduction dans les cycles courts. Quand la voie rapide domine la conduction, la voie lente demeure fonctionnelle mais non apparente. Inversement, durant la conduction lente, la voie rapide est inactive. Les périodes réfractaires efficace et fonctionnelle du

noeud AV lors de la récupération semblent être respectivement contrôlées par la voie lente et la voie rapide.^{25,27,28} La période réfractaire efficace avant l'ablation dépendait clairement des propriétés de la voie lente puisqu'elle s'est avérée substantiellement augmentée suite à l'ablation de la voie lente (Table 1). Suite à l'ablation, la période réfractaire efficace est passée sous le contrôle de la voie rapide. La période réfractaire fonctionnelle lors de la conduction rétrograde est quant à elle sous le contrôle de la voie rapide puisqu'on observe aucun changement suite à l'ablation de la voie lente (Table 1). L'origine de la période réfractaire fonctionnelle varie cependant avec le protocole de facilitation tel qu'expliqué plus loin.

L'origine de la propriété de facilitation antérograde du noeud AV est encore mal connue. Dans cette étude, l'extension postérieure contribue de façon très importante au développement de la facilitation antérograde. En conduction antérograde, le protocole de facilitation a diminué de façon substantielle la période réfractaire fonctionnelle comparativement au protocole de récupération (Table 1). Suite à l'ablation de l'extension postérieure, la période réfractaire fonctionnelle revient à des valeurs similaires à celles obtenues au contrôle, suggérant que la période réfractaire est normalement sous le contrôle de la voie rapide mais passe sous le contrôle de la voie lente en présence de facilitation. Notre étude montre aussi que l'ablation de la voie lente diminue grandement l'effet de facilitation. Ces données suggèrent que la voie lente est un déterminant majeur de la facilitation du noeud AV.

Dans cette étude, la courbe de récupération nodale en conduction rétrograde est faiblement décrémente, i.e., le temps de conduction augmente peu avec la prématurité. On n'observe pas non plus de forte augmentation du temps de conduction dans les intervalles très courts tel qu'observée lors d'une conduction antérograde. Ceci

suggère fortement que les propriétés rétrogrades du nœud AV dépendent uniquement de la voie rapide. Toutefois, le temps de conduction de la voie rapide est significativement plus long en direction rétrograde par rapport à la direction antérograde. L'origine exacte de cette augmentation demeure incertaine. Cette différence pourrait être attribuable à l'utilisation de différents substrats anatomiques ou fonctionnels dans les deux directions mais aucune évidence directe ne supporte cette possibilité. Une autre possibilité est que la source de courant générée par l'activation auriculaire antérograde est vraisemblablement plus intense et plus efficace pour transmettre l'impulsion à travers le nœud compact que ne l'est la source générée par l'activation du faisceau inférieur lors de l'activation rétrograde. La plus faible dimension de l'extension postérieure par rapport au tissu transitionnel pourrait entraîner une réduction de la source de courant lors de l'activation rétrograde. Le courant généré par l'extension postérieure serait en deçà du seuil nécessaire pour activer les cellules transitionnelles.

Il est possible que l'absence de conduction rétrograde dans la voie lente soit liée à la longue période réfractaire du faisceau de His ou du nœud AV. Le bloc survient avant d'atteindre une longueur de cycle court compatible avec le bloc de la voie rapide et la conduction de la voie lente. Des études ont montré que la période réfractaire du système de conduction VA peut être déterminé par le système His-Purkinje et le nœud AV.^{78,103,104} On a remarqué en effet que la conduction rétrograde est limitée par la période réfractaire du faisceau de His lors du protocole de récupération. On observe que la survenue du bloc rétrograde coïncide avec l'intervalle de couplage où le faisceau de His atteint sa période réfractaire. Le protocole de facilitation a été utilisé afin de diminuer la période réfractaire de la zone nodo-Hissienne et de permettre l'expression de la voie lente en direction rétrograde. La diminution de la période réfractaire

fonctionnelle et efficace rétrograde du noeud AV en présence de facilitation n'a pas causé l'apparition de conduction lente rétrograde (Table 1). De plus, l'ablation de l'extension postérieure n'a pas eu d'effet sur la courbe de facilitation rétrograde et les paramètres étudiés (Table 1). Lors du protocole de facilitation, nous avons observé que le bloc de la voie lente et de la voie rapide surviennent dans 50% des préparations au niveau du faisceau de His. Il est possible que dans ces préparations la diminution des périodes réfractaires lors du protocole de facilitation ne soit pas assez marquée pour permettre une expression de la voie lente. Cependant, dans les autres préparations, la région nodo-Hissienne était activée lors du bloc mais ne permettait pas d'activation rétrograde de la voie lente. On ne peut toutefois pas établir quelle région du noeud AV constitue le facteur limitant lors de l'activation rétrograde. On ne dispose pas actuellement de moyens physiologiques permettant de diminuer la période réfractaire du noeud AV ou du faisceau de His de façon à couvrir une plage d'intervalles de prématurité plus grande. On ne peut donc affirmer avec certitude que la voie lente ne peut assurer la conduction rétrograde dans des intervalles de prématurité plus courts. Cependant, notre étude démontre bien que la voie lente ne conduit pas son activation jusqu'aux oreillettes dans la plage de conduction rétrograde présentement accessible.

On pourrait aussi faire l'hypothèse que la période réfractaire de la voie rapide en conduction rétrograde est plus courte que celle de la voie lente, le voie lente ne pouvant alors prendre la relève de la conduction dans les intervalles courts. Cette hypothèse implique que les propriétés réfractaires des 2 voies changent avec la direction de la conduction. Un phénomène similaire a été observé sur les courbes de récupération des patients souffrant de TNPR.¹⁰⁵ Wu et coll. ont constaté que les patients ayant la forme de TNPR fast-slow montraient une courbe de récupération antérograde continue mais une

courbe rétrograde discontinue. La voie rapide aurait alors une période réfractaire plus courte que la voie lente en conduction antérograde et l'inverse lors d'une conduction rétrograde.¹⁰⁵ Cette possibilité est invraisemblable dans le cas actuel puisque la période réfractaire efficace rétrograde correspond à celle de la voie rapide.

Implications

La TNPR est l'arythmie la plus fréquente rencontrée en pratique clinique. Bien que son traitement par ablation soit très efficace, son substrat anatomique et fonctionnel demeure très controversé. Notre étude a permis de mieux comprendre les propriétés fonctionnelles de la double voie du nœud AV impliquée dans la TNPR. Elle est la première à démontrer que l'extension postérieure du nœud AV, substratum de la voie lente, contribue aux propriétés de conduction antérograde mais non aux propriétés de conduction rétrograde du nœud AV de lapin. Des résultats fonctionnels similaires sont observés chez l'humain où l'ablation de la voie lente n'influence pas les propriétés rétrogrades du nœud AV.^{89,98} En sachant que l'extension postérieure est présente chez l'humain³⁶, il est possible que ce substrat joue aussi un rôle dans les propriétés de la voie lente du nœud AV humain. Ceci reste évidemment à être démontré. Le fait que la voie lente ne soit pas fonctionnelle en conduction rétrograde pourrait expliquer pourquoi peu de patients présentent des TNPR de type "fast-slow". De plus, cette étude propose pour la première fois que l'extension postérieure est un déterminant majeur de la propriété de facilitation antérograde du nœud AV. Une meilleure compréhension anatomique et électrophysiologique de la double voie nodale pourrait mener au développement de traitements plus précis des arythmies impliquant le nœud AV. Une connaissance approfondie de l'électrophysiologie du nœud AV est nécessaire à la compréhension

d'arythmies complexes tel que la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire et les cycles de Wenckebach.

Perspective

Une étude antérieure a démontré que la voie rapide pouvait être sélectivement interrompue par des lésions appliquées à l'entrée du nœud compact qui laissent la voie lente intacte.²⁸ Selon notre hypothèse, la voie lente ne devrait pas conduire en direction rétrograde ce qui entraînera un bloc rétrograde complet. Ceci devra être démontré. Ce modèle de voie lente pourrait être utilisé pour établir les propriétés de facilitation et de fatigue de la voie lente en l'absence d'interférence provenant de la voie rapide. Étant donné que les deux voies nodales correspondent à des substrats différents, il est concevable que la contribution de chacune des voies aux propriétés globales antérogrades du nœud AV soit différente. On commence à mieux comprendre la propriété de récupération du nœud AV en conduction antérograde. On sait que la voie lente et la voie rapide sont toutes les deux impliquées dans la récupération antérograde du nœud AV. Cependant la facilitation et la fatigue restent encore mal connues. Cette étude propose cependant que la facilitation antérograde soit en partie dépendante de la voie lente. Il serait approprié de comparer l'effet de la facilitation et de la fatigue en présence uniquement de la voie lente. Étant donné que la portion gauche de la courbe de récupération nodale qui dépend de l'extension postérieure est très sensible à la facilitation et à la fatigue, il est probable que la voie lente est plus influencée par ces deux dernières propriétés que la voie rapide. Une telle démonstration aurait des implications majeures pour la compréhension des phénomènes fréquentiels du nœud et de leur modulation pharmacologique.

Un modèle général du nœud AV par reconstruction en trois dimensions serait très pertinent. Par superposition de coupes histologiques de plusieurs préparations nodales, on pourrait mieux connaître la distribution des différentes structures qui composent le nœud AV. Actuellement, la localisation des deux voies de conduction repose essentiellement sur des repères anatomiques et sur les potentiels extracellulaires captés. Une amélioration de l'efficacité de la procédure d'ablation pourrait être envisageable grâce à une meilleure représentation tridimensionnelle des voies nodales impliquées dans la réentrée.

Il serait aussi très intéressant d'étudier les mécanismes impliqués dans le développement de la conduction lente dans l'extension postérieure. Des études histochimiques pourraient être effectuées afin de connaître la distribution des canaux ioniques et des jonctions de type "gap" présents dans cette structure. Des enregistrements par microélectrodes de l'extension postérieure pourraient aussi clarifier les mécanismes impliqués dans le développement de la conduction lente. On pourrait préciser avec l'aide d'enregistrements intracellulaires multiples tout au long de l'extension postérieure, si la conduction lente est de nature électrotonique ou incrémentale. Si la conduction dans l'extension postérieure est électrotonique, on devrait obtenir une dissociation des potentiels d'action transmembranaires en fonction de la prématurité. Si au contraire, la conduction dans l'extension est incrémentale, on observera que le temps d'activation des potentiels d'action transmembranaires captés à différentes positions augmente en fonction de la proximité du nœud compact et de la prématurité; ceci surviendrait sans dissociation des potentiels d'action.

Conclusions

Nous concluons que : 1) La voie lente et son substrat l'extension postérieure ne sont pas impliqués dans la conduction rétrograde du noeud AV chez le lapin en condition physiologique. 2) Les propriétés rétrogrades du noeud AV dépendent entièrement de la voie rapide dont le substrat serait le noeud compact. 3) La conduction antérograde dépend de l'interaction de la voie lente et de la voie rapide. 4) Les propriétés de la voie lente contribuent de façon majeure à la facilitation du noeud AV. 5) En condition contrôle, les périodes réfractaires efficace et fonctionnelle sont respectivement contrôlées par la voie lente et par la voie rapide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tawara S: *The Conduction System of the Mammalian Heart: an Anatomico-histological Study of the Atrioventricular Bundle and the Purkinje Fibers* (Translated by Suma, K. and Shimada, M.) (preface by Anderson, R.H.). London, Imperial College Press, 2000.
2. Scherf D, J Cohen: *The Atrioventricular Node and selected cardiac arrhythmias*. New York, New-York, 1964, pp 39.
3. Barker PS, Wilson FN, Johnston FD. The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J*. 1943;4:435-445.
4. Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res*. 1956;4:357-375.
5. Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind R, Palileo E, Scagliotti D, Duffy CE, Rosen KM. Retrograde dual atrioventricular nodal pathways. *Am J Cardiol*. 1981;48:639-646.
6. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1992;85:1318-1328.
7. Sung RJ, Waxman HL, Saksena S, Juma Z. Sequence of retrograde atrial activation in patients with dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation*. 1981;64:1059-1067.
8. Schuilenburg RM, Durrer D. Ventricular echo beats in the human heart elicited by induced ventricular premature beats. *Circulation*. 1969;40:337-347.
9. Satake S, Heijma K, Sakamoto Y, Suzuki F, Sano T. Demonstration of bidirectional dual A-V nodal pathways in the same patient. *J Electrocardiol*. 1977;10:71-76.
10. Goy JJ, Fromer M, Schlaepfer J, Kappenberger L. Clinical efficacy of radiofrequency current in the treatment of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:418-423.

11. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Role of radiofrequency ablation in the management of supraventricular arrhythmias: experience in 760 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:371-389.
12. Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, Cockrell J, Dullet N, Van Hare G, Griffin JC, Scheinman MM. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation*. 1989;80:1527-1535.
13. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med*. 1992;327:313-318.
14. Epstein LM, Scheinman MM, Langberg JJ, Chilson D, Goldberg HR, Griffin JC. Percutaneous catheter modification of the atrioventricular node. A potential cure for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*. 1989;80:757-768.
15. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J. Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation*. 1991;83:827-835.
16. McGuire MA, Janse MJ. New insights on anatomical location of components of the reentrant circuit and ablation therapy for atrioventricular junctional reentrant tachycardia. *Curr Opin Cardiol*. 1995;10:3-8.
17. Chorro FJ, Sanchis J, Such L, Artal L, Llavador JJ, Llavador E, Monmeneu JV, Lopez-Merino V. Modification of atrioventricular nodal electrophysiology by selective radiofrequency delivery on the anterior or posterior approaches. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:1261-1273.
18. Amat YL, Denes P, Wu D, Pietras RJ, Rosen KM. Effects of atrial pacing site on atrial and atrioventricular nodal function. *Br Heart J*. 1975;37:576-582.
19. Aranda J, Castellanos A, Moleiro F, Befeler B. Effects of the pacing site on A-H conduction and refractoriness in patients with short P-R intervals. *Circulation*. 1976;53:33-39.

20. Iinuma H, Dreifus LS, Price R, Michelson EL. Influence of the site of stimulation on atrioventricular nodal refractory periods and the effect of verapamil. *Am J Cardiol.* 1986;57:1167-1174.
21. Ross DL, Brugada P, Bar FW, Vanagt EJ, Weiner I, Farre J, Wellens HJ. Comparison of right and left atrial stimulation in demonstration of dual atrioventricular nodal pathways and induction of intranodal reentry. *Circulation.* 1981;64:1051-1058.
22. Sanchis J, Chorro FJ, Such L, Matamoros J, Monmeneu JV, Cortina J, Lopez M, V. Effect of site, summation and asynchronism of inputs on atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *Eur Heart J.* 1993;14:1421-1426.
23. Mazgalev TN, Tchou PJ: The AV nodal dual pathway electrophysiology: still a controversial concept., in Mazgalev TN, Tchou PJ (eds): *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium.* Armonk, NY., Futura Publishing Co.,Inc, 2000, pp 217-236.
24. Amellal F, Billette J. Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation.* 1996;94:824-832.
25. Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ. Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1439-1451.
26. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation.* 1998;98:164-174.
27. Lin LJ, Billette J, Khalife K, Martel K, Wang J, Medkour D. Characteristics, circuit, mechanism, and ablation of reentry in the rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:954-964.
28. Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K. Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:479-486.

29. Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJ, Billette J, Becker AE, Durrer D. A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. *Circ Res.* 1974;35:909-922.
30. Billette J. Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987;252:H163-H177.
31. Bharati S: Anatomic-Morphologic Relations Between AV Nodal Structure and Function in the Normal and Diseased Heart., in Mazgalev TN, Tchou PJ (eds): *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium.* Armonk, NY, Futura Publishing Co.,Inc, 2000, pp 25-48.
32. Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol Rev.* 1988;68:608-647.
33. McGuire MA, Johnson DC, Robotin M, Richards DA, Uther JB, Ross DL. Dimensions of the triangle of Koch in humans. *Am J Cardiol.* 1992;70:829-830.
34. Bharati S, Lev M. The morphology of the AV junction and its significance in catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12:879-882.
35. Waki K, Kim JS, Becker AE. Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: a feature of potential clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1144-1151.
36. Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation.* 1998;97:188-193.
37. Saffitz JE, Davis LM, Darrow BJ, Kanter HL, Laing JG, Beyer EC. The molecular basis of anisotropy: role of gap junctions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:498-510.
38. Kanter HL, Saffitz JE, Beyer EC. Cardiac myocytes express multiple gap junction proteins. *Circ Res.* 1992;70:438-444.
39. Gros DB, Jongsma HJ. Connexins in mammalian heart function. *Bioessays.* 1996;18:719-730.
40. Davis LM, Kanter HL, Beyer EC, Saffitz JE. Distinct gap junction protein phenotypes in cardiac tissues with disparate conduction properties. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1124-1132.

41. Van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, Moorman AF, Lamers WH. Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ Res*. 1991;68:1638-1651.
42. Oosthoek PW, Viragh S, Lamers WH, Moorman AF. Immunohistochemical delineation of the conduction system. II: The atrioventricular node and Purkinje fibers. *Circ Res*. 1993;73:482-491.
43. Nattel S. The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:272-282.
44. Rudy Y: Principles of Slow Conduction in Cardiac Tissue: Mathematical Modeling., in Mazgalev TN, Tchou PJ (eds): *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium*. Armonk, NY, Futura Publishing Co.,Inc, 2000, pp 61-72.
45. Noma A, Irisawa H, Kokobun S, Kotake H, Nishimura M, Watanabe Y. Slow current systems in the A-V node of the rabbit heart. *Nature*. 1980;285:228-229.
46. Kokubun S, Nishimura M, Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit atrioventricular node cell. *Pflugers Arch*. 1982;393:15-22.
47. Petrecca K, Amellal F, Laird DW, Cohen SA, Shrier A. Sodium channel distribution within the rabbit atrioventricular node as analysed by confocal microscopy. *J Physiol (Lond)*. 1997;501:263-274.
48. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
49. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J*. 1963;66:498-508.
50. Racker DK. Atrioventricular node and input pathways: a correlated gross anatomical and histological study of the canine atrioventricular junctional region. *Anat Rec*. 1989;224:336-354.
51. Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Ho SY. "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:561-572.
52. McGuire MA, Janse MJ, Ross DL. "AV nodal" reentry: Part II: AV nodal, AV junctional, or atrionodal reentry? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:573-586.

53. Tchou PJ, Cheng YN, Mowrey K, Efimov IR, Van Wagoner DR, Mazgalev TN. 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.
54. Mazgalev T, Dreifus LS, Ininuma H, Michelson EL. Effects of the site and timing of atrioventricular nodal input on atrioventricular conduction in the isolated perfused rabbit heart. *Circulation.* 1984;70:748-759.
55. Patterson E, Scherlag BJ. Longitudinal dissociation within the posterior AV nodal input of the rabbit: a substrate for AV nodal reentry. *Circulation.* 1999;99:143-155.
56. Petrecca K, Shrier A. Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node. *J Anat.* 1998;192:517-528.
57. Warner MR, deTarnowsky JM, Whitson CC, Loeb JM. Beat-by-beat modulation of AV conduction. II. Autonomic neural mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1986;251:H1134-H1142.
58. Nayebpour M, Talajic M, Nattel S. Effects of beta-adrenergic receptor stimulation and blockade on rate-dependent atrioventricular nodal properties. *Circ Res.* 1992;70:902-911.
59. Nayebpour M, Talajic M, Villemaire C, Nattel S. Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node. *Circ Res.* 1990;67:1152-1166.
60. Gendreau R, Billette J, Zhao J, Couture R. Intrinsic origin of atrioventricular nodal functional properties in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol.* 1989;67:722-727.
61. Huycke EC, Lai WT, Nguyen NX, Keung EC, Sung RJ. Role of intravenous isoproterenol in the electrophysiologic induction of atrioventricular node reentrant tachycardia in patients with dual atrioventricular node pathways. *Am J Cardiol.* 1989;64:1131-1137.
62. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, Dhingra RC, Wyndham C, Rosen KM. Effects of atropine on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation.* 1979;59:779-788.

63. Leger J, Croll RP, Smith FM. Regional distribution and extrinsic innervation of intrinsic cardiac neurons in the guinea pig. *J Comp Neurol.* 1999;407:303-317.
64. Belz MK, Stambler BS, Wood MA, Pherson C, Ellenbogen KA. Effects of enhanced parasympathetic tone on atrioventricular nodal conduction during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol.* 1997;80:878-882.
65. Wu D, Denes P, Dhingra R, Khan A, Rosen KM. The effects of propranolol on induction of A-V nodal reentrant paroxysmal tachycardia. *Circulation.* 1974;50:665-677.
66. Wallick DW, Stuesse SL, Levy MN: Mechanisms of Vagosympathetic Control of the Atrial-AV Nodal Conduction., in Mazgalev TN, Tchou PJ (eds): *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium.* Armonk, NY, Futura Publishing Co., Inc., 2000, pp 133-154.
67. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1986;251:H764-H773.
68. Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL, Pelleg A. Vagally induced hyperpolarization in atrioventricular node. *Am J Physiol.* 1986;251:H631-H643.
69. West TC, Toda N. Response of the A-V node of the rabbit to stimulation of intracardiac cholinergic nerves. *Circ Res.* 1967;20:18-31.
70. Mitsuoka T, Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL. Differential vagal effects on antegrade vs. retrograde atrioventricular conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987;253:H1059-H1068.
71. Arora RC, Hirsch GM, Hirsch KJ, Friesen CH, Armour JA. Function of human intrinsic cardiac neurons in situ. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1736-R1740.
72. Billette J. Preceding His-atrial interval as a determinant of atrioventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. *Am J Cardiol.* 1976;38:889-896.
73. Billette J, Amellal F, Zhao J, Shrier A. Relationship between different recovery curves representing rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:63-75.

74. Lewis T, Master AM. Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart*. 1925;12:209-269.
75. Billette J, Nattel S. Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:90-102.
76. Billette J, Metayer R, St-Vincent M. Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res*. 1988;62:790-799.
77. O'Hara G, Gendreau R, Billette J, Amellal F, Nayebpour M, Talajic M, Nattel S. Rate-dependent functional properties of retrograde atrioventricular nodal conduction in experimental animals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1993;265:H1257-H1264.
78. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, Ruskin JN, Ogunkelu JB. A comparative analysis of antegrade and retrograde conduction patterns in man. *Circulation*. 1975;52:766-778.
79. Kadish A, Goldberger J. Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;37:273-293.
80. McGuire MA, Bourke JP, Robotin MC, Johnson DC, Meldrum-Hanna W, Nunn GR, Uther JB, Ross DL. High resolution mapping of Koch's triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. *Circulation*. 1993;88:2315-2328.
81. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:552-571.
82. Waxman MB, Wald RW, Sharma AD, Huerta F, Cameron DA. Vagal techniques for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1980;46:655-664.
83. Paul T, Bertram H, Bokenkamp R, Hausdorf G. Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. *Paediatr Drugs*. 2000;2:171-181.
84. DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, West GA, Belardinelli L. Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1983;68:1254-1263.

85. Wit AL, Cranefield PF. Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. *Circ Res.* 1974;35:413-425.
86. Levy S, Ricard P. Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias. *Eur Heart J.* 1997;18:C27-C32.
87. Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Nayebpour M, Nattel S. Antiarrhythmic actions of diltiazem during experimental atrioventricular reentrant tachycardias. Importance of use-dependent calcium channel-blocking properties. *Circulation.* 1990;81:334-342.
88. Akhtar M, Jazayeri MR, Sra J, Blanck Z, Deshpande S, Dhala A. Atrioventricular nodal reentry. Clinical, electrophysiological, and therapeutic considerations. *Circulation.* 1993;88:282-295.
89. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation.* 1992;85:2162-2175.
90. Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Williamson B, Vorperian VR, Man C, Hummel JD, Langberg JJ, Morady F. Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of the slow pathway of atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:716-723.
91. Mendez C, Moe GK. Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1966;19:378-393.
92. Mignone RJ, Wallace AG. Ventricular echoes. Evidence for dissociation of conduction and reentry within the AV node. *Circ Res.* 1966;19:638-649.
93. Josephson ME, Kastor JA. Paroxysmal supraventricular tachycardia: is the atrium a necessary link? *Circulation.* 1976;54:430-435.
94. Janse MJ, van Capelle FJ, Freud GE, Durrer D. Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1971;28:403-414.

95. Amellal F, Billette J. Effects of atrial pacing site on rate-dependent AV nodal function in rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995;269:H934-H942.
96. Wu D, Yeh SJ, Wang CC, Wen MS, Chang HJ, Lin FC. Nature of dual atrioventricular node pathways and the tachycardia circuit as defined by radiofrequency ablation technique. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:884-895.
97. Mahmud R, Denker ST, Tchou PJ, Jazayeri M, Akhtar M. Modulation of conduction and refractoriness in atrioventricular junctional reentrant circuit. Effect on reentry initiated by atrial extrastimulus. *J Clin Invest*. 1988;81:39-46.
98. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation*. 1992;85:1675-1688.
99. Mehta D, Gomes JA. Long term results of fast pathway ablation in atrioventricular nodal reentry tachycardia using a modified technique. *Br Heart J*. 1995;74:671-675.
100. Nikolski V, Efimov I. Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res*. 2001;88:E23-E30.
101. Shaw RM, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. *Circ Res*. 1997;81:727-741.
102. Wang Y, Rudy Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H1019-H1029.
103. Gomes JA, Dhatt MS, Damato AN, Akhtar M, Holder CA. Incidence, determinants and significance of fixed retrograde conduction in the region of the atrioventricular node. Evidence for retrograde atrioventricular nodal bypass tracts. *Am J Cardiol*. 1979;44:1089-1098.
104. Moore EN. Microelectrode studies on retrograde concealment of multiple premature ventricular responses. *Circ Res*. 1967;20:88-98.

105. Wu D, Denes P, Amat YL, Wyndham CR, Dhingra R, Rosen KM. An unusual variety of atrioventricular nodal re-entry due to retrograde dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation*. 1977;56:50-59.
106. Guyton AC, JE Hall: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 1996, pp 122.
107. Amellal F. Modulation des propriétés fonctionnelles du noeud auriculoventriculaire chez le lapin. Thèse de Doctorat, Université de Montréal. 1995.