

Université de Montréal

**CARACTÉRISTIQUES ET ORIGINE FONCTIONNELLE
DES PROPRIÉTÉS FRÉQUENTIELLES
DU NŒUD AURICULOVENTRICULAIRE**

par

Rafik Tadros

Département de physiologie

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade
de *Philosophiæ Doctoræ* en physiologie

Juin 2010

© Rafik Tadros, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

CARACTÉRISTIQUES ET ORIGINE FONCTIONNELLE DES PROPRIÉTÉS
FRÉQUENTIELLES DU NŒUD AURICULOVENTRICULAIRE

présentée par :
Rafik Tadros

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Rémy Sauvé, président-rapporteur
Dr Jacques Billette, directeur de recherche
Dr Paul Khairy, membre du jury
Dr Alvin Shrier, examinateur externe
Dr Alain Vinet, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

Le nœud auriculoventriculaire (AV) joue un rôle vital dans le cœur normal et pathologique. Il connecte les oreillettes aux ventricules et, grâce à sa conduction lente, génère un délai entre les contractions auriculaire et ventriculaire permettant d'optimiser le pompage sanguin. Sa conduction lente et sa longue période réfractaire font du nœud AV un filtre d'impulsions auriculaires lors de tachyarythmies assurant ainsi une fréquence ventriculaire plus lente favorable au débit cardiaque. L'optimisation de ce filtrage est une cible dans le traitement de ces arythmies. Malgré ce rôle vital et de nombreuses études, le nœud AV demeure l'objet de plusieurs controverses qui en rendent la compréhension laborieuse. Nos études expérimentales sur des préparations isolées de cœurs de lapin visent à apporter des solutions à certains des problèmes qui limitent la compréhension des propriétés fréquentielles du nœud AV.

Le premier problème concerne la définition de la propriété de récupération nodale. On s'accorde généralement sur la dépendance du temps de conduction nodale (intervalle auriculo-Hissien, AH) du temps de récupération qui le précède mais un débat presque centenaire persiste sur la façon de mesurer ce temps de récupération. Selon que l'on utilise à cette fin la longueur du cycle auriculaire (AA) ou l'intervalle His-auriculaire précédent (HA), la même réponse nodale montre des caractéristiques différentes, un paradoxe à ce jour inexplicé. Le temps de conduction nodale augmente aussi avec le degré et la durée d'une fréquence rapide, un phénomène appelé fatigue. Or, les caractéristiques de la fatigue mesurée varient avec l'indice de récupération utilisé (AA vs. HA). De plus, une troisième propriété appelée facilitation qui entraîne un raccourcissement du temps de conduction diffère aussi avec l'indice de récupération utilisé. Pour établir l'origine de ce problème, nous avons déterminé les différences entre les courbes de récupération (AH compilé en fonction du AA ou HA) pour 30 états fonctionnels nodaux différents. Ces conditions étaient obtenues à l'aide de protocoles permettant la variation du cycle de base (BCL) et du cycle prétest (PTCL), deux paramètres connus pour altérer la fonction nodale. Nous avons pu établir que pour chaque état fonctionnel, la forme de la courbe de récupération et le niveau de fatigue étaient les mêmes pour les deux indices de récupération. Ceci s'applique aussi aux données obtenues à des BCL et PTCL égaux comme dans les protocoles de stimulation prématurée conventionnels couramment utilisés. Nos résultats

ont établi pour la première fois que les propriétés nodales de récupération et de fatigue sont indépendantes de l'indice de récupération utilisé. Nos données montrent aussi que les différences entre les courbes de récupération en fonction de l'indice utilisé proviennent d'effets associés aux variations du PTCL.

Notre deuxième étude établit à partir des mêmes données pourquoi les variations du PTCL altèrent différemment les courbes de récupération selon l'indice utilisé. Nous avons démontré que ces différences augmentaient en proportion directe avec l'augmentation du temps de conduction au battement prétest. Cette augmentation cause un déplacement systématique de la courbe construite avec l'intervalle AA vers la droite et de celle construite avec l'intervalle HA vers la gauche. Ce résultat met en évidence l'importance de tenir compte des changements du temps de conduction prétest dans l'évaluation de la fonction nodale, un paramètre négligé dans la plupart des études. Ce résultat montre aussi que chacun des deux indices a des limites dans sa capacité d'évaluer le temps de récupération nodale réel lorsque le temps de conduction prétest varie. Lorsque ces limites sont ignorées, comme c'est habituellement le cas, elles entraînent un biais dans l'évaluation des effets de fatigue et de facilitation.

Une autre grande difficulté dans l'évaluation des propriétés fréquentielles du nœud AV concerne son état réfractaire. Deux indices sont utilisés pour évaluer la durée de la période réfractaire nodale. Le premier est la période réfractaire efficace (ERP) définie comme l'intervalle AA le plus long qui n'est pas conduit par le nœud. Le deuxième est la période réfractaire fonctionnelle (FRP) qui correspond à l'intervalle minimum entre deux activations mesurées à la sortie du nœud. Paradoxalement et pour des raisons obscures, l'ERP augmente alors que la FRP diminue avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. De plus, ces effets varient grandement avec les sujets, les espèces et l'âge. À partir des mêmes données que pour les deux autres études, nous avons cherché dans la troisième étude l'origine des variations fréquentielles de l'ERP et de la FRP. Le raccourcissement du BCL prolonge l'ERP mais n'affecte pas la FRP. L'allongement de l'ERP provient principalement d'un allongement du temps de conduction prétest. Un PTCL court en comparaison avec un BCL court allonge encore plus substantiellement le temps de conduction prétest mais raccourcit en même temps l'intervalle His-auriculaire, ces deux effets opposés s'additionnent pour produire un

allongement net de l'ERP. Le raccourcissement de l'intervalle His-auriculaire par le PTCL court est aussi entièrement responsable pour le raccourcissement de la FRPN. Nous avons aussi établi que, lorsque la composante du temps de conduction prétest est retirée de l'ERP, un lien linéaire existe entre la FRPN et l'ERP à cause de leur dépendance commune de l'intervalle His-auriculaire. Le raccourcissement combiné du BCL et du PTCL produit des effets nets prévisibles à partir de leurs effets individuels. Ces effets reproduisent ceux obtenus lors de protocoles prématurés conventionnels. Ces observations supportent un nouveau schéma fonctionnel des variations fréquentielles de l'ERP et de la FRPN à partir des effets distincts du BCL et du PTCL. Elles établissent aussi un nouveau lien entre les variations fréquentielles de l'ERP et de la FRPN.

En conclusion, la modulation fréquentielle de la fonction du nœud AV provient de la combinaison d'effets concurrents cumulatifs liés au cycle de base et non-cumulatifs liés au cycle prétest. Ces effets peuvent être interprétés de façon consistante indépendamment de l'indice de récupération en tenant compte des changements du temps de conduction au battement prétest. Les effets fréquents disparates sur l'ERP et la FRPN sont aussi grandement liés aux changements du temps de conduction prétest. Lorsque l'analyse tient compte de ce facteur, l'ERP et la FRPN montrent des variations parallèles fortement liées à celles de l'intervalle His-auriculaire. Le nouveau schéma fonctionnel des propriétés fréquentielles du nœud AV supporté par nos données aidera à mieux cibler les études sur les mécanismes cellulaires contrôlant la modulation fréquentielle nodale. Nos données pourraient aider à l'interprétation et au contrôle des réponses nodales diverses associées aux tachyarythmies supraventriculaires et à leur traitement pharmacologique. En bref, nos travaux supportent une compréhension factuelle améliorée du comportement fréquentiel du nœud AV, un domaine aux applications multiples en rythmologie cardiaque.

Mots clés : Électrophysiologie, nœud auriculoventriculaire, nœud AV, fréquence cardiaque, tachycardie supraventriculaire, récupération, facilitation, fatigue, conduction, état réfractaire, période réfractaire, propriétés fréquentielles, lapin.

ABSTRACT

The atrioventricular (AV) node is the sole electrical connection between atria and ventricles, and is of utmost importance in both normal and perturbed cardiac function. Through slow conduction, it generates a delay between atrial and ventricular systoles, thereby optimising cardiac output. The AV node also has a long refractory period which confers it a filtering role during supraventricular tachyarrhythmias. Because of this ventricular rate watchdog role, the AV node has become a primary therapeutic target in atrial fibrillation, a frequent arrhythmia with major clinical burden. Notwithstanding intense research, understanding of AV nodal function remains restrained by many controversies, some of which have persisted for almost a century. Major obstacles concern the definition of nodal recovery time and nodal refractoriness. The objective of our studies is to untangle some of these controversies regarding rate-dependent AV nodal function in an experimental model of superfused rabbit heart preparations.

Our first study concerns the definition of AV nodal recovery time used to assess rate-dependent nodal function. The dependence of conduction time through the node (atrio-His interval; AH) on time elapsed since last activation i.e., recovery time (RT), is a well accepted fact but its assessment is controversial for nearly a century. This problem arises from the fact that the nodal recovery function shows different characteristics depending upon whether RT is assessed from the preceding atrial cycle length (AA) or His-atrial (HA) interval. Moreover, the rate- and time-dependent increase in AH, known as fatigue, also shows different characteristics depending on RT index used. Furthermore, the third rate-dependent AV nodal property known as facilitation and that tends to shorten AH with penultimate cycle length, is obviously present or virtually absent when studying it with HA or AA index, respectively. Our first study sought to identify the source of this paradoxical apparent dependence of nodal rate-dependent properties on selected RT index. For this purpose, we varied two known independent modulators of AV nodal function, the basic (BCL) and pretest cycle length (PTCL), in 30 different combinations and assessed how the resulting 30 nodal functional states alter the recovery and the fatigue property as assessed with both recovery indexes. We found that, for each functional state, the shape of the nodal recovery curve and the level of fatigue was identical regardless of selected recovery index. We thus documented for the first time that recovery and fatigue properties

are consistent whether assessed with HA or AA. However, we also found that PTCL effects appeared different on the two recovery curve formats.

In a second study, using the same data, we investigated the origin of PTCL related variations of nodal recovery curves constructed with different recovery indexes. We found that PTCL shortening induced rightward AA curve shifts and leftward HA curve shifts proportional to the increase in pretest conduction time. Moreover, these curve shifts affected all data points equally. This finding suggests that both AA and HA indexes are biased by increases in pretest conduction time. These increases appeared to delay nodal recovery for an identical AA, and to hasten nodal recovery for an identical HA. Uncontrolled changes in pretest conduction time during fast rates thus produce apparent different effects depending on nodal recovery index. Taking into account changes in pretest conduction time results in unified rate-dependent nodal conduction properties regardless of chosen recovery index.

Another major problem in AV nodal physiology relates to rate-dependent changes in nodal refractoriness. Two indexes of nodal refractoriness, effective (ERP_N) and functional (FRP_N) refractory periods, are commonly determined. ERP_N and FRP_N correspond to the longest AA resulting in nodal block and shortest interval between successive His bundle activations, respectively. For unclear reasons, increasing rate typically results in ERP_N prolongation but FRP_N shortening, and these effects vary greatly with individuals, ages and species. In a third study, we assessed the functional origin of rate-induced changes in ERP_N and FRP_N. BCL shortening prolonged ERP_N but did not significantly affect FRP_N. This ERP_N prolongation mainly arose from an increase in pretest conduction time. PTCL shortening also prolonged the pretest conduction time and hence ERP_N, but this prolongation was partly counterbalanced by a decrease in the His-atrial subinterval at ERP_N. Similar PTCL-induced His-atrial shortening also fully accounted for FRP_N shortening. Notably, we found that when ERP_N is corrected for the increase in pretest conduction time, ERP_N and FRP_N vary in parallel according to their respective His-atrial subintervals. Combined BCL and PTCL shortening, including those corresponding to standard commonly used protocols, result in net changes in refractory measures predictable from the sum of their individual effects. These observations not only support a new functional scheme for rate-dependent AV nodal refractoriness but also establish a

relationship between ERPN and FRPN which, for a long time, were thought to reflect different nodal properties.

In conclusion, rate-dependent AV nodal function reflect the net sum of concurrent yet independent cumulative and non-cumulative effects arising from BCL and PTCL changes, respectively. Nodal recovery and fatigue properties are independent of recovery index. Rate-induced non-cumulative variations in nodal recovery curves originate from changes in pretest conduction time and reflect current limitations of recovery indexes to precisely measure exact nodal recovery time. Changes in pretest conduction time also explain opposite rate-induced changes in ERPN and FRPN. When these changes are taken into account, FRPN and ERPN vary in parallel with heart rate and largely depend on His-atrial interval. These data support a new functional model of rate-dependent nodal conduction and refractoriness, which may help guide studies on underlying cellular and ionic mechanisms as well as on nodal behaviour during supraventricular tachyarrhythmias.

Keywords : Electrophysiology, atrioventricular node, AV node, heart rate, supraventricular tachycardia, recovery, facilitation, fatigue, conduction, refractoriness, refractory period, rate-dependent properties, rabbit.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉLIMINAIRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	vi
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xii
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	xv
LISTE DES PUBLICATIONS DE L'AUTEUR	xvi
REMERCIEMENTS	xviii

INTRODUCTION 1

REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE 1 : PERSPECTIVE HISTORIQUE : DE GASKELL ET TAWARA À AUJOURD'HUI	3
I. Découverte du système de conduction cardiaque	3
II. Définition du nœud AV	5
III. Rôles du nœud AV et implications cliniques	6
CHAPITRE 2 : ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU NŒUD AV	8
I. Localisation et orientation topographique	8
II. Connexions auriculo-nodales	10
III. Caractéristiques histologiques	10
a) Zone transitionnelle.....	12
b) Nœud compact	12
c) Faisceau inférieur et extension postérieure	12
d) Similitudes et différences entre les espèces	13
IV. Vascularisation	13
V. Innervation	15

CHAPITRE 3 : HÉTÉROGÉNÉITÉ ÉLECTRIQUE ET MOLÉCULAIRE DES CELLULES DU NŒUD AV	17
I. Caractéristiques des potentiels d'action nodaux.....	17
II. Courants ioniques et leurs substrats moléculaires.....	21
a) Courants ioniques cardiaques typiques	21
b) Courants entrants nodaux.....	23
c) Courants sortants nodaux	23
d) Courants nodaux de phase 4.....	24
e) Courants nodaux d'échange et de pompe.....	25
f) Variations fréquentielles des courants nodaux.....	26
III. Protéines structurales et connexines	26
CHAPITRE 4 : PHYSIOLOGIE DE L'ACTIVATION DU NŒUD AV	30
I. Approches à l'étude de la physiologie du nœud AV	30
a) Études fonctionnelles (boîte noire)	30
b) Études cartographiques	33
II. Conduction AV : rôle critique du nœud AV et mécanismes sous-jacents	37
a) Le nœud AV : principal responsable du délai AV	38
b) Le nœud AV : site préférentiel de blocs.....	39
c) Mécanismes du délai dans le nœud AV	40
d) Mécanismes spécifiques de conduction lente	44
III. Double voie de conduction nodale	50
CHAPITRE 5 : EFFETS FRÉQUENTIELS SUR LES PROPRIÉTÉS INTRINSÈQUES DU NŒUD AV	54
I. Effets fréquents sur la conduction nodale	54
a) Récupération	54
b) Facilitation.....	56
c) Fatigue.....	57
d) Controverse sur l'indice de récupération optimal	61
II. Effets fréquents sur les propriétés réfractaires du nœud AV	65
a) Modulation fréquentielle des indices réfractaires (ERP _N et FRP _N)	65
b) Rôle de l'oreillette dans la détermination des périodes réfractaires	71
c) Décours temporel des effets fréquents sur l'ERP _N et la FRP _N	72
d) Origine fonctionnelle des variations de l'ERP _N et de la FRP _N	75
e) Origine cellulaire des variations de l'ERP _N et de la FRP _N	77
III. Disparités des effets fréquents sur la conduction et l'état réfractaire	78

CONTRIBUTIONS ORIGINALES

CHAPITRE 6 : HYPOTHÈSE, OBJECTIFS ET APPROCHE	80
I. Problématique, hypothèse et objectifs	80
II. Approche méthodologique	81
CHAPITRE 7 : UNIFIED RATE-DEPENDENT ATRIOVENTRICULAR NODAL FUNCTION : CONSISTENT RECOVERY AND FATIGUE PROPERTIES REVEALED WITH S₁S₂S₃ PROTOCOLS AND DIFFERENT RECOVERY INDEXES	84
CHAPITRE 8 : DEPENDENCE OF AV NODAL FUNCTION CURVES ON THE SELECTED RECOVERY INDEX : PIVOTAL ROLE OF PRETEST CONDUCTION TIME	93
CHAPITRE 9 : RATE-DEPENDENT AV NODAL REFRACTORINESS : A NEW FUNCTIONAL FRAMEWORK BASED ON CONCURRENT EFFECTS OF BASIC AND PRETEST CYCLE LENGTH	101

DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE 10 : INTÉGRATION, CRITIQUE ET IMPLICATIONS DES PRINCIPALES OBSERVATIONS	110
I. Principales observations	110
a) Indice de récupération et propriétés de récupération et de fatigue.....	110
b) Rôle du temps de conduction prétest	111
c) Modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal.....	113
II. Schème d'intégration de la modulation fréquentielle du nœud AV	114
a) Pluralité des propriétés fréquentielles du nœud AV	114
b) Modèle intégré de la modulation fréquentielle du nœud AV.....	118
III. Mécanismes cellulaires des propriétés fréquentielles du nœud AV	122
IV. Limitations	130
V. Implications et perspectives	132
a) Recommandations sur les études électrophysiologiques du nœud AV.....	132
b) Abandon ou redéfinition de la propriété de facilitation?	133
c) Du protocole S ₁ S ₂ S ₃ vers des rythmes auriculaires complexes	134
d) Un pas vers le développement de thérapies dromotropes négatives	134
VI. Conclusions générales	135

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des différents types cellulaires du nœud AV.....	19
Tableau 2 : Topographie de l'expression protéique des différents groupes cellulaires nodaux chez le lapin.....	27
Tableau 3 : Mécanismes sous-jacents au délai de conduction dans le nœud AV	47
Tableau 4 : Dépendance des périodes réfractaires de la fréquence cardiaque dans différentes études	67
Tableau 5 : Effets fréquentiels non-cumulatifs et cumulatifs sur l'ERPn et la FRPN	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration du système de conduction AV humain par Tawara	4
Figure 2 : Orientation et localisation du nœud AV dans le triangle de Koch	9
Figure 3 : Régions cellulaires du nœud AV	11
Figure 4 : Schéma de la vascularisation artérielle du nœud AV	14
Figure 5 : Potentiels d'action obtenus dans les différentes régions nodales	18
Figure 6 : Enregistrements transmembranaires des 6 types cellulaires du nœud AV	20
Figure 7 : Courants ioniques dans différentes cellules nodales et auriculaires	22
Figure 8 : Différenciation immunohistochimique du système de conduction	28
Figure 9 : Caractérisation fonctionnelle du nœud AV	30
Figure 10 : Protocole de stimulation à fréquence croissante	31
Figure 11 : Protocole de stimulation périodique prématurée	32
Figure 12 : Nature tridimensionnelle de l'enregistrement optique	36
Figure 13 : Intervalle PR sur l'électrocardiogramme standard	38
Figure 14 : Origine topographique du délai AH	40
Figure 15 : Dissociation des potentiels d'action de type N en deux composantes	43
Figure 16 : Effet théorique de la diminution de l'excitabilité et du couplage intercellulaire sur la vitesse de conduction	45
Figure 17 : Modèle de la double voie de conduction nodale	51
Figure 18 : Temps d'activation des cellules AN, N et NH en fonction de la prématurité ..	55
Figure 19 : Propriété de facilitation du nœud AV	56
Figure 20 : Protocole d'évaluation sélective de la facilitation	57
Figure 21 : Propriété de fatigue du nœud AV	58
Figure 22 : Décours temporel de la fatigue	58
Figure 23 : Protocole d'évaluation sélective de la fatigue	59
Figure 24 : Effets sélectifs de la fatigue sur la courbe de récupération nodale	59
Figure 25 : Diagramme en échelle de la conduction AV selon Young	63
Figure 26 : Effet de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur la courbe d'état réfractaire nodal dans différentes études	70
Figure 27 : Approche méthodologique basée sur le protocole S ₁ S ₂ S ₃	82

Figure 28 : Diagramme en échelle illustrant l'effet d'un allongement de l' A_2H_2 sur la récupération nodale	112
Figure 29 : Diagramme de la modulation fréquentielle des courbes de récupération et d'état réfractaire du nœud AV	119
Figure 30 : Courbe d'excitabilité d'une cellule H et NH	124
Figure 31 : Augmentation d'excitabilité dans le nœud distal : mécanisme possible du devancement de la récupération nodale	129

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A	Oreillette ou auriculaire
AH	Intervalle auriculo-Hissien (temps de conduction nodale)
AN	Auriculo-nodal
AV	Auriculoventriculaire
BCL	Longueur du cycle cardiaque de base (“Basic Cycle Length”)
ERPA	Période réfractaire efficace auriculaire
ERPNA	Période réfractaire efficace du nœud AV
FA	Fibrillation auriculaire
FRPA	Période réfractaire fonctionnelle auriculaire
FRPNA	Période réfractaire fonctionnelle du nœud AV
LNC	Cellules nodales inférieures (“Lower Nodal Cells”)
MNC	Cellules midnodales (“Midnodal Cells”)
ms	milliseconde(s)
mm	millimètre(s)
N	Nodal
NH	Nodo-Hissien
NS	Statistiquement non significatif
PA	Potentiel d’action
PNE	Extension nodale postérieure (“Posterior Nodal Extension”)
PR	Intervalle entre l’activation auriculaire (onde P) et ventriculaire (onde R) sur l’électrocardiogramme conventionnel
PTCL ou PCL	Longueur du cycle prétest (“Pretest Cycle Length”)
RP	Intervalle entre l’onde R et l’onde P subséquente sur l’électrocardiogramme conventionnel
S	Impulsion de stimulation
SS	Intervalle interstimuli
TCL	Longueur du cycle test (“Test Cycle Length”)
TrC	Cellules transitionnelles (“Transional Cells”)
V	Ventriculaire

LISTE DES PUBLICATIONS DE L'AUTEUR

Billette J, Tadros R. Imminent ganglionic ventricular rate control during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:200-202. Éditorial.

- * Tadros R, Billette J. Rate-dependent AV nodal refractoriness: a new functional framework based on concurrent effects of basic and pretest cycle length. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H2136-H2143.
- * Tadros R, Lavallée M, Billette J. Dependence of AV nodal function curves on the selected recovery index: pivotal role of pretest conduction time. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:978-984.
- * Tadros R, Lavallée M, Billette J. Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: consistent recovery and fatigue properties revealed with S1S2S3 protocols and different recovery indexes. *Heart Rhythm* 2006;3:959-966.

Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R. Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1342-1350.

* Articles faisant partie de cette thèse.

Pour la gloire de Dieu

Pour ma douce Diana

Pour mes chers parents

REMERCIEMENTS

Je tiens à offrir ma gratitude et mon appréciation au Dr Jacques Billette sans qui ce travail aurait été impossible. Sa rigueur scientifique, son ouverture d'esprit et sa capacité de supervision font de lui un modèle qui m'a beaucoup inspiré et continuera de le faire.

Je remercie Lise Plamondon et Maurice Tremblay pour leur support technique. Merci pour votre convivialité et votre expertise inégalée. Je remercie aussi le personnel de soutien du Département de physiologie, notamment Mmes Johanne Payette, Annabelle Côté et Yasmina Touam, pour leur présence et leur support. Je remercie le corps professoral du Département pour leur excellence scientifique et didactique. Je tiens à offrir une appréciation particulière au Dr Michel Lavallée pour les échanges enrichissants et à la Dre Lucie Parent pour ses qualités pédagogiques hors du commun. Je remercie les membres de Jury de cette thèse pour leur temps et commentaires. Je remercie également le Dr Jean-François Gobeil de m'avoir libéré plusieurs mois de ma formation médicale postdoctorale afin de compléter ma formation en recherche.

Sans aucun doute, ce travail laborieux n'aura jamais été possible sans le soutien, l'amour et la présence de ma douce femme Diana. Le bonheur de sa présence dans ces dernières années est pour moi la clef de ma réussite académique, professionnelle et sociale. Je la remercie aussi pour les heures passées dans la révision grammaticale et orthographique de ce travail. Un remerciement tout particulier s'adresse à mes parents Nabil et Isabelle et à mon grand frère Amir. Je leur dois toute mon appréciation et mon respect pour leur amour sans réserve et leur constante bienveillance. Je vous en serai endetté toute ma vie. J'exprime ma gratitude envers mes beaux-parents, mon beau-frère, ma belle-sœur, et toute ma famille pour leur amour. Je tiens à remercier particulièrement ma cousine Mary, mon oncle Magdi et ma grand-mère Ratiba d'avoir toujours cru en ma réussite. Je remercie enfin tous mes amis et collègues pour leur soutien durant ces longues années de formation.

Je remercie enfin les Fonds de la recherche en santé du Québec pour leur soutien financier tout au long de ma formation. Je remercie également les Instituts de recherche en santé du Canada et la Fondation des maladies du cœur du Québec d'avoir subventionné ce projet de recherche.

INTRODUCTION

Le système cardiovasculaire assure l'apport nutritionnel et en oxygène nécessaire au métabolisme et transporte les déchets produits vers d'autres systèmes chargés de les éliminer. Pour assurer ces fonctions vitales, le cœur génère la pression nécessaire à la circulation du sang dans notre vaste réseau de vaisseaux sanguins. À cette fin, le cœur s'active électriquement de façon périodique selon une séquence bien définie. Cette activité électrique naît au nœud sinusal puis se propage aux oreillettes et aux ventricules. La propagation de l'activation électrique des oreillettes aux ventricules emprunte un réseau spécialisé. Ce réseau commence avec une structure minuscule enfouie dans le septum interauriculaire, le nœud AV, qui transmet l'impulsion au faisceau de His qui à son tour active le réseau de Purkinje qui lui active les ventricules. Le nœud AV est central de plusieurs points de vue pour ce système d'activation. Anatomiquement, il se situe au centre du cœur à la jonction des quatre cavités cardiaques. Temporellement, son activation se fait entre les activations auriculaire et ventriculaire, et compte pour près de 50 % du temps d'activation cardiaque total. Fonctionnellement, le nœud AV joue un rôle clef dans le cœur normal et arythmique. Entre autres, il filtre les impulsions lors de tachyarythmies auriculaires et constitue une cible de leur traitement. L'éminent électrophysiologiste cardiaque Zipes a élégamment stigmatisé ce rôle clef et la complexité du nœud AV comme suit :

“The AV node is the soul of the heart, and whoever understands its anatomy and electrophysiology will unlock the key to understanding the anatomic and electrical workings of the heart itself.”¹

Paradoxalement par rapport à leurs nombreuses implications, nos connaissances actuelles sur la physiologie du nœud AV demeurent limitées en partie à cause de controverses non résolues dont certaines remontent à près d'un siècle. Notamment, la compréhension des règles qui contrôlent le comportement du nœud AV à des fréquences cardiaques rapides demeure limitée et controversée. Nous avons développé et évalué un nouveau modèle fonctionnel des effets fréquentiels sur les propriétés de conduction et d'état réfractaire nodales. Le modèle est basé sur l'hypothèse qu'une fréquence cardiaque rapide initie des effets disparates ayant différents décours temporels qui s'additionnent de sorte que leur résultante est d'une grande complexité. Grâce à l'utilisation d'un protocole

$S_1S_2S_3$ nous avons identifié, caractérisé et dissocié les différents effets cumulatifs et non cumulatifs qui affectent la fonction nodale. Grâce à ces outils, nous avons cherché à documenter dans trois projets différents 1) que les propriétés nodales de récupération et de fatigue ne diffèrent pas avec l'indice de récupération utilisée, 2) que leurs différences apparentes sont entièrement liées aux effets non cumulatifs du changement du temps de conduction prétest et 3) que les changements fréquentiels de l'état réfractaire nodal sont tout à fait prévisibles à partir de ces effets concurrents.

Nos contributions sont résumées dans cette thèse qui comprend trois parties principales, chacune étant subdivisée en chapitres. La première partie concerne les connaissances actuelles sur la structure et la fonction du nœud AV. Une attention particulière est accordée aux connaissances qui ont des implications directes pour la compréhension des propriétés fréquentielles. Les notions qui ont un intérêt plus périphérique ne sont que partiellement couvertes. La deuxième partie de la thèse commence avec un bref chapitre résumant les grandes lignes de la problématique, des objectifs spécifiques et des approches retenues, et se poursuit avec les articles correspondants à nos trois principales contributions originales. La troisième partie est une discussion générale de nos résultats. Elle vise en particulier à intégrer nos contributions dans un tout cohérent et à les interpréter dans le contexte des connaissances antérieures.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE 1 : PERSPECTIVE HISTORIQUE : DE GASKELL ET TAWARA À AUJOURD'HUI

I. Découverte du système de conduction cardiaque

La découverte du nœud AV en 1906 par Tawara^{2,3} s'inscrit à une époque où deux théories s'affrontaient quant à l'origine du battement cardiaque. La théorie neurogène stipulait que l'activité cardiaque est déclenchée et coordonnée par le système nerveux. La théorie myogène qui prévaut aujourd'hui suggérait au contraire que cette activité était générée dans le muscle cardiaque où elle se propageait de proche en proche.

La découverte du système de conduction cardiaque au tournant du 20^e siècle a tranché ce débat en faveur de la théorie myogène.⁴ Sur la base de ses travaux sur des animaux poïkilothermes, Gaskell suggérait dès 1883 que l'impulsion cardiaque, initiée dans le sinus venosus, est ensuite conduite aux oreillettes puis aux ventricules, et ce, à des vitesses variables selon le type de fibres musculaires.⁵ Gaskell est le premier à démontrer la présence de fibres spécialisées à la jonction AV qui, par leur conduction lente, seraient responsables du délai AV. Notamment, la lésion de ces fibres chez la grenouille produisait un bloc AV.⁵ À la recherche de cette connexion AV, His a étudié l'histologie de la jonction AV chez des embryons de plusieurs espèces. En 1893, il décrivait pour la première fois le faisceau qui porte aujourd'hui son nom : "I have succeeded in finding a muscle bundle which unites the auricular and ventricular septal walls."^{6,7} À tort, His présumait que ce faisceau connectait directement les septa auriculaire et ventriculaire. La même année, Stanley Kent a confirmé la conduction AV chez les mammifères mais, contrairement à His, croyait qu'elle dépendait de multiples faisceaux AV.⁸ On sait maintenant que ces faisceaux peuvent exister et sont responsables du syndrome de préexcitation ventriculaire⁹ mais non de la conduction AV normale.

Loin d'être centrés sur la recherche d'une connexion AV, les travaux initiaux de Tawara sur lesquels repose notre compréhension actuelle de la conduction AV visaient à établir le substrat histopathologique de l'insuffisance cardiaque.² En étudiant les coupes

histologiques du septum interventriculaire, Tawara a alors retrouvé le faisceau spécialisé décrit par His mais a réalisé que ce faisceau ne se connectait pas directement aux septa auriculaire et ventriculaire. Déterminé à retracer le début et la fin du faisceau de His, il a consacré 2 ans à l'étude méticuleuse de coupes sériées de cœurs de différentes espèces, dont l'humain (Figure 1). En suivant le faisceau de His distalement, il a observé sa division en deux branches puis en branchements secondaires et en ramifications terminales qui forment le réseau des fibres de Purkinje. À l'aide de ces observations, Tawara a pu établir le rôle conducteur de ces fibres dont la fonction demeurait un mystère depuis leur description par Purkinje en 1839.¹⁰ Encore plus importante était la description par Tawara de l'origine auriculaire du faisceau de His. Il s'est aperçu que cette structure se termine à la base du septum auriculaire où elle établit un contact avec un réseau de petites fibres nouées qu'il a baptisé « knoten » maintenant connu sous le nom de nœud AV :

“The atrioventricular connecting system forms a relatively large, complicated network of muscular tissues immediately above the atrioventricular fibro-cartilaginous septum. We call this complicated network the node (knoten).”³

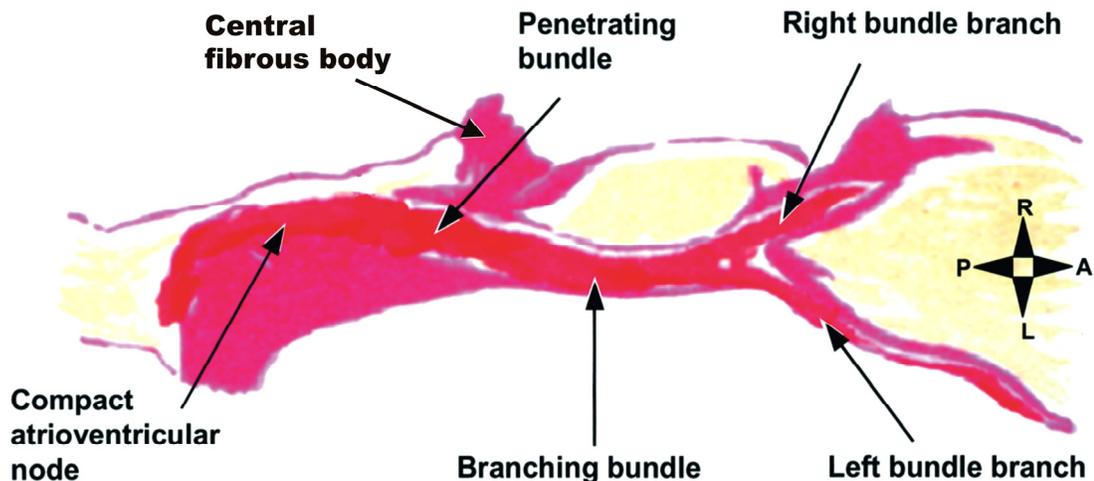


Figure 1 : Illustration du système de conduction AV humain par Tawara

Modifiée d'une traduction de l'œuvre de Tawara.² L'orientation apparaît à droite (R et L : droite et gauche; P et A : postérieur et antérieur). Le tissu spécialisé de conduction, le myocarde et le tissu conjonctif sont illustrés en rouge, jaune et rose, respectivement.

Cette description complète du système de conduction AV par Tawara et la découverte en 1907 du nœud sinusal par Keith et Flack¹¹ ont non seulement confirmé la théorie myogène de l'activation cardiaque mais ont aussi établi les bases mêmes de l'électrophysiologie cardiaque.

II. Définition du nœud AV

Malgré 100 ans d'étude, le nœud AV ne cesse d'intriguer les scientifiques par sa complexité tant structurale que fonctionnelle.¹² Tel que symboliquement exprimé par le titre d'un ouvrage de Zipes¹ "The atrioventricular node : A riddle wrapped in a mystery inside an enigma", le nœud AV demeure très énigmatique.

Notre connaissance limitée du nœud AV se reflète particulièrement dans le fait que sa définition même demeure controversée. Les anatomistes, les physiologistes et les cliniciens utilisent des définitions différentes du nœud AV qui sont souvent difficiles à réconcilier.^{13,14} Cette difficulté entrave tout spécialement la compréhension de la relation structure-fonction du nœud AV. L'absence d'une définition consensuelle est aussi favorisée par la complexité histologique de la jonction AV. Le nœud ne connecte pas directement le myocarde auriculaire mais le fait à travers des cellules transitionnelles.^{15,16} Il existe aussi des extensions postérieures de fibres nodales vers le sinus coronaire.^{2,15,17,18} Ces deux structures ont un rôle critique dans la physiologie de la transmission AV.^{15,17} Par ailleurs, la présence de structures fibreuses rajoute aussi à cette complexité. Finalement, il existe certaines variations structurales entre les différentes espèces animales étudiées.^{2,19} Le débat persiste quant à savoir ce qui fait partie ou non du nœud AV.

À la recherche d'une solution à ce problème, Anderson a suggéré récemment de retourner à la définition initiale du "knoten" telle que décrite par Tawara.¹⁹⁻²¹ Bien que Tawara ait noté la présence de tissu transitionnel et d'extensions nodales, sa définition du nœud AV excluait ces structures, incluant seulement le groupement compact de cellules connectant le faisceau auriculoventriculaire (de His). Bien qu'anatomiquement valable, cette définition est peu compatible avec la littérature physiologique et clinique. La grande majorité des études fonctionnelles concernent la conduction auriculo-Hissienne ou auriculoventriculaire et non le nœud compact tel que défini par Tawara. De plus, les autres structures de la jonction AV ont un rôle bien établi dans la fonction nodale. Par exemple, la conduction dans le tissu transitionnel est responsable de 25 % à 50 % du délai AV.¹⁵ L'extension nodale postérieure constitue le site de la voie lente de conduction,¹⁷ est impliquée dans le circuit de réentrée nodale,^{22,23} et est un site important d'automatisme jonctionnelle.²⁴ Étant donné l'importance de ces structures et le peu d'informations spécifiques disponibles sur le fonctionnement du nœud compact tel que défini par Tawara,

nous retenons la définition physiologique du nœud AV formellement proposée par Hoffman et Cranefield²⁵ (p. 132-33) qui inclut toute la région entre le myocarde auriculaire et le faisceau de His. Le terme nœud compact désignera dorénavant dans cette thèse le “knoten” décrit par Tawara. Le nœud AV est donc défini comme incluant toutes les structures contribuant à la physiologie du délai AH (auriculo-Hissien) soit le tissu transitionnel, les extensions nodales, le nœud compact et le faisceau nodal inférieur.^{13,26,27}

III. Rôles du nœud AV et implications cliniques

Malgré les limites de nos connaissances actuelles sur le nœud AV, cette structure demeure néanmoins centrale au bon fonctionnement du cœur normal et à la physiopathologie de plusieurs arythmies. On reconnaît au nœud AV des rôles d'ordre hémodynamique et antiarythmique.

Le rôle hémodynamique du nœud AV provient du fait qu'il introduit un délai entre la contraction des oreillettes et celle des ventricules. Ce délai permet un meilleur remplissage ventriculaire avant la contraction et ainsi une plus grande éjection de sang.

Le rôle antiarythmique du nœud AV est double. Le premier rôle antiarythmique survient lors de tachyarythmies supraventriculaires (celles qui surviennent au niveau auriculaire). Dans le cas de la fibrillation auriculaire, une des plus fréquentes, le nœud AV filtre les impulsions auriculaires surnuméraires (≈ 600 battements par minute) et assure ainsi une fréquence ventriculaire (≈ 150 battements par minute) compatible avec la vie. Ce rôle protecteur du nœud AV est entravé par la présence occasionnelle d'un faisceau auriculoventriculaire accessoire qui peut dans certains cas court-circuiter le nœud AV et ainsi permettre à une arythmie auriculaire normalement relativement bénigne de déclencher une fibrillation ventriculaire et la mort subite. Malgré sa présence, le nœud AV ne peut alors protéger les ventricules. Un deuxième rôle antiarythmique du nœud AV est d'assurer, en cas de dysfonction du nœud sinusal, la relève de la fonction pacemaker pour maintenir ainsi une fréquence cardiaque viable.

Le nœud AV est aussi impliqué dans la genèse de certaines arythmies. Cette capacité proarythmique du nœud AV est aussi double. Premièrement, il est impliqué dans le circuit de réentrée de deux arythmies très fréquentes soit la tachycardie supraventriculaire par réentrée nodale et la tachycardie supraventriculaire par faisceau accessoire. Dans la

première, le circuit de réentrée implique les deux voies de conduction du nœud AV, alors que dans la deuxième, le circuit de réentrée implique le nœud AV et un faisceau auriculoventriculaire accessoire. Deuxièmement, le nœud AV est le site classique du bloc AV congénital qui cause des syncopes subites chez l'enfant. Il est aussi souvent le site du bloc AV complet chez l'adulte, surtout lors d'un infarctus du myocarde impliquant l'artère coronaire droite. Récemment, des tumeurs kystiques localisées dans le nœud AV ont été reconnues comme cause de mort subite chez des adultes autrement en santé.²⁸

Étant donné ces multiples implications, il n'est pas surprenant que la conduction AV soit centrale dans le traitement des patients atteints de pathologies cardiovasculaires. Par exemple, chez le défaillant cardiaque sévère, un des traitements actuellement reconnus est la resynchronisation auriculoventriculaire et interventriculaire. Même en l'absence de bradycardie, l'installation d'un pacemaker est parfois recommandée afin d'ajuster le délai AV et de synchroniser l'activation des deux ventricules pour optimiser la fonction cardiaque d'un patient. Chez le patient souffrant de tachycardie supraventriculaire par réentrée nodale, l'arythmie paroxystique la plus fréquente, l'ablation de la voie lente du nœud AV constitue maintenant un traitement définitif de choix. Chez le patient avec une fibrillation auriculaire, la modulation de la conduction du nœud AV demeure un des traitements de choix pour ralentir la fréquence ventriculaire à un niveau hémodynamique optimal. Cette modulation se fait typiquement à l'aide d'agents pharmacologiques mais d'autres alternatives ont été récemment développées. Elles incluent la thérapie génique,²⁹⁻³¹ la thérapie cellulaire,³² la modulation autonome par cathéter³³⁻³⁵ et l'ablation sélective d'une des voies de conduction AV.³⁶

CHAPITRE 2 : ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU NŒUD AV

I. Localisation et orientation topographique

Tawara localise le nœud compact au côté droit du septum interauriculaire près de la valve tricuspide.² Cette localisation est semblable pour toutes les espèces étudiées. Spécifiquement, le nœud AV se situe dans un triangle anatomique décrit par Koch en 1909.^{37,38} Avant de décrire ce triangle, il est important de bien comprendre l'orientation topographique du cœur. Selon l'approche topographique classique (Figure 2A), on décrit les ventricules comme étant localisés inférieurement par rapport aux oreillettes et l'ostium du sinus coronaire comme une structure postérieure dans l'oreillette droite. Cette orientation classique pose toutefois certains problèmes parce qu'elle ne correspond pas exactement au plan orthogonal utilisé pour décrire l'ensemble du corps. Dans ce plan chez l'humain par exemple, le ventricule droit est antérieur à l'oreillette droite tandis que le sinus coronaire est inférieur.³⁹ Tout en reconnaissant ses limites, nous adopterons quand même l'approche d'orientation classique (Figure 2A) utilisée par Tawara de même que dans une majorité de publications anatomiques et physiologiques.^{2,15,17,18,24,27,40-45}

Selon l'orientation classique, la base du triangle de Koch est formée par l'ostium du sinus coronaire alors que l'insertion du feuillet septal de la valve tricuspide forme le côté inférieur et le tendon de Todaro le côté supérieur (Figure 2B). Ce dernier est constitué d'une bande de tissu fibreux reliant la valve d'Eustache au corps fibreux central (partie du squelette fibreux incluant le septum membraneux et le trigone fibreux droit). La présence du tendon de Todaro chez l'humain est controversée même parmi d'éminents anatomistes. James⁴⁶ mentionne que cette structure est absente dans les deux tiers des adultes et conclut que l'utilisation du triangle de Koch pour repérer le nœud AV est inappropriée. Par opposition, Ho et Anderson⁴⁷ documentent histologiquement la présence d'un tendon de Todaro dans tous les cœurs adultes étudiés. Ces deux études concordent par contre quant à la plus grande épaisseur du tendon de Todaro chez les enfants. Qu'il soit réel ou virtuel, le triangle de Koch demeure un repère utile pour la localisation du nœud AV pour les cliniciens et les physiologistes.³⁸

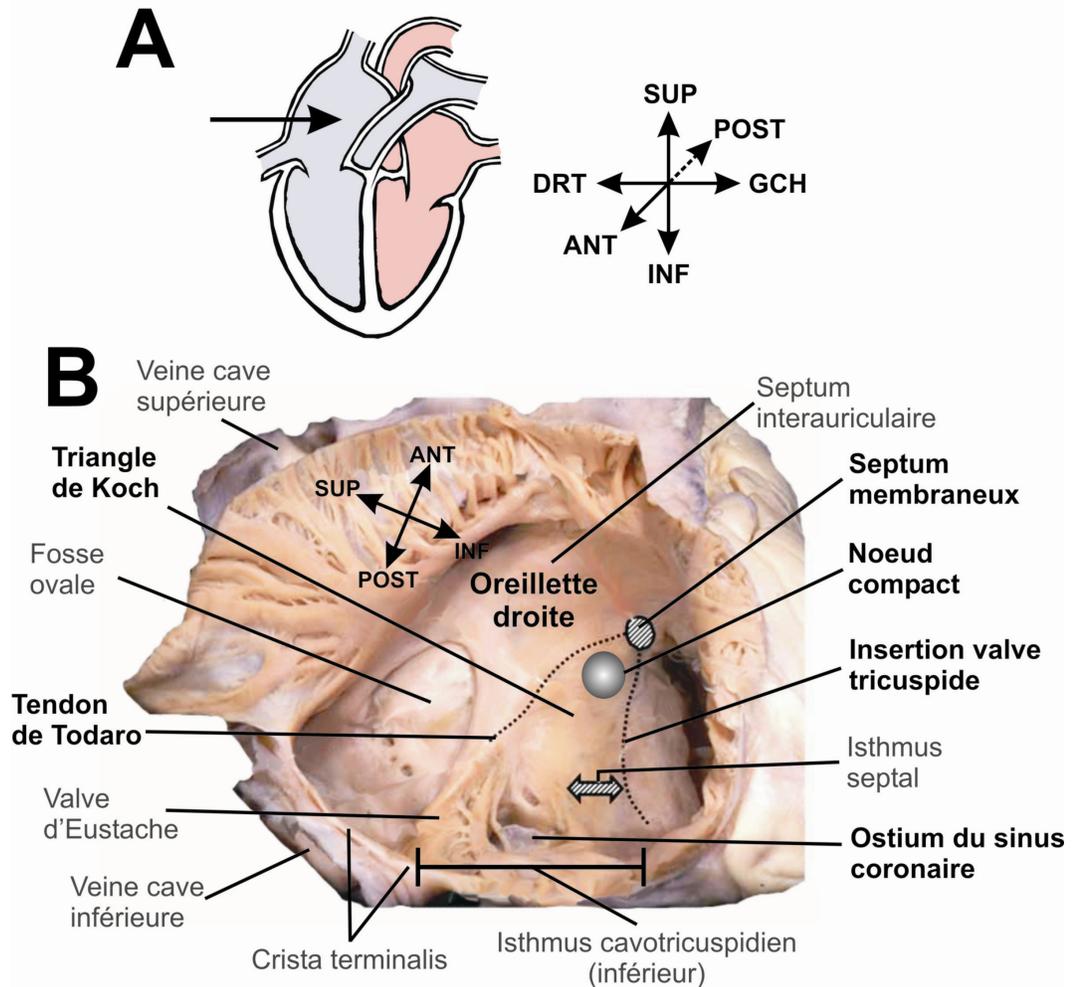


Figure 2 : Orientation et localisation du nœud AV dans le triangle de Koch

A. Orientation topographique classique du cœur. La flèche à gauche indique le plan des structures visualisées en B. **B.** Vue du septum interauriculaire après ouverture de la paroi libre de l'oreillette droite pour accéder au triangle de Koch. Ce triangle est délimité supérieurement par le tendon de Todaro, inférieurement par l'insertion de la valve tricuspide et postérieurement par l'ostium du sinus coronaire. Le nœud compact se situe à l'apex de ce triangle. Modifiée d'Anderson et Ho.⁴⁸

Le nœud AV tel que défini plus haut occupe une grande partie du triangle de Koch.¹⁵ À la base du triangle, on retrouve du tissu transitionnel et l'extension nodale postérieure. À l'apex du triangle de Koch, on retrouve aussi du tissu transitionnel de même que le nœud compact. La partie antérieure du nœud compact pénètre le collet fibreux central ("fibrous collar") et se connecte au faisceau de His qui est lui aussi entouré d'une gaine fibreuse isolante.⁴⁹ Tel qu'établi par Tawara² et confirmé ultérieurement,⁴¹ cette topographie est assez semblable chez les différentes espèces.

II. Connexions auriculo-nodales

La conduction de l'impulsion entre le nœud sinusal et le nœud AV est non uniforme.⁵⁰⁻⁵² La vitesse de conduction varie dans les différentes régions auriculaires. Certaines descriptions didactiques de ce phénomène le représentent par trois voies de conduction préférentielles entre le nœud sinusal et le nœud AV. Deux théories ont été proposées pour expliquer cette conduction préférentielle. La première théorie implique la présence de voies spécialisées. Les partisans de cette théorie décrivent la présence de faisceaux internodaux composés de cellules semblables aux fibres de Purkinje.⁵³⁻⁵⁵ Or, selon des critères établis par Aschoff⁵⁶ et Monckeberg⁵⁷ en 1910, un faisceau spécialisé de conduction doit être isolé par du tissu fibreux, ce qui n'est pas le cas de ces dites voies internodales. De plus, la présence de cellules spécialisées organisées en faisceau n'a pas été confirmée dans les oreillettes sauf au niveau du faisceau de Bachmann.⁵⁸ La deuxième théorie est basée sur une conduction préférentielle à cause d'un arrangement anisotrope non uniforme de certaines régions auriculaires. Spécifiquement, les ouvertures formées par les deux veines caves et le sinus coronaire ainsi que la fosse ovale forment des discontinuités dans le tissu de l'oreillette droite.⁵⁹ Entre ces discontinuités, on retrouve des bandelettes plus épaisses de cellules orientées dans le même sens. L'impulsion se propage plus facilement à travers ces voies sans qu'elles soient spécialisées.⁵⁹ Peu importe l'explication (voies spécialisées ou anisotropie de conduction), l'impulsion auriculaire se propage plus rapidement dans ces voies pour arriver au nœud AV par son tissu transitionnel.^{15,45,60} Celui-ci forme comme un entonnoir avec une large surface de contact avec les fibres auriculaires et converge vers les structures nodales profondes.

III. Caractéristiques histologiques

L'histologie de la région du nœud AV a été amplement étudiée par plusieurs investigateurs entre autres chez l'humain,^{20,42,60-62} le lapin^{15,17,45,63-65} et le chien.⁶⁶⁻⁶⁹ Les connaissances résultant de ces études sont assombries par de nombreuses controverses concernant entre autres 1) la localisation de la transition entre les différentes régions cellulaires,^{2,49,70} 2) la nature des variations entre les espèces,^{2,19,66,71} et 3) la nomenclature et la stéréotaxie des structures.¹³ Dans les prochaines lignes, nous décrivons l'histologie nodale et proposerons des avenues de solution pour certaines de ces controverses.

Différents anatomistes examinent les mêmes coupes histologiques et ne s'entendent ni sur les délimitations des structures ni sur leur nomenclature. Ces controverses ont été récemment revues.⁷² Nous avons adopté la nomenclature la plus employée et pertinente à la physiologie nodale.^{15,17} Le lecteur doit cependant être conscient que différentes nomenclatures des structures nodales existent et sont l'objet de débats animés.^{42,72-74}

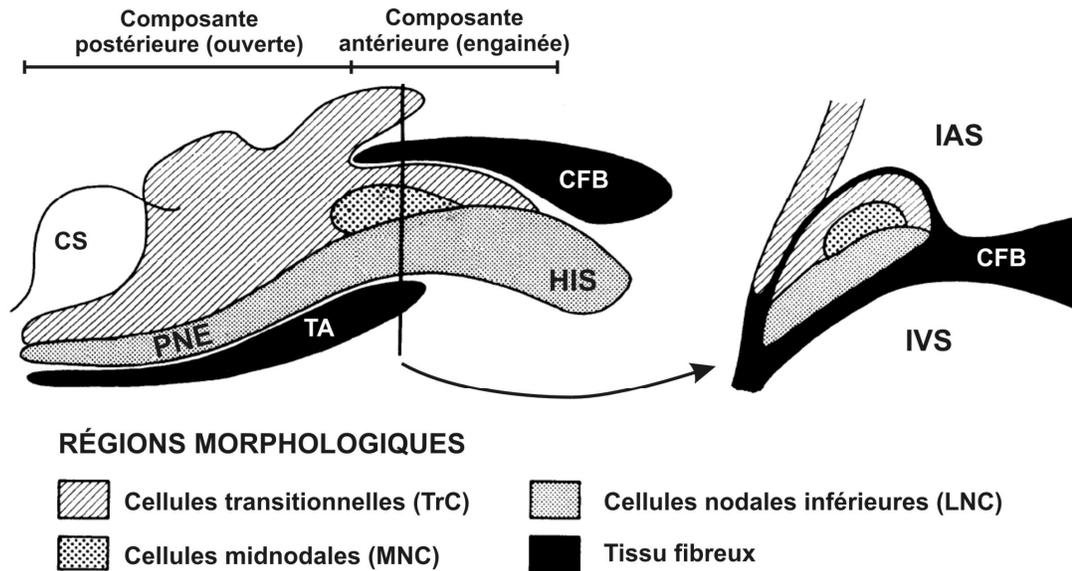


Figure 3 : Régions cellulaires du nœud AV

Gauche : Schéma illustrant la division du nœud AV en deux composantes (ouverte et engainée) et la distribution des 3 régions cellulaires du nœud AV chez le lapin : région des cellules transitionnelles, midnodales et nodales inférieures. **Droite** : Coupe transversale au niveau de la composante engainée. CFB, corps fibreux central; CS, ostium du sinus coronaire; IAS, septum interauriculaire; IVS, septum interventriculaire; PNE, extension nodale postérieure; TA, anneau tricuspide. Modifiée de Janse et coll.⁷⁵

Histologiquement, le nœud AV peut être divisé en deux composantes (Figure 3).¹⁵ La composante antérieure (engainée; “enclosed node”) est isolée de l'oreillette et du septum ventriculaire par le collet fibreux central. Par opposition, la composante postérieure (ouverte; “open node”) est en continuité avec le myocarde auriculaire. Certains anatomistes considèrent maintenant la composante engainée comme faisant partie du faisceau de His.^{14,76} Le nœud AV avec ses composantes antérieure et postérieure contient trois régions morphologiquement distinctes : les régions des cellules transitionnelles, midnodales (ou nodales supérieures)⁶⁴ et nodales inférieures (Figure 3).^{15,64} Il est à noter cependant que chaque région est composée de plusieurs types cellulaires et que les régions chevauchent entre elles tel que perceptible à partir de la coupe schématique de droite.

a) Zone transitionnelle

Les cellules transitionnelles (TrC) ont une histologie intermédiaire par rapport au myocarde auriculaire et aux cellules midnodales. Elles occupent la majeure partie du nœud postérieur. Elles se distinguent des myocytes auriculaires par leur plus petite taille, leur coloration pâle et la présence de tissu conjonctif environnant. Ces cellules font contact avec le myocarde auriculaire à différents endroits incluant le septum interauriculaire droit et gauche et la crista terminalis.¹⁵ Elles convergent ensuite en entonnoir vers les structures nodales profondes. Par ailleurs, certaines cellules transitionnelles entourent aussi le nœud compact. Certains investigateurs proposent que ces cellules transitionnelles dites circonférentielles constituent une voie rapide qui connecte directement les oreillettes aux cellules nodales inférieures (LNC) et au faisceau de His.¹⁹ La question de la double voie de conduction nodale AV sera discutée dans la Section III du Chapitre 4.

b) Nœud compact

Les cellules midnodales typiques (MNC) sont petites, rondes et densément assemblées. La disposition rapprochée de ces cellules avec peu de tissu conjonctif leur a conféré le terme de nœud compact qui correspond au “knoten” décrit par Tawara. Le terme midnodal a aussi été utilisé pour décrire les “cellules nodales supérieures”⁶⁴ qui se situent entre les TrC et les LNC (Figure 3).¹⁵ Il convient par contre de noter que le nœud compact n’est pas un tout homogène de cellules identiques. Il comprend majoritairement des cellules midnodales mais aussi des cellules transitionnelles et nodales inférieures.⁶⁴

c) Faisceau inférieur et extension postérieure

Les LNC sont de forme allongée et de plus grande taille que les TrC et MNC. Les LNC sont regroupées en fascicules séparés par du tissu conjonctif et forment le faisceau nodal inférieur. Le prolongement de ce faisceau le long de l’anneau tricuspide vers le sinus coronaire se nomme l’extension nodale postérieure (PNE) et constitue probablement le site de la voie lente.¹⁷ Bien qu’Anderson et coll.¹⁵ décrivent que la PNE est clairement constituée de LNC, il est possible que les cellules de la PNE soient un mélange de MNC et LNC ou soient de nature intermédiaire tant chez le lapin¹⁷ que chez l’humain.^{18,60} Par ailleurs, la présence de TrC dans la PNE est controversée; certains investigateurs en ont observé^{15,17} tandis que d’autres n’en observent pas.⁷⁰ Finalement, les LNC forment aussi

antérieurement le début du faisceau de His. La transition entre les LNC et le faisceau de His est complexe et mal définie autant chez l'humain que chez le lapin et le chien.^{2,49,70,71}

d) Similitudes et différences entre les espèces

Bien que les études présentées aient été réalisées en majorité chez le lapin, la région nodale des autres mammifères est histologiquement semblable.^{60,66} Par contre, deux différences entre le nœud AV humain et celui du lapin méritent notre attention. Premièrement, chez le lapin, la région des MNC (nœud compact) se trouve en grande partie isolée dans le corps fibreux central (Figure 3).¹⁵ Par opposition, chez l'humain et le chien, les MNC sont surtout localisées postérieurement au début de l'anneau fibreux.^{60,66} Chez ces trois espèces, la transition entre le nœud compact et le faisceau de His est histologiquement difficile à établir. Certains anatomistes proposent que l'endroit où l'axe de conduction AV pénètre l'anneau fibreux définit la transition du nœud AV au faisceau de His.^{19,60,66,76} Chez le lapin et d'autres petits mammifères, cette définition implique que les cellules typiquement nodales (MNC) soient incluses dans le faisceau de His et non le nœud AV (Figure 3).^{13,15,17,45} Cette définition arbitraire est physiologiquement non applicable sachant que les MNC et LNC sont probablement responsables de la grande portion du délai AV, la principale fonction nodale.^{15,41,77,78}

Une deuxième différence entre l'architecture nodale humaine et celle du lapin concerne la PNE. Chez le lapin, les LNC s'étendent postérieurement pour donner une seule PNE sous-endocardique droite.^{15,17} Chez l'humain, les cellules du nœud compact (MNC +/- LNC) se prolongent postérieurement donnant naissance à deux extensions : une droite et une gauche.^{18,60} L'extension droite longe le bord supérieur de l'anneau tricuspide tandis que l'extension gauche, plus petite, se dirige vers l'anneau mitral. Dans l'étude d'Inoue et Becker,¹⁸ tous les cœurs étudiés présentaient des PNE : 13 cœurs avec deux extensions, 7 avec une extension droite isolée et 1 avec une extension gauche isolée.

IV. Vascularisation

L'apport sanguin au nœud AV varie selon les espèces (Figure 4). Chez l'humain, l'artère du nœud AV provient de l'artère coronaire droite dans 80 à 90 % des cas (Figure 4A) et de l'artère circonflexe (branche de la coronaire gauche) dans 8 à 15 % des cœurs étudiés (Figure 4B).⁷⁹⁻⁸⁵ Dans 2 à 10 % des cas, deux artères du nœud AV existent, l'une

provenant de la coronaire droite et l'autre de la circonflexe (Figure 4C). Rarement, il peut aussi exister un apport sanguin secondaire provenant des artères de Kugel⁸⁵⁻⁸⁷ (branches proximales de la coronaire droite et/ou de la circonflexe) ou d'artères septales antérieures.^{42,88} Mis à part cette circulation secondaire rare, l'apport sanguin au nœud AV provient quasi exclusivement de la région postérieure du cœur chez l'humain (Figure 4, A à C). Certains suggèrent que cette provenance postérieure présenterait un risque d'atteinte de la vascularisation nodale lors de traitement d'ablation de la voie lente. Ceci surviendrait lorsque l'artère du nœud AV a un trajet superficiel près de l'isthme septal.^{89,90}

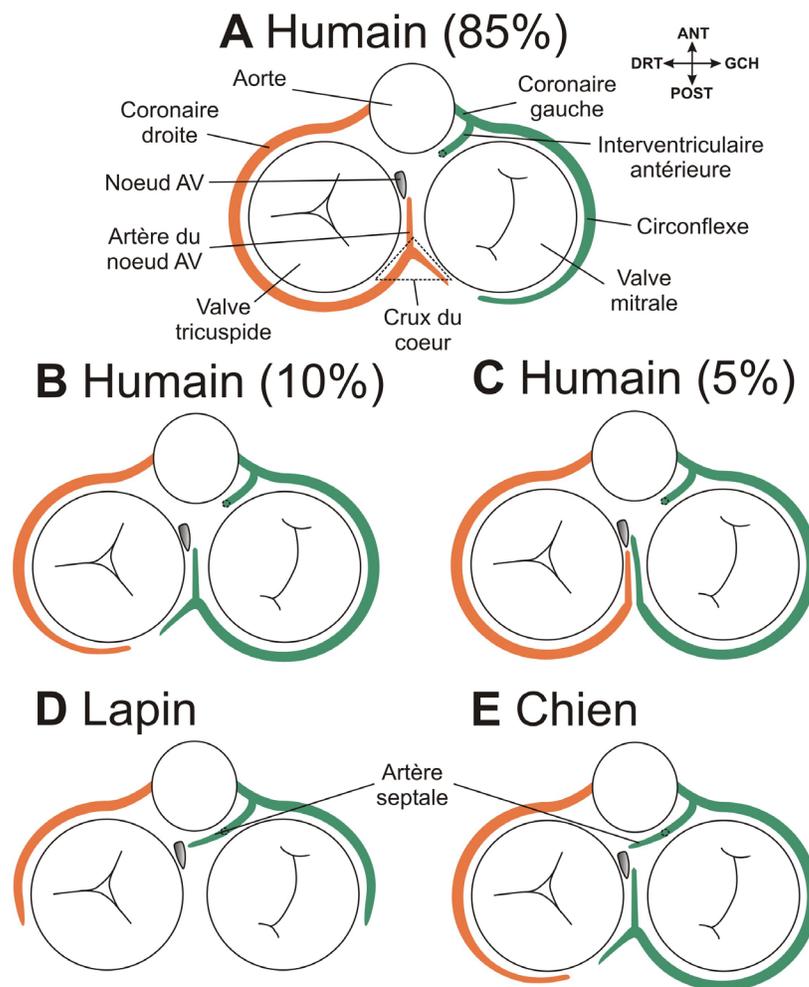


Figure 4 : Schéma de la vascularisation artérielle du nœud AV

La vascularisation artérielle du nœud AV est variable chez l'humain (A-C) et a une origine particulière chez le lapin (D) et le chien (E). L'orientation topographique apparaît au coin supérieur droit. Les colorations orange et verte représentent la circulation coronarienne droite et gauche, respectivement. La région du crux est identifiée avec un triangle pointillé. Les libellés de A s'appliquent aussi aux autres sections. Se référer au texte pour description.

Le nœud AV du lapin reçoit sa vascularisation de source exclusivement antérieure, soit des deux premières artères septales provenant de l'artère coronaire gauche (Figure 4D).⁶³ À noter que chez le lapin, les artères coronaires droite et gauche ne demeurent pas dans les sillons AV comme chez l'humain mais descendent précocement le long des ventricules. Ceci explique l'absence de vascularisation artérielle importante dans le crux du cœur et secondairement l'absence de circulation postérieure vers le nœud AV.

La vascularisation du nœud AV chez le chien est intermédiaire entre celle de l'humain et du lapin. Elle est caractérisée par un apport sanguin double : antérieur par les 2 premières septales, et postérieur via l'artère du nœud AV (Figure 4E).^{67,91} L'artère du nœud AV chez le chien provient exclusivement de la circulation coronarienne gauche.

En résumé, le nœud AV humain est irrigué postérieurement via une artère provenant la plupart du temps de la coronaire droite. La vascularisation nodale du lapin est exclusivement antérieure via les artères septales. Chez le chien, la vascularisation a une provenance antérieure et postérieure, toutes deux à partir de la coronaire gauche.

V. Innervation

Le nœud AV bénéficie d'une innervation riche en provenance du système nerveux autonome sympathique et parasympathique.⁹²⁻⁹⁴ La littérature sur l'innervation nodale est abondante et a été revue récemment.⁹⁵⁻⁹⁷ Seulement les grands principes seront rappelés.

L'activation du système nerveux sympathique facilite la conduction AV alors que l'activation parasympathique inhibe la conduction AV.⁹⁵ L'innervation parasympathique semble prédominer au niveau ultrastructural du nœud AV.⁹⁸ Au niveau fonctionnel, les systèmes sympathique et parasympathique semblent être balancés au repos dans leurs effets sur la conduction nodale alors que ceci n'est clairement pas le cas pour la fonction automatique du nœud sinusal où le parasympathique prédomine.⁹⁹

Les deux systèmes sont constitués de fibres préganglionnaires et postganglionnaires. Les fibres préganglionnaires sympathiques naissent des cornes intermédiolatérales des 2 derniers segments cervicaux et des 5 ou 6 premiers segments thoraciques de la moelle épinière. Ces fibres voyagent ensuite vers les chaînes de ganglions paravertébraux ainsi que les ganglions stellaires et cervicaux moyens. Dans ces ganglions, les fibres préganglionnaires font synapse avec les fibres postganglionnaires. Ces dernières se

dirigent alors vers un plexus complexe connecté avec les différents tissus du cœur. Certaines branches semblent innerver des régions particulières de façon sélective.⁹² Notamment, l'innervation du nœud AV semble surtout provenir des nerfs du côté gauche.^{99,100} Les fibres sympathiques sont dotées de terminaisons localisées entre les myocytes. Certaines fibres assurent aussi la transmission d'afférences du tissu cardiaque vers le système nerveux central.⁹⁸ Dans le nœud AV, une étude d'immunohistochimie chez le rat suggère la présence de fibres sympathiques distribuées de façon uniforme dans les différentes structures nodales.⁹³ Ceci est en contradiction avec une étude récente chez le lapin qui démontre une prédominance de l'innervation sympathique dans le faisceau nodal inférieur et l'extension nodale postérieure, comparativement au nœud compact.⁹⁴

Les fibres préganglionnaires parasympathiques naissent dans les noyaux dorsaux moteurs du bulbe rachidien puis se prolongent jusqu'au thorax dans les nerfs vagues droit et gauche. Le long de leur trajet, les nerfs vagues donnent naissance à différents nerfs cardiaques qui voyagent avec les fibres sympathiques dans le plexus cardiaque. Contrairement au système sympathique, les ganglions parasympathiques où se trouvent les fibres postganglionnaires se situent dans la paroi cardiaque. Tout comme semble être le cas pour le système sympathique, les fibres parasympathiques présentent une certaine sélectivité. La stimulation vagale gauche semble avoir un plus grand effet sur la conduction nodale que la stimulation droite.¹⁰¹ Par ailleurs, il est maintenant bien établi que plusieurs plexi ganglionnaires localisés dans des bourrelets graisseux exercent des effets spécifiques.¹⁰² Notamment, le plexus ganglionnaire inférieur droit contrôle sélectivement la modulation parasympathique du nœud AV.¹⁰³ Ce plexus ganglionnaire se loge de façon consistante dans un bourrelet graisseux à la jonction de la veine cave inférieure et l'oreillette gauche. La stimulation de cette structure ralentit la conduction à travers le nœud AV sans affecter significativement la fréquence sinusale ou le tissu auriculaire. Récemment, la stimulation de ce ganglion par approche épicaudique, intravasculaire ou endocardique a été suggérée pour contrôler la fréquence ventriculaire en fibrillation auriculaire (voir Billette et Tadros¹⁰⁴ pour une bibliographie). Malgré ce développement clinique notable, la physiologie exacte du système nerveux intracardiaque demeure à éclaircir.¹⁰⁵ Au niveau ultrastructural, l'innervation parasympathique du nœud AV est surtout concentrée dans le tissu transitionnel, le faisceau nodal inférieur et l'extension nodale postérieure alors qu'elle est pauvre dans le nœud compact.^{93,94}

CHAPITRE 3 : HÉTÉROGÉNÉITÉ ÉLECTRIQUE ET MOLÉCULAIRE DES CELLULES DU NŒUD AV

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit l'histologie complexe du nœud AV composé de différents types cellulaires, notamment les cellules transitionnelles, les cellules midnodales typiques et les cellules nodales inférieures. Les cellules nodales sont électriquement tout aussi hétérogènes. Les études électrophysiologiques sur des préparations ou des cellules isolées démontrent la présence de plusieurs types cellulaires ayant des propriétés électriques différentes^{77,78} et exprimant différents courants ioniques.¹⁰⁶ Récemment, l'avènement de la biologie moléculaire a aussi permis de distinguer ces différentes populations cellulaires sur une base protéomique, permettant ainsi d'expliquer les différentes propriétés électriques de ces cellules.^{45,107} Les connaissances actuellement disponibles sur l'hétérogénéité électrique et moléculaire des cellules du nœud AV sont résumées dans les prochaines pages.

Il est à noter que la majorité des données présentées dans ce chapitre proviennent d'études conduites chez le lapin. Peu de données sont disponibles pour le nœud AV humain. La similitude morphologique et fonctionnelle entre les nœuds des deux espèces supporte l'applicabilité humaine des études chez le lapin, ce qui reste à être démontré.

I. Caractéristiques des potentiels d'action nodaux

Les premiers enregistrements de potentiels d'action (PA) transmembranaires de cellules du nœud AV ont été obtenus probablement simultanément par 3 équipes indépendantes.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Comparativement au myocarde contractile, les PA des cellules des nœuds sinusal et AV se caractérisent par un potentiel de repos moins négatif, une dépolarisation diastolique, une phase 0 lente, une faible amplitude et l'absence de plateau. Paes de Carvalho et de Almeida⁷⁸ ont classifié les cellules nodales en 3 types, soit les cellules auriculo-nodales (AN), nodales (N) et nodo-Hissiennes (NH). Les cellules N ont la plus faible vitesse de dépolarisation et correspondent à la région de conduction la plus lente (0,02 m/s). Les cellules AN ont des PA de morphologie intermédiaire entre les cellules auriculaires et les cellules N alors que les cellules NH ont des PA intermédiaires entre les cellules N et celles du faisceau de His (H) (Figure 5). Ces trois types de cellules nodales ont été ultérieurement confirmés dans plusieurs études.^{15,111,112}

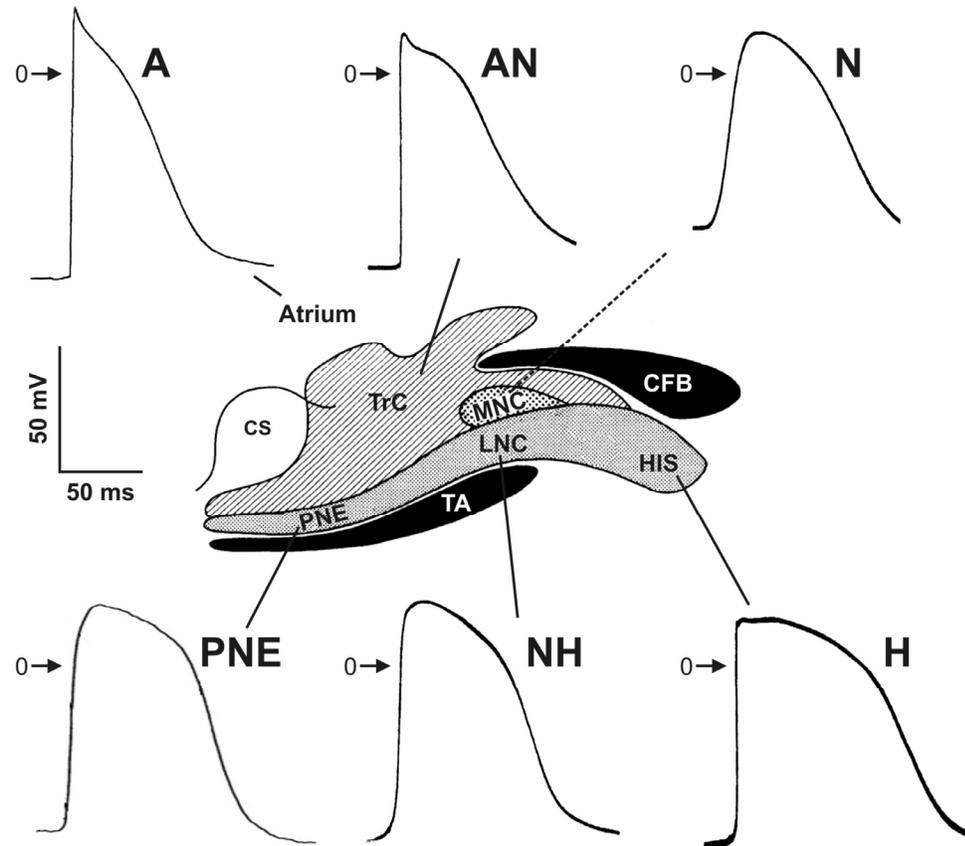


Figure 5 : Potentiels d'action obtenus dans les différentes régions nodales

Diagramme représentant des potentiels d'action typiques obtenus chez le lapin dans chaque région nodale ainsi que dans l'oreillette. Le chevauchement marqué des différents types cellulaires et les zones couvertes par chaque type cellulaire ne sont pas représentés faute de données précises à cet effet. La ligne pointillée reliant le potentiel N aux MNC rappelle que leur corrélation est présumée mais non démontrée. Schéma central reproduit de la Figure 3.⁷⁵ Potentiels AN, N, NH et H tirés de Billette.⁷⁷ Potentiels A et PNE tirés de Qi et coll.¹¹³ et Medkour et coll.¹⁷, respectivement. Permissions obtenues de l'American Physiological Society et de Wolters Kluwer Health.

Pour retracer la position intranodale de cellules typiques, Nagata¹¹⁴ et Anderson et coll.¹⁵ ont marqué les cellules enregistrées avec une solution de cobalt injectée par iontophorèse. L'étude histologique a démontré que les PA de type AN et NH proviennent des TrC et LNC, respectivement (Figure 5).¹⁵ Quant aux potentiels de type N, ils ont été obtenus à proximité de la région du nœud compact mais leur origine des cellules midnodales n'a pas été formellement établie. Une autre étude par Sano et coll.,¹¹⁵ utilisant un marqueur différent, aurait établi un lien entre un potentiel typiquement nodal et la région midnodale. La résolution de cette méthode ne permettait pas l'identification de la

cellule en particulier. Cette correspondance AN-TrC, N-MNC et NH-LNC a aussi été suggérée par d'autres.¹¹⁶

Plus récemment, Billette a proposé une classification plus complète, basée sur la forme du potentiel d'action, le temps d'activation et les changements de ces deux paramètres avec la prématurité de l'activation cellulaire.⁷⁷ Six types cellulaires ont été ainsi décrits : AN, ANCO (AN avec une phase 0 à deux composantes), ANL (AN tardive), N, NH et H. Les caractéristiques de ces cellules sont présentées au Tableau 1 alors que la Figure 6 illustre les 6 différents PA et leurs changements avec la prématurité. Par ailleurs, Medkour et coll.¹⁷ ont enregistré des PA de la PNE montrant une ressemblance de la morphologie des PA avec ceux des cellules NH (Figure 5). Cette ressemblance renforce l'idée que les cellules de la PNE forment un continuum avec les LNC.

Tableau 1 : Caractéristiques des différents types cellulaires du nœud AV

Cellule	Caractéristiques
AN	Dépolarisation rapide Phase 1 bien définie Plateau bien défini Temps d'activation largement indépendant de la prématurité
ANCO	Plus faible amplitude qu'AN Deux composantes sur la phase 0 Temps d'activation semblable à AN
ANL	Intermédiaire entre AN et N Potentiel de repos moins négatif qu'AN Dépolarisation plus lente qu'AN Absence de phase 1
N	Dépolarisation plus lente qu'ANL Potentiel de repos moins négatif qu'ANL Potentiel d'action de faible amplitude Changements marqués avec la prématurité : diminution de l'amplitude du potentiel d'action, augmentation de sa durée et dissociations Temps d'activation liée à AN, ANCO et ANL
NH	Raccourcissement de la durée de potentiel d'action avec la prématurité Nette augmentation du temps d'activation avec la prématurité Temps d'activation lié à celui du faisceau de His
H	Longue durée de potentiel d'action Temps d'activation lié à celui du faisceau de His

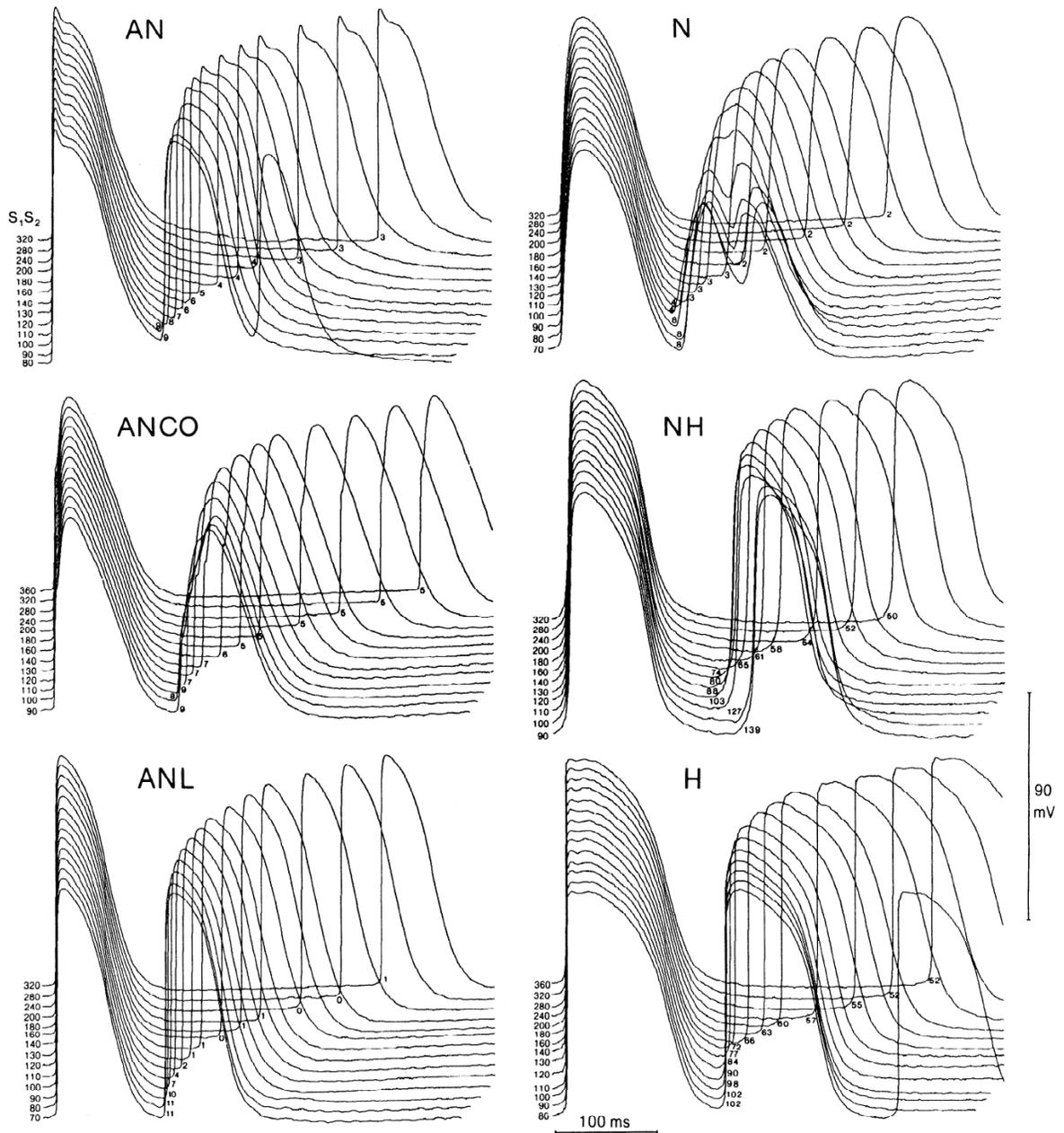


Figure 6 : Enregistrements transmembranaires des 6 types cellulaires du nœud AV

Exemples d'enregistrements transmembranaires des 6 types cellulaires décrits par Billette et obtenus pendant un cycle complet d'un protocole de stimulation prématurée. Pour chacun des 6 types, le premier potentiel d'action de chaque tracé correspond au dernier battement de base. Le deuxième potentiel d'action correspond au battement test obtenu à des valeurs décroissantes d'intervalle de couplage (S_1S_2 listés à gauche de chaque tracé). Les valeurs associées aux battements prématurés correspondent à leur temps d'activation en référence à l'activation du septum interauriculaire. Les potentiels d'action supplémentaires parfois obtenus à des S_1S_2 courts (AN et H) correspondent à des battements de réentrée nodale. Tirée de Billette⁷⁷ avec la permission de l'American Physiological Society.

II. Courants ioniques et leurs substrats moléculaires

a) Courants ioniques cardiaques typiques

Le potentiel d'action cardiaque résulte de la variation temporelle de multiples courants ioniques (Figure 7).¹¹⁷ La montée du potentiel d'action (phase 0) résulte de courants entrants cationiques (sodium, I_{Na} et calcium, I_{Ca}). La repolarisation initiale (phase 1) dépend d'un courant sortant transitoire (I_{to}) causé par une sortie d'ions potassiques. Un plateau est ensuite observé (phase 2) provenant d'un équilibre entre I_{Ca} les courants potassiques sortants à rectification retardée ultrarapide (I_{Kur}), rapide (I_{Kr}) et lent (I_{Ks}). L'augmentation des courants potassiques et l'inactivation des courants calciques repolarisent finalement la cellule (phase 3) à son potentiel de repos. Le potentiel de repos (phase 4) est maintenu grâce à une conductance basale aux ions potassiques à un niveau proche de leur potentiel d'équilibre (environ -90 mV). Cette conductance potassique est assurée par des courants potassiques à rectification entrante (I_{K1}) et probablement par des canaux potassiques à deux pores (K_{2p}), récemment identifiés.¹¹⁸ Le tissu auriculaire et nodal montre aussi un courant à rectification entrante activé par la protéine $G_{\beta\gamma}$ ($I_{K,ACh/Ado}$) qui contribue au potentiel de repos et à la repolarisation. Tous les courants ci-haut mentionnés sont exprimés dans les cellules contractiles auriculaires (Figure 7A). Dans les cellules spécialisées, la phase 4 est aussi caractérisée par une dépolarisation progressive causée par le courant pacemaker activé par l'hyperpolarisation (I_f , "funny current"). Par ailleurs, certains courants transmembranaires sont reliés à l'activité d'échangeurs ioniques membranaires et de pompes ioniques. Entre autres, la pompe Na-K-ATPase est électrogène parce qu'elle entraîne un courant sortant net ($I_{Na/K}$) provenant de la sortie de 3 ions Na^+ pour l'entrée de 2 ions K^+ . Cette pompe sert à maintenir le gradient transmembranaire de Na^+ et de K^+ nécessaire à l'activation normale. Par ailleurs, le gradient de Na^+ sert à extérioriser les ions Ca^{2+} via l'échangeur Na^+-Ca^{2+} . L'entrée de Ca^{2+} lors de l'activation cellulaire provient de l' I_{Ca} qui à son tour induit la relâche de Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique via les récepteurs à la ryanodine (RyR). En sortant les ions Ca^{2+} de la cellule, l'échangeur Na^+-Ca^{2+} entraîne un courant ionique (I_{NCX}) en direction des ions Na^+ en échangeant 3 ions Na^+ pour 1 ion Ca^{2+} . La direction de l'échangeur Na^+-Ca^{2+} dépend du gradient transmembranaire de Ca^{2+} et Na^+ ainsi que du potentiel membranaire. Outre cet échangeur, la diminution de Ca^{2+} intracytoplasmique à la

fin du potentiel d'action provient aussi de pompes calciques (Ca^{2+} -ATPases) de la membrane du réticulum sarcoplasmique.

La différence entre les potentiels d'action et les propriétés électrophysiologiques des cellules contractiles en comparaison avec ceux du nœud AV repose sur l'expression variable des divers courants ioniques (Figure 7).¹¹⁷ Ces variations de courants expliqueraient aussi l'hétérogénéité électrique dans les diverses régions nodales (Figure 7B et 7C). Au niveau moléculaire, les différents courants ioniques dépendent de protéines membranaires formant des canaux ioniques sélectifs. Il est donc évident que les variations des courants ioniques dans les différents tissus myocardiques proviennent d'une expression différente des canaux ioniques dans ces tissus.¹¹⁷ Dans les prochaines lignes, nous résumerons les informations disponibles sur les courants présents dans les différentes cellules nodales ainsi que sur leur substrat moléculaire correspondant.

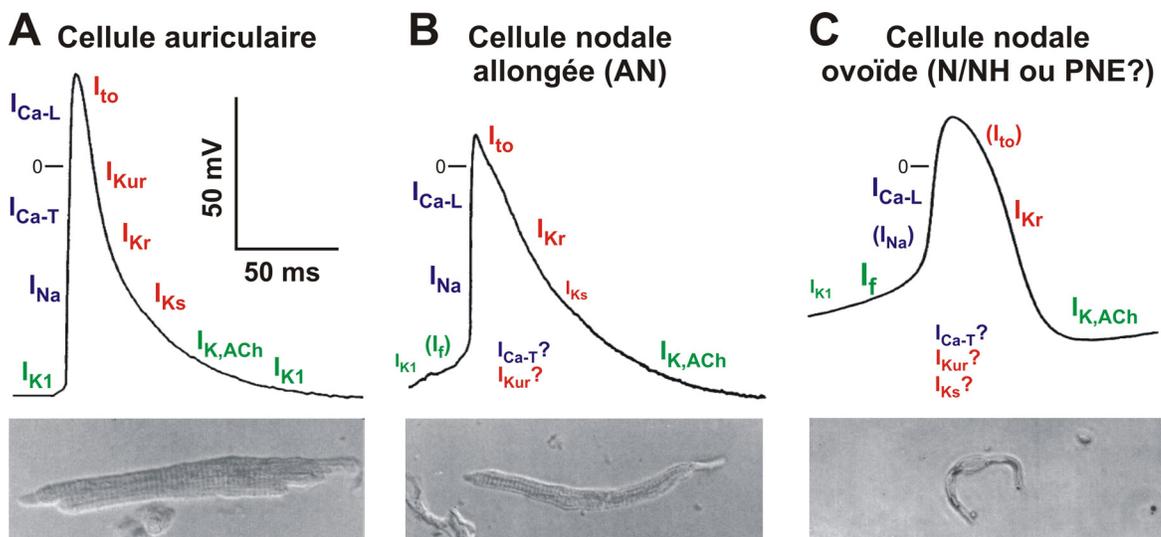


Figure 7 : Courants ioniques dans différentes cellules nodales et auriculaires

Haut : Courants ioniques impliqués dans la genèse du potentiel d'action des cellules auriculaires (A), nodales allongées (B) et nodales ovoïdes (C). Les potentiels d'action représentés proviennent d'enregistrements par patch clamp en configuration cellule entière. Courants de phase 4 représentés en vert. Courants entrants et sortants représentés en bleu et rouge, respectivement. La taille de la police reflète l'amplitude du courant. Courants entre parenthèses indiquent leur présence dans une minorité des cellules étudiées. **Bas** : vue microscopique des différents types cellulaires. Potentiels d'action et vues microscopiques adaptés de Munk et coll.¹⁰⁶ avec la permission de Blackwell Publishing.

b) Courants entrants nodaux

La dépolarisation lente des cellules N résulte de la prédominance de l' I_{Ca} sur l' I_{Na} démontrée par des études pharmacologiques¹¹⁹⁻¹²² et par des études en “patch-clamp” de cellules isolées.¹⁰⁶ Munk et coll. ont isolé deux populations différentes de cellules nodales.¹⁰⁶ Les cellules nodales isolées allongées se caractérisent par un potentiel d'action de type AN (Figure 7B) tandis que les cellules ovoïdes présentent un potentiel d'action de type N ou NH (Figure 7C). Un courant entrant rapide compatible avec I_{Na} est présent dans toutes les cellules allongées^{106,123} et un tiers des cellules ovoïdes.¹⁰⁶ Concomitamment, l'expression des canaux Na_v , responsables de l' I_{Na} , est diminuée dans la région du nœud AV,^{107,124,125} surtout dans les MNC^{124,125} et la région de la PNE¹⁰⁷ mais aussi dans les TrC et les LNC.^{107,125} Par ailleurs, tout comme le myocarde contractile, l'isotype $Na_v1.5$ prédomine au niveau de la région nodale bien que l'isotype neuronal $Na_v1.1$ soit aussi présent.^{107,125} Par ailleurs, toutes les cellules nodales présentent un courant entrant qui persiste malgré une dépolarisation du potentiel de repos, une caractéristique compatible avec la composante lente de l' I_{Ca} appelée I_{Ca-L} .^{106,126,127} Greener et coll.¹⁰⁷ ont étudié l'expression d'ARNm par hybridation in situ des canaux calciques voltage-dépendants ($Ca_v1.x$), responsables de l' I_{Ca-L} . De façon intéressante, l'isotype $Ca_v1.3$ prédomine dans la région nodale alors que l'isotype $Ca_v1.2$ est prédominant dans le myocarde contractile.¹⁰⁷ Tout comme I_{Ca-L} ,¹⁰⁶ l'expression de $Ca_v1.3$ est assez uniforme dans les différentes cellules nodales.¹⁰⁷ La composante plus rapide de l' I_{Ca} activée à des voltages plus négatifs (I_{Ca-T}) est peu étudiée dans les cellules du nœud AV. Une seule étude rapporte la présence de l' I_{Ca-T} dans certaines cellules nodales dont l'appartenance (AN, N ou NH) n'a pas été établie.¹²⁶ Par ailleurs, des souris transgéniques n'exprimant pas les canaux $Ca_v3.1$ codant pour I_{Ca-T} présentent un ralentissement de la conduction AV.¹²⁸ Il est donc probable que ce courant soit aussi impliqué dans l'activation des cellules nodales.

c) Courants sortants nodaux

Les cellules nodales présentent aussi des particularités au niveau des courants potassiques repolarisants. Plusieurs études ont démontré la présence d' I_{to} dans les cellules nodales du lapin.^{106,123,129,130} Mitcheson et Hancox¹³⁰ ont aussi caractérisé la cinétique et la pharmacologie de ce courant. Ils ont établi la présence de deux composantes : une lente non-bloquée par le flécaïnide ($I_{to,slow}$) et une rapide sensible au flécaïnide ($I_{to,fast}$). Tout

comme I_{Na} , I_{to} est présent dans toutes les cellules allongées et serait donc responsable de la phase 1 des cellules AN (Figures 5-7).¹⁰⁶ En contrepartie, seulement 40 % des cellules ovoïdes expriment I_{to} qui serait surtout présent en association avec I_{Na} .¹⁰⁶ Le blocage pharmacologique d' I_{to} avec le 4-aminopyridine (4-AP) modifie très peu le PA nodal, contrairement au PA auriculaire.¹³¹ Par ailleurs, l'expression d' I_{to} peut être absente dans le nœud AV de certains animaux comme le cobaye.¹³² Le rôle exact de ce courant dans les cellules nodales reste obscur. Certaines études ont suggéré son implication dans l'automatisme du nœud AV.¹³⁰ Au niveau moléculaire, bien que toutes les cellules nodales expriment les sous-unités α responsables d' I_{to} , elles n'expriment pas la sous-unité β (KChIP2)¹⁰⁷ qui est entre autres responsable d'une augmentation de l'expression membranaire des canaux $K_v4.x$.¹³³

Comme dans les cellules contractiles, la repolarisation des cellules du nœud AV dépend surtout du courant sortant à rectification retardée (I_K).^{106,122,123,134,135} Des études de blocage pharmacologique à l'E-4031 et à l'ibutilide attribuent un rôle important à I_{Kr} et un rôle moindre ou absent à I_{Ks} dans les cellules nodales.^{136,137} La distribution régionale des courants I_K demeure inconnue. L'étude de Greener et coll.¹⁰⁷ démontre que les cellules nodales expriment ERG, responsable de l' I_{Kr} , à des niveaux 20 fois plus élevés que $KvLQT1$, responsable de l' I_{Ks} . De façon intéressante, cette même étude démontre une expression encore plus importante de $K_v1.5$, responsable de l' I_{Kur} . Par ailleurs, l'expression de ces trois canaux serait uniforme dans le nœud AV.¹⁰⁷

d) Courants nodaux de phase 4

Dans les cellules contractiles, le courant à rectification entrante I_{K1} maintient le potentiel de repos autour de -85 mV. La diminution de ce courant favorise aussi la dépolarisation alors que son augmentation contribue à la phase finale de la repolarisation.¹³⁸ I_{K1} est peu présent dans les cellules du nœud sinusal et du nœud AV expliquant probablement leur potentiel diastolique moins négatif.^{106,123,139} Paradoxalement, l'expression de $K_{ir2.1}$ et $K_{ir2.2}$, responsables de l' I_{K1} , est présente à des niveaux similaires que dans le myocarde auriculaire.¹⁰⁷ Par ailleurs, les cellules nodales expriment un courant potassique à rectification entrante activé par la protéine $G_{\beta\gamma}$ ($I_{K,ACh/Ado}$). Ce courant hyperpolarisant diminue l'automatisme et possiblement l'excitabilité nodale lorsqu'activé par la stimulation parasympathique ou

l'adénosine.^{123,139-141} Par ailleurs, la présence du courant potassique inhibé par l'ATP ($I_{K,ATP}$) dans les cellules nodales est suggérée par une étude pharmacologique¹⁴² et une étude d'expression d'ARNm.¹⁰⁷ La démonstration de ce courant dans des cellules nodales isolées reste à confirmer. De plus, la distribution régionale de ces divers courants à rectification entrante (I_{K1} , $I_{K,Ach/Ado}$ et $I_{K,ATP}$) dans le nœud AV demeure largement inconnue.

Les cellules nodales de type ANL, ANCO, N et NH⁷⁷, de même que celles de la PNE¹⁷ se caractérisent par une dépolarisation lente en phase 4 compatible avec leur propriété d'automaticité. Cette dépolarisation lente dépend d'un courant activé par l'hyperpolarisation (I_f) présent dans 10 % des cellules nodales allongées (AN) et, à un niveau plus élevé, dans 95 % des cellules ovoïdes (N/NH).¹⁰⁶ Ces données sont compatibles avec la démonstration récente que l'automaticité jonctionnelle provient de l'extension nodale postérieure,²⁴ abritant des cellules de type NH-like (Figure 5).¹⁷ Dans la même ligne, on retrouve une densité élevée de HCN4, canal responsable de l' I_f , dans l'extension nodale postérieure mais aussi à un moindre degré dans les MNC et les LNC.^{24,107,125}

e) Courants nodaux d'échange et de pompe

Hancox et coll.¹⁴³ ont étudié la régulation du calcium de cellules nodales isolées à l'aide de Fura-2, une substance émettant de la fluorescence dépendant de la concentration de calcium intracellulaire. À l'aide de modulations pharmacologiques et ioniques, ces auteurs ont démontré que l'augmentation de Ca^{2+} intracellulaire pendant le potentiel d'action provient d'une relâche à partir des canaux RyR du réticulum sarcoplasmique (SR). Le stimulus principal de cette relâche est l'entrée de Ca^{2+} par les canaux Ca_v1 responsables de l' I_{Ca-L} . Par ailleurs, la diminution de Na^+ extracellulaire augmente la concentration de Ca^{2+} intracellulaire, suggérant la présence d'un échangeur Na^+-Ca^{2+} . La même équipe a ensuite confirmé, par blocage au nickel, la présence de I_{NCX} dans les cellules nodales.¹⁴⁴ Par ailleurs, la présence d'un courant de pompe $I_{Na/K}$ a été démontrée dans les cellules nodales par Kurachi et coll.¹⁴⁵ Greener et coll.¹⁰⁷ ont démontré la présence dans les différentes cellules nodales d'ARNm de RyR, SERCA2A et de NCX1, responsables des canaux RyR, de pompes Ca^{2+} -ATPase du SR et d'échangeur Na^+-Ca^{2+} .

f) Variations fréquentielles des courants nodaux

Peu d'études ont évalué l'origine ionique des changements de potentiel d'action avec la fréquence cardiaque dans les cellules nodales. Workman et coll.¹³¹ ont indirectement étudié la variation de l' I_{to} avec la fréquence cardiaque en étudiant l'effet de 4-AP sur le potentiel d'action à différentes fréquences. Le 4-AP n'affecte pas la morphologie du potentiel d'action nodal à différentes fréquences. À notre connaissance, aucune donnée n'existe sur la variation fréquentielle des autres courants dans le nœud AV. Néanmoins, plusieurs études concernent l'origine ionique des changements fréquents du potentiel d'action ventriculaire. Nous résumons ces données et explorons quelques hypothèses d'application à la modulation fréquentielle des cellules nodales dans la discussion générale.

III. Protéines structurales et connexines

La marge d'erreur associée à la différenciation des régions nodales à partir de critères microscopiques subtils (forme cellulaire, orientation, coloration et tissu conjonctif) peut en partie expliquer les descriptions discordantes du nœud par différents anatomistes.^{15,63} La microscopie électronique permet de différencier les régions cellulaires mais les critères demeurent néanmoins subtils.⁷⁰ Récemment, des études d'immunohistochimie ont permis de mieux définir les différentes régions nodales et de les différencier du tissu auriculaire ainsi que du faisceau de His.^{24,45,65,124,146-149} Le Tableau 2 résume le mode d'expression des protéines structurales et des connexines (Cx), protéine formant les canaux des jonctions communicantes (CJC, "gap junction"), dans les différentes régions nodales chez le lapin. Le rôle des CJC sera discuté dans la Section II-d du Chapitre 4.

La description du neurofilament 160 (NF 160), une protéine structurale spécifique aux cellules cardiaques spécialisées, a grandement contribué à leur différenciation.^{24,65,107,150} Cette protéine permettrait de différencier les cellules du myocarde contractile des cellules spécialisées du nœud AV.^{24,65,107,150} Toutefois, NF 160 ne permet pas une bonne différenciation des cellules auriculaires des TrC (Figure 8A).²⁴ En contrepartie, cette différenciation peut bien se faire à l'aide d'un marquage d'une autre protéine structurale, la desmine (Figure 8B). Les cellules contractiles démontrent une expression régulière alors que celle-ci est diffuse dans les cellules spécialisées.⁴⁵

Tableau 2 : Topographie de l'expression protéique des différents groupes cellulaires nodaux chez le lapin

	NF 160	Desmine	Cx40*	Cx43	Cx45
Oreillette	–	+ Régulier	++	+++	+
TrC	+/-	+++ Diffus	ND	– ⁴⁵ + ^{65,107} ++ ^{124,147}	+
MNC	+	+++ Diffus	+	– ^{45,124,147} +/- ^{24,65,107}	++
LNC	+	+++ Diffus	+	++	+
PNE	+	+++ Diffus	+	+ ^{45,147} +/- ^{24,65,107}	++
HIS	+	+++ Diffus	+++	+++	+

Données assemblées à partir de plusieurs études d'expression protéique chez le lapin.^{24,45,65,124,146-149} Tel qu'apparaissant au tableau, l'expression de Cx43 dans les TrC, MNC et les cellules de la PNE est variable selon les études (voir références). NF 160, neurofilament 160. ND, non disponible. *Contrairement à d'autres, l'étude de Ko et coll.⁴⁵ suggère que Cx40 est peu exprimée dans le système de conduction AV alors qu'on la retrouve surtout dans l'endothélium vasculaire.

L'expression des connexines dans différentes cellules myocardiques a été abondamment étudiée.¹⁵¹ Trois connexines sont exprimées dans les cardiomyocytes de la plupart des mammifères : Cx40, Cx43 et Cx45. Leur expression dans les différentes régions nodales chez le lapin a aussi été étudiée (Tableau 2).¹⁵⁰ Les MNC expriment surtout Cx45 mais peu de Cx40 et peu ou pas de Cx43.^{24,45} Les LNC se différencient des TrC et des MNC par la présence bien démontrée⁴⁵ de Cx43. Antérieurement, les LNC et le faisceau de His expriment un niveau élevé de Cx40 et Cx43 et beaucoup moins de Cx45.²⁴ Postérieurement, l'extension postérieure des LNC (PNE) exprime moins de Cx43 et possiblement plus de Cx45.⁴⁵ Tel que suggéré par les études histologiques classiques d'Anderson,^{15,64} Ko et coll.⁴⁵ démontrent à l'aide de reconstruction tridimensionnelle que la PNE, les LNC et le faisceau de His forment un continuum ayant sensiblement un même mode d'expression protéique. L'étude d'expression de connexines dans la région de TrC donne des résultats contradictoires.^{45,65,124,147} À l'aide de double marquage de Cx43 et de

desmine et de corrélation histologique, Ko et coll.⁴⁵ démontrent clairement l'absence de connexine 43 (Cx43) dans les TrC et sa présence dans les myocytes auriculaires. La présence de Cx43 dans les TrC rapportée dans d'autres études peut être due à l'utilisation d'un anticorps anti-Cx43 différent¹²⁴ ou à une incapacité de bien différencier les TrC des cardiomyocytes auriculaires avec le marquage de NF 160 (Figure 8A).^{65,147}

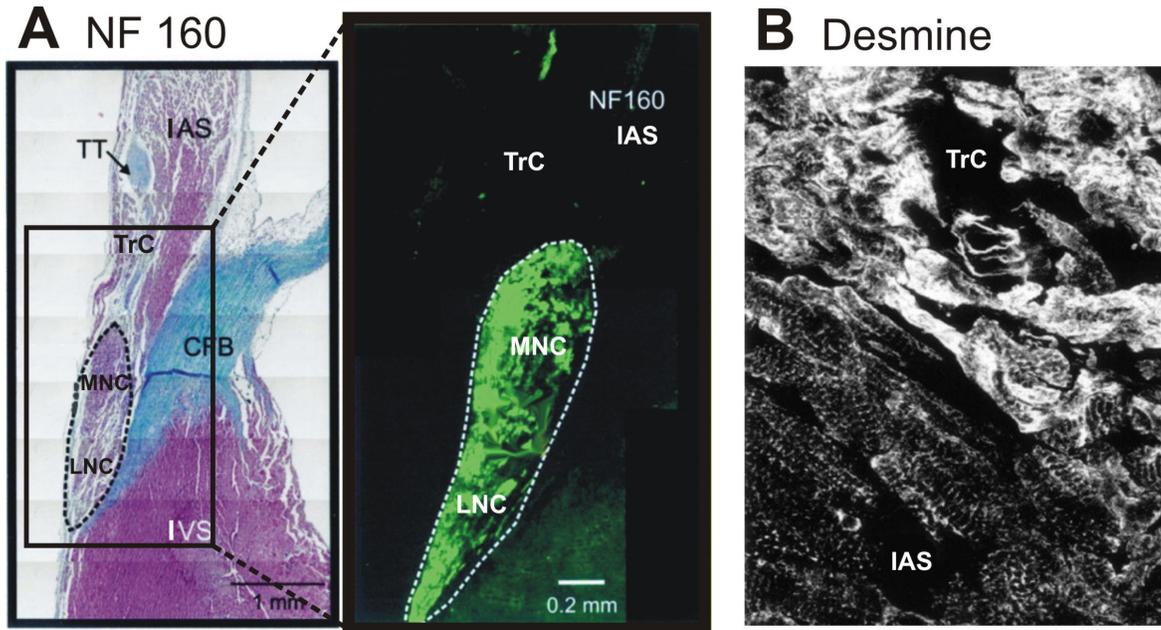


Figure 8 : Différenciation immunohistochimique du système de conduction

A. Gauche : Vue microscopique d'une coupe histologique conventionnelle à travers le nœud compact démontrant l'architecture trilaminaire (cf. Figure 3). Droite : Microscopie confocale de la région encadrée à gauche après marquage du neurofilament 160 (NF 160). Tirée de Dobrzynski et coll.²⁴ **B.** Microscopie confocale de la jonction entre les TrC et les cardiomyocytes du septum interauriculaire (IAS) après marquage immunofluorescent de la desmine. Tirée de Ko et coll.⁴⁵ La différenciation entre les TrC et les cellules contractiles de l'IAS ne peut se faire à l'aide du marquage de NF 160 (A) tandis qu'elle est évidente après marquage de la desmine (B). Reproduites avec la permission de Wolters Kluwer Health.

Les trois types de connexines présentes dans le nœud AV du lapin (40, 43 et 45) sont aussi retrouvés dans le nœud AV humain.¹⁵² La distribution de Cx43 a été récemment étudiée dans 4 cœurs humains. Cette étude a démontré une expression semblable dans l'oreillette et les TrC, une expression abaissée dans la PNE droite, les LNC et le His, ainsi qu'une expression très abaissée dans les MNC et la PNE gauche. Les auteurs suggèrent que cette distribution délimite les deux voies de conduction nodale. L'expression régionale de Cx40 et Cx45 reste à préciser chez l'humain. Un quatrième isotype de

connexine, mCx30.2 est aussi présent dans le nœud compact et la PNE de la souris.^{153,154} La connexine hCx31.9, l'orthologue humain de mCx30.2 est aussi exprimée dans le cœur humain¹⁵⁵ mais son expression nodale a été récemment infirmée.¹⁵⁶ La présence d'orthologue de mCx30.2 chez le lapin n'est pas décrite.

En résumé, trois régions cellulaires existent dans le nœud AV. L'approche immunohistochimique permet d'établir des critères plus raffinés pour différencier les différents types cellulaires. L'intégration de ces données avec l'histologie conventionnelle pour la reconstruction tridimensionnelle de la région nodale aide à résoudre la grande complexité structurale du nœud AV.^{45,65} Par ailleurs, la distribution hétérogène des canaux ioniques et des connexines aurait un rôle primordial dans la physiologie complexe du nœud AV, discutée aux deux prochains chapitres.

CHAPITRE 4 : PHYSIOLOGIE DE L'ACTIVATION DU NŒUD AV

I. Approches à l'étude de la physiologie du nœud AV

Tout comme pour sa structure, la compréhension de la physiologie du nœud AV pose des défis en partie liés à sa complexité. Cette complexité et la localisation du nœud AV au centre du cœur handicapent son étude. Ce chapitre décrit les différentes approches utilisées pour étudier la fonction nodale.

a) Études fonctionnelles (boîte noire)

Une majorité d'études fonctionnelles du nœud AV le considère comme une boîte noire ayant une entrée, l'oreillette (A; "atrium"), et une sortie, le faisceau de His (H) (Figure 9). L'intervalle AH représente alors le temps de conduction nodale. Cette approche est utile pour étudier l'effet net de différents modulateurs sur la conduction et l'état réfractaire nodal. Elle a été appliquée entre autres pour évaluer les effets de la fréquence cardiaque,¹⁵⁷⁻¹⁶⁵ de la fibrillation auriculaire,¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ de la direction de la conduction,^{43,171} de battements bloqués,^{169,170,172-175} de l'origine de l'activation auriculaire,¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ d'agents pharmacologiques,^{179,180} de l'ablation intranodale,^{17,43,181-184} de la thérapie cellulaire³² ou de l'altération génétique.^{30,165,185-189}

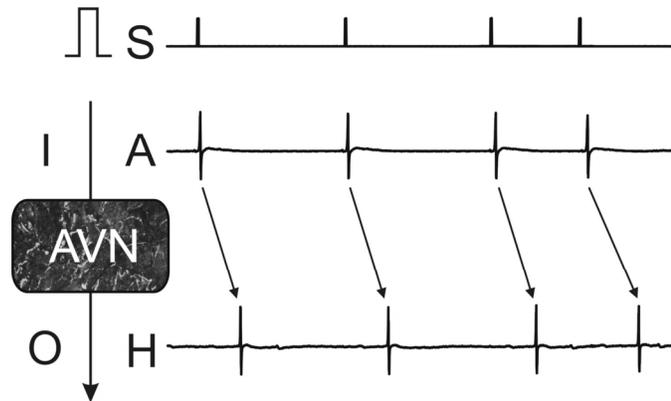


Figure 9 : Caractérisation fonctionnelle du nœud AV

Le nœud AV (AVN) est considéré comme une boîte noire avec une entrée (I) et une sortie (O). Ses propriétés sont caractérisées à partir des changements d'électrogrammes auriculaires (A) et Hissiens (H) en réponse à une séquence de stimulation (S) qui fait varier le temps de conduction du nœud AV (4 flèches pointant vers le bas).

Plusieurs protocoles de stimulation auriculaire peuvent être utilisés pour caractériser la fonction nodale. Les deux protocoles les plus utilisés sont ceux de la stimulation à fréquence croissante (“incremental pacing”) et de la stimulation prématurée. Le protocole de fréquence croissante (Figure 10) consiste à diminuer l’intervalle de stimulation auriculaire (SS) par palier jusqu’à l’apparition de blocs AV cycliques de type Wenckebach. La durée et l’amplitude de chaque palier varient avec les études mais se situent généralement autour de 20 battements et 10 ms, respectivement. L’intervalle SS qui induit un bloc AV cyclique définit le cycle de Wenckebach (WCL), souvent employé comme indice d’état réfractaire du nœud AV.

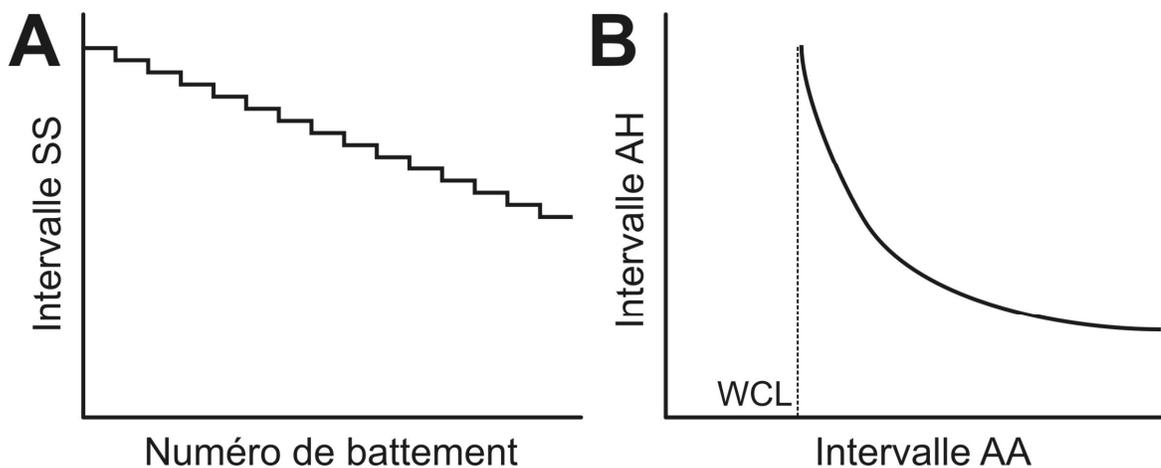


Figure 10 : Protocole de stimulation à fréquence croissante

A. Schéma du protocole de stimulation à fréquence croissante illustrant les paliers du raccourcissement de l’intervalle de stimulation auriculaire (SS). **B.** Courbe du temps de conduction nodale (AH) en fonction du cycle auriculaire (AA) obtenu au dernier battement de chaque palier. Le cycle auriculaire le plus long ayant provoqué un bloc AV cyclique définit le WCL.

Le protocole de stimulation prématurée consiste à entraîner l’oreillette avec un SS de base constant et à introduire périodiquement, par exemple à tous les 15 battements, un battement test avec un intervalle de couplage de plus en plus court à chaque nouveau test (Figure 11A). Dans les réponses ainsi obtenues, les indices 1 et 2 représentent respectivement le battement de base et le battement test. Les lettres S, A et H représentent la stimulation, l’activation auriculaire et l’activation du faisceau de His, respectivement. Les intervalles A_1A_2 et A_2H_2 représentent donc respectivement le cycle auriculaire et le temps de conduction nodale du battement test.

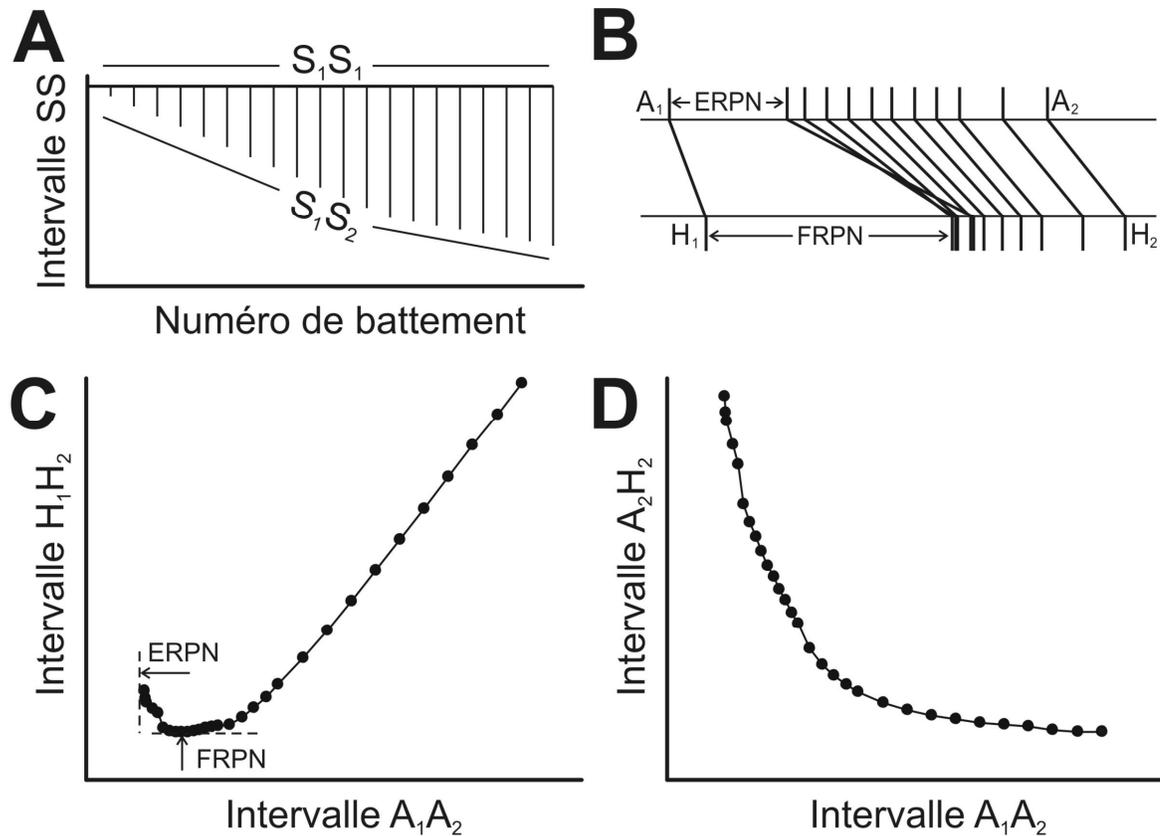


Figure 11 : Protocole de stimulation périodique prématurée

A. Compilation des intervalles de stimulation. Chaque déflexion correspond à un battement test (S_2). L'intervalle S_1S_2 devient de plus en plus court alors que l'intervalle S_1S_1 demeure constant. **B.** Diagrammes des activations auriculaires (A) et du faisceau de His (H) obtenus par le balayage à différents S_1S_2 . Ce diagramme illustre aussi les réponses correspondant à ERP et FRP. **C.** Courbe d'état réfractaire du nœud AV représentant la relation entre l'intervalle Hissien (H_1H_2) et l'intervalle auriculaire (A_1A_2). La position des ERP et FRP est indiquée par des flèches. **D.** Courbe de récupération du nœud AV dans laquelle le temps de conduction nodale (A_2H_2) est compilé en fonction du temps de récupération (A_1A_2).

Le balayage des différents intervalles A_1A_2 (Figure 11B) permet d'évaluer à la fois l'état réfractaire nodal et l'effet de la prématurité du battement test sur le temps de conduction nodale (A_2H_2). L'état réfractaire nodal peut être évalué à partir d'une courbe d'état réfractaire (Figure 11C) et de deux indices, soit les périodes réfractaires efficace (ERP) et fonctionnelle (FRP) du nœud AV (Figure 11, B et C). L'ERP est définie comme l'intervalle A_1A_2 maximal résultant en un battement bloqué par le nœud AV tandis que la FRP est définie comme l'intervalle minimal observé à la sortie du nœud (H_1H_2 minimum). La relation entre le temps de récupération nodale et le temps de conduction est représentée par la courbe de récupération nodale (Figure 11D). Cette courbe reflète la

récupération lente et progressive de l'excitabilité du nœud AV après une activation. Il est à noter que le temps de récupération nodale peut être mesuré à partir de l'activation auriculaire précédente (A_1A_2) ou à partir de la dernière activation du faisceau de His (intervalle H_1A_2). Le choix de l'indice de récupération optimal demeure controversé. La mesure de la FRPN et de l'ERPn de même que la courbe de récupération forment la base de l'évaluation fonctionnelle du nœud AV.¹⁹⁰

Malgré ses limites, l'approche de type boîte noire est la seule à pouvoir être utilisée "in vivo", notamment lors d'investigations cliniques. Elle permet aussi l'étude de facteurs de modulation nodale tout en gardant le nœud AV intact, ce qui n'est pas le cas dans les études de cartographie électrique ou optique. L'inconvénient principal de cette approche est évidemment le peu d'informations sur les mécanismes cellulaires et moléculaires qu'elle procure. Toutefois, son utilisation de concert avec des ablations intranodales, des agents pharmacologiques ou des modulations génétiques peut permettre d'explorer certains mécanismes.

b) Études cartographiques

La cartographie basée sur les signaux électriques est largement utilisée pour caractériser la propagation de l'activation dans les tissus myocardiques. Cette approche a aussi été appliquée au nœud AV malgré des limites importantes imposées par sa très petite dimension, sa localisation au centre du cœur et l'hétérogénéité de ses structures. Malgré ces limites, des signaux peuvent être captés à l'aide d'électrodes de surface, d'enregistrements transmembranaires ou de capteurs optiques et peuvent être utilisés pour construire des cartes d'activation.

❖ Électrographie de surface

Van der Kooi et coll.¹⁹¹ ont été les premiers à enregistrer des potentiels de surface dans la région du nœud AV. Ces potentiels ressemblent à ceux captés en surface du nœud sinusal et ont une configuration complexe faite de multiples déflexions de faible voltage. Tel que décrits subséquemment par Scher et coll.,^{192,193} ces potentiels sont lents comparativement aux potentiels auriculaires ou Hissiens. Cette observation est compatible avec la conduction lente (0,05 à 0,1 m/s) dans le nœud AV.^{192,193} Depuis ces études, peu d'investigateurs ont utilisé des enregistrements de surface pour étudier la propagation

nodale,^{17,178,194-197} probablement à cause des difficultés inhérentes à leur interprétation.⁴¹ D'abord, la lenteur du potentiel de surface entraîne une imprécision dans la mesure du temps d'activation sous-jacent. Par ailleurs, à cause de la structure tridimensionnelle complexe du nœud AV (Figure 3), son activation est aussi un phénomène tridimensionnel difficile à évaluer par des enregistrements de surface qui sont typiquement multiphasiques. Les premières et dernières composantes reflèteraient l'activation de cellules transitionnelles et midnodales, respectivement.⁴¹ Contrairement aux autres études, Alanis et coll.¹⁹⁴ ont observé un signal à une seule composante survenant à 60 % du délai AH. Bien qu'attribué au nœud compact, ce signal reste d'origine incertaine; il pourrait aussi provenir de l'extension nodale postérieure, site de la voie lente du nœud AV.¹⁷

Les difficultés ci-haut mentionnées s'appliquent particulièrement aux enregistrements dans la région du nœud compact. L'enregistrement de signaux dans la région environnante au nœud compact fournit des renseignements précieux sur l'activation. Par exemple, l'enregistrement de signaux lents dans la région postérieure du nœud AV permet d'identifier le site de la voie lente chez des patients souffrants de tachycardie par réentrée nodale.¹⁹⁸ À l'aide d'enregistrements de surface et de corrélations histologiques, Medkour et coll.¹⁷ ont pu identifier l'extension nodale postérieure comme substrat anatomique de la voie lente. Par ailleurs, des enregistrements de surface à l'intérieur du triangle de Koch permettent l'étude de circuits de réentrée dans des cœurs isolés de lapin²² et de chien.¹⁹⁷ Des matrices d'électrodes de surface ont aussi été utilisées pour étudier l'anisotropie de la conduction dans la région nodale.¹⁹⁹ Une amélioration des cathéters d'enregistrement pourrait peut-être permettre de capter de meilleurs signaux et d'étudier l'activation nodale chez l'humain par enregistrement de surface.¹³

❖ Enregistrement transmembranaire

L'utilisation d'enregistrements transmembranaires pour étudier la fonction du nœud AV est limitée par quatre problèmes principaux. Premièrement, le taux de succès dans l'obtention d'enregistrements de cellules nodales est typiquement peu élevé. Deuxièmement, la durée d'un enregistrement dépasse rarement quelques minutes, ne permettant pas la comparaison d'effets tels que ceux de différentes fréquences cardiaques sur une même cellule. Troisièmement, la corrélation électromorphologique n'est clairement pas au point avec un taux de réussite inférieur à 50 % pour ce qui est du

marquage au cobalt.¹⁵ Conséquemment, on ne peut pas encore lier avec assurance un potentiel d'action à la cellule sous-jacente. Comme le formulent Meijler et Janse, “we are faced with the paradoxical situation that the most typical nodal action potential (N) has not yet been linked to the most typical nodal cell (MNC).”⁴¹ Finalement, le chevauchement et l'enchevêtrement de différents types cellulaires empêchent d'obtenir des échantillonnages cellulaires représentatifs répétés. En d'autres mots, la probabilité d'obtenir deux enregistrements comparables au même endroit est très faible. Malgré ces limites, les enregistrements transmembranaires ont fourni des renseignements précieux sur l'effet de la prématurité sur la fonction nodale,^{77,112,200} la propriété de facilitation,^{201,202} la double voie de conduction²⁰³⁻²⁰⁵ et la réponse nodale à la fibrillation auriculaire.²⁰⁶

❖ Cartographie optique

Le développement de la cartographie optique pour étudier la propagation de l'activation cardiaque est récent. Elle est basée sur l'utilisation de substances qui émettent de la fluorescence en fonction du voltage membranaire. À l'aide d'une matrice de photodétecteurs, la propagation de l'activation dans un tissu peut être suivie à partir du changement du niveau de fluorescence. La première substance utilisée dans la cartographie optique cardiaque est la merocyanine 540.²⁰⁷ De nos jours, plusieurs substances fluorescentes voltage-dépendantes existent. Les composés de la famille des styryles, dont le di-4-ANEPPS, sont les plus populaires. La fluorescence émise par ces composés varie linéairement en fonction du voltage transmembranaire dans sa plage physiologique.²⁰⁸

L'avantage majeur de cette technique est la possibilité de mesurer des potentiels membranaires dans des systèmes où il est impossible ou difficile d'utiliser de multiples électrodes. En contrepartie, les agents fluorescents peuvent interférer avec la fonction nodale et la lumière intense utilisée génère des effets phototoxiques, ces problèmes limitant la durée et la signification des enregistrements. De plus, la mesure de variations lentes de voltage rencontrées dans le nœud AV est compliquée par la présence d'artéfacts liés aux mouvements du cœur. Afin de diminuer ces artéfacts, l'utilisation d'inhibiteurs de la contraction cardiaque est souvent nécessaire²⁰⁸ mais peut altérer la physiologie sous-jacente. Par exemple, le 2,3-butanédione-monoxime (BDM), un inhibiteur de la contraction très employé dans l'étude de l'activation du nœud AV, est associé à un

changement important de la courbe de récupération, un raccourcissement de l'ERP_N et de la FRP_N de même que des variations de potentiels d'action nodaux.²⁰⁹ De nouveaux agents comme la blebbistatine semblent avoir moins d'effets électrophysiologiques.²¹⁰

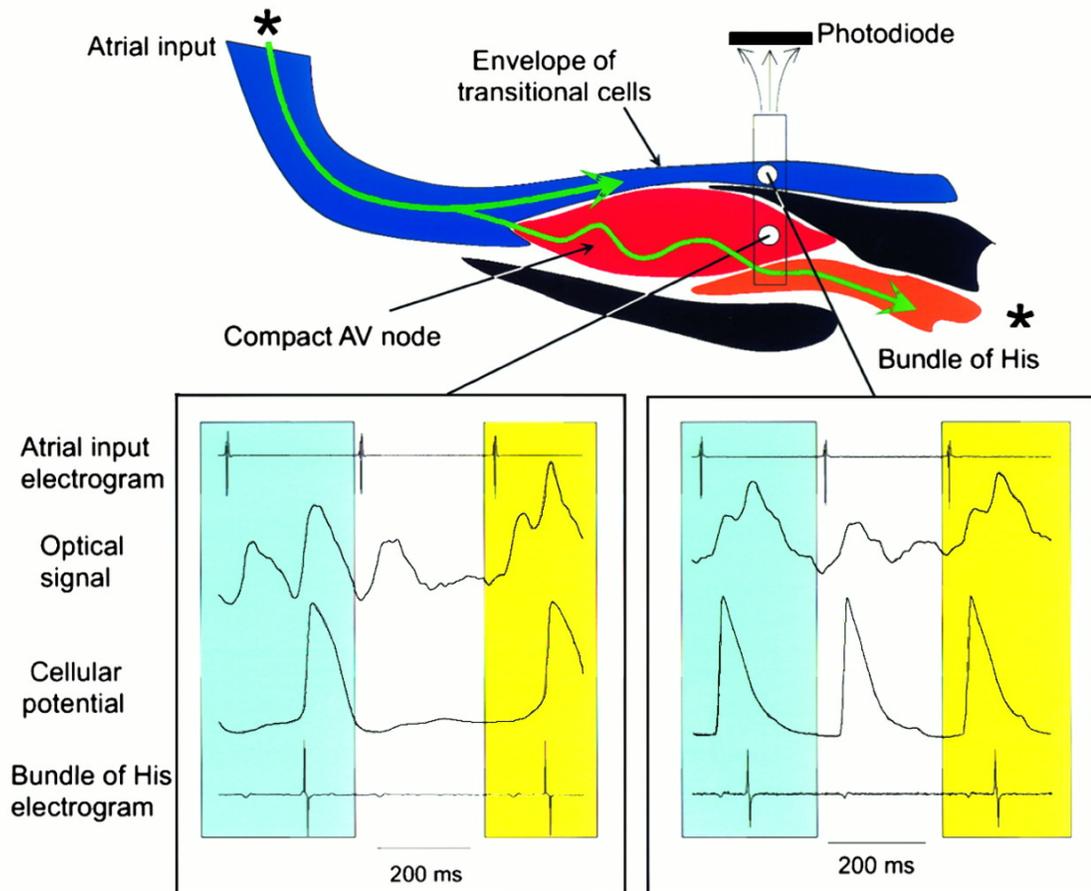


Figure 12 : Nature tridimensionnelle de l'enregistrement optique

Haut : Diagramme démontrant la nature multilaminaire du nœud AV avec les cellules transitionnelles couvrant les cellules midnodales du nœud compact. **Bas** : Enregistrements de surface de l'oreillette et du faisceau de His, d'un signal optique au site indiqué sur le diagramme du haut et de potentiels transmembranaires d'une cellule midnodale (gauche) et transitionnelle (droite). La première et la deuxième composantes du signal optique coïncident avec l'activation des cellules transitionnelles (AN) et midnodales (N), respectivement. Reproduite d'Efimov et Mazgalev²¹¹ avec la permission de Wolters Kluwer Health.

L'interprétation des signaux optiques est aussi compliquée par l'incertitude quant à leur origine dans un tissu inhomogène comme le nœud AV. Contrairement au signal transmembranaire, le signal optique ne reflète pas la variation de voltage d'une seule cellule mais d'un groupe cellulaire d'une certaine épaisseur ($\approx 300 \text{ }\mu\text{m}$).²¹² Ce problème est aggravé dans le nœud AV par le chevauchement et l'enchevêtrement des différents

types cellulaires. Le signal optique enregistré à la surface endocardique du nœud compact reflète donc l'activité des cellules transitionnelles (TrC), des cellules midnodales (MNC) et du faisceau inférieur. À l'aide d'enregistrements optique et transmembranaire, Efimov et Mazgalev²¹¹ ont démontré que les deux composantes du signal optique correspondent au potentiel d'action des TrC et MNC, respectivement (Figure 12). Bien que cet enregistrement tridimensionnel soit théoriquement avantageux, les multiples composantes des signaux optiques nodaux rendent leur interprétation difficile et peu précise.

Malgré ces difficultés, l'étude de la fonction nodale avec la cartographie optique a pris de l'ampleur dans la dernière décennie.²¹³ L'application principale de cette technique a été l'étude de la double voie de conduction du nœud AV et le circuit de réentrée nodale.^{23,147,214,215} La cartographie optique a aussi permis d'identifier l'extension nodale postérieure comme site d'automatisme nodale dominante²⁴ et d'évaluer ses modulations autonomiques.⁹⁴ Par ailleurs, un modèle informatique de l'activation nodale a été construit à l'aide de données combinées provenant de la cartographie optique, de l'histologie et d'immunohistochimie.⁶⁵ Récemment, le groupe d'Efimov a aussi utilisé la cartographie optique pour la première fois dans des cœurs humains explantés pour y rechercher le substrat de la double voie de conduction du nœud AV.²¹⁶

II. Conduction AV : rôle critique du nœud AV et mécanismes sous-jacents

Dans le cycle cardiaque, la systole ventriculaire commence après la systole auriculaire. Ce délai AV, représenté par l'intervalle PR sur l'ECG de surface (Figure 13), optimise le remplissage ventriculaire et favorise ainsi un meilleur débit cardiaque. Tant chez le chien que chez l'homme, le raccourcissement du délai AV en dessous de sa valeur normale réduit le débit cardiaque de 10 à 15 %.^{217,218} Cliniquement, l'optimisation du délai AV est critique lors de l'électrostimulation chez le patient souffrant d'un bloc AV ou d'une défaillance cardiaque. Cette optimisation augmente le remplissage ventriculaire et le débit cardiaque tout en réduisant la régurgitation mitrale et la pression auriculaire.^{219,220} Dans cette section, nous discuterons du site et des mécanismes du délai AV.

a) Le nœud AV : principal responsable du délai AV

Dans sa description morphologique du système de conduction AV, Tawara a proposé que le délai entre la contraction auriculaire et ventriculaire résulte d'une conduction lente dans le nœud AV plutôt que dans le système His-Purkinje.^{2,3} Peu après, cette idée a été adoptée par Hering²²¹ qui a démontré que le délai entre une stimulation électrique et la contraction ventriculaire est quatre fois plus long lorsque cette stimulation est appliquée en amont par rapport à en aval du nœud de Tawara. À l'aide d'enregistrements de surface, Scher et coll.^{192,193,222} et Alanis et coll.²²³ ont démontré que le délai AV se développait surtout dans le nœud AV. Scher et coll.^{192,193,222} ont mesuré des vitesses de transmission de l'ordre de 2 m/s dans le faisceau de His et de 0,04 à 0,12 m/s dans le nœud AV. Parallèlement, Hoffman et coll.^{108,224} ont aussi démontré que le nœud AV est le principal contributeur au délai AV en mesurant des temps d'activation à l'aide d'enregistrements transmembranaires obtenus du nœud sinusal jusqu'au faisceau de His (Figure 14A). Ces investigateurs ont aussi calculé des vitesses de conduction similaires à celles calculées à partir des enregistrements de surface.

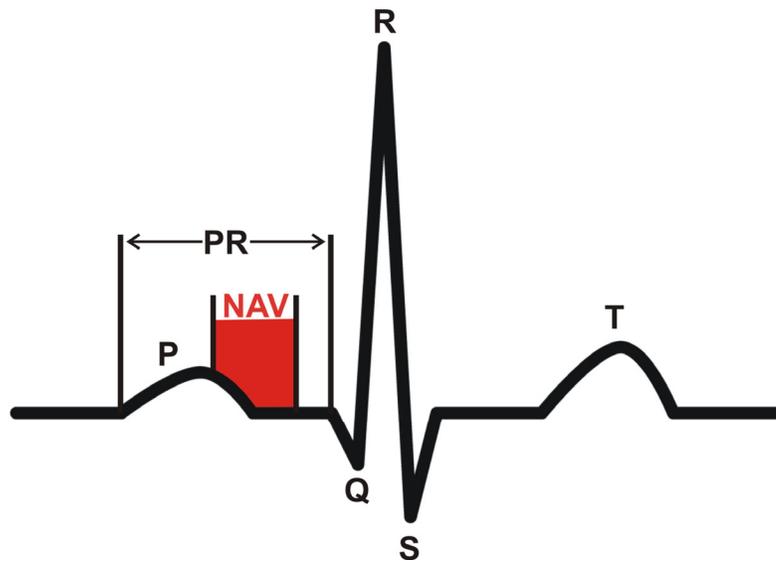


Figure 13 : Intervalle PR sur l'électrocardiogramme standard

L'intervalle PR, mesuré du début de l'onde P au début du complexe QRS, correspond au délai d'activation entre l'oreillette (onde P) et le ventricule (complexe QRS). Malgré la petite taille du nœud AV, son activation (NAV en rouge) représente une proportion importante du temps d'activation cardiaque total (du début de l'onde P à la fin du complexe QRS). L'onde T quant à elle reflète la repolarisation ventriculaire.

Bien qu'il soit établi que le nœud AV contribue une partie très importante du délai AV, l'origine intranodale de cette contribution demeure controversée. Paes de Carvalho et de Almeida⁷⁸ ont rapporté que l'impulsion auriculaire est progressivement ralentie dans la région AN pour atteindre une vitesse minimale de 0,02 m/s dans la zone des cellules N. Dans la région NH, l'impulsion accélère graduellement avant d'atteindre le faisceau de His. Ces mêmes auteurs ont mesuré le temps d'activation des différentes régions établissant que la région des cellules N contribue à environ 50 % du délai AH. En accord avec ces données, Alanis et coll.¹⁹⁴ ont démontré que l'intervalle entre l'activation auriculaire et un signal nodal de surface contribue pour 60 % du délai AH. Une étude plus récente de Billette⁷⁷ confirme aussi les données de Paes de Carvalho et démontre que les régions AN et NH contribuent chacune pour 25 % du délai AH d'une impulsion non prématurée. Auparavant, Merideth et coll.¹¹² ont démontré que les cellules N ont la plus faible excitabilité et seraient donc le site de délai et de bloc AV. En contrepartie, les études classiques de Janse et coll. suggèrent que la majeure partie du délai de propagation nodale survient dans la région AN (Figure 14B).^{15,75,200} Ces études concordent avec celles de Hoffman et coll.²²⁴ et Scher et coll.¹⁹³ qui suggèrent que la portion auriculaire du nœud AV constitue le site principal de délai avec une vitesse de conduction minimale (0,02 à 0,05 m/s). Ces divergences quant au site du délai de conduction nodale proviennent au moins en partie de l'usage de définitions variables des types cellulaires impliqués. Janse et coll.⁷⁵ considèrent des cellules ayant une faible vitesse de dépolarisation comme des AN alors que ces mêmes cellules sont classifiées comme N par Paes de Carvalho et de Almeida,⁷⁸ et Billette.⁷⁷ La variabilité intersujet des temps d'activation cellulaire et du temps de conduction nodale (AH) pourrait aussi contribuer à ces différences. Malgré ces divergences, un certain consensus existe à l'effet que les cellules nodales ayant un potentiel d'action lent jouent un rôle clef dans la genèse du délai AV normal.

b) Le nœud AV : site préférentiel de blocs

Le nœud AV est le site principal de bloc AV tel que démontré à l'aide d'enregistrement d'électrogrammes du faisceau de His.²²³ Dans certaines situations, la période réfractaire nodale est plus courte que la période réfractaire ventriculaire. Dans ces rares cas, une extrasystole auriculaire pourra arriver aux ventricules dans une phase

sensible de leur repolarisation et induire une fibrillation ventriculaire telle qu'observée chez de jeunes mammifères.²²⁵ Le nœud AV ne peut pas alors jouer son rôle protecteur.

La localisation du bloc nodal a aussi été étudiée en détail. Mendez et Moe¹¹¹ ont démontré avec des enregistrements transmembranaires que, lors d'un protocole de stimulation prématurée, le bloc survient d'abord en transition N – NH puis se déplace de plus en plus proximale pour des impulsions plus prématurées. Lors de la conduction rétrograde, le déplacement du site du bloc est opposé, c'est-à-dire qu'il survient d'abord en transition N – AN, puis de plus en plus vers les cellules NH. Ces données concordent avec celles d'autres investigateurs.^{75,194}

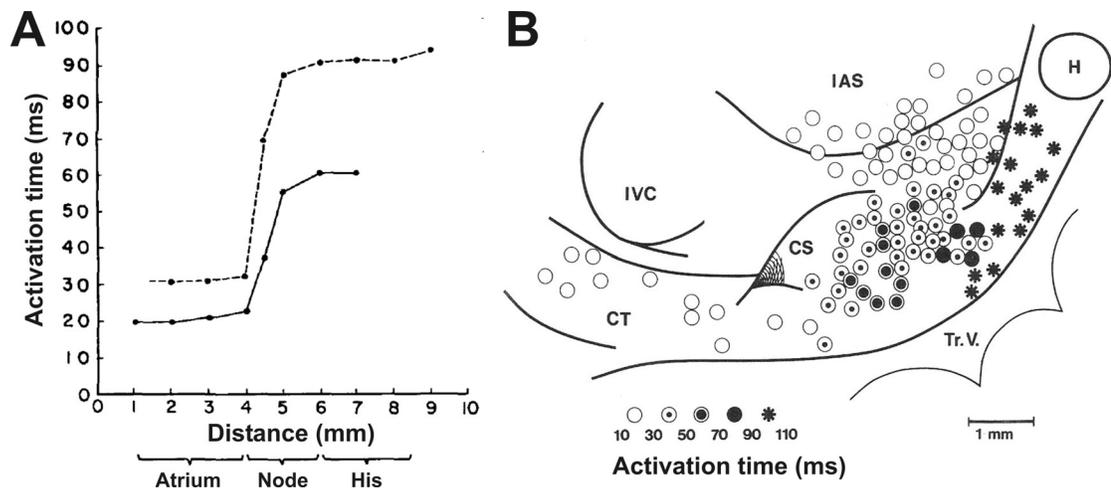


Figure 14 : Origine topographique du délai AH

A. Temps d'activation cellulaire en fonction de la distance par rapport à une électrode de stimulation auriculaire dans deux préparations de cœur de lapin. La région du nœud AV apparaît largement responsable du délai AH. Tirée de Hoffman et coll.²²⁴ avec la permission de Wolters Kluwer Health. **B.** Carte d'activation cellulaire du nœud AV obtenue à partir d'enregistrements transmembranaires dans la région nodale. La position des différents enregistrements correspond à celle des symboles utilisés pour représenter les temps d'activation. Noter la présence de deux inputs au nœud AV. La crista terminalis (CT) constitue un input postérieur et le septum interauriculaire (IAS) un input antérieur. CS, ostium du sinus coronaire; IVC, veine cave inférieure; TrV, valve tricuspide. Tirée de Janse et coll.⁷⁵

c) Mécanismes du délai dans le nœud AV

❖ Conduction décrementielle

Le délai nodal de propagation a d'abord été attribué à une conduction décrementielle.^{25,224,226} Une conduction décrementielle implique que la réponse cellulaire

et son efficacité à se propager diminuent progressivement le long du tissu de sorte que le temps de propagation intercellulaire augmente de plus en plus. Cette inefficacité du potentiel d'action à se propager peut provenir de sa faible amplitude, d'un ralentissement de la phase 0 ou d'une résistance intercellulaire élevée. Ce mécanisme de propagation a d'abord été proposé par Hoffman,^{25,224,226} puis adopté par Paes de Carvalho et de Almeida⁷⁸ qui ont suggéré qu'il affectait les cellules N mais non les cellules AN et NH. Ces auteurs basent ce mécanisme sur deux observations expérimentales. D'abord, l'amplitude et la vitesse de dépolarisation du potentiel d'action diminuent progressivement entre le tissu auriculaire et le tissu typiquement nodal. Ensuite, le bloc nodal résultant de l'administration d'acétylcholine est causé par une dégradation du potentiel d'action dans la région midnodale et non par une inexcitabilité des cellules distales tel que démontré par leur activation rétrograde.²²⁶ Bien que ces deux observations soient compatibles avec une conduction décrémente, elles n'en constituent pas une preuve.²⁵ En réalité, la conduction décrémente n'a jamais été formellement démontrée.

❖ Conduction électrotonique

Les données de Billette et coll.^{77,200} supportent plutôt le mécanisme de transmission électrotonique et pourraient être incompatibles avec la conduction décrémente dans le nœud AV. Une transmission électrotonique implique la présence d'un gap constitué de tissu inexcitable situé entre deux zones de tissu excitable. Le potentiel généré par les cellules situées en amont du gap se propagerait passivement à travers le tissu inexcitable puis activerait les cellules en aval après un certain délai. Ce délai dépendrait du potentiel généré par les cellules en amont du gap, de la résistance électrique du gap et du seuil d'excitabilité des cellules en aval. Quatre observations principales supportent ce mécanisme de conduction dans le nœud AV. Premièrement, lors de stimulations prématurées, les potentiels transmembranaires des cellules N présentent une dissociation en deux composantes (Figures 6 et 15). La première composante est synchrone avec l'activation des cellules AN alors que la deuxième survient avec un délai croissant avec la prématurité et est synchrone avec le potentiel d'action des cellules NH (Figure 15). De plus, le début de la première composante coïncide dans toutes les cellules N d'une même préparation. Ceci est aussi vrai pour la deuxième composante. Deuxièmement, l'amplitude des première et deuxième composantes diminue progressivement en éloignant le site

d'enregistrement des cellules AN et NH, respectivement (Figure 15). Il faut aussi noter que la deuxième composante survient à un niveau de dépolarisation où les cellules sont normalement réfractaires et serait donc incompatible avec une réponse active de la cellule. Troisièmement, lorsqu'un bloc survient entre les cellules N et NH, la deuxième composante du potentiel d'action N est nettement diminuée, voire même disparue dans certaines expériences. Ces trois premières observations,^{77,200} aussi notées par Mendez et Moe,¹¹¹ illustrent bien que les deux composantes du potentiel d'action des cellules N sont des reflets électrotoniques de l'activation des cellules AN et NH. Quatrièmement, dans une étude impliquant de nombreux enregistrements transmembranaires dans 14 préparations de cœurs de lapin, aucune dépolarisation cellulaire n'a été enregistrée pendant l'intervalle entre les deux composantes, pouvant durer jusqu'à 62 ms à des intervalles de couplage très courts.⁷⁷ L'absence d'activation cellulaire pendant un certain délai, aussi observée par Scher et coll.,¹⁹³ infirme l'hypothèse de la conduction décrementielle qui implique l'accumulation progressive d'un délai d'activation dans une chaîne cellulaire.

Selon la théorie de propagation nodale électrotonique,⁷⁷ l'impulsion électrique provenant de l'activation auriculaire se propagerait activement dans les cellules AN qui contribuent environ 25 % du délai AH total. Le potentiel généré par les cellules AN distales se propagerait passivement à travers les cellules N en grande partie inexcitables. Ceci produit la première composante du potentiel N dont l'activation est synchrone dans toutes les cellules N mais dont l'amplitude décroît avec la proximité des cellules NH. Ce potentiel électrotonique induirait une dépolarisation des cellules NH. Ceci résulte en un prépotentiel qui amène la cellule NH à son seuil et déclenche son activation. La durée du prépotentiel qui dépend des caractéristiques du potentiel provenant des AN et de l'excitabilité des NH contribue largement au délai AN-NH. Ce délai fournit la plus grande partie (50 %) du délai AH. Le potentiel d'action des cellules NH se propagerait distalement de façon active et contribuerait ainsi à près de 25 % du délai AH total. Le potentiel d'action des cellules NH se reflète aussi passivement dans les cellules N en tant que deuxième composante du potentiel transmembranaire. Ce mécanisme de conduction a été adopté pour expliquer et modéliser le délai à travers le nœud AV^{41,227} et a été aussi démontré dans des cellules ventriculaires et de Purkinje artificiellement déprimées.²²⁸⁻²³¹

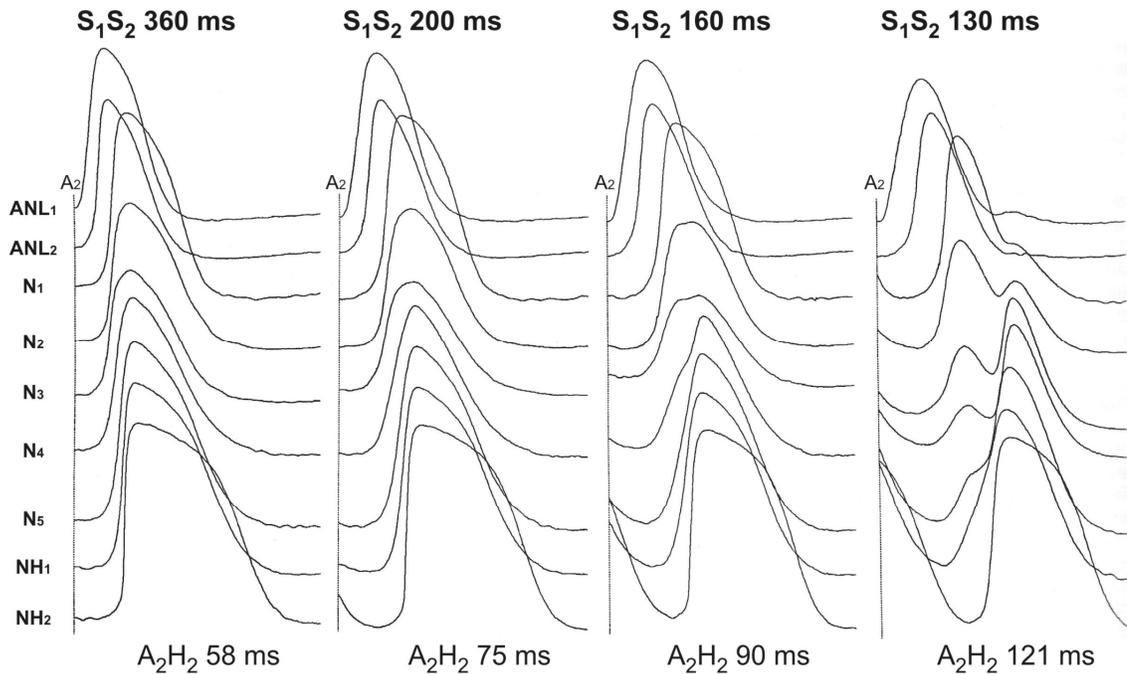


Figure 15 : Dissociation des potentiels d'action de type N en deux composantes

Potentiels transmembranaires de différentes cellules du nœud AV enregistrés lors d'un protocole de stimulation prématurée.⁷⁷ Reconstruction graphique en superposant les potentiels obtenus à 4 différents intervalles de couplage (S_1S_2 affichés au-dessus). Noter la dissociation des potentiels des cellules N en deux composantes (surtout au S_1S_2 de 130 ms), synchronisées avec l'activation de cellules ANL et NH, respectivement. Leurs amplitudes diminuent en s'éloignant des cellules AN et NH, respectivement. Modifiée de Billette et Shrier²³² avec la permission d'Elsevier Limited.

Bien qu'elle ait été développée surtout à partir de la dissociation des potentiels des cellules N en deux composantes lors de battements très prématurés, la théorie de conduction électrotonique peut aussi expliquer le 'gap' temporel observé entre les cellules N et NH même à des délais AH courts.⁷⁷ Toutefois, il se peut, selon les dires mêmes de Billette (communication personnelle), que les fondements de la théorie de conduction électrotonique, soit les deux composantes des potentiels N, puissent s'expliquer autrement. Des études plus récentes de Billette et coll.^{17,43,183,233,234} indiquent en effet que les longs délais AH observés à des intervalles de couplage courts où la dissociation est la plus évidente correspondent à une conduction dans la voie lente dont le substrat anatomique serait l'extension nodale postérieure (PNE). D'intérêt, cette structure était auparavant considérée comme un cul-de-sac électrique ("dead-end pathway").^{15,41,75,200,235} Selon les données de Billette et coll., une impulsion prématurée bloquée dans les cellules N à un intervalle de couplage de longueur intermédiaire peut être conduite par la PNE dans le

domaine des intervalles de couplage courts. L'activation de la PNE constitue alors une source alternative d'activation des cellules NH du faisceau nodal inférieur puis du faisceau de His. Dans une telle situation, un enregistrement transmembranaire des cellules N démontrera une première composante d'amplitude décroissante en direction antégrade correspondant à l'impulsion d'origine auriculaire bloquée dans le nœud compact. Cette première composante sera alors suivie d'une deuxième correspondant à l'activation des cellules NH via la PNE. Cette explication alternative de la dissociation du potentiel N à cause de la double voie de conduction nodale reste à être expérimentalement démontrée.

En résumé, le délai AH pourrait impliquer un ou plusieurs des trois mécanismes suivants : une conduction décrementielle, une conduction électrotonique et/ou une conduction à travers une double voie. Dans la prochaine section, nous décrivons les mécanismes cellulaires spécifiques sous-jacents.

d) Mécanismes spécifiques de conduction lente

La dépolarisation lente des cellules nodales a été considérée un facteur clef dans la conduction lente du nœud AV.^{112,236} En réalité, plusieurs autres facteurs, certains même plus importants que l'excitabilité réduite, contribuent au délai de conduction nodale. Des études théoriques et expérimentales ont permis d'établir les principaux déterminants de la propagation dans le ventricule. Les données pertinentes sont résumées dans une excellente revue de littérature.²³⁷ Nous exposerons sommairement ces déterminants pour ensuite aborder leur rôle probable mais non établi dans la propagation à travers le nœud AV.

La propagation de l'impulsion électrique cardiaque dépend d'un équilibre dynamique entre la source de courant et ses dissipateurs ("sink").²³⁷ La source de courant provient de l'entrée de charges positives dans la cellule par des canaux sodiques ou calciques voltage-dépendants. La dissipation de courant dépend surtout de la résistance électrique du tissu qui provient de la somme des résistances cellulaire (r_i) et extracellulaire (r_e).²³⁸ La r_i est composée des résistances cytoplasmique (r_c) et jonctionnelle (r_j). Des dissipateurs de courant spécifiques tels que la présence d'embranchements en cul-de-sac^{239,240} ou le couplage avec des cellules non excitables comme les fibroblastes^{241,242} peuvent aussi moduler la conduction.

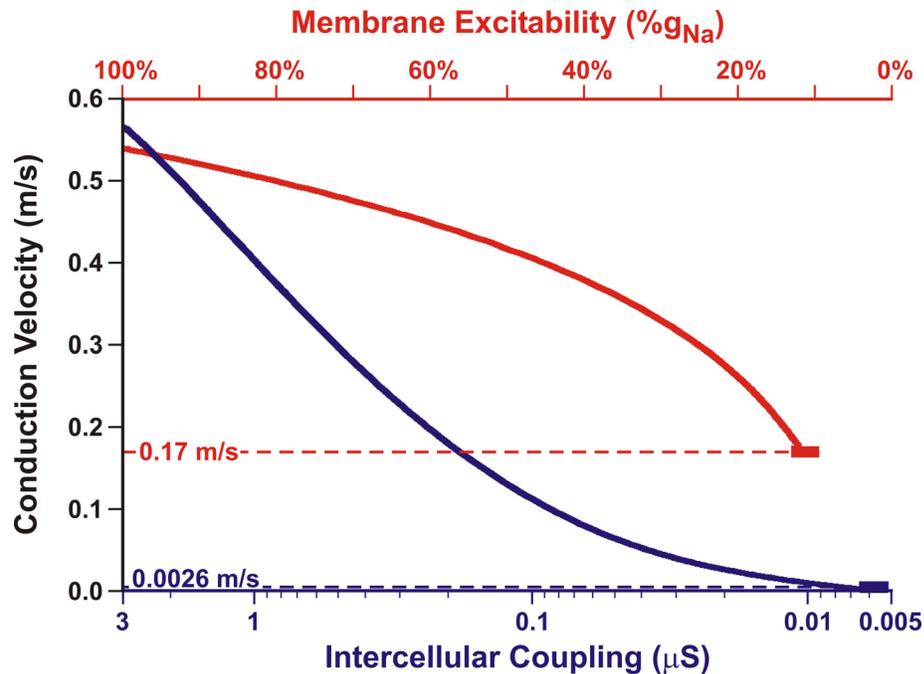


Figure 16 : Effet théorique de la diminution de l'excitabilité et du couplage intercellulaire sur la vitesse de conduction

Données théoriques obtenues avec le modèle LRd de myocyte ventriculaire. Les courbes rouge et bleue illustrent le ralentissement de la vitesse de conduction avec la diminution de la conductance sodique (g_{Na}) et du couplage intercellulaire, respectivement. Lorsque g_{Na} est diminué à 10 % de sa valeur normale, un bloc de conduction survient alors que la vitesse de conduction minimale est de 0.17 m/s. En contrepartie, un découplage cellulaire peut soutenir une vitesse de conduction minimale de 0.0026 m/s avant qu'un bloc de conduction ne survienne. Adaptée de Shaw et Rudy²⁴³ avec la permission de Wolters Kluwer Health.

L'équilibre entre la source de courant et ses dissipateurs détermine l'efficacité et la vitesse de conduction (θ) de l'impulsion électrique. La diminution de l'excitabilité cellulaire (source de courant) par réduction de la conductance sodique (g_{Na}) ralentit la conduction. Or, des évidences théoriques²⁴³ et expérimentales²⁴⁴ indiquent qu'une simple réduction de g_{Na} ne peut soutenir un θ très lente. La Figure 16 illustre ce phénomène dans le modèle multicellulaire ventriculaire de Luo-Rudy (LRd).²⁴³ Lorsque la g_{Na} est réduite à environ 10 % de sa valeur normale (dans le ventricule), la conduction est bloquée; la valeur minimale de θ atteinte est 0.17 m/s. Cette vitesse minimale est nettement plus élevée que la vitesse de propagation à travers le nœud AV, estimée à environ 0.02 m/s.^{78,193,224} Une diminution d'excitabilité réduit donc modérément la vitesse de conduction mais aussi la robustesse de la conduction, favorisant la survenue de blocs. Par opposition, une diminution du couplage intercellulaire (augmentation de r_j) peut soutenir

une θ aussi basse que 0.0026 m/s, avant qu'un bloc de conduction ne survienne (Figure 16).^{243,244} La conduction est donc plus robuste que lorsque l'excitabilité est réduite à cause d'une diminution de la dissipation de courant en présence d'un couplage intercellulaire réduit.

Bien que les données établissant les mécanismes de propagation électrique aient été obtenues en majorité de modèles ou de préparations de cellules ventriculaires, ces mécanismes pourraient aussi s'appliquer au nœud AV.²⁴⁵ À partir de ces données, on pourrait suggérer que la conduction lente dans le nœud AV (0.02 m/s) ne dépend pas seulement d'un faible courant sodique. Elle pourrait aussi impliquer une diminution du couplage intercellulaire et peut-être aussi d'autres mécanismes. Alternativement, une excitabilité extrêmement faible dans les cellules N pourrait sous-tendre une conduction électrotonique. Le Tableau 3 résume les différents facteurs potentiellement impliqués dans le délai de conduction nodale. Ces facteurs sont détaillés ci-dessous.

❖ Faible excitabilité : rôle des courants lents

Merideth et coll.¹¹² ont démontré, à l'aide de stimulations et d'enregistrements intracellulaires, que le seuil de stimulation intracellulaire est d'environ 4 fois plus élevé dans les cellules nodales que dans les cellules contractiles et ceux du système His-Purkinje. À l'intérieur du nœud AV, l'excitabilité des cellules N serait aussi moindre que celle des cellules AN et NH.¹¹² Sur la base d'enregistrements transmembranaires, Zipes et coll.¹¹⁹ ont suggéré que la dépolarisation des cellules nodales dépend d'un courant lent (I_{Ca}) bloqué par les ions de manganèse et non d'un courant rapide (I_{Na}), bloqué par la tétródotoxine. L'indépendance de la dépolarisation cellulaire de l' I_{Na} peut être soit secondaire à la faible expression de $Na_v1.x$, le canal responsable de l' I_{Na} , soit à l'inactivation de celui-ci. Le potentiel de repos moins négatif des cellules nodales que celui des cellules auriculaires ou Hissiennes^{77,78,108} pourrait entraîner une inactivation de l' I_{Na} . Les études en voltage imposé de cellules nodales isolées confirment cette dernière hypothèse dans les cellules de type AN (allongées).¹⁰⁶ Or, dans cette même étude, I_{Na} était absent de la majorité des cellules de type N et NH (ovoïdes) indépendamment du potentiel de maintien.¹⁰⁶ Ceci suggère que le faible I_{Na} dans ces cellules nodales ne résulte pas de l'inactivation des Na_v présents mais plutôt de la faible expression de ces canaux, une hypothèse confirmée par la suite.^{107,124,125} Bref, les cellules du nœud AV ont une

excitabilité réduite, qui semble provenir d'une inactivation de l' I_{Na} au potentiel de repos, d'une faible expression de $Na_v1.x$ et d'une activation dépendante d'un courant calcique entrant plus lent.

Tableau 3 : Mécanismes sous-jacents au délai de conduction dans le nœud AV

Excitabilité cellulaire réduite
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Faible expression de Na_v¹²⁴ ➤ Inactivation des canaux Na_v disponibles <ul style="list-style-type: none"> ↳ Potentiel transmembranaire de repos dépolarisé⁷⁷
Résistance électrique augmentée
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Haute résistance cellulaire (r_i)²⁴⁶ <ul style="list-style-type: none"> ↳ Haute résistance cytoplasmique (r_c) <ul style="list-style-type: none"> ❖ Petit diamètre cellulaire¹¹⁶ ❖ Composition cytoplasmique? ↳ Haute résistance jonctionnelle (r_j) <ul style="list-style-type: none"> ❖ Nombre réduit de jonctions communicantes⁷⁰ ❖ Faible expression de connexines à haute conductance unitaire (Cx40 et Cx43)^{124,146} ❖ Haute expression de connexines à faible conductance unitaire (mCx30.2* et Cx45)^{45,153} ➤ Haute résistance extracellulaire?
Conduction N-NH électrotonique
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cellules N inexcitables?
Dissipateurs de courant électrique
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Embranchements en cul-de-sac²³⁵ ➤ Couplage électrotonique myocyte-non-myocyte (fibroblastes et autres)?

Les références indiquées sont non exclusives.

* mCx30.2 est l'orthologue murin de hCx31.9. hCx31.9 est absente dans le nœud AV humain.¹⁵⁶

❖ Résistance cellulaire

L'étude des propriétés électriques passives du nœud AV démontre une résistance cellulaire beaucoup plus grande qu'au niveau auriculaire et au niveau des cellules de Purkinje.^{246,247} Tel que décrit ci-dessus, cette résistance cellulaire consiste en des composantes cytoplasmique et intercellulaire. Une haute résistance cytoplasmique pourrait provenir de la petite taille des cellules nodales.^{2,116} Une haute résistance intercellulaire détermine probablement en grande partie la vitesse de conduction lente dans le nœud AV. Pollack a démontré, à l'aide de micro-iontophorèse d'un marqueur fluorescent de faible poids moléculaire, que la conduction intercellulaire dans le nœud AV est au moins trois fois plus faible que dans les autres tissus à conduction rapide.²⁴⁸ Au niveau ultrastructural, le couplage intercellulaire se fait grâce aux canaux de jonctions communicantes (CJC, "gap junction channels"). Les études par microscopie électronique démontrent une rareté des jonctions communicantes dans le nœud AV.^{70,116} Au niveau moléculaire, les CJC sont formés de deux connexons, chacun formé de six connexines (Cx) identiques ou différentes. La conductance unitaire des CJC dépend du/des isotype(s) de Cx impliquées dans ce canal. Les CJC homotypiques homomériques (i.e. formées de deux connexons identiques exprimant un seul type de Cx) ont des conductances unitaires de 180, 115, 32 et 9 pS (picosiemens) lorsque formés des Cx40, 43, 45 et 30.2, respectivement.¹⁵⁴ D'intérêt, les connexines exprimées dans les cellules nodales sont celles ayant la plus faible conductance (Cx45 et mCx30.2 chez la souris), alors que les connexines à haute conductance (Cx40 et Cx43) sont peu ou pas exprimées.^{24,45,152,153,249-251} Notamment, on note une prédominance d'expression de Cx45 dans la PNE, un facteur compatible avec sa conduction lente. Bref, une haute résistance cellulaire dans le tissu nodal contribue vraisemblablement, au moins en partie, à la conduction lente à travers le nœud AV. Cette haute résistance provient surtout d'un faible couplage intercellulaire lié à la rareté des jonctions communicantes mais aussi aux types de connexines impliquées. Par ailleurs, plusieurs données démontrent que la résistance à travers les CJC varie en fonction du pH, du voltage transcellulaire, du calcium intracellulaire et de l'état de phosphorylation.²⁵² La variation dynamique de la résistance peut donc être potentiellement impliquée dans les propriétés fréquentielles du nœud AV.

❖ Résistance extracellulaire

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant la contribution de la résistance extracellulaire dans la détermination de la conduction nodale. Ce facteur semble être impliqué dans la propagation électrique dans le ventricule.²⁵³ Certains assument que la résistance extracellulaire nodale serait identique à celle des ventricules.⁴¹ Or, le nœud AV contient plus de tissu fibreux que le ventricule. Il est possible mais non démontré que cette matrice riche en tissu fibreux puisse affecter la résistance extracellulaire et la conduction nodale. Dans une étude récente, l'injection intranodale de fibroblastes, surtout lorsque prétraités avec du TGF β , un stimulant profibrotique, a résulté en un ralentissement substantiel de la conduction nodale.³² Le mécanisme sous-jacent pourrait être une augmentation de la résistance extracellulaire par dépôt matriciel.

❖ Autres dissipateurs de courant

Les embranchements en cul-de-sac constituent de forts dissipateurs de courants dans un tissu excitable.^{239,240} Il existe certains de ces embranchements dans le nœud AV. Bien que la PNE était longtemps considérée comme un embranchement en cul-de-sac,^{15,41,235} il est maintenant clair qu'elle participe à la conduction nodale du moins lorsqu'une impulsion est bloquée dans la voie rapide.¹⁷ Un autre embranchement est aussi présent dans un groupe de cellules transitionnelles formant un recouvrement du nœud compact du côté endocardique sans toutefois avoir de connexion directe (Figure 4 – portion de droite).¹⁵ Ces cellules pourraient constituer un dissipateur de courant mais ce rôle reste à démontrer et est improbable compte tenu que le délai de conduction AH origine plus loin dans le nœud.⁷⁷

Un autre dissipateur de courant potentiellement important est le couplage entre les myocytes et les autres cellules, notamment les fibroblastes.²⁴¹ Aucune étude directe n'a évalué cette possibilité dans le nœud AV mais le ralentissement de la conduction AH après injection de fibroblastes dans l'étude de Bunch et coll.³² pourrait aussi provenir d'un couplage entre les cellules nodales et ces cellules dissipatrices de courant.

III. Double voie de conduction nodale

Plusieurs types d'évidence indiquent que le nœud AV est composé, au moins d'un point de vue fonctionnel, de deux voies de conduction. Une discussion détaillée de la physiologie de la double voie nodale dépasse le cadre de cette revue de littérature ciblée (voir Mazgalev et Tchou¹² pour une revue complète du sujet). Nous nous limitons à décrire les principes généraux et le modèle fonctionnel de la double voie développé par notre équipe.^{17,22,43,183,233,254-256} Parce que chacune des deux voies a des propriétés fréquentielles spécifiques, il aurait été opportun d'inclure cet aspect dans nos études. Toutefois, nous avons jugé préférable d'établir dans un premier temps les principes de base concernant ces propriétés sans inclure l'aspect double voie. Cette inclusion aurait compliqué davantage une étude déjà assez chargée autant au point de vue des concepts que des protocoles.

Les deux voies de conduction produisent des délais AH différents. La première est rapide mais a une période réfractaire longue alors que la deuxième est lente et a une période réfractaire moins longue. Une impulsion auriculaire survenant après la fin de la période réfractaire de la voie rapide (FP, "fast pathway") sera conduite par la FP avec un délai AH relativement court. Lorsqu'une impulsion auriculaire survient avant la fin de la période réfractaire de la FP, elle est alors bloquée dans cette voie mais peut quand même être conduite à travers la voie lente (SP, "slow pathway") jusqu'au faisceau de His avec un délai AH augmenté. Ce changement de voie se manifeste chez l'humain par un saut dans la courbe de récupération nodale, défini arbitrairement par une augmentation du AH de 50 ms ou plus lors d'une diminution du cycle auriculaire de 10 ms ou moins.¹⁹⁰ Chez le lapin, il est rare de voir un saut dans la courbe de récupération, la double voie se manifestant plutôt par un point d'inflexion dans la courbe.¹⁷ Il est à noter par contre que l'absence de saut ou de point d'inflexion n'exclut en rien la présence de deux voies de conduction nodale.^{233,257} Lorsque l'impulsion bloquée dans la FP est conduite à travers la SP, le délai d'activation dans la voie lente peut être suffisamment long pour permettre la récupération de l'excitabilité de la voie rapide. Dans cette condition, l'impulsion conduite lentement dans la SP peut donc activer la FP de façon rétrograde et se manifester par un battement d'écho auriculaire ou de réentrée nodale. Si le temps de propagation à travers ce circuit de réentrée est supérieur à la période réfractaire de la SP, le battement d'écho auriculaire est

conduit à nouveau de façon antégrade dans la SP, rétrograde dans la FP et ceci de façon répétée entraînant une tachycardie. Il s'agit ici du mécanisme classique de l'arythmie supraventriculaire paroxystique la plus fréquente soit la tachycardie AV nodale par réentrée (AVNRT, "AV nodal reentrant tachycardia"). Théoriquement, l'arrêt de la réentrée nécessite soit une accélération de l'impulsion, soit une augmentation de la période réfractaire nodale ou encore un raccourcissement du circuit de réentrée. Cliniquement, lorsqu'une AVNRT persiste, on tente d'y mettre fin en allongeant la période réfractaire du nœud AV. Ceci peut se faire en administrant un bloqueur des canaux calciques, un bloqueur adrénergique ou en augmentant le tonus parasympathique par un massage carotidien. Les récurrences d'AVNRT peuvent maintenant être prévenues très efficacement par l'ablation de la SP, effectuée au moyen de cathéters endocavitaires.²⁵⁸

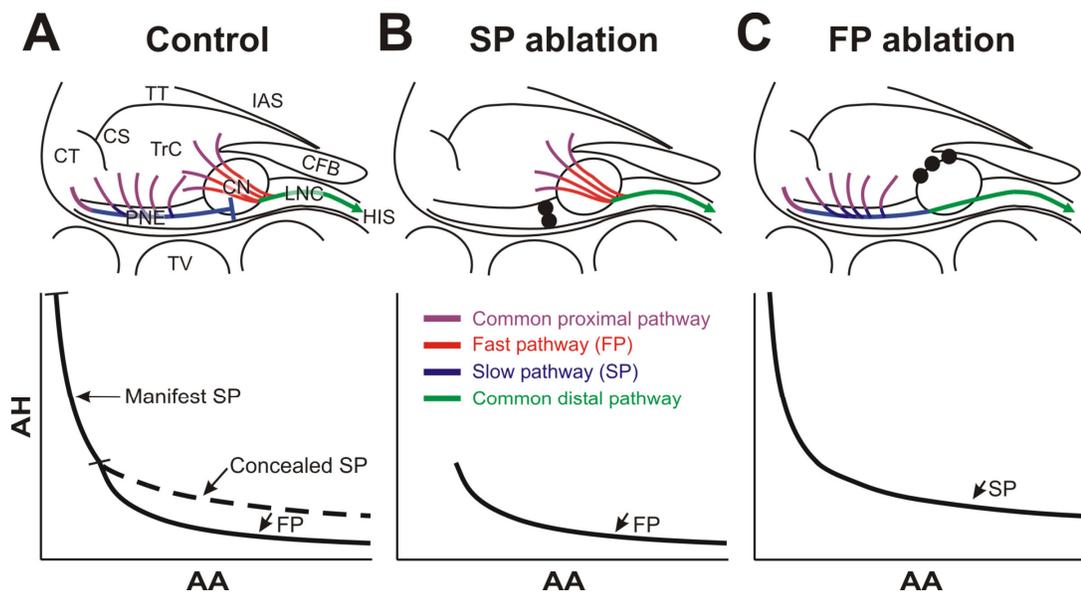


Figure 17 : Modèle de la double voie de conduction nodale

Les diagrammes du haut représentent schématiquement la propagation d'un battement de base à travers le nœud AV intact (A) et après ablation de la voie lente (B) ou rapide (C). La légende de couleurs au milieu de la figure s'applique aux 3 schémas du haut. Dans ce modèle, le substrat anatomique des voies lente (SP) et rapide (FP) est l'extension nodale postérieure (PNE) et le nœud compact (CN), respectivement. Les graphiques du bas représentent les courbes de récupération correspondantes. Noter que le AH est l'expression nette de la somme des temps de conduction de la voie commune proximale, de la voie commune distale et de la composante spécifique du SP ou du FP. Voir le texte pour une description. CFB, corps fibreux central; CS, ostium du sinus coronaire; CT, crista terminalis; IAS, septum interauriculaire; LNC, cellules nodales inférieures; TrC, cellules transitionnelles; TT, tendon de Todaro; TV, valve tricuspide. Modifiée de Reid et coll.⁴³ avec la permission de John Wiley and Sons.

Bien que l'implication de la double voie dans la physiopathologie de la réentrée nodale soit un concept généralement accepté, le substrat anatomique et fonctionnel de la FP et de la SP reste grandement controversé. Des études récentes de notre laboratoire ont permis d'élaborer un modèle fonctionnel de la physiologie de la double voie nodale chez le lapin (Figure 17). Dans ce modèle, le nœud compact (CN) et l'extension nodale postérieure (PNE) constituent les substrats anatomiques de la FP (tracé rouge) et la SP (tracé bleu), respectivement (partie supérieure de la Figure 17A). Le tissu transitionnel formerait une voie proximale commune aux deux voies (tracé violet) alors que le faisceau nodal inférieur fournirait une voie commune distale (tracé vert). Par définition, la contribution de la voie proximale commune au AH serait la même lors de la conduction FP et SP. Il en va de même pour la voie distale commune. Dans le nœud AV intact, les impulsions auriculaires survenant après un temps de récupération relativement long sont conduites à travers la FP. La FP est alors dominante parce qu'elle est plus rapide. La PNE est alors aussi activée¹⁷ mais conduit l'impulsion au faisceau inférieur alors qu'il demeure réfractaire suite à son activation par la FP. La contribution de la SP est alors nulle et donc masquée ("concealed") pour cette section de la courbe. La courbe pointillée représente les AH théoriques qui auraient été obtenues si la SP avait conduit. Lorsque l'impulsion auriculaire survient avant la fin de la période réfractaire de la FP, elle est conduite à travers la SP (courbe continue) avec un délai accru. Une ablation localisée de la PNE (SP) résulte en une amputation de la portion montante de la courbe de récupération, augmentant la période réfractaire efficace et diminuant le AH maximal sans modifier le AH de base (Figure 17B).^{43,233} L'ablation de la PNE permet aussi l'élimination de la réentrée nodale.²² Une ablation localisée dans la portion supérieure du nœud compact (FP) permet d'interrompre sélectivement la voie rapide et d'obtenir une conduction manifeste à travers la PNE (SP) sur toute la plage des intervalles de couplage (Figure 17C).^{43,183} Le résultat est une augmentation de l'AH à des intervalles de récupération longs et intermédiaires sans changer l'ERP et l'AH dans le domaine des intervalles courts (Figure 17C).^{43,183}

Plusieurs études d'autres laboratoires supportent ce modèle de la double voie de conduction. Des études de cartographie optique supportent l'implication de la PNE comme substrat de la SP autant chez le lapin^{23,65} et le chien²¹⁴ que chez l'humain.²¹⁶ Par ailleurs, une étude post-mortem d'un patient ayant déjà eu une ablation réussie de la SP a démontré que le site d'ablation impliquait la PNE.²⁵⁹ Plusieurs études cliniques supportent

aussi la PNE comme substrat de la SP (voir la revue de Katritsis et Becker²⁶⁰). Des études chez l'humain supportent aussi l'existence de voies de conduction communes à la SP et à la FP autant au niveau proximal que distal.²⁶¹ Bien qu'il semble y avoir un consensus sur le substrat de la SP, le substrat de la FP et la présence d'une voie commune proximale intranodale demeurent controversés.²⁶² De plus, la physiologie de la double voie nodale est probablement plus complexe chez l'humain que chez le lapin en raison de la présence fréquente de deux extensions nodales (gauche et droite).¹⁸ Ces multiples PNE semblent être impliquées dans les différents types de réentrées nodales chez l'humain.²⁶⁰

CHAPITRE 5 : EFFETS FRÉQUENTIELS SUR LES PROPRIÉTÉS INTRINSÈQUES DU NŒUD AV

L'observation que la fréquence cardiaque affecte les propriétés électriques du cœur remonte au début du siècle dernier. Bazett²⁶³ a reconnu en 1920 la dépendance de l'intervalle QT (indicateur de la durée de potentiel d'action ventriculaire) de la fréquence cardiaque. Peu après, Lewis et Master¹⁵⁷ ont décrit la modulation de la fonction du nœud AV par la fréquence cardiaque pour la première fois. Malgré le temps écoulé depuis et de nombreuses études sur le sujet, la modulation fréquentielle de la fonction du nœud AV demeure mal comprise et aussi controversée que l'ultrastructure nodale. La caractérisation des effets fréquents sur la conduction et l'état réfractaire du nœud AV est essentiellement basée sur le protocole de stimulation périodique prématuré qui a été illustré à la Figure 11. Toutefois, des modifications sont souvent apportées à ce protocole afin d'atteindre certains buts particuliers. Ces modifications sont décrites plus loin au fur et à mesure de la présentation des résultats correspondant.

I. Effets fréquents sur la conduction nodale

Plusieurs études ont contribué à établir la présence de trois propriétés intrinsèques affectant la conduction nodale.²⁶⁴ Ces propriétés sont la récupération, la fatigue et la facilitation. Ces propriétés persistent en présence d'un blocage autonome sympathique et parasympathique.²⁶⁵ Ce résultat suggère que, bien que pouvant être fortement modulées par le tonus autonome, ces propriétés existent indépendamment de ce tonus. Dans les prochains paragraphes, nous décrirons ces propriétés fonctionnelles. Il est à noter que leur origine cellulaire et ionique demeure peu connue. Nous abordons ce sujet seulement brièvement dans la discussion générale, particulièrement dans le contexte de l'impact que pourraient avoir nos travaux pour guider de futures études sur ces mécanismes.

a) Récupération

La propriété de récupération réfère à l'augmentation du temps de conduction nodale avec le raccourcissement du temps de récupération qui le précède. Elle a été décrite chez le chien par Lewis et Master en 1925.¹⁵⁷ Ces derniers avaient étudié la fonction nodale à l'aide d'un protocole de stimulation prématurée (Figure 11) où ils introduisaient des

stimulations tests (S_2) de plus en plus prématurées à tous les 6 battements de base (S_1). Ils mesuraient le délai AV à partir de l'intervalle PR sur l'ECG de surface. En construisant une courbe mettant en relation les intervalles P_2R_2 et R_1P_2 , ils ont observé une augmentation exponentielle de P_2R_2 avec le raccourcissement de l'intervalle R_1P_2 selon une courbe semblable à celle de la Figure 11D. Ce comportement nodal diffère de celui du myocarde contractile et du système His-Purkinje qui ne montrent pas d'allongement du temps de conduction sauf lorsque déprimés.^{266,267} La propriété de récupération nodale a été observée dans toutes les espèces étudiées incluant l'humain.

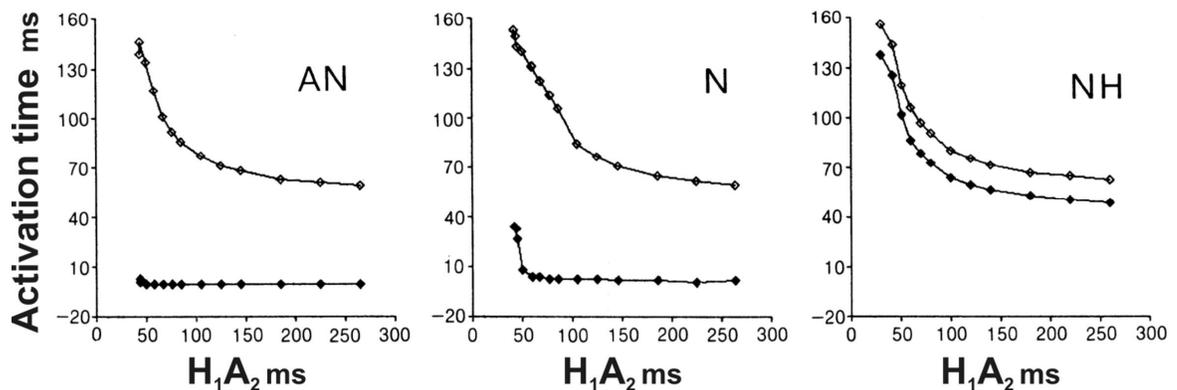


Figure 18 : Temps d'activation des cellules AN, N et NH en fonction de la prématurité

La courbe inférieure représente le temps d'activation, mesuré à partir du signal auriculaire, des cellules AN (gauche), N (centre) et NH (droite) compilé en fonction de l'intervalle de récupération H_1A_2 . La courbe supérieure représente la courbe de récupération nodale (A_2H_2 vs. H_1A_2). À noter que ces trois courbes proviennent de 3 cellules différentes obtenues dans 3 préparations différentes. Modifiée de Billette⁷⁷ avec la permission de l'American Physiological Society.

Le site intranodal du délai AH induit par la prématurité a été étudié par Billette⁷⁷ à l'aide d'enregistrements transmembranaires effectués lors de cycles complets de stimulation prématurée. Des courbes d'activation de différentes cellules ont alors été construites. La Figure 18 représente les temps d'activation de cellules AN, N et NH mesurés à partir de l'activation auriculaire pour différents degrés de prématurité (courbe inférieure) en comparaison avec la courbe de récupération nodale (courbe supérieure). Ces courbes démontrent que l'augmentation du délai AH avec la prématurité survient surtout entre les cellules N et NH, les intervalles A-N et NH-H variant peu avec la prématurité. D'autres études basées sur un échantillon plus restreint de battements indiquent aussi que l'augmentation du délai AH se développe surtout dans la région N-NH.^{75,194,200}

b) Facilitation

En plus d'avoir décrit la propriété de récupération du nœud AV, Lewis et Master¹⁵⁷ ont observé que l'augmentation de la fréquence cardiaque est associée à un raccourcissement du temps de conduction AV (intervalle P_2R_2) dans le domaine des intervalles R_1P_2 courts. En d'autres mots, la conduction AV serait facilitée dans ces conditions. La propriété de facilitation consiste en un déplacement de la courbe de récupération vers la gauche (Figure 19). Elle permet la conduction à des intervalles R_1P_2 (ou H_1A_2) plus courts ainsi que des temps de conduction plus courts qu'au contrôle.²⁶⁸ Tel que noté par Lewis et Master,¹⁵⁷ ce phénomène est observé lorsque l'intervalle R_1P_2 est utilisé pour construire les courbes de récupération et non avec l'emploi de l'intervalle P_1P_2 . Lorsque l'intervalle H_1A_2 a été utilisé à cette fin, la facilitation nodale a été observée dans différentes espèces par plusieurs laboratoires.^{163,201,268-270} L'impact du choix de l'indice de récupération (H_1A_2 vs. A_1A_2) sur les courbes de récupération est un sujet de controverse discuté à la Section d ci-dessous.

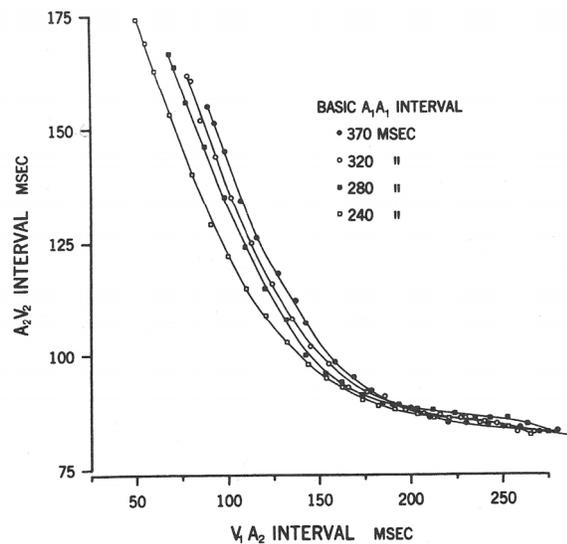


Figure 19 : Propriété de facilitation du nœud AV

Courbes de récupération obtenues à l'aide de protocoles de stimulations prématurées effectués à des cycles de base (A_1A_1) variant entre 370 et 240 ms. Cette étude ne comportant pas d'enregistrements d'électrogramme Hissien, le temps de récupération est estimé par l'intervalle ventriculo-Hissien (V_1A_2). Le temps de conduction est estimé par l'intervalle auriculoventriculaire (A_2V_2). Le raccourcissement du cycle de base déplace les courbes vers la gauche. Ceci ne serait pas le cas si l'intervalle A_1A_2 était utilisé à l'abscisse (données non illustrées). Modifiée de Billette et Bonin.²⁶⁹

Lewis et Master avaient suggéré que le déplacement de la courbe de récupération vers la gauche était un effet survenant après seulement quelques battements. Billette²⁷¹ a démontré que cet effet est présent après un seul battement d'une fréquence cardiaque rapide et n'augmente pas avec les battements subséquents. En d'autres mots, la facilitation serait un effet non-cumulatif de la fréquence cardiaque. La propriété de facilitation peut donc être sélectivement évaluée par l'introduction d'un ou deux battements prématurés avant le battement test lors d'un protocole de stimulation prématurée (Figure 20).²⁷²

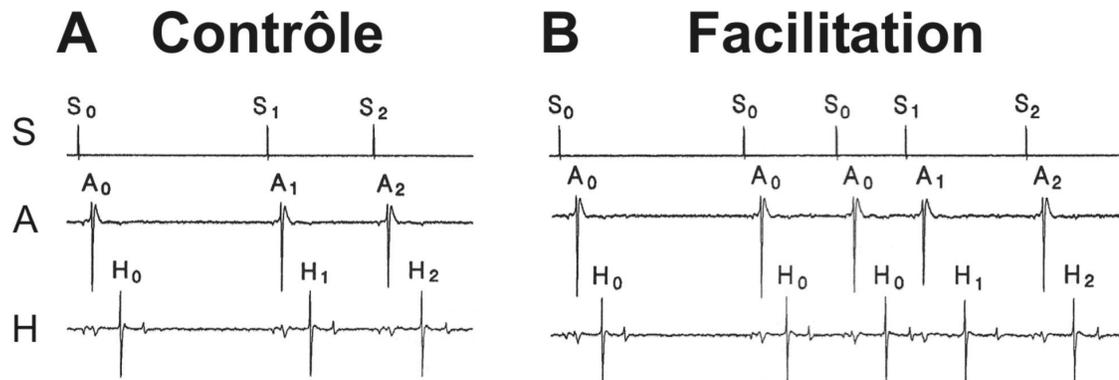


Figure 20 : Protocole d'évaluation sélective de la facilitation

A. Protocole de stimulation prématurée contrôle. **B.** Protocole de facilitation. Le battement prématuré est marqué d'un indice 2, le battement précédent d'un indice 1 et les autres d'un indice 0. Le tracé S correspond à la séquence de stimulation alors que les tracés A et H correspondent aux électrogrammes auriculaire et Hissien, respectivement. L'évaluation sélective de la facilitation (B) implique l'introduction de deux cycles courts (dernier S₀S₀ et S₀S₁) avant le battement test S₂. Modifiée de Billette et coll.¹⁶⁴ avec la permission de John Wiley and Sons.

c) Fatigue

Lewis et Master¹⁵⁷ ont aussi rapporté un phénomène de fatigue affectant la conduction AV lors d'une fréquence rapide. Pour un même temps de récupération, le temps de conduction augmentait avec la durée et le degré d'augmentation de la fréquence. Cette augmentation du temps de conduction déplace la courbe de récupération nodale vers le haut pour la majorité des intervalles H₁A₂ (Figure 21).²⁷² Dans le domaine des intervalles H₁A₂ courts, l'augmentation de fréquence induit une diminution nette des A₂H₂, un effet compatible avec la facilitation. Lewis et Master¹⁵⁷ ont montré que la fatigue augmente avec la fréquence et sa durée. Ils rapportent que la fatigue se développe progressivement mais se dissipe plus rapidement après l'arrêt de la fréquence rapide.

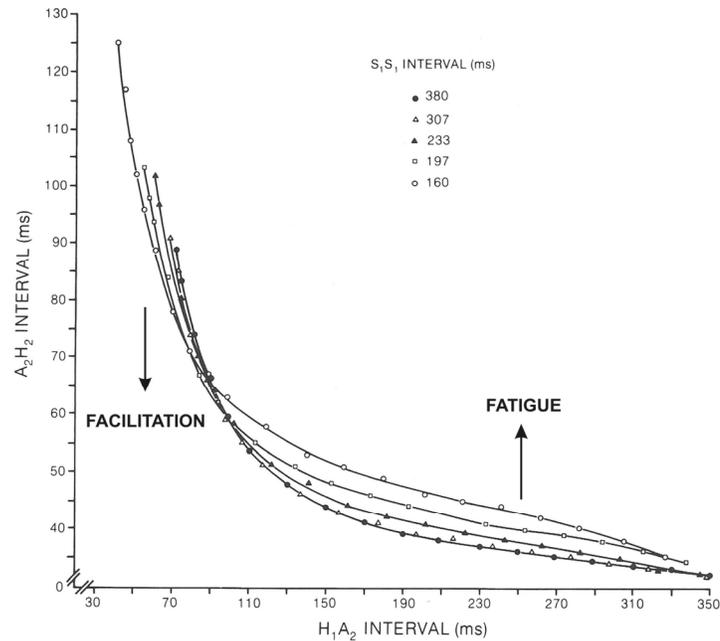


Figure 21 : Propriété de fatigue du nœud AV

Courbes de récupération obtenues à des cycles de base de 380 à 160 ms. L'augmentation de fréquence résulte en une augmentation du temps de conduction (A_2H_2) à des temps de récupération (H_1A_2) longs (fatigue) et un raccourcissement de l' A_2H_2 à des H_1A_2 courts (facilitation). Modifiée de Billette et St-Vincent²⁷² avec la permission de NRC Research Press.

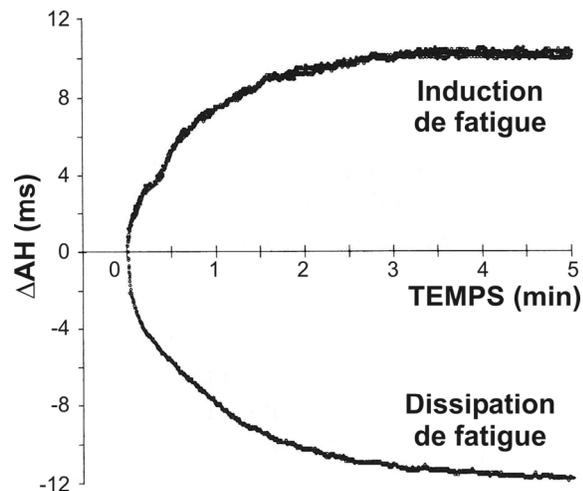


Figure 22 : Décours temporel de la fatigue

Changements du temps de conduction nodale causés par l'augmentation soutenue de la fréquence cardiaque (courbe du haut; induction) et le retour à la fréquence initiale (courbe du bas; dissipation). À noter que la propriété de fatigue est cumulative et que l'induction et la dissipation de la fatigue sont symétriques. Modifiée de Billette et coll.²⁷³ avec la permission de Wolters Kluwer Health.

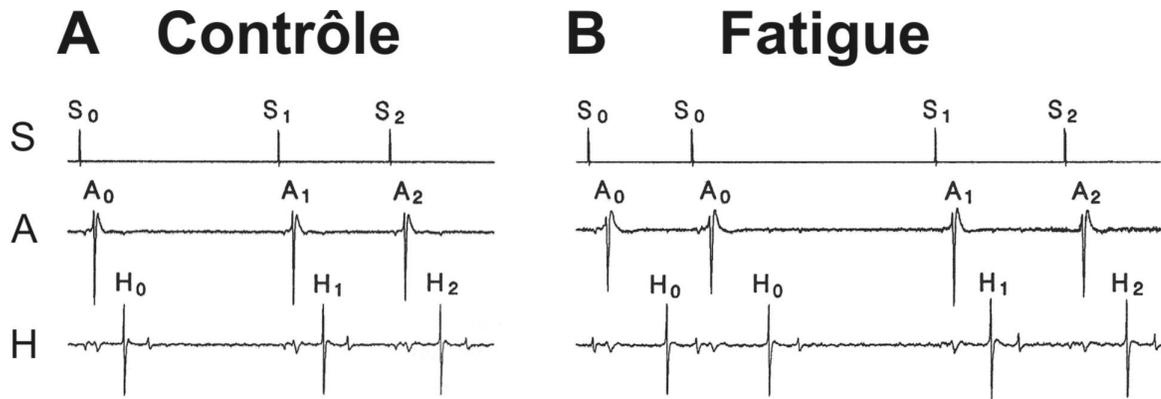


Figure 23 : Protocole d'évaluation sélective de la fatigue

A. Protocole contrôle. **B.** Protocole d'évaluation sélective de la fatigue qui inclut l'introduction d'un cycle long (S_0S_1) avant chaque cycle test (S_1S_2). À noter qu'il est nécessaire d'attendre 5-min après le début du rythme rapide afin d'atteindre un état stationnaire de fatigue avant de l'évaluer avec des battements tests. Modifiée de Billette et coll.¹⁶⁴ avec la permission de John Wiley and Sons.

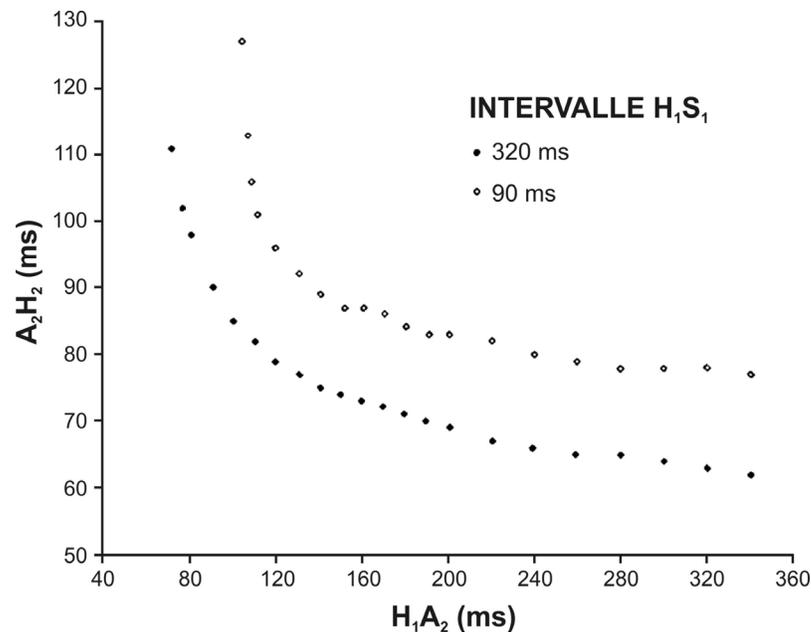


Figure 24 : Effets sélectifs de la fatigue sur la courbe de récupération nodale

Courbes de récupération obtenues avec un protocole de stimulation prématurée modifié (Figure 23) à une fréquence de base contrôle lente (points fermés) et rapide (points ouverts). À noter que dans ce protocole sélectif pour la fatigue, l'augmentation de la fréquence de base (raccourcissement du cycle de base ou l'intervalle H_1S_1) résulte en un déplacement de la courbe de récupération vers le haut et la droite. Comparativement à la Figure 21, la facilitation n'est pas observée dans le domaine des H_1A_2 courts. Modifiée de Billette et coll.²⁷³ avec la permission de Wolters Kluwer Health.

Les caractéristiques de la fatigue ont été investiguées plus tard par Billette et coll.²⁷³ avec des protocoles de stimulation permettant de dissocier les effets de la fatigue de ceux associés à des changements du temps de récupération. Cette étude confirme que la fatigue est cumulative (Figure 22). Elle atteint 90 % de sa valeur maximale en 90 secondes en moyenne et continue d'augmenter lentement sur plusieurs minutes. Contrairement à ce que proposaient Lewis et Master,¹⁵⁷ l'induction et la dissipation de la fatigue sont symétriques lorsque l'on prévient les changements incontrôlés du temps de récupération (Figure 22).²⁷³ Une étude de modélisation mathématique a démontré que la fatigue est une double fonction exponentielle dépendant du temps et du cycle de stimulation de base (S_1S_2).¹⁶³ Cette dernière étude suggère, en accord avec une précédente,²⁷⁴ que les paramètres de la fonction exponentielle définissant la courbe de récupération ne varient pas avec la fatigue. En d'autres termes, la récupération et la fatigue seraient des propriétés indépendantes. Pour caractériser sélectivement la fatigue, on peut introduire un cycle long entre le dernier battement de base et le battement test (Figure 23).²⁷³ Ce cycle long dissipe les effets facilitateurs évitant qu'ils n'affectent la conduction au battement test et interfèrent avec les mesures de fatigue. Avec ce protocole de fatigue sélective, le raccourcissement de l'intervalle de récupération de base (H_1S_1)* résulte en un déplacement plus uniforme de la courbe de récupération vers le haut (Figure 24).

* Dans l'étude de Billette et coll.²⁷³, tous les stimuli ont été introduits avec un intervalle His-stimulus (HS) préétabli et non un intervalle interstimulus (SS) contrôlé comme dans d'autres études.^{157,160,269,274} Il n'existe pas d'étude comparative entre ces deux méthodes. Ce sujet sera abordé dans la discussion générale.

d) Controverse sur l'indice de récupération optimal

Parmi les grandes controverses en physiologie du nœud AV, on retrouve celle concernant l'indice de récupération optimal. Lewis et Master¹⁵⁷ ont proposé l'utilisation de l'intervalle RP de l'électrocardiogramme de surface comme indice de récupération nodale. Ils choisissent l'intervalle RP soi-disant par "common consent" prétendant qu'il reflétait mieux le vrai temps de récupération nodale. Ils considèrent mais rejettent l'alternative, soit l'intervalle PP, comme bon indice de récupération sur la base qu'il ne tient pas compte des changements importants du dernier temps de conduction nodale avant le battement test. En contrepartie, Moe et coll.²⁷⁵ considèrent l'intervalle A_1A_2 comme un meilleur indice de récupération nodale, affirmant que "it is the interval between successive entries of the node rather than the interval between the last emergence and the succeeding entry which determines how facile the transit will be." L'argumentation de ces auteurs était basée sur le postulat que la conduction dans le nœud proximal serait ralentie avec la prématurité. Selon ces auteurs, lors d'un raccourcissement du cycle de base (A_1A_1), le temps de conduction de base (A_1H_1) est augmenté notamment par un ralentissement dans le nœud proximal. Si tel est le cas, un même intervalle H_1A_2 sera associé à un temps de conduction A_2H_2 plus court à cause d'une récupération allongée des cellules proximales et non à cause d'une facilitation inhérente de la conduction AV. Or, tel que déjà discuté, Billette et coll.^{77,200} ont démontré que le temps de conduction dans le nœud proximal (A-AN) ne varie que très peu avec la prématurité. Bien que non formellement démontré, ceci impliquerait que le temps de récupération des cellules nodales distales serait le principal déterminant de la récupération du nœud AV. Compatible avec cette prémisse et comparativement à l'intervalle A_1A_2 , l'intervalle H_1A_2 semble mieux prédire qualitativement le temps de conduction nodale à différents protocoles de stimulation auriculaire chez le lapin et l'homme.²⁶⁸ Par ailleurs, plusieurs investigateurs ont établi un lien entre l'intervalle HA (ou RP) et le temps de conduction subséquent lors de bloc AV de deuxième degré de type Wenckebach.^{161,276-278} Le débat n'en est pas pour autant clos.^{279,280} Les partisans de l'intervalle HA réclament sa supériorité étant donné l'importance des cellules nodales distales dans les propriétés fréquentielles du nœud AV. Quant à eux, les partisans de l'intervalle AA suggèrent que la récupération dans les cellules nodales proximales détermine la conduction nodale. Par

ailleurs, il est à noter que l'intervalle AA est de loin celui le plus utilisé dans les études d'électrophysiologie cliniques, notamment en raison de sa facilité de mesure.¹⁹⁰ Toutefois, certains cliniciens favorisent l'intervalle RP.²⁸¹ En contrepartie, la majorité des études pharmacologiques sur la fonction nodale emploie l'intervalle HA. Ceci pose un problème étant donné le doute sur l'interprétation des données obtenues avec l'intervalle HA. Certains chercheurs suggèrent que la propriété de facilitation reflète un biais protocolaire lié à l'utilisation de l'intervalle HA.^{201,202,279} Bref, cette grande controverse presque centenaire limite encore notre compréhension de la physiologie et de la pharmacologie du nœud AV.

Les tentatives pour résoudre ce problème ont eu à ce jour un succès mitigé. Young et coll.^{282,283} proposent un nouvel indice de récupération basé sur des travaux antérieurs de Rosenblueth.²⁸⁴ Ce dernier a proposé que l'augmentation du AH avec la prématurité est secondaire à une stagnation de l'impulsion cardiaque au niveau nodal le moins excitable. La Figure 25 illustre l'hypothèse de Rosenblueth²⁸⁴ et l'indice de récupération (Y_1X_2) proposé par Young et coll.²⁸² Ces investigateurs supposent que lors d'une impulsion sinusale, le flux électrique est conduit à travers la portion proximale du nœud AV (A_0X_0), stagne pour un temps variable au niveau du nœud central (X_0Y_0), puis voyage plus rapidement à nouveau dans le nœud distal jusqu'au faisceau de His (Y_0H_0). Young et coll.²⁸² présumant que les conductions proximale et distale sont indépendantes de la prématurité et que le délai AH résulte d'une stagnation de l'impulsion électrique dans le nœud central. Cet intervalle de stagnation (XY) serait allongé par la prématurité. Lors d'un protocole S_1S_2 , le battement de base stagnerait légèrement dans le nœud central (X_1Y_1), étant donné un A_1A_1 plus court que le A_0A_0 sinusal. Le battement test prématuré quant à lui stagnerait davantage dans le nœud central (X_2Y_2). Étant donné que le niveau critique de la conduction AH se situe au palier XY, Young et coll.²⁸² proposent que l'intervalle Y_1X_2 soit un meilleur indice de récupération nodale. Évidemment, cet intervalle n'est pas mesurable en pratique. Il peut donc seulement être estimé à partir des équations suivantes en assumant que les intervalles A_nX_n et Y_nH_n sont des constantes :

$$\begin{aligned}
 Y_1X_2 &= (A_1A_2) - (X_1Y_1) \\
 Y_1X_2 &= (A_1H_1 + H_1A_2) - (A_1H_1 - A_0H_0) \\
 \mathbf{Y_1X_2} &= \mathbf{H_1A_2} + \mathbf{A_0H_0}
 \end{aligned}$$

L'indice Y_1X_2 correspond donc à l'intervalle H_1A_2 , auquel on additionne une constante égale au temps de conduction nodale minimal. En d'autres mots, les deux indices (YX et HA) sont équivalents. Bien que Y_1X_2 a permis à Young et coll.²⁸² d'expliquer le mécanisme des cycles de Wenckebach, ils font face à la même critique que celle appliquée à l'usage du H_1A_2 à savoir que cette approche assume un temps de conduction nodale proximal grossièrement constant. Ceci semble être le cas selon plusieurs études,^{41,75,77,200} mais cette vision ne fait pas l'unanimité.^{202,279,280}

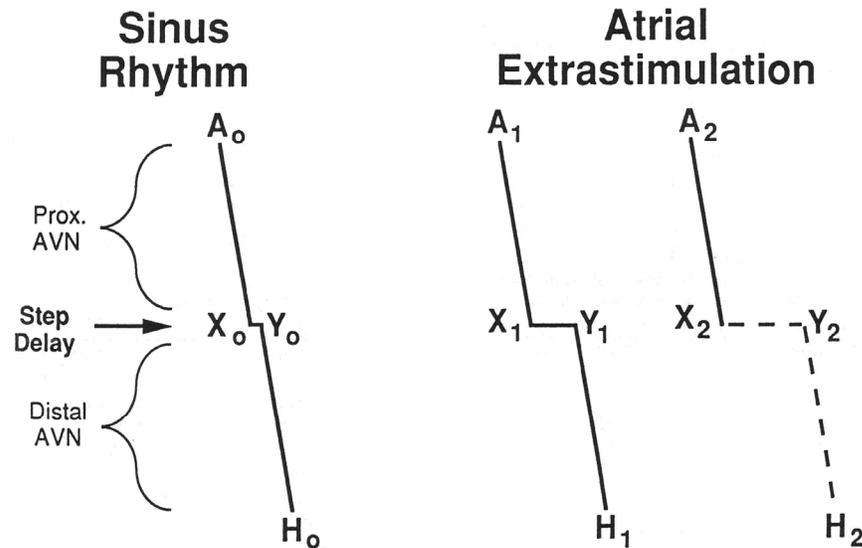


Figure 25 : Diagramme en échelle de la conduction AV selon Young

Schéma illustrant l'indice de récupération Y_1X_2 proposé par Young et coll.²⁸² Se référer au texte pour plus de détails. Modifiée de Lehmann et coll.²⁸⁰ avec la permission de John Wiley and Sons.

Dans un effort pour apporter une solution documentée au débat sur l'indice de récupération optimal, Billette et coll.¹⁶⁴ ont comparé les courbes de récupération obtenues avec l'indice A_1A_2 (courbe AA) et celles avec H_1A_2 (courbe HA) pour quatre protocoles distincts :

Contrôle : 20L – 1T

Fatigue seule : 20C – 1L – 1T

Facilitation seule : 20L – 1I – 1C – 1T

Fatigue et facilitation : 20C – 1T

L, I, C et T correspondent à un cycle long, intermédiaire, court et test, respectivement. Les auteurs ont pu démontrer que, pour un protocole donné, les courbes HA et AA ont exactement la même forme, mais diffèrent dans leur position horizontale. De plus, la courbe obtenue avec l'indice de récupération AA corrigé pour l'augmentation d' A_1H_1 se superposait à la courbe HA correspondante (même forme et même position). Sur cette base, les auteurs concluent que la fonction nodale peut être évaluée avec différents indices de récupération.¹⁶⁴ Or, bien que cette étude ait pu démontrer une récupération similaire en HA et AA, il n'est pas clair que les propriétés de fatigue et de facilitation soient aussi indépendantes de l'indice de récupération. Par ailleurs, l'applicabilité de cette étude est limitée par le fait qu'elle n'inclut pas de protocole S_1S_2 standard à des rythmes rapides et ne permet donc pas de comprendre le fonctionnement nodal dans cette condition d'usage courant en clinique. De plus, les stimulations sont imposées à l'aide d'intervalles HS préétablis, et non pas des intervalles SS, utilisés par la grande majorité des investigateurs expérimentaux et cliniques. Pour l'instant, le choix de l'indice de récupération demeure un sujet grandement controversé et limitant le développement de connaissances quant à la physiologie nodale. Nos deux premières études visent à établir le pourquoi et la signification fonctionnelle de la dépendance des résultats des études fréquentielles sur le nœud AV de l'indice de récupération choisi.

En résumé, trois propriétés fréquentielles affectent la conduction nodale. La propriété de récupération contrôle l'augmentation du délai AH lorsque l'impulsion auriculaire survient prématurément. La facilitation provient du raccourcissement du délai AH observé à des temps de récupération courts lorsque la fréquence cardiaque de base est augmentée. La facilitation est non-cumulative, c'est-à-dire qu'elle se développe après un seul cycle court, demeure inchangée dans les cycles suivants et se dissipe après un seul cycle long. La propriété de fatigue réfère au prolongement du délai AH observé lorsque le cycle de base est raccourci. La fatigue est cumulative. Son induction et sa dissipation sont fonction de la fréquence et de sa durée. Par ailleurs, les mécanismes cellulaires sous-tendant ces propriétés demeurent largement inconnus. Une controverse quant à l'indice de récupération optimal limite à ce jour notre compréhension de la physiologie du nœud AV, notamment sa modulation par la fréquence cardiaque.

II. Effets fréquentiels sur les propriétés réfractaires du nœud AV

La fréquence cardiaque affecte la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires des différents tissus cardiaques. Bien que la question puisse paraître simple, l'effet de la fréquence cardiaque sur l'état réfractaire du nœud AV demeure un sujet hautement controversé. La difficulté provient, entre autres, de la présence de deux indices d'état réfractaire nodal dont l'origine fonctionnelle reste obscure. Ce sont les périodes réfractaires efficace (ERP_N) et fonctionnelle (FRP_N) du nœud AV (voir Section I-a du Chapitre 4). Brièvement, ces deux indices sont mesurés lors d'un protocole de stimulation prématurée effectué à différentes fréquences de base. L'ERP_N est l'intervalle A₁A₂ maximal résultant en un bloc AV alors que la FRP_N est l'intervalle H₁H₂ (ou V₁V₂) minimal atteint.¹⁹⁰ Bien que la FRP_N ait été initialement décrite à l'aide d'un enregistrement ventriculaire (V₁V₂ minimal),²⁸⁵ l'avènement de l'accès à l'électrogramme Hissien (HBE) a permis l'étude plus sélective du nœud AV i.e., sans contamination provenant de la conduction HV. Étant donné que généralement le temps HV est indépendant de la fréquence cardiaque et que le bloc AV survient proximale au faisceau de His,^{286,287} l'étude de la modulation fréquentielle sur l'état réfractaire demeure valable qu'elle soit faite à partir d'enregistrements Hissiens ou ventriculaires. Dans les prochaines pages, nous résumerons les connaissances actuelles sur la modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal.

a) Modulation fréquentielle des indices réfractaires (ERP_N et FRP_N)

L'effet de la longueur du cycle de base sur l'état réfractaire nodal a été extensivement étudié. Le Tableau 4 résume les résultats de 26 études chez différentes espèces et dans différentes conditions expérimentales. Les effets du raccourcissement du cycle de base (S₁S₁) sur l'ERP_N et la FRP_N de même que sur les périodes réfractaires auriculaires, efficace (ERP_A, S₁S₂ maximal résultant en un bloc auriculaire) et fonctionnelle (FRP_A, A₁A₂ minimal atteint) y sont résumés. Typiquement, le raccourcissement de S₁S₁ raccourcit la FRP_N chez le chien,^{158,179,269,271,274,288-291} le chat,²⁸⁶ le lapin,^{268,272} et l'homme.^{159,287,292,293} Paradoxalement, alors que la FRP_N est raccourcie, l'ERP_N est prolongée avec le raccourcissement de S₁S chez le chat,²⁸⁶ le lapin,^{278,294} et l'homme.^{159,162,287,293,295-297} À l'opposé, l'augmentation de la fréquence cardiaque typiquement raccourcit l'ERP_N chez le chien.^{179,269,289,290,298,299} Or, ces dernières études

sont limitées par la difficulté de mesurer l'ERP_N chez le chien étant donné qu'elle est souvent plus courte que la FRPA. Pour pallier cette difficulté, certains chercheurs ont approximé la valeur de l'ERP_N par la FRPA.^{179,269,298,299} Dans ce cas, l'ERP_N pourrait donc paraître raccourcie à cause du raccourcissement de la FRPA et non à cause d'un vrai raccourcissement de la période réfractaire nodale. Une autre approche développée par Tsukada²⁹⁰ est basée sur l'estimation de la valeur de l'ERP_N à partir d'une modélisation hyperbolique de la courbe de récupération (A_1A_2 vs A_2H_2). L'ERP_N correspond alors au A_1A_2 équivalent à l'asymptote verticale de la courbe. Cette méthode plutôt élégante n'a cependant pas été validée et pourrait être une source d'erreur, étant donné l'absence fréquente d'asymptote dans les courbes expérimentales (Figures 11, 17, 19, 21 et 24). Enfin, pour prolonger l'ERP_N au-delà de la FRPA et ainsi pouvoir étudier sa variation avec la fréquence cardiaque chez le chien, Segawa³⁰⁰ a effectué le protocole de stimulation prématurée après l'administration du vérapamil (un bloqueur non-dihydropyridine des canaux calciques). Il a observé une augmentation de l'ERP_N avec la fréquence cardiaque. Or, il n'est pas clair si cette variation de l'ERP_N, aussi observée par d'autres équipes après inhibition pharmacologique de la transmission AV,^{179,298,299} est intrinsèque au nœud AV ou est plutôt induite par ces agents pharmacologiques. Devant ces limitations, il serait donc raisonnable d'affirmer que l'effet de la fréquence cardiaque sur l'ERP_N chez le chien demeure obscur. En bref, l'augmentation de la fréquence cardiaque de base typiquement raccourcit la FRPN et prolonge l'ERP_N.

Pour des raisons encore obscures, l'effet de la fréquence cardiaque sur les périodes réfractaires nodales est très variable (Tableau 4). La variabilité des effets sur la FRPN est particulièrement importante¹⁵⁹ bien que celle de l'ERP_N le soit aussi.²⁹³ Cette variabilité est parfois prédictible en ce sens qu'elle est associée à des facteurs connus. Par exemple, DuBrow et coll.²⁹² et Young et coll.²⁹⁶ ont démontré que l'ERP_N raccourcit avec l'augmentation de fréquence cardiaque chez les enfants de 5 ans et moins, contrairement aux humains plus âgés. Tel que discuté plus haut, l'espèce peut aussi contribuer à cette variabilité. Mis à part les facteurs d'âge et d'espèce, l'origine de la grande variabilité fréquentielle des périodes réfractaires nodales demeure confuse. Les données de Billette et Métayer³⁰¹ indiquent que la variabilité fréquentielle de la FRPN émane de la présence de deux effets opposés ayant des décours temporels différents (voir Section c ci-dessous).

Tableau 4 : Dépendance des périodes réfractaires de la fréquence cardiaque dans différentes études

Étude*	Nombre total de sujets, espèce et conditions expérimentales	Effets de l'augmentation de la fréquence cardiaque			
		ERPA**	FRPA**	ERPn**	FRPN**
Mendez et coll. ²⁸⁸	6 chiens, in situ, après dénervation chirurgicale		↓		↓
Rosenblueth ²⁸⁹	Chiens, in situ, après dénervation chirurgicale			↓	↓
Han et Moe ¹⁵⁸	5 chiens, in situ, après dénervation chirurgicale		↓		↓
Cagin et coll. ²⁸⁶	5 chats, in situ, pré-/post-résection vagale ⁺		↓ (100%)	↑ (100%)	↓ (100%)
Schuilenburg et Durrer ²⁸⁷	11 humains, in situ, HBE			↑ (100%)	↑ (9%) ↔ (36%) ↓ (55%)
Denes et coll. ¹⁵⁹	24 humains, in situ, HBE	↑ (5%) ↔ (20%) ↓ (75%)	↑ (10%) ↔ (14%) ↓ (76%)	↑ (76%) ↔ (18%) ↓ (6%)	↑ (10%) ↔ (38%) ↓ (52%)
Ferrier et Dresel ²⁷⁴	11 chiens, préparation isolée perfusée, HBE				↓ (100%)
DuBrow et coll. ²⁹²	40 humains (0-15 ans), in situ, HBE	↑ (30%) ↔ (30%) ↓ (40%)	↑ (21%) ↔ (24%) ↓ (55%)	↑ (50%) ↔ (0%) ↓ (50%)	↑ (17%) ↔ (20%) ↓ (63%)
Cagin et coll. ²⁹³	12 humains, in situ, HBE		↑ (9%) ↔ (36%) ↓ (55%)	↑ (64%) ↔ (0%) ↓ (36%)	↑ (0%) ↔ (17%) ↓ (83%)
Billette ²⁶⁸	7 lapins, préparation isolée superfusée, HBE				↑ (29%) ↔ (0%) ↓ (71%)

Tableau 4 : (suite)

Étude*	Nombre total de sujets, espèce et conditions expérimentales	Effets de l'augmentation de la fréquence cardiaque				
		ERPA**	FRPA**	ERPn**	FRPN**	
Tsukada ²⁹⁰⁺⁺	11 chiens, in situ, HBE, après résection vagale			↔ (9%) ↓ (91%)	↓ (100%)	
Billette et Bonin ²⁶⁹	8 chiens, in situ, HBE		↓ (100%)	Impossible	↓ (100%)	
Billette ²⁷¹	6 chiens, in situ, HBE				↓ (p<0.01)	
Wiener et coll. ²⁹⁵	30 humains, in situ, HBE	↓ (p<0.01)	↓ (p<0.01)	↑ (p<0.05)	↓ (NS)	
Young et coll. ²⁹⁶	9 humains (0-13 ans), in situ, HBE			↑ (56%) ↔ (11%) ↓ (33%)		
Talajic et Nattel ²⁹⁸	24 chiens, in situ, HBE, pré-/post-blocage des canaux Ca ⁺			↓		
Nattel et coll. ²⁹⁹	24 chiens, in situ, HBE, pré-/post-amiodarone ou dérivé ⁺			↓		
Billette et St-Vincent ²⁷²	17 lapins, préparations isolées superfusées, HBE				↓ (p<0.01)	
Shenasa et coll. ¹⁶²	18 humains, in situ, HBE, pré-/post-blocage autonome ⁺			↑ (p<0.05)	↓ (NS)	
Billette et Métayer ³⁰¹	18 lapins (6 par groupe), préparation isolée superfusée, HBE	Groupe 1			↑ (p<0.05)	
		Groupe 2			↑ (NS)	
		Groupe 3		FRPN déterminée après 6 secondes		↓ (p<0.05)
				FRPN déterminée après 24 secondes		↓ (NS)
Groupe 3		FRPN déterminée après 70 secondes		↑ (NS)		
		FRPN déterminée après 217 secondes		↑ (p<0.05)		

Tableau 4 : (suite)

Étude*	Nombre total de sujets, espèce et conditions expérimentales	Effets de l'augmentation de la fréquence cardiaque			
		ERPA**	FRPA**	ERPn**	FRPN**
Talajic et coll. ¹⁷⁹	17 chiens, in situ, HBE, pré-/post-diltiazem ⁺	↓		↓	↓
Chishaki et coll. ²⁹¹	12 chiens, préparation isolée perfusée, HBE				↓
Zhao et Billette ²⁷⁸	6 lapins, préparation isolée superfusée, HBE			↑ (p<0.01)	↑ (NS)
Talajic et coll. ²⁹⁷	25 humains, in situ, HBE, pré-/post-diltiazem ⁺			↑	
Amellal et Billette ²⁹⁴	6 lapins, préparation isolée superfusée, HBE			↑ (p<0.05)	↑ (NS)
Segawa ³⁰⁰	12 chiens, in situ, HBE, après infusion de vérapamil			↑ (100%)	

* Études listées en ordre chronologique

** Les effets de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur la période réfractaire efficace auriculaire (ERPA) et nodale (ERPn), et fonctionnelle auriculaire (FRPA) et nodale (FRPN) sont représentés à l'aide de flèches. Si disponible, la signification statistique ou, le cas échéant, le nombre de sujets est indiqué entre parenthèses.

+ Seulement les effets fréquencielles observées avant toute autre manipulation sont inclus dans ce tableau.

++ La valeur de l'ERPn dans cette étude est calculée à partir d'une modélisation hyperbolique.

Il n'a pas été possible de mesurer l'ERPn dans cette étude étant donné ERPn<FRPA.

HBE, électrogramme du faisceau de His.

Parce que l'ERP_N et la FRPN sont des points particuliers sur la courbe d'état réfractaire, on pourrait s'attendre à ce qu'une analyse de toute la courbe d'état réfractaire apporte des éclaircissements sur l'origine de leur changement avec la fréquence cardiaque. Malheureusement, ce n'est pas le cas. Bien que la forme de la courbe ne soit pas grandement altérée, l'augmentation de fréquence cardiaque peut déplacer la courbe vers le bas et la gauche (Figure 26, A et B),^{269,289} seulement vers le bas (Figure 26C),²⁷⁴ ou vers le haut et la droite (Figure 26D).³⁰¹ L'origine de ces variations demeure obscure.

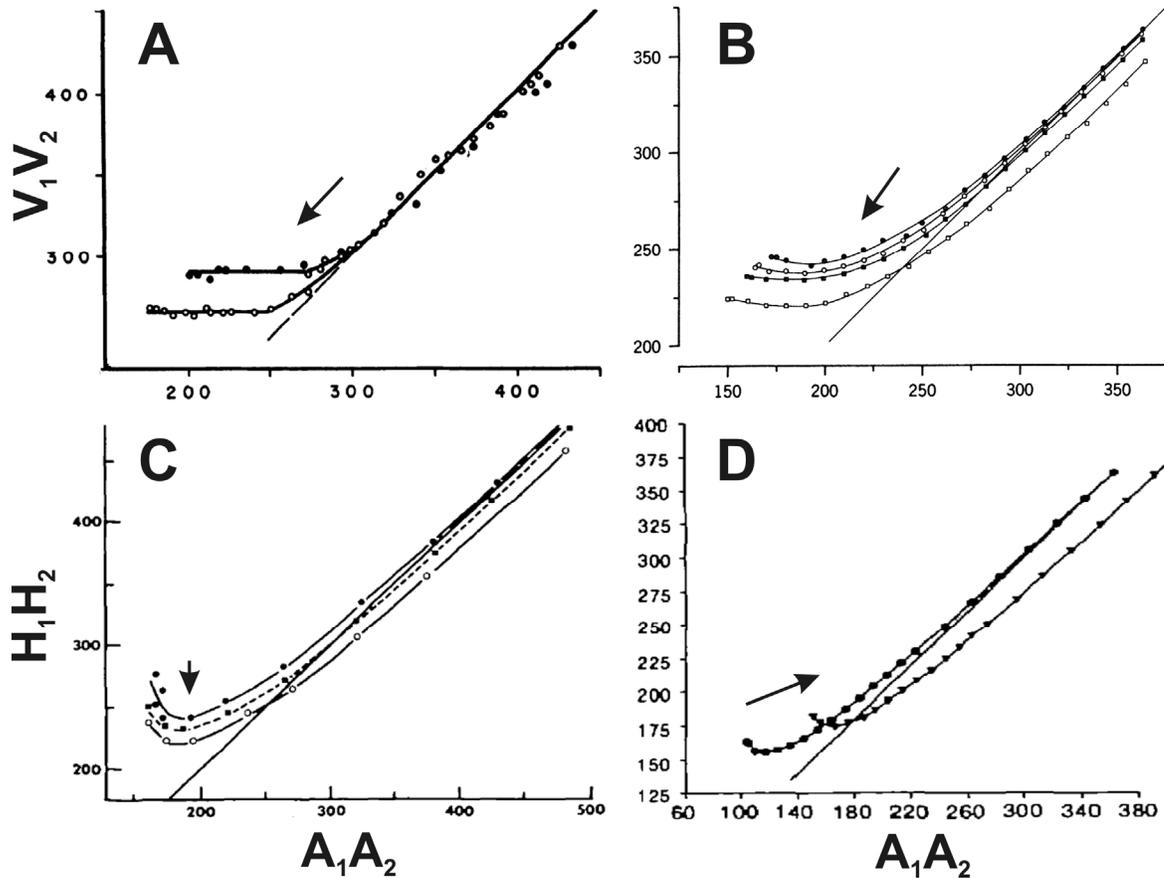


Figure 26 : Effet de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur la courbe d'état réfractaire nodal dans différentes études

La fréquence cardiaque affecte peu la forme de la courbe réfractaire mais affecte sa position et ce de façon différente dans différentes études. Les différents symboles reflètent des données obtenues avec différentes fréquences de base. La flèche indique le déplacement dominant de la courbe sous l'effet d'une fréquence cardiaque de base augmentée. A, B et C proviennent d'études chez le chien et D chez le lapin. Modifiée de Rosenblueth (A),²⁸⁹ Billette et Bonin (B),²⁶⁹ Ferrier et Dresel (C),²⁷⁴ et Billette et Métayer (D)³⁰¹ avec la permission de l'American Physiological Society (A) et Wolters Kluwer Health (C et D).

b) Rôle de l'oreillette dans la détermination des périodes réfractaires

Tel que mentionné plus haut, la période réfractaire auriculaire constitue parfois la limite à la conduction AV. Plus précisément, la FRPA est souvent plus longue que l'ERP, et empêche donc la mesure de celle-ci. Ceci est particulièrement vrai à des fréquences cardiaques lentes. Lors d'une augmentation de la fréquence cardiaque, la FRPA est raccourcie alors que l'ERP est souvent allongée (Tableau 4). Dans cette situation, le site du bloc est déplacé de l'oreillette vers le nœud AV, permettant ainsi la détermination de l'ERP. Tout autre facteur déprimant la conduction AV plus que la conduction auriculaire déplacera aussi le site de bloc de l'oreillette vers le nœud AV, comme c'est le cas pour la stimulation vagale³⁰² et le blocage des canaux calciques.^{298,300} Dans une étude spécifique sur le rôle de l'oreillette dans la détermination de la période réfractaire AV, Ferrier et Dresel³⁰³ ont pu déterminer l'ERP toujours chez 20 % des chiens, jamais chez 30 % des chiens, et seulement à des fréquences cardiaques élevées chez 50 %. Similairement, Cagin et coll.²⁸⁶ ont pu déterminer l'ERP seulement à des fréquences cardiaques élevées chez tous les chats étudiés. Dans notre expérience, l'ERP peut être déterminée dans la totalité des lapins; toujours dans environ 60 % des préparations et seulement à des fréquences cardiaques augmentées dans 40 % des préparations (données non publiées). Toutefois, une augmentation légère de la fréquence suffit pour faire disparaître cette barrière lorsque présente au contrôle. Chez l'humain adulte, l'ERP peut être déterminée toujours dans 60 % à 80 % des sujets, jamais dans 0 à 30 % des sujets, et seulement à des fréquences augmentées dans 10 à 25 % des sujets.^{159,287,293} Par contre, chez l'enfant âgé de 5 ans et moins, l'ERP peut être mesurée toujours dans environ 25 % des sujets, jamais dans 60 % des sujets et seulement à des fréquences augmentées dans 15 % des sujets.²⁹² En résumé, la période réfractaire auriculaire est parfois un limitant à la détermination de l'ERP dans toutes les espèces, mais plus souvent chez le jeune humain et le chien.

Ferrier et Dresel ont aussi décrit que la conduction auriculaire peut limiter la valeur de la FRPN.³⁰³ Dans certains cas, le temps de conduction auriculaire (S_2A_2) à des battements prématurés est augmenté à un tel point que, pour un raccourcissement de l'intervalle de couplage (S_1S_2), le cycle auriculaire (A_1A_2) est prolongé avant l'atteinte d'un plateau sur la courbe d'état réfractaire. Dans cette condition, la FRPN dépend alors

de l'augmentation du temps de conduction auriculaire et non de l'état réfractaire propre du nœud AV. Chez le chien, ceci surviendrait dans 50 % des sujets étudiés.³⁰³ La contribution de l'oreillette dans la détermination de la FRPN dans les autres espèces demeure inconnue. Ces données suggèrent que la FRPN peut aussi parfois dépendre de la conduction auriculaire.

Un autre facteur auriculaire potentiel concerne la contribution des deux inputs auriculaires dans les variations des périodes réfractaires nodales avec la fréquence cardiaque.²⁹⁴ Amellal et Billette rapportent que le site de stimulation auriculaire affecte l'activation périnodale (région AN-N) mais n'affecte pas l'effet de la fréquence cardiaque sur la mesure d'état réfractaire nodal.

c) Décours temporel des effets fréquentiels sur l'ERP et la FRPN

Le décours temporel des effets de la fréquence cardiaque sur l'état réfractaire des tissus cardiaques a été bien étudié. Ces effets peuvent être de deux types : cumulatifs ou non-cumulatifs. Un effet cumulatif en est un qui se développe après plusieurs battements d'une fréquence cardiaque augmentée et est peu affecté dans son développement ou sa dissipation par le changement d'un seul cycle cardiaque. Par opposition, un effet non-cumulatif en est un qui survient après un seul cycle court et ne varie pas durant une fréquence rapide constante. La contribution des effets cumulatifs et/ou non cumulatifs sur l'état réfractaire du nœud AV demeure imprécise.

Le Tableau 5 résume schématiquement les 8 études ayant examiné la contribution des effets cumulatifs et non cumulatifs sur l'ERP et la FRPN. L'augmentation de la fréquence cardiaque prolonge l'ERP de façon assez consistante chez l'humain et le lapin. Wiener et coll.²⁹⁵ ont observé chez l'humain que ce prolongement de l'ERP est un effet non-cumulatif, c'est-à-dire qu'il survient après l'introduction d'un seul cycle court. L'introduction de 8 cycles courts allonge l'ERP davantage mais de façon non significative. Ce caractère non-cumulatif du prolongement de l'ERP ne s'est pas cependant avéré reproductible dans des études ultérieures qui démontrent plutôt la nécessité d'introduire plusieurs cycles courts avant d'observer un prolongement significatif de l'ERP.^{162,278,294} Cette discordance apparente pourrait être entre autres reliée au fait que les effets non-cumulatifs ont été déterminés en présence d'effets cumulatifs dans l'étude de Shenasa et coll.¹⁶² Dans les études de Billette, la présence

d'effets cumulatifs significatifs pourrait être secondaire à la plus longue durée (5 min) de stimulation à haute fréquence avant la mesure de l'ERP. ^{278,294} L'absence de prolongement non-cumulatif de l'ERP dans ces mêmes études demeure inexpliquée. Donc, l'ERP est prolongée de manière cumulative lorsque la durée de stimulation est de l'ordre de quelques minutes. L'effet non-cumulatif sur l'ERP demande confirmation et plus d'études spécifiquement ciblées.

La contribution des effets cumulatifs et non cumulatifs sur la FRPN a été plus étudiée. Tel qu'indiqué au Tableau 5, l'introduction d'un cycle court raccourcit la FRPN de façon significative dans la majorité des études. L'effet cumulatif de la fréquence cardiaque sur la FRPN est cependant plus variable. Cette variabilité pourrait provenir de la durée variable de stimulation à haute fréquence dans les différentes études mais il est impossible d'établir rigoureusement cette durée à partir des données de la littérature. Les études de Billette ont clairement démontré la présence d'un prolongement de la FRPN lorsque déterminée après plus de 5 minutes de stimulation à des cycles courts. ^{278,294,301} Une de ces études a aussi démontré de façon élégante que le prolongement de la FRPN suit le même décours temporel que le prolongement du temps de conduction (fatigue) et devient maximal après environ 2 minutes. ³⁰¹ Ces auteurs ont aussi démontré que la FRPN est raccourcie lorsque déterminée tôt après l'augmentation de fréquence cardiaque alors qu'elle est allongée lorsque déterminée plusieurs minutes plus tard (Tableau 4). Lorsque la FRPN est déterminée tôt, l'effet non-cumulatif qui tend à la raccourcir est faiblement opposé par l'effet cumulatif qui la prolonge. Dans le cas contraire, l'effet cumulatif a eu le temps de s'installer et peut dominer l'effet raccourcissant pour produire un allongement net et significatif de la FRPN. Selon ces auteurs, la variabilité des changements de la FRPN (Tableau 4) provient donc de la prévalence variable d'un effet fréquentiel sur l'autre. En résumé, une augmentation de la fréquence cardiaque induirait un raccourcissement non-cumulatif de la FRPN de même qu'un allongement cumulatif qui progresse au cours des 2 premières minutes de stimulation à haute fréquence.

Tableau 5 : Effets fréquentiels non-cumulatifs et cumulatifs sur l'ERPn et la FRPN

Étude*	Espèce	Effets non-cumulatifs			Effets cumulatifs		
		Protocole**	ERPn ⁺	FRPN ⁺	Protocole**	ERPn ⁺	FRPN ⁺
Mendez et coll. ²⁸⁸	chien	6L + 1C + 1T		↓	6C + 1T (vs 6L + 1C + 1T)		↔
Han et Moe ¹⁵⁸	chien	16L + 1C + 1T		↓	16C + 1L + 1T		↓
Billette ²⁷¹	chien	20L + 1C + 1T		↓ (p<0.01)	20L + 6C + 1T (vs 20L + 1C + 1T)		↑ (NS)
Wiener et coll. ²⁹⁵	humain	8L + 1C + 1T	↑ (p<0.05)	↓ (NS)	8C + 1T (vs 8L + 1C + 1T)	↑ (NS)	↓ (NS)
Shenasa et coll. ¹⁶²	humain	8C + 1T (vs 8C + 1L + 1T)	↑ (NS)	↓ (p<0.05)	8C + 1L + 1T	↑ (p<0.01)	↑ (NS)
Billette et Métayer ³⁰¹	lapin	20L + 1C + 1T (après 5min de L)		↓ (p<0.01)	20C + 1L + 1T (après 5min de C)		↑ (p<0.01)
Zhao et Billette ²⁷⁸	lapin	20L + 1C + 1T (après 5min de L)	↑ (NS)	↓ (p<0.01)	20C + 1L + 1T (après 5min de C)	↑ (p<0.01)	↑ (p<0.01)
Amellal et Billette ²⁹⁴	lapin	20L + 1C + 1T (après 5min de L)	↑ (NS)	↓ (p<0.01)	20C + 1L + 1T (après 5min de C)	↑ (p<0.01)	↑ (p<0.01)

Effets non-cumulatifs et cumulatifs de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur l'ERPn et la FRPN dans différentes espèces.

* Études présentées en ordre chronologique

** Protocole utilisé pour mettre en évidence ces effets. L, cycle long; C, cycle court; T, cycle test. Le chiffre correspond au nombre de cycles de chaque type.

+ Lorsque non précisé, l'effet indiqué est en comparaison avec un protocole de stimulation prématurée conventionnel effectué à un cycle de base long (p. ex. 20L + 1T).

Tel qu'abordé plus haut, l'analyse des courbes d'état réfractaire aide peu à résoudre le problème de la diversité des effets fréquentiels. Billette et Métayer³⁰¹ ont montré que les effets cumulatifs déplacent la courbe vers le haut et la droite alors que les effets non-cumulatifs la déplacent vers le bas et la droite. Leurs effets combinés déplacent la courbe vers le haut et surtout vers la droite tel qu'illustré à la Figure 26D. Ces résultats expliqueraient en partie la variabilité des changements de la courbe d'état réfractaire avec la fréquence cardiaque dans les différentes études. En effet, la courbe se déplacerait différemment selon la magnitude des effets individuels. Plus la durée de stimulation à haute fréquence est longue plus la courbe aura tendance à se déplacer vers le haut et à prolonger ainsi la FRPN. La variabilité du déplacement horizontal demeure inexpiquée.

d) Origine fonctionnelle des variations de l'ERP et de la FRPN

L'origine cellulaire des variations cumulatives et non-cumulatives de l'ERP et FRPN, de même que l'origine des changements opposés de ces deux indices demeurent inconnue. Quelques études ont examiné l'origine fonctionnelle de ces changements au niveau des sous-intervalles composant ces deux indices. Précisément, l'ERP est l'intervalle A_1A_2 maximal résultant en un bloc AV et est composé des sous-intervalles A_1H_1 (ou A_1V_1) et H_1A_2 (ou V_1A_2). Tout changement dans l'ERP doit donc refléter des changements dans ses sous-intervalles. Denes et coll.¹⁵⁹ ont démontré une corrélation entre A_1H_1 et l'ERP ($r = +0.65$; $p < 0.001$), suggérant que les changements d' A_1H_1 avec la fréquence cardiaque détermineraient en partie les changements de l'ERP. Bien que cette équipe n'ait pas étudié le lien entre H_1A_2 et l'ERP, une analyse de leurs résultats démontre aussi une corrélation significative ($r = 0.49$; $p < 0.001$) (analyse personnelle non publiée). L'augmentation de la fréquence cardiaque était associée à un prolongement d' A_1H_1 dans 96 % des sujets et un raccourcissement de H_1A_2 dans 56 % des sujets. Cagin et coll.²⁹³ ont aussi observé un allongement d' A_1H_1 avec l'augmentation de la fréquence cardiaque chez 84 % des patients et une autre analyse personnelle non publiée montre un raccourcissement de H_1A_2 dans 55 % des patients. Young et coll.,²⁹⁶ dans une étude de l'effet de la fréquence cardiaque sur l'ERP chez des patients pédiatriques, démontrent que l'absence d'augmentation de l'ERP chez les enfants de moins de 5 ans est attribuable à la faible augmentation d' A_1H_1 dans cette population. Il propose un nouvel « indice d'état réfractaire » basé sur une correction de l'ERP pour l'augmentation

d' A_1H_1 . En employant ce nouvel indice, l'ERPn diminue avec la fréquence chez tous les patients indépendamment de leur âge. Ces données font clairement ressortir le rôle majeur d' A_1H_1 dans l'augmentation et possiblement la variabilité de l'ERPn avec la fréquence cardiaque.²⁹⁶ Elles suggèrent aussi indirectement que le sous-intervalle H_1A_2 serait raccourci lors de l'augmentation de fréquence cardiaque, en accord avec les données de Denes et coll.¹⁵⁹ et Cagin et coll.²⁹³ Segawa,³⁰⁰ quant à lui, rapporte que l'augmentation de l'ERPn avec la fréquence cardiaque dépend entièrement de l'augmentation d' A_1H_1 ce qui suggère que H_1A_2 ne variait donc pas. En résumé, l'augmentation typique de l'ERPn avec la fréquence cardiaque provient surtout de l'augmentation du temps de conduction du battement précédent (A_1H_1). L'analyse post-hoc des données supporte un raccourcissement grandement variable du H_1A_2 . Aucune étude n'a examiné le rôle des effets cumulatifs et non-cumulatifs dans les changements des sous-intervalles de l'ERPn.

Comme c'est le cas pour l'ERPn, tout changement de la FRPN doit refléter des changements dans ses sous-intervalles. Selon qu'on le mesure comme l'intervalle H_1H_2 (ou V_1V_2) minimal atteint, la FRPN est composée des sous-intervalles H_1A_2 (ou V_1A_2) et A_2H_2 (ou A_2V_2). Cagin et coll.²⁹³ ont démontré que le raccourcissement de la FRPN provient d'un raccourcissement important de l'intervalle H_1A_2 qui supplante un prolongement moins important de l' A_2H_2 . Ces auteurs spéculent que la diminution de V_1A_2 observée en clinique est reliée à une augmentation d' A_1V_1 quoiqu'ils ne présentent pas d'analyse soutenant cette affirmation. La relation entre A_1H_1 et FRPN a aussi été proposée par Ferrier et Dresel²⁷⁴ sans démonstration quantitative. Denes et coll.¹⁵⁹ ont quant à eux rapporté une absence de corrélation entre A_1H_1 et FRPN, contrairement à la corrélation significative entre A_1H_1 et ERPn. La contribution des effets cumulatifs et non-cumulatifs sur les changements des sous-intervalles de la FRPN a été étudiée par Billette et Métayer.³⁰¹ Ces auteurs ont démontré que le prolongement cumulatif de la FRPN provient d'un allongement du H_1A_2 alors que le raccourcissement non-cumulatif de la FRPN provient d'un raccourcissement du H_1A_2 . Aucun changement significatif de l' A_2H_2 n'a été observé. En résumé, les changements de la FRPN semblent surtout dépendre du sous-intervalle H_1A_2 . Un lien entre A_1H_1 et FRPN a été proposé mais jamais formellement démontré.

e) Origine cellulaire des variations de l'ERP et de la FRPN

L'origine cellulaire du changement de l'état réfractaire nodal avec la fréquence cardiaque demeure inconnue. D'ailleurs, l'origine cellulaire de FRPN et ERP, même en l'absence de modulation fréquentielle, demeure imprécise. Billette⁷⁷ a indirectement étudié l'origine intranodale de l'ERP et FRPN en corrélant ces valeurs à l'intervalle minimal entre deux activations subséquentes (MIU; "minimal interval between upstrokes") des différentes cellules. Le MIU reflète la limite de réactivation cellulaire en réponse à un front d'activation nodale et représenterait donc un indice de la période réfractaire cellulaire à cette condition. Si l'ERP ou la FRPN étaient liées à un certain type cellulaire, leurs valeurs corrèleraient avec le MIU de ces cellules. Dans cette étude, la FRPN corrélait avec le MIU des cellules NH et H mais pas avec les autres types cellulaires alors que l'ERP corrélait seulement avec le MIU des cellules AN et ANCO. Aucun de ces deux indices ne corrélait avec le MIU des cellules de type N. La FRPN et l'ERP reflèteraient donc la période réfractaire dans le nœud distal et proximal, respectivement. Contrairement à un postulat largement répandu, la période réfractaire des cellules N ne contrôlerait pas directement la période réfractaire nodale.

Peu d'études ont examiné la variation de l'état réfractaire avec la fréquence cardiaque au niveau cellulaire, et aucune étude n'a formellement dissocié les effets cumulatifs et non cumulatifs. Merideth et coll.¹¹² ont démontré une diminution de l'excitabilité des cellules nodales de type NH avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. Concordant avec cette diminution d'excitabilité, Workman et coll.¹³¹ ont démontré une augmentation de la période réfractaire efficace de cellules nodales isolées avec l'augmentation de fréquence cardiaque de 75 à 300 bpm. L'augmentation de la fréquence cardiaque au-delà de 300 bpm était par contre associée à une diminution non significative de la période réfractaire efficace. Ces changements biphasiques de la période réfractaire étaient similaires aux changements de l'APD mais la période réfractaire dépassait l'APD d'environ 70 ms à toutes les fréquences. Cette dernière observation est compatible avec le phénomène d'état réfractaire post repolarisation démontré par Merideth et coll.¹¹² La limitation principale de l'étude de Workman et coll.¹³¹ et de toute étude basée sur des cellules nodales isolées provient de l'impossibilité de s'assurer de l'origine ou du type de la cellule étudiée. Les liens entre les fonctions cellulaires in situ et

in vitro ne peuvent être actuellement directement établis. La faible vitesse de dépolarisation (9 V/s) et le faible potentiel de repos (-57 mV) nous laissent croire qu'il s'agit probablement d'une cellule nodale de type N ou NH⁷⁷ bien qu'il puisse aussi s'agir d'une cellule auriculaire ou AN endommagée. En bref, les études unicellulaires supportent un prolongement de la période réfractaire des cellules N et/ou NH avec la fréquence cardiaque pouvant expliquer le prolongement cumulatif de la FRPN et possiblement de l'ERP. Les effets sur les cellules AN n'ont pas été étudiés.

Des changements d'APD et de périodes réfractaires dans les cellules nodales sont aussi observés après un seul cycle court (effets non-cumulatifs). Billette⁷⁷ a observé un raccourcissement de l'APD avec la prématurité dans les cellules de type NH et H. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude sur des cellules nodales isolées.¹⁰⁶ Ce raccourcissement d'APD dans les cellules nodales distales a été associé à un raccourcissement de la période réfractaire efficace¹¹¹ de même qu'une récupération plus rapide de l'excitabilité.¹⁰⁶ Ceci pourrait être le mécanisme sous-jacent au raccourcissement non-cumulatif de la FRPN. Notre troisième étude vise à comprendre le pourquoi et la signification fonctionnelle des variations fréquentielles opposées et complexes des deux indices de l'état réfractaire nodal.

III. Disparités des effets fréquents sur la conduction et l'état réfractaire

La description ci-dessus des effets fréquents sur la conduction (Section I) et l'état réfractaire nodal (Section II) révèle certaines disparités. On s'attendrait à ce que les effets de la fréquence cardiaque sur la conduction et l'état réfractaire soient parallèles. Précisément, si un facteur ralentit la conduction AV, il devra aussi prolonger la période réfractaire. Or, l'augmentation de fréquence cardiaque résulte en un raccourcissement de la FRPN mais en une augmentation typique du temps de conduction nodale et de l'ERP. De plus, une augmentation non-soutenue de fréquence cardiaque résulte en un raccourcissement du temps de conduction (facilitation) lorsque l'intervalle H₁A₂ est utilisé comme indice de récupération alors que l'ERP augmente. Plusieurs investigateurs ont étudié la relation entre la conduction et l'état réfractaire afin d'éclaircir ces disparités, mais arrivent à des conclusions différentes.^{269,274,304}

Ferrier et Dresel²⁷⁴ proposent que la FRPN ne soit pas un bon indice de l'état réfractaire, ni un bon indice de la conductivité. Leur argumentation est basée sur le fait que la FRPN n'est pas affectée par la fatigue i.e., qu'elle n'est pas allongée avec le raccourcissement du cycle de base alors que le temps de conduction l'est. À noter que cette idée va à l'encontre des données expérimentales de Billette et Métayer³⁰¹ qui démontrent un certain prolongement de la FRPN avec l'augmentation de fréquence cardiaque. Par ailleurs, Ferrier et Dresel²⁷⁴ disqualifient la FRPN comme indice d'état réfractaire étant donné qu'il correspond à un point particulier de la courbe de récupération, et non un point limite comme l'ERP. D'autres auteurs sont aussi d'avis que la FRPN ne devrait pas être employée comme indice d'état réfractaire étant donné sa variation disparate avec l'ERP et le temps de conduction nodale.³⁰⁴ Ces opinions ne font pas l'unanimité. Par exemple, Billette et Bonin²⁶⁹ ont démontré qu'en utilisant l'intervalle de récupération V_1A_2 , le temps de conduction des battements prématurés varie dans la même direction que la FRPN et la FRPA. Pour des raisons déjà expliquées, l'ERP n'a pas pu être évaluée dans cette étude mais a été estimée par la FRPA. Young et coll.²⁹⁶ proposent, quant à eux, l'utilisation d'un nouvel indice d'état réfractaire obtenu en corrigeant l'ERP pour l'augmentation du temps de conduction de base. La rationalité est la même que celle décrite pour son nouvel indice de récupération (Figure 25). En utilisant cet indice, l'ERP serait raccourcie avec l'augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui serait concordant avec le raccourcissement du temps de conduction obtenu à des H_1A_2 identiques.

Depuis les études mentionnées ci-dessus, la problématique des effets disparates sur la conduction et la période réfractaire du nœud AV a été laissée en suspend. Notre quatrième étude, qui fait l'objet d'un manuscrit en préparation mais n'est pas incluse dans cette thèse, vise à établir la signification fonctionnelle des disparités entre les propriétés fréquentielles de conduction et d'état réfractaire du nœud AV et d'en établir le lien formel.

Comme il est peut-être évident à ce point, cette problématique est intimement liée à celle entourant le choix de l'indice de récupération et de l'état réfractaire. Existe-t-il un indice de récupération reflétant fidèlement la récupération nodale? Les deux indices d'état réfractaire sont-ils équivalents ou reflètent-ils des phénomènes nodaux différents comme suggérés par certains chercheurs?^{77,293} Il s'agit ici de quelques questions auxquelles nous tenterons de répondre dans les prochains chapitres.

CONTRIBUTIONS ORIGINALES

CHAPITRE 6 : HYPOTHÈSE, OBJECTIFS ET APPROCHE

I. Problématique, hypothèse et objectifs

Malgré les multiples études fonctionnelles, la compréhension des propriétés fréquentielles du nœud AV demeure limitée à plusieurs égards. D'abord, l'effet de la fréquence cardiaque sur la conduction à travers le nœud AV dépend de l'indice de récupération. Spécifiquement, l'augmentation de la fréquence cardiaque déplace la courbe de récupération AA vers le haut et la droite. Ce déplacement comporte une composante cumulative (fatigue) et une composante non cumulative dont l'origine demeure inconnue. Paradoxalement, l'augmentation de la fréquence cardiaque résulte également en un déplacement de la courbe HA vers le haut mais aussi un déplacement vers la gauche dans sa portion correspondant aux HA plus courts. Ce dernier effet a été attribué à un phénomène de facilitation nodale. La dépendance des effets fréquents sur l'indice de récupération pose un problème sémantique notable puisqu'elle mène à des interprétations différentes des mêmes réponses nodales. Cet obstacle important à la compréhension de la physiologie du nœud AV a aussi un impact sur l'interprétation des réponses nodales obtenues notamment en présence de modulations autonomiques et pharmacologiques.

L'effet de la fréquence cardiaque sur l'état réfractaire nodal demeure tout aussi obscur et marqué de paradoxes. L'augmentation de la fréquence cardiaque cause une augmentation de l'ERP_N mais une diminution de la FRP_N. De plus, ces changements typiques présentent souvent des inconsistances. La contribution des effets cumulatifs et non-cumulatifs dans ces changements demeure indéterminée. La compréhension de la modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal est un préalable essentiel à la compréhension de la fonction nodale lors des tachyarythmies supraventriculaires pendant lesquelles le nœud AV agit comme filtre des impulsions auriculaires.

Nous proposons que les propriétés fréquentielles du nœud AV peuvent être caractérisées de façon harmonieuse 1) en modulant sélectivement les effets fréquents cumulatifs et non cumulatifs avec un même paradigme de stimulation et 2) en analysant la variation fréquentielle des sous-intervalles, notamment du temps de conduction précédent.

Ce projet vise ainsi à développer un nouveau modèle fonctionnel cohérent de la modulation fréquentielle de la fonction nodale.

Les objectifs spécifiques de ce projet sont les suivants :

- 1- Étudier les effets fréquents cumulatifs et non-cumulatifs sur la courbe de récupération nodale.
- 2- Déterminer l'origine des différences entre les courbes de récupération AA et HA.
- 3- Démontrer quantitativement que les propriétés de récupération et de fatigue sont indépendantes de l'indice de récupération employé.
- 4- Établir le rôle du temps de conduction prétest dans la modulation fréquentielle de la courbe de récupération nodale.
- 5- Étudier et quantifier les effets fréquents cumulatifs et non-cumulatifs sur la courbe d'état réfractaire nodal.
- 6- Quantifier les effets fréquents cumulatifs et non-cumulatifs sur l'ERP et la FRPN et leurs sous-intervalles respectifs.
- 7- Établir la relation entre l'ERP et la FRPN.
- 8- Démontrer que les effets fréquents nets sur la conduction et l'état réfractaire du nœud AV observés lors de protocoles prématurés conventionnels proviennent de l'addition d'effets cumulatifs et non-cumulatifs disparates.

II. Approche méthodologique

La méthodologie de cette étude est détaillée dans les articles constituant les trois prochains chapitres.³⁰⁵⁻³⁰⁷ L'expérimentation se fait dans des préparations isolées de cœur de lapin. Ce modèle animal est parmi les plus utilisés pour l'étude du nœud AV par beaucoup de laboratoires incluant le nôtre.^{17,41,43,77,107,145,164,178,201,215,268,272,301,308-311} La préparation et le montage expérimental ont été démontrés stables pour plusieurs heures,³⁰⁵ supportant ainsi des comparaisons fiables de données dans le temps. Par ailleurs, la présence d'un stimulateur versatile contrôlé par informatique permet la programmation préalable de différents protocoles de stimulation plus ou moins complexes.³¹²

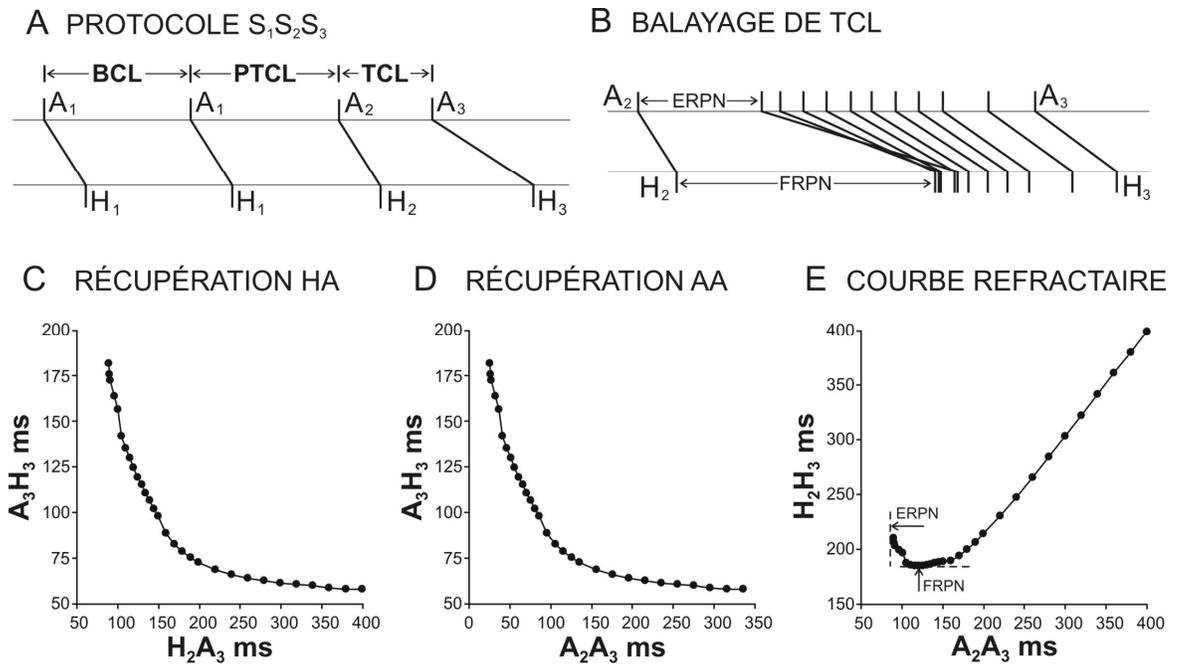


Figure 27 : Approche méthodologique basée sur le protocole S₁S₂S₃

A. Diagramme en échelle du protocole S₁S₂S₃ permettant la variation sélective de cycle de base (BCL, S₁S₁), prétest (PTCL, S₁S₂) et test (TCL, S₂S₃). Seulement le dernier battement S₁ d'une série de 20 battements est présenté. **B.** Balayage du TCL pour chaque combinaison BCL-PTCL permettant la construction des courbes de récupération HA (**C**), récupération AA (**D**), et d'état réfractaire (**E**). Construite à partir de données de Tadros et coll.³⁰⁵⁻³⁰⁷

Pour résoudre l'imbraglio de la modulation fréquentielle de la fonction nodale, nous avons eu recours à des modulations systématiques indépendantes de la longueur du cycle de base (BCL, S₁S₁), du cycle prétest (PTCL, S₁S₂) et du cycle test (TCL; S₂S₃) imposées avec un seul paradigme de stimulation auriculaire S₁S₂S₃ (Figure 27A). Les variations indépendantes du BCL et du PTCL permettent la modulation sélective des effets fréquentiels cumulatifs et non-cumulatifs, respectivement. De plus, la variation identique des BCL et PTCL permet d'établir le lien avec les protocoles de stimulations prématurées conventionnels effectués à différentes fréquences de base. Pour chaque combinaison BCL-PTCL, le balayage du TCL (Figure 27B) permet de caractériser la propriété de récupération nodale et de comparer les courbes de récupération construites avec les indices AA et HA (Figure 27, C et D). Le balayage de TCL permet aussi de construire la courbe d'état réfractaire (Figure 27E) et de mesurer les indices d'état réfractaires et leurs sous-intervalles respectifs : ERP_N = A₂H₂ + H₂A₃; FRP_N = H₂A₃ + A₃H₃. La modulation du PTCL permet l'étude des effets fréquentiels non-cumulatifs. Par définition, ces effets

ne sont pas influencés par le BCL, s'installant après un seul cycle court et se dissipant après un seul cycle long.³⁰⁵ Parallèlement, le PTCL ne devrait pas influencer les effets cumulatifs qui dépendent uniquement du BCL étant donné leur dissipation lente. Afin d'assurer l'atteinte d'un nouvel état d'équilibre après un changement de BCL, l'introduction des battements tests (S_3) ne commence qu'après 5 minutes de la nouvelle fréquence.

Les trois prochains chapitres présentent les trois études principales effectuées dans le cadre du présent projet de doctorat. Ces chapitres sont constitués de trois articles publiés dans des journaux scientifiques après évaluation par des comités de pairs. L'insertion de ces articles dans la présente thèse s'est faite après l'accord des éditeurs respectifs et des coauteurs. Dans la première étude, nous avons caractérisé la dépendance des propriétés de récupération, facilitation et fatigue de l'indice de récupération employé. Dans la deuxième étude, nous avons évalué la contribution du temps de conduction prétest dans les différences entre les courbes de récupération AA et HA. Dans la troisième étude, nous avons tenté d'établir les principaux déterminants de la modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal et de les représenter dans un cadre fonctionnel cohérent et prévisible.

**CHAPITRE 7 : UNIFIED RATE-DEPENDENT ATRIOVENTRICULAR
NODAL FUNCTION : CONSISTENT RECOVERY AND
FATIGUE PROPERTIES REVEALED WITH $S_1S_2S_3$
PROTOCOLS AND DIFFERENT RECOVERY INDEXES**

Article publié dans :

Heart Rhythm

Volume 3

Août 2006

p. 959-966

Reproduit avec la permission d'Elsevier Limited

Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: Consistent recovery and fatigue properties revealed with $S_1S_2S_3$ protocols and different recovery indexes

Rafik Tadros, MD, Michel Lavallée, PhD, Jacques Billette, MD, PhD

From Département de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

BACKGROUND Rate-dependent nodal properties are commonly assessed with premature protocols performed at different basic rates. Because characteristics of responses differ with recovery time index, the true nature of nodal rate-dependent properties is elusive.

OBJECTIVES The purpose of this study was to reveal consistent nodal rate-dependent properties regardless of selected recovery index.

METHODS With $S_1S_2S_3$ protocols, we independently varied basic and pretest cycle lengths and thereby distinguished cumulative from noncumulative effects of rate on nodal conduction time in rabbit heart preparations. Nodal responses to 30 basic and pretest cycle length combinations (five with identical basic and pretest cycles as in standard protocols) were analyzed using both atrial (AA) and His-atrial (HA) intervals as recovery index.

RESULTS AA and HA curves had an identical shape for any of 30 steady-state conditions. When assessed with constant pretest

cycle lengths, cumulative effects (fatigue) of shortened basic cycle lengths were also independent of recovery index. Shortening of pretest cycle length at fixed basic rates led to apparent inhibitory and facilitatory effects when assessed with AA and HA curves, respectively. These effects vanished when a single long cycle was inserted after the pretest cycle. In all responses including those obtained with standard protocols, combined effects of basic and pretest cycle lengths set nodal conduction time.

CONCLUSION $S_1S_2S_3$ protocols reveal consistent nodal recovery and fatigue properties regardless of recovery index used. Changes in nodal function curves arising from the use of different recovery indexes mainly depend on pretest effects. This study provides a new approach to a unified interpretation of nodal recovery and fatigue properties.

KEYWORDS Atrioventricular node; Electrophysiology; Heart rate; Tachyarrhythmias; Rate-dependent properties

(Heart Rhythm 2006;3:959–966) © 2006 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Introduction

The atrioventricular (AV) node filters impulses during atrial tachyarrhythmias. This filtering maintains the ventricular rate at a level that allows blood pumping. Antiarrhythmic drug therapy often aims at optimizing this filtering, particularly during atrial fibrillation. The characterization of underlying rate-dependent nodal properties typically relies on responses to premature stimulation protocols performed at different basic rates. A test beat with a variable coupling interval is periodically inserted during an otherwise regular basic rhythm. As the atrial coupling interval to the test beat shortens, the atrial-His interval (nodal conduction time) lengthens. Plotting these conduction times against atrial coupling intervals (AA) or the corresponding His-atrial intervals (HA) yields recovery curves that reflect slow and progressive recovery of nodal excitability.^{1,2} At fast basic rates, nodal conduction time is further prolonged in a time-

and rate-dependent manner, a cumulative effect called *fatigue*.^{1–5} However, the effects of a given fast basic rate on nodal conduction time vary with the coupling interval and recovery index. A fast basic rate increasingly shifts AA curves upward and rightward as the coupling interval decreases. Because this inhibitory effect develops after a single beat of a fast rate,^{5,6} it is a noncumulative phenomenon, distinct from fatigue. As for AA curves, the fast rate shifts the HA curve upward over the long HA range. Over the short HA range, a fast basic rate shortens nodal conduction time compared with control, a noncumulative effect known as *facilitation*.^{1,3–5,7,8} The paradoxical dependence of nodal properties on selected recovery index leaves the true nature of rate-dependent conduction properties unclear. That issue and the choice of an optimal recovery time index have been debated for almost a century.^{1,4–7,9–11} We propose a new approach to characterize cumulative and noncumulative rate-dependent effects with $S_1S_2S_3$ stimulation protocols and a unified interpretation of recovery and fatigue properties regardless of the selected recovery index.

Methods

Preparation

Experiments were performed in six isolated heart preparations from male New Zealand albino rabbits (weight 1.8 kg). Animal care was performed in accordance with the

The research was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research and the Quebec Heart and Stroke Foundation. Dr. Tadros was a recipient of an MD/MSc Graduate Training Award from Fonds de la Recherche en Santé du Québec. **Address reprint requests and correspondence:** Dr. Jacques Billette, Département de Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

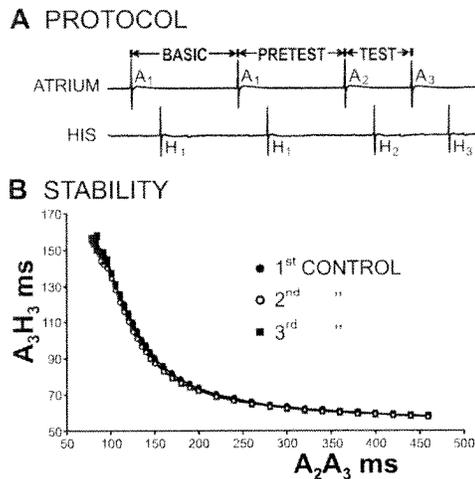


Figure 1 **A:** Typical atrial and His-bundle beat sequence resulting from $S_1S_2S_3$ protocol. The 1, 2, and 3 subscripts mark basic, pretest, and test beat, respectively. **B:** Stability assessment. Close overlapping of AA curves from first, second, and third control protocols in one preparation (same as for Figures 2 and 4–7).

guiding principles of the Declaration of Helsinki. The preparation, superfusion system, Tyrode's solution, stimulation techniques, and recording system have been described.^{12–15} The preparation includes the right atrium, AV node area, and base of the ventricular septum. Unipolar electrograms were recorded with 250- μ m polytetrafluoroethylene-insulated silver electrodes from the upper atrium, crista terminalis, interatrial septum, and His bundle. Preparations were driven with twice threshold, 2-ms square stimulation pulses applied to the upper atrium.

Protocols

The $S_1S_2S_3$ stimulation protocol allowed independent control of basic (S_1S_1), pretest (S_1S_2), and test (S_2S_3) cycles. Subscripts 1, 2, and 3 mark the basic, pretest, and test beat, respectively (Figure 1A). This protocol aims at selectively characterizing cumulative and noncumulative effects of rate by separately controlling basic and pretest cycle lengths, respectively. The underlying rationale was as follows. Because cumulative effects develop and dissipate slowly, their level at test beat depends on basic rate and would not be altered by pretest or test cycle. This was previously demonstrated for a long pretest cycle length⁸ but will be assessed for different pretest cycle lengths in present study. As

for cumulative effects, noncumulative effects likely affect each beat at a fast rate. However, the hypothesis behind our $S_1S_2S_3$ protocols is that noncumulative effects depend only on the $n-1^{\text{th}}$ cycle length so that the test S_3 beat can only reveal noncumulative effects present at pretest cycle regardless of what they were during basic cycles. This hypothesis was tested by the insertion of a long cycle after a pretest cycle with modified $S_1S_2S_3$ protocols.

All imposed cycle lengths were defined in terms of percent shortening in the nodal 1:1 conduction range. Because this cycle length–based terminology uniformly applies to basic, pretest, and test cycles and allows for common comparisons, it was preferable to one based on rate, which cannot be applied to pretest and test cycles. Five basic cycle lengths corresponding to 0%, 25%, 50%, 75%, and 100% S_1S_1 shortening of the atrial cycle length resulting in 1:1 nodal conduction were used (Table 1). The 0% shortening corresponds to spontaneous atrial cycle length minus 30 ms. The 100% shortening corresponds to shortest + 20 ms S_1S_1 resulting in steady-state 1:1 nodal conduction during 5 minutes, as established by trial and error at the beginning of the experiment. Other S_1S_1 corresponded to intermediate quartiles. Five pretest cycle lengths had the same values as those of basic cycles (Table 1). Because pretest cycle lengths shorter than basic cycle lengths could be conducted, a pretest cycle shorter than 1:1 conduction range (125% shortening) was consistently tested at the different basic rates. Thus, 30 protocols composed of 5×6 basic–pretest cycle length combinations were tested in each preparation (Table 1). In five of these combinations (asterisks in Table 1), basic and pretest cycle lengths were identical as in standard premature protocols performed at different basic rates, thus providing direct insight into the origin of standard responses. The test S_2S_3 coupling interval was shortened in steps of 20, 10, 5, and 1 ms as the recovery curve became steeper. The cycle length at which a block occurred was determined at 1-ms precision. S_2S_3 longer than basic cycle length was used to explore, when possible, the flat horizontal portion of the nodal curve. Basic pulse trains contained 15 beats. Premature test beats were introduced only after steady state was reached, that is, 5 minutes after any change in basic cycle length.

Modified $S_1S_2S_3$ stimulation protocols were performed in all six preparations to confirm the fast development and dissipation of pretest effects. To this end, the pretest cycle

Table 1 Basic–pretest cycle length combinations studied with 30 different $S_1S_2S_3$ protocols

Shortening (%) of basic cycle length (S_1S_1)	Shortenings (%) of pretest cycle length (S_1S_2)					
	0	25	50	75	100	125
0	0–0*	0–25	0–50	0–75	0–100	0–125
25	25–0	25–25*	25–50	25–75	25–100	25–125
50	50–0	50–25	50–50*	50–75	50–100	50–125
75	75–0	75–25	75–50	75–75*	75–100	75–125
100	100–0	100–25	100–50	100–75	100–100*	100–125

*Identical shortenings (%) in basic and pretest cycle lengths.

was shortened in 30-ms steps over the entire cycle length range, resulting in conducted pretest beats while maintaining the basic cycle length constant. For each pretest step, selected constant S_2S_3 coupling intervals were tested repeatedly. To confirm that pretest effects directly depend upon pretest cycle length, we repeated the same protocol while adding a long cycle (L, 0% cycle length shortening) between pretest and test cycle, which resulted in a $S_1S_2S_L S_3$ sequence. If the pretest effects depend only on pretest cycle, the long cycle should eliminate them. To assess whether pretest effects vary in relation to the cumulative effects of shortened basic cycle length, we performed these protocols both at control (0% basic cycle length shortening) and at a 100% basic cycle length shortening.

Stability of preparations over time was assessed by comparing the effects of a control protocol at the beginning, middle, and end of experiments. As illustrated with an example in Figure 1B, recovery curves closely overlap. All illustrated recovery curves come from this preparation. Analysis of variance (ANOVA) performed on A_3H_3 min (minimum nodal conduction time at longest test cycle) revealed no statistically significant differences over time ($n = 6$).

Interval measurements, statistical analyses, and definitions

Electrograms (bandwidth 0.1 Hz to 3kHz) were digitized at 5 kHz per channel using the Axoscope program (Axon Instruments, Foster City, CA, USA) and analyzed with the DATAPAC 2000 program (Run Technologies, Laguna Hills, CA, USA). Nodal conduction time was determined from crista terminalis and interatrial septum signals to His-bundle signal. Because responses to protocols did not differ with nodal input measurement, only crista terminalis data are presented. Nodal responses were assessed using two recovery curve formats: AA curve (A_3H_3 vs A_2A_3) and HA curve (A_3H_3 vs H_2A_3), based upon beat nomenclature of Figure 1A. Effects of basic and pretest cycles were analyzed simultaneously with multifactorial ANOVA for repeated measurements using the SPSS Window program. Results are reported as mean \pm SD. The AV node is defined as including all structures contributing to the AV nodal recovery curve.^{16,17}

Results

Effects of selected recovery index on the shape of nodal curves

A critical question in the assessment of rate-dependent nodal function is whether the recovery process is differently reflected by different recovery indexes. We first examined whether rate-dependent nodal function characterized with $S_1S_2S_3$ protocols yields different recovery curves depending on selected recovery index. AA or HA curves were similar at any given basic–pretest cycle length combination even if the curve shape varied substantially across the 30 basic–pretest cycle length combinations. AA and HA curves differed only by their position on the x-axis. When AA and HA curves from any given basic–pretest cycle length combina-

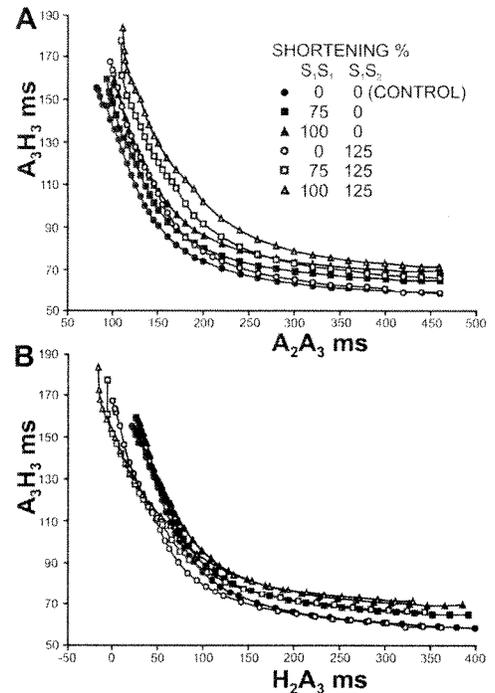


Figure 2 Effects of basic cycle length (0%, 75%, and 100% S_1S_1 shortenings) tested at 0% (closed symbols) and 100% (open symbols) pretest cycle length shortenings on AA (A) and HA (B) curves. S_1S_1 -induced A_3H_3 prolongation in the flat portion of the curve is largely the same on AA and HA curves and remains so at the two pretest cycle lengths. Shortenings of pretest cycle shift all curves upward and rightward in the short A_2A_3 range (A) but leftward and downward in the short H_2A_3 range (B).

tion were referenced to the same point on the x-axis as in a previous study,⁵ they were almost perfectly superimposable. This implies that AA and HA curve shapes always changed in the same manner. Thus, the shape of nodal recovery curves was independent of nodal recovery index (AA or HA).

Separate and combined effects of basic and pretest cycle length shortenings

The nodal responses from the 30 basic–pretest cycle length combination protocols allow for sorting of basic from pretest effects. From these responses, it was possible to determine the effects of shortening of different basic cycle lengths at constant pretest cycle lengths as well as the effects of various pretest cycle lengths at any basic cycle length. From these combinations, we could single out those with identical shortenings of basic and pretest cycle lengths, analogous to those of standard premature protocols performed at different basic rates.

Effects of basic cycle shortenings at constant pretest cycles

The effects of the five basic S_1S_1 cycle lengths were assessed while pretest cycle was maintained constant. This procedure was repeated for each of the six pretest cycle lengths. Selected AA curves obtained for three basic cycle lengths and two constant pretest cycle lengths are shown in Figure 2A. When the effects of basic cycle length shorten-

ings were determined in the face of a 0% pretest cycle length shortening (closed symbols in Figure 2A), that is, in the absence of pretest effects, a largely uniform upward shift of the AA curve was observed at all coupling intervals. When the effects of the same basic cycle lengths were determined in the face of a 125% pretest cycle length shortening (open symbols in Figure 2A), that is, in the presence of nearly maximal pretest effects, a similar upward shift of the AA curves was observed but occurred from an elevated baseline (open circles). Although relative effects of shortened basic cycle lengths were minimally changed by the pretest, they occurred over longer A_3H_3 . For pretest cycle length shortenings between 0% and 125%, the relative effects of basic cycle length shortenings were similar but occurred at progressively longer A_3H_3 . In other words, similar relative cumulative effects of basic cycle length shortenings occurred regardless of pretest cycle length.

When the same data were plotted as HA curves instead of AA curves, overlap was even better for data obtained with 0% and 125% pretest shortening in the long H_2A_3 coupling interval range, indicating similar levels of cumulative effects of rate (Figure 2B). In the short H_2A_3 range, HA curves obtained at different basic cycle lengths overlapped and thus showed trivial differences. When pretest shortening was set at 125%, the different basic cycle lengths still resulted in overlapping curves, which were, however, shifted leftward to the 0% pretest curves. This leftward shift affected conduction over the entire H_2A_3 range, as reflected by the decrease of maximum H_2A_3 . At intermediate pretest cycle lengths, the cumulative effects of decreases in basic cycle length remained unaltered by pretest cycle.

The amount of fatigue induced by the shortening of basic cycle length was measured as the difference in A_3H_3 min obtained at the longest A_2A_3 . As basic cycle length shortened, A_3H_3 min increased significantly ($P < .01$) by a mean maximum of 12 ms (Figure 3). A_3H_3 min increased further ($P < .01$) with shortenings of pretest cycle but by less than 1 ms. Because this effect of shortenings of pretest cycle was similar at all basic cycle lengths, the involvement of a cumulative effect can be excluded. This small effect was detected on AA curves (Figure 2A) but was absent from the closely overlapping HA curves (Figure 2B). Aside from a small error arising from the effects of shortenings of pretest cycle length on AA curves, the same amount of fatigue was measured from AA and HA curves at long coupling intervals.

Effects of shortenings of pretest cycle at constant basic cycles

Shortenings of pretest cycle influenced both AA and HA curves but in opposite directions regardless of basic cycle length. Selected curves of pretest effects obtained without (0% S_1S_1 shortening) and with (100% S_1S_1 shortening) cumulative effects are depicted in Figure 4. In the absence of cumulative effects (closed symbols), AA curves corresponding to 100% and 125% S_1S_2 shortenings were increasingly shifted up and rightward. This effect was more appar-

ent over short coupling interval range (Figure 4A). More specifically, for any A_2A_3 , A_3H_3 increases as S_1S_2 shortens. These effects were also consistently detected for <100% S_1S_2 shortenings but remained small. When assessed at maximum cumulative effects (100% S_1S_1 shortening), the effects of 100% and 125% S_1S_2 shortenings were similar to those at 0% S_1S_1 shortening but occurred over longer A_3H_3 (open symbols). Thus, the effect of shortenings of pretest cycle was an upward shift of the AA curve from a baseline set by the level of cumulative effects caused by basic cycle length.

HA curves plotted from the same data closely overlap in the long H_2A_3 range (Figure 4B). Regardless of basic cycle lengths from which pretest cycles were applied, pretest effects were negligible over this range. Over the short H_2A_3 range, HA curves were increasingly shifted to the left as pretest cycle length decreases. A similar relative shift occurred at all basic cycle lengths. Thus, the magnitude of pretest effects was largely independent of basic cycle length.

Effects of standard protocol—identical shortenings of basic and pretest cycle

Standard premature protocols performed from different basic rates involve simultaneous shortening of both basic and pretest cycle lengths. Five of our basic-pretest combinations involved identical shortening of basic and pretest cycle lengths and thereby mimic a standard protocol (asterisk in Table 1). These combinations yielded AA and HA curves plotted in Figure 5. Because pretest effects are minimal at long A_2A_3 (Figure 2A), the upward shift resulting from

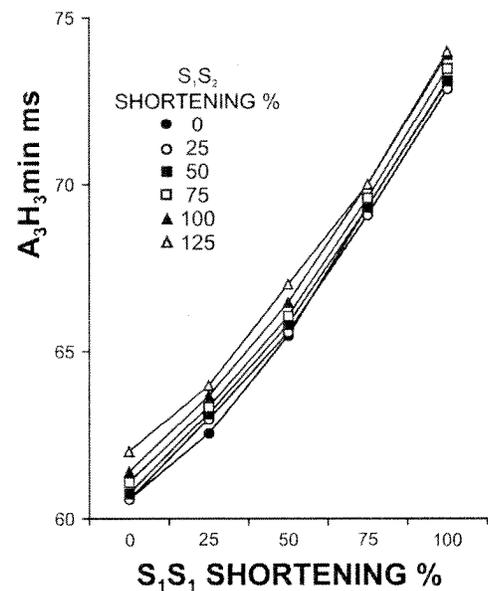


Figure 3 Mean increase in A_3H_3 min caused by the different basic-pretest combinations and assessed from AA curves. Note that A_3H_3 min primarily increases with S_1S_1 shortenings but also slightly with S_1S_2 shortenings.

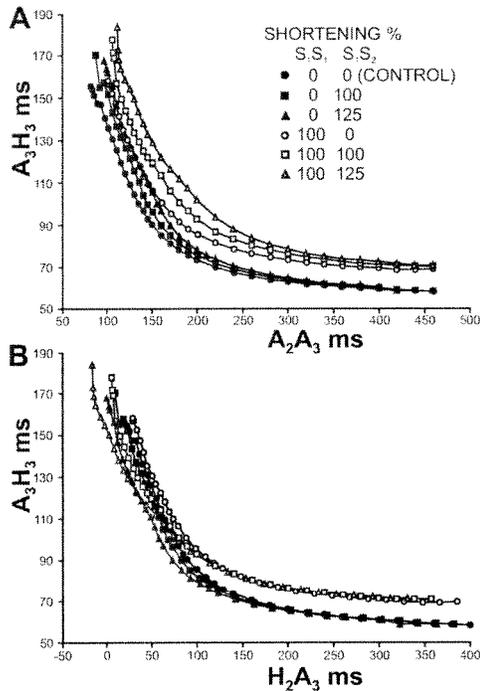


Figure 4 Effects of pretest cycle length (0%, 100%, and 125% S_1S_2 shortenings) tested at 0% (closed symbols) and 100% (open symbols) shortenings of basic cycle length on AA (A) and HA (B) curves. Shortenings of pretest cycle length slightly shift the flat portion of AA curves upward at both basic cycle lengths (A) but do not affect the baseline of HA curves (B). Effects of shortenings of pretest cycle length on steep rising portion of curves are similar at both basic cycle lengths but of opposite direction in AA (A) and HA (B) curves.

equal shortening in basic and pretest cycle length is deemed to reflect changes caused by the shortening of basic cycle length alone (Figure 5A). At short A_2A_3 , AA curves were progressively shifted upward as basic and pretest cycle lengths shortened; the shift was greater than that produced by basic cycle length shortenings alone (Figure 5A vs Figure 2A). Presumably, the shift in AA curves arises from the combined but indistinguishable effects of shortened basic and pretest cycle lengths. As for the AA curve, the HA curve (Figure 5B) shows an upward shift with decreasing basic cycle length over long H_2A_3 range, similar to that observed with constant pretest cycle lengths (Figure 2B). In that range, pretest effects are very small and do not intervene with fatigue. At short H_2A_3 , HA curves from identical basic–pretest combinations closely overlapped (Figure 5B). The HA curve obtained at 100% S_1S_1 and S_1S_2 shortenings was slightly tilted to the left, perhaps because of facilitation. Taken together, these results show that cumulative effects of basic cycle length shortenings can be accurately measured at long coupling intervals with standard protocols. At short coupling intervals, basic and pretest effects are indistinguishable using either AA or HA curve.

Contribution of basic and pretest effects in nodal responses to standard protocols

To study the contribution of cumulative and noncumulative effects on the upward shift of AA curves obtained at iden-

tical basic and pretest cycles, we performed the following analyses. We compared each AA curve obtained at identical basic and pretest cycles with a calculated curve representing the sum of basic and pretest effects at the same cycle length. For this purpose, we separately measured the upward shift caused by shortening of pretest cycle length alone and that caused by shortening of basic cycle length alone over control curve. The calculated curve was obtained by adding the two differences to the control curve. Figure 6 shows a close relationship between observed and calculated AA curves. However, at 100% basic and pretest shortening, calculated values were slightly shorter than observed values, indicating that another small contribution arose from an additional uncontrolled factor. Regardless, these data demonstrate that both cumulative effects of shortened basic cycle length and noncumulative effects of shortened pretest cycle contribute to the upward shift of AA curve induced by standard protocols.

Induction and dissipation of pretest effects

The time course of induction and dissipation of pretest effects was further characterized with modified $S_1S_2S_3$ protocols. The pretest cycle length was decremented in 30-ms steps while, for each step, the effects of test beats introduced with constant coupling intervals were determined. A_3H_3 (open circles) are depicted in reference to a control curve (0% basic and pretest shortenings) in Figure 7A. For any given coupling interval of a test beat, shortenings of pretest cycle length resulted in graded vertical upward displace-

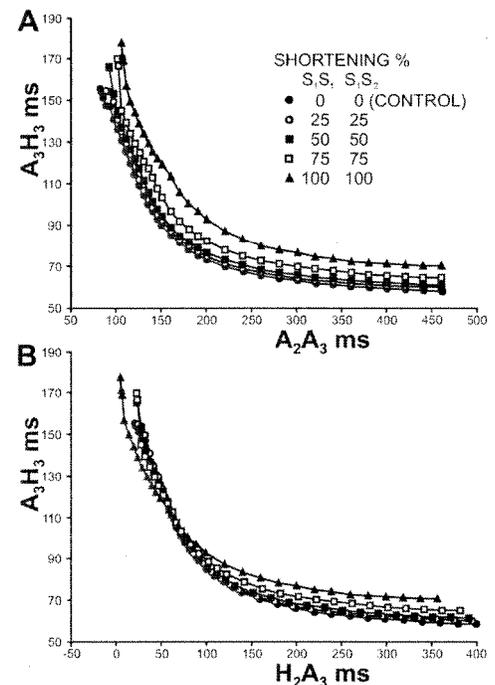


Figure 5 Effects of identical shortenings in basic and pretest cycle lengths (standard protocols) in same preparation shown in Figures 2 and 4. **A:** Graded rate-induced upward and rightward shift of AA curves at all coupling intervals. **B:** Constant upward shift of HA curves in the long H_2A_3 range, and convergence and overlapping of curves at shorter H_2A_3 .

ments of A_3H_3 (open circles). These effects increased at shorter A_2A_3 . When the same protocol was repeated with a long S_2S_1 cycle (0% shortening) inserted between pretest and test cycles, the A_3H_3 obtained at different pretest cycle lengths were no longer prolonged (Figure 7B). When these protocols were repeated with S_1S_1 set at 100% shortening, pretest effects were maintained but occurred from an upward shifted baseline (Figure 7C). Even at short basic cycle lengths, pretest effects were lost when a long cycle was inserted after the pretest (Figure 7D). Depending on S_2S_3 , maximum increases in A_3H_3 induced by graded pretest cycle length shortenings ranged from 3 ± 1 ms to 30 ± 15 ms ($P < .01$, $n = 6$) and did not differ with basic cycle length ($P = \text{NS}$). After a long cycle, pretest effects decreased to less than 2 ms ($P = \text{NS}$). The data demonstrate that, regardless of basic cycle length, pretest effects develop within one short cycle and dissipate over a single long cycle.

Discussion

A major drawback in the characterization of the rate-dependent properties of the AV node is the unresolved issue of their apparent dependence on the index selected to assess recovery time. With $S_1S_2S_3$ protocols, we scrutinized each of the main determinants of nodal rate-dependent properties, including basic, pretest, and test cycles, and analyzed their impact on AA and HA curves used to assess nodal conduction. To the best of our knowledge, this is the first time that consistent nodal recovery and fatigue properties are reported regardless of nodal recovery index selected. Moreover, our data indicate that combined cumulative and noncumulative effects of basic and pretest cycle, respectively, account for rate-dependent nodal responses, including those obtained with standard premature protocols performed at different basic rates. Furthermore, our data indicate that the noncumulative effects of pretest cycle are primarily responsible for the apparent dependence of nodal function on recovery index. Their identification and control were critical for the independent characterization of recovery and fatigue properties. Except for pretest effects that remain to be unified, our study provides a new conceptual framework for a unified interpretation of rate-dependent nodal function regardless of selected recovery index.

Independence of recovery and fatigue properties from recovery index

The rationale behind the use of $S_1S_2S_3$ protocols was the possibility of characterizing with a single stimulation paradigm each nodal property expressed separately or in combination with others. We first established that the shape of the nodal recovery curve is independent of the recovery index. For any given basic and pretest cycle combination resulting in a constant A_2H_2 , the shape of AA and HA curves was indistinguishable. With different basic-pretest cycle combinations, the curve shape could be substantially altered but corresponding AA and HA curves remained identical. These findings are consistent with those of an earlier study⁵ and extend them to a wider spectrum of

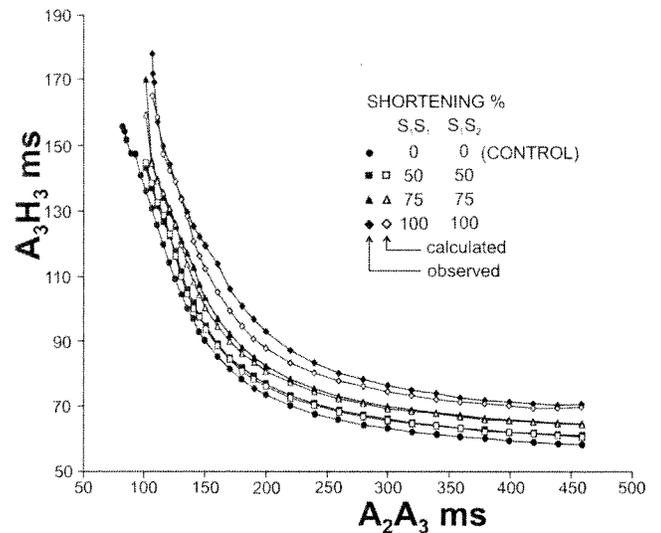


Figure 6 Small differences between observed (closed symbols) and calculated (open symbols) AA curves corresponding to identical basic and pretest cycle lengths as in standard protocols.

conditions produced by $S_1S_2S_3$ protocols. Given that the shape of the nodal recovery curves is fundamentally independent of recovery index, the assessment of fatigue effects now can be performed from a consistent reference.

Fatigue measured as A_3H_3 prolongation at the longest A_2A_3 primarily depends on basic cycle length (Figure 3). Shortenings in pretest cycle length further prolonged A_3H_3 in a noncumulative manner. This noncumulative effect, which clearly differs from fatigue, is negligible (< 1 ms) at long A_2A_3 but becomes increasingly greater as A_2A_3 shortens. The HA curve was not affected by pretest effects over the long H_2A_3 range (Figures 2B and 4B). This finding is in agreement with an earlier study showing that fatigue can be directly measured from HA curves, provided a long cycle is introduced before the test cycle.⁸ The present study further indicates that fatigue can be accurately assessed with the HA curve regardless of pretest cycle length as long as the latter remains constant during fatigue assessment.

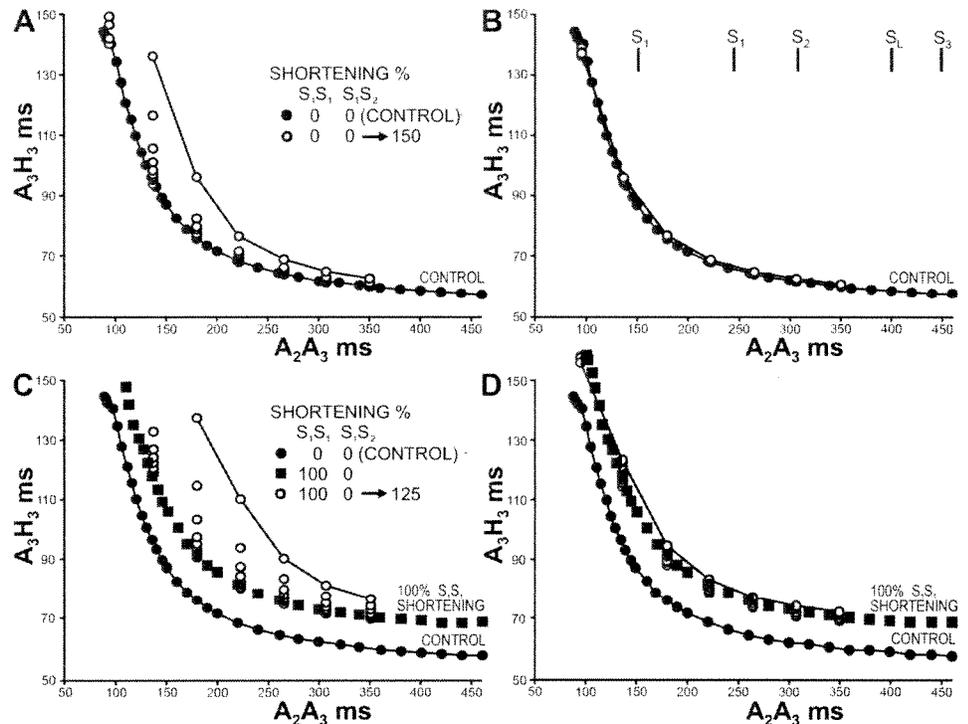
The shortening of pretest cycle length shifted AA and HA curves in opposite directions in the short AA and HA range and thereby prevented consistent fatigue measurements (Figure 2). This problem can be partially overcome in AA curves by measuring fatigue for fixed pretest cycles (Figure 2A). In this situation, the constant pretest cycle influences in the same manner all curves and thereby allows for detection of relative changes caused by fatigue alone. In the short H_2A_3 range, the leftward shift of curves prevents fatigue measurements (Figure 2B).

Significance of pretest cycle effects

Are pretest effects facilitatory or inhibitory?

The meaning of the differential effects of rate on AA and HA curves has been the subject of lasting controversy.^{1,3-6,9-11} Our data indicate that the pretest cycle largely accounts for these differential effects. However, our results do not estab-

Figure 7 Induction and dissipation of noncumulative pretest effects in same preparation shown in Figures 2 and 4–6. **A:** Cycle length–dependent increases in A_3H_3 obtained at constant test coupling intervals (*open circles*) and induced by 30-ms step S_1S_2 shortenings assessed at control basic cycle length. *Upper curve* connects A_3H_3 obtained at shortest pretest cycle length. Pretest effects are presented in reference to the control curve that is reproduced in all panels. **B:** Virtual absence of pretest effects when a long S_2S_L cycle length was inserted between pretest and test cycle (protocol shown in *inset*). **C, D:** Pretest effects from same protocols shown as in A and B but performed after a 100% shortening of basic cycle length. The shortened basic cycle length shifts the AA curve upward (*closed squares*) but do not substantially alter pretest effects on A_3H_3 or affect their dissipation by a long cycle.



lish whether the pretest-induced upward shift of AA curves (Figure 2A) is truly inhibitory or whether the leftward shift of HA curves (Figure 2B) is truly facilitatory. In any case, pretest effects develop within one short cycle and dissipate over a single long cycle (Figure 7). If inhibitory, pretest effects could reflect shortenings in nodal recovery time greater than those measured by A_2A_3 test cycle. Their short time course of development and dissipation rules out fatigue involvement. If facilitatory, pretest effects could result from longer nodal recovery times in proximal node than those measured by H_2A_3 .^{5,6,11} Alternately, they could arise from the marked shortening in action potential duration occurring in the distal node in response to a single short cycle.¹⁸ Because of the leftward shift of HA curves at all coupling intervals by pretest effects, it is possible that a systematic bias is introduced by using H_2A_3 to assess nodal recovery time. Further studies will be necessary to establish the true nature of pretest effects.

Are pretest effects limited to pretest cycle?

Our data show that noncumulative effects of pretest cycle develop within one short cycle and dissipate over one long cycle (Figure 7). Thus, selective variations of S_1S_2 in $S_1S_2S_3$ protocols allowed for full characterization of pretest effects. However, it should be kept in mind that noncumulative effects similar to those of pretest cycles likely are affecting nodal conduction of each beat of a fast rate. Their level at any given beat then depends only on the $n-1^{\text{th}}$ cycle length. During a regular basic rate, this level would remain constant at each beat and then can be extrapolated from its pretest beat value. During an irregular basic rate, this level would vary from beat to beat and thus cannot be determined.

In the present study, we took advantage of the short time course of development and dissipation of noncumulative effects to control their level at test beat by varying the pretest cycle. With this approach, noncumulative effects could be independently studied, eliminated with a long cycle, or combined with fatigue effects.

Relationship to standard premature protocols performed at different basic rates

Standard protocols performed at different basic rates rely on the assumption that an increased basic rate solely results in cumulative effects that prolong conduction time for any given test cycle. Data obtained at five identical basic and pretest cycles establish that standard protocols induce both cumulative and noncumulative effects. The fact that curves similar to the observed ones can be calculated from independently expressed basic and pretest effects supports our contention (Figure 6). In contrast, the relative contribution of cumulative and noncumulative effects to rate-induced prolongation of nodal conduction time cannot be sorted out with standard protocols alone. Despite this limitation, fatigue may be accurately measured over the long A_2A_3 range because the noncumulative effects therein are negligible (Figure 5A). Over the short A_2A_3 range, noncumulative effects increase and, when ignored, lead to overestimation of fatigue effects. This problem inherent to standard protocols becomes greater as pretest cycle length decreases but may be overcome. Maintaining the pretest cycle length constant while varying the basic cycle length largely prevents this problem in fatigue measurement (Figure 2A). The fatigue generated by the standard protocols also could be accurately measured in the long H_2A_3 range without inter-

ference from pretest effects (Figure 5B). However, indistinguishable cumulative and noncumulative effects occurred in the short H_2A_3 range, therefore preventing their assessment.

Study implications

Use of $S_1S_2S_3$ protocols provided a unique tool for characterizing AV nodal recovery and fatigue properties regardless of the recovery index chosen. $S_1S_2S_3$ protocols have been used for different purposes in human studies^{19–21} and most likely can be applied to the study of AV nodal properties. However, the number of protocols will have to be reduced and optimized to achieve this goal. Because the effects of pretest cycles are similar at different basic cycle lengths (Figure 4), they probably could be determined from only one basic cycle length in the clinical setting. It also may be possible to limit the number of basic cycle lengths studied. Our findings may help to better understand rate-dependent changes in AV nodal refractory periods. Relevant data were obtained in the present study, but special protocols designed to this end must be performed separately. Our new approach and functional scheme are relevant to the study of rate-dependent properties of slow and fast nodal pathways as well as their contribution to overall rate-dependent nodal function. A better understanding of drug effects and the underlying mechanisms likely will be obtained with our approach, particularly for drugs used in rate-control therapy of supraventricular tachyarrhythmias. Presumably, the contribution of cumulative and noncumulative effects to rate-dependent restitution events could be sorted out with our approach.²² Most importantly, the direct assessment of pretest effects provided access to AV nodal recovery and fatigue properties regardless of chosen recovery index.

Acknowledgments

We thank Lise Plamondon and Maurice Tremblay for dedicated technical support.

References

- Lewis T, Master AM. Observations upon conduction in the mammalian heart: A-V conduction. *Heart* 1925;12:209–269.
- Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK. Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 1968;23:69–85.
- Levy MN, Martin PJ, Zieske H, Adler D. Role of positive feedback in the atrioventricular nodal Wenckebach phenomenon. *Circ Res* 1974;34:697–710.
- 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.
- 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.
- Fahy GJ, Efimov I, Cheng Y, Kidwell GA, Van Wagoner D, Tchou PJ, Mazgalev T. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in the rabbit heart: role of the distal AV node. *Am J Physiol* 1997;272:H2815–H2825.
- 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.
- Billette J, Metayer R, St. Vincent M. Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1988;62:790–799.
- Moe GK, Childers RW, Merideth J. An appraisal of “supernormal” A-V conduction. *Circulation* 1968;38:5–28.
- Lehmann MH, Steinman RT, Meissner MD, Schuger CD. Quantitating AV nodal function: has A1A2 outlived its usefulness? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1674–1677.
- Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am J Physiol* 1997;273:H1658–H1668.
- 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.
- 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.
- 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.
- Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R. Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1342–1350.
- Billette J. What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:515–518.
- Efimov IR, Nikolski VP. Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 2004:203–212.
- Billette J. Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987;252:H163–H177.
- Wu D, Denes P, Dhingra RC, Wyndham CR, Rosen KM. Quantification of human atrioventricular nodal concealed conduction utilizing $S_1S_2S_3$ stimulation. *Circ Res* 1976;39:659–665.
- Kuo CT, Lin KH, Cheng NJ, Chu PH, Hsu TS, Chiang CW, Lee YS. Characterization of atrioventricular nodal reentry with continuous atrioventricular node conduction curve by double atrial extrastimulation. *Circulation* 1999;99:659–665.
- Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S. Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:144–149.
- Kalb SS, Dobrovolny HM, Tolkacheva EG, Idriss SF, Krassowska W, Gauthier DJ. The restitution portrait: a new method for investigating rate-dependent restitution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:698–709.

**CHAPITRE 8 : DEPENDENCE OF AV NODAL FUNCTION CURVES
ON THE SELECTED RECOVERY INDEX : PIVOTAL
ROLE OF PRETEST CONDUCTION TIME**

Article publié dans :

J Cardiovasc Electrophysiol

Volume 18

Septembre 2007

p. 978-984

Reproduit avec la permission de John Wiley and Sons

Dependence of AV Nodal Function Curves on the Selected Recovery Index: Pivotal Role of Pretest Conduction Time

RAFIK TADROS, M.D., MICHEL LAVALLÉE, PH.D., and JACQUES BILLETTE, M.D., PH.D.

From the Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

Pretest Conduction and AV Nodal Function. *Introduction:* Rate-dependent AV nodal function is often assessed with premature protocols. Conduction curves generated from nodal responses differ with the selected recovery index (atrial–atrial, AA, or His–atrial interval, HA). We propose that these differences arise from changes in pretest conduction time that affect nodal recovery time assessment.

Methods and Results: We varied the basic (S_1S_1), pretest (S_1S_2), and test (S_2S_3) cycle length with $S_1S_2S_3$ protocols, and analyzed nodal responses as AA (A_3H_3 vs A_2A_3) and HA (A_3H_3 vs H_2A_3) curves in six rabbit heart preparations. Any A_2H_2 (pretest conduction time) prolongation bodily shifted AA curve rightward and HA curve leftward, regardless of prevailing basic cycle length. A prolonged A_2H_2 caused all A_3H_3 to occur at longer A_2A_3 and shorter H_2A_3 , as compared with control. When corrected for these shifts, AA and HA curves displayed similar recovery and fatigue properties. To further investigate the possibility that nodal recovery time varies beyond that imposed by pacing interval, six additional preparations were subjected to 5-minute frequency step protocols during which a long cycle was introduced after every 30th short cycle. After each long cycle, nodal conduction time increased progressively despite the constant short cycle length and fatigue level.

Conclusions: Increases in the pretest conduction time play a pivotal role in apparent recovery-index-dependent differences in rate-dependent AV nodal function by shifting AA and HA curves in opposite directions along the x-axis. When corrected for pretest effects, AA and HA curves display similar rate-dependent AV nodal function with recovery and fatigue as main properties. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 18, pp. 978-984, September 2007)

atrioventricular node, rate-dependent function, pretest conduction time, recovery index, tachyarrhythmias, recovery, fatigue, frequency step

Introduction

The AV node plays a critical role in filtering atrial impulses during supraventricular tachyarrhythmias. The underlying rate-dependent AV nodal properties are often characterized with premature protocols performed at different basic rates.¹⁻⁵ However, the expression of these properties differs with the selected nodal recovery index. When plotted against atrial cycle lengths (AA curve) or His–atrial intervals (HA curve), the same set of premature nodal conduction times yields different curves and leads to different conclusions. The significance of these recovery-index-dependent differences in AV nodal function has been the subject of a lasting debate.^{1-3,6-13} Our recent observations with $S_1S_2S_3$ protocols, which allow independent variations of basic, pretest, and test cycle length, showed that differences between AA or HA curves primarily depend on pretest cycle length.¹⁴ The

functional basis of pretest effects and the reasons for their dependence on the selected recovery index remain unclear. We hypothesize that any prolongation of pretest conduction time bodily shifts AA and HA curve rightward and leftward of control curve, respectively. These shifts should cause all test nodal conduction times to occur at longer AA and shorter HA than at control at any constant basic cycle length. Real nodal recovery time then departs from that estimated by AA or HA, a phenomenon that invalidates the assumption of a constant nodal recovery time at a constant AA or HA. Therefore, we studied pretest-induced shifts of AA and HA curves on the x-axis in reference to the control curve and their consequences for the assessment of rate-dependent AV nodal function.

Methods

Data were obtained from two groups of six isolated superfused rabbit heart preparations. The effects of pretest nodal conduction time on AA and HA curves were determined from further analyses of recently published data obtained with $S_1S_2S_3$ protocols in six preparations.¹⁴ This protocol allowed the independent control of basic cycle length (BCL, S_1S_1), pretest cycle length (PCL, S_1S_2), and test cycle length (TCL, S_2S_3) (Fig. 1A,B). Thirty possible combinations arising from five basic cycle lengths (S_1S_1 : control and 25%, 50%, 75%, and 100% shortening) and six pretest cycle lengths (S_1S_2 : control and 25%, 50%, 75%, 100%, and 125% shortening) were studied. The control cycle length corresponds to spontaneous atrial cycle length minus 30 msec. The shortest basic cycle length studied (100% shortening) corresponds to the shortest S_1S_1 , resulting in steady-state 1:1

The research was supported by grants from Canadian Institutes of Health Research and Quebec Heart and Stroke Foundation. Rafik Tadros was a recipient of a M.D./M.Sc. Graduate Training Award from Fonds de la recherche en santé du Québec.

Manuscript received 29 January 2007; Revised manuscript received 9 April 2007; Accepted for publication 24 April 2007.

doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00895.x

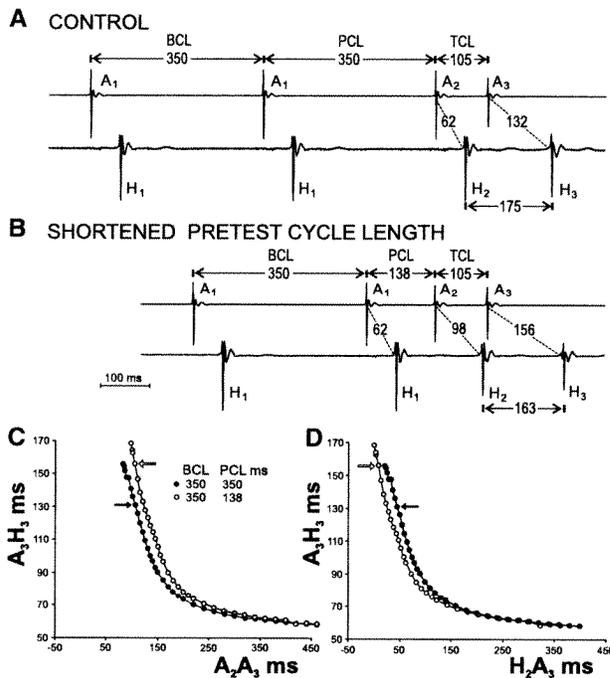


Figure 1. Example of pretest effects on AV nodal function as assessed with $S_1S_2S_3$ protocols. Subscripts 1, 2, and 3 refer to basic, pretest, and test beats, respectively. **A:** Atrial (A) and His bundle (H) electrograms recorded during a control basic cycle length (BCL) of 350 msec, a control pretest cycle length (PCL) of 350 msec, and a short test cycle length (TCL) of 105 msec resulting in an A_3H_3 of 132 msec (data point marked with a closed arrow in C and D). **B:** Electrograms recorded at the same basic cycle length of 350 msec, a shortened pretest cycle length of 139 msec, and an unchanged test cycle length of 105 msec resulting in an A_3H_3 of 156 msec (data point marked with an open arrow in C and D). **C:** Rightward shift of the AA curve caused by a shortened pretest cycle length (open circles) in reference to the control AA curve (closed circles). **D:** Leftward shift of the HA curve caused by a shortened pretest cycle length (open circles) in reference to the control HA curve (closed circles).

nodal conduction during 5 minutes, as established by trial and error at the beginning of each experiment and to which a 20 msec safety margin value was added to prevent the occurrence of blocked beats. The cycle length range between control and 100% shortening was divided into quartiles to obtain the intermediate cycle lengths. Pretest cycle lengths shorter than the shortest basic cycle length resulted in conducted impulses. A pretest cycle length corresponding to a 125% shortening was consistently tested. Mean \pm SD cycle lengths used were control = 367 ± 37 msec, 25% shortening = 325 ± 27 msec, 50% shortening = 283 ± 18 msec, 75% shortening = 242 ± 11 msec, 100% shortening = 200 ± 13 msec, and 125% shortening = 159 ± 20 msec. Basic pulse trains contained 15 beats. Premature beat testing was started 5 minutes after any change in basic cycle length, i.e., at steady state. The decrement in the test cycle length was progressively reduced as A_3H_3 increased more rapidly. Test cycle lengths longer than the basic cycle length were also tested to optimally characterize the flat portion of nodal curves.

To further assess the possibility that changes in nodal recovery time occur beyond those expected from constant AA interval, we subjected six additional preparations to fre-

quency step protocols. From its control value, the SS interval was suddenly shortened by 100% (defined as for the basic cycle length) and maintained at this level for 5 minutes with one exception. After every 30th short cycle, one long control cycle length was inserted to determine fatigue level and track its time-dependent changes during the frequency step.⁸ Moreover, each long SS aims at inducing a short AH that, due to beat-to-beat interaction between recovery time and conduction time,³ should trigger changes in conduction time in the face of a constant short SS and fatigue level. Mean control and 100% SS shortening values were 348 ± 31 msec and 189 ± 15 msec, respectively. Stability of the preparation over time was assessed from comparison of AH intervals obtained at control (66 ± 8 msec) and after a 5-minute recovery period (66 ± 8 msec).

Analyses of AA and HA Curves

Interval measurements were made as previously described.¹⁴ In the setting of $S_1S_2S_3$ protocols, A_2A_3 and H_2A_3 are the indexes used to construct AA and HA recovery curves.¹⁴ Given that $A_2A_3 = A_2H_2 + H_2A_3$ and that $A_2H_2 = A_2A_3 - H_2A_3$, any A_2H_2 prolongation is deemed to be associated with a prolonged A_2A_3 , a shortened H_2A_3 , or both. Because each data point of AA and HA curves is ruled by this equation, an A_2H_2 prolongation will unavoidably affect all data points. An important objective of the present study was to quantify how AA and HA curves are shifted in opposite directions along the x-axis by an A_2H_2 prolongation. An accurate measurement of these shifts can be best performed over the steep rising portion of the curves. Therefore, changes in A_2A_3 and H_2A_3 were measured at an A_3H_3 of 130 msec available in all curves and correlated with A_2H_2 values. The effects of the 5 S_1S_1 and 6 S_1S_2 levels on A_2H_2 , A_2A_3 , and H_2A_3 were analyzed with multifactorial ANOVA for repeated measurement studies. We then assessed whether measurements made at this level could predict events observed over the entire A_2A_3 or H_2A_3 ranges. Because we consistently found linear relationships between A_2A_3 versus A_2H_2 and H_2A_3 versus A_2H_2 , their slopes could be used to calculate pretest-induced shifts of AA and HA curves along the x-axis. For this purpose, the shift factor corresponding to a given A_2H_2 was added to each data point of the control curve. A close overlap between a calculated curve and an observed pretest effect curve would then imply that a single factor influencing all data points of the control curve characterizes pretest effects. The calculated pretest effect curve was obtained as follows:

Calculated $A_2A_3 = \text{control } A_2A_3 + (m_1 \bullet \Delta A_2H_2)$ in which m_1 is the positive slope of the linear equation (A_2A_3 at A_3H_3 of 130 msec vs A_2H_2) and ΔA_2H_2 is the pretest-induced increase in A_2H_2 from its control value.

Calculated $H_2A_3 = \text{control } H_2A_3 + (m_2 \bullet \Delta A_2H_2)$ in which m_2 is the negative slope of the linear equation (H_2A_3 at A_3H_3 of 130 msec vs A_2H_2) and ΔA_2H_2 is the pretest-induced increase in A_2H_2 from its control value.

The above analyses imply that pretest effects can be accounted for by a single variable acting over the entire curve, thereby making possible the assessment of nodal function without the confounding influence of pretest effects. For this purpose, pretest effects were eliminated from AA and HA curves with the above defined shift factors as follows: corrected $A_2A_3 = \text{observed } A_2A_3 - (m_1 \bullet \Delta A_2H_2)$ and corrected $H_2A_3 = \text{observed } H_2A_3 - (m_2 \bullet \Delta A_2H_2)$.

Definitions

The AV node is considered to include all structures contributing to the AV nodal recovery curve.^{15,16} Three intrinsic properties—recovery, fatigue, and facilitation—have been reported to be involved in rate-dependent AV nodal function. The recovery property corresponds to the exponential-like increase in nodal conduction time with decreasing cycle length.^{2,4,17} This increase is noncumulative in that it only depends on the preceding recovery time and affects only one beat. The AA and HA curves similarly reflect this property.^{11,14} Fatigue refers to the cumulative time-dependent increase in nodal conduction time that occurs during a fast basic rate.^{1,2,8} Facilitation refers to the noncumulative shortening in nodal conduction time observed in short His–atrial range when the pretest cycle length is shortened.^{1,18,19}

Results

Effects of the Pretest Conduction Time on the Test Conduction Time

The shortening of pretest cycle length systematically resulted in a prolonged pretest conduction time. When studied at control basic cycle length, i.e., in the absence of fatigue, shortening of A_1A_2 from 350 msec (Fig. 1A) to 139 msec (125% shortening) (Fig. 1B) prolonged A_2H_2 from 62 msec to 98 msec. The constant A_2A_3 of 105 msec tested in these conditions yielded an A_3H_3 of 132 msec before and 156 msec after the A_2H_2 prolongation. The H_2A_3 was then shortened from 44 to 7 msec. All preparations demonstrated this dependence of A_3H_3 on A_2H_2 . These data show that, even in the absence of fatigue, the test conduction time is highly dependent on pretest conduction time.

Opposite Effects of Shortened Pretest Cycle Length on AA and HA Curves

The effects of pretest cycle length shortening on AA and HA curves have already been described in details.¹⁴ A typical example of pretest effects on these curves at control basic cycle length is depicted in Figure 1. Pretest cycle length shortening from 350 to 139 msec caused a rightward shift of the AA curve, most apparent over its steep portion (Fig. 1C). Because of this shift, A_3H_3 appears prolonged at comparable A_2A_3 . In contrast, the HA curve was shifted leftward, with A_3H_3 appearing shortened at comparable H_2A_3 (Fig. 1D). Notably, over the long A_2A_3 or H_2A_3 range, the shortened pretest cycle length minimally affects A_3H_3 . When the effects of the pretest cycle length shortenings were assessed from a short basic cycle length (100% S_1S_1 shortening), pretest-induced shifts in AA and HA curves were also present (not shown).¹⁴ Thus, the main effect of pretest cycle length shortening is to shift AA and HA curves rightward and leftward, respectively, on the x-axis regardless of prevailing basic cycle length.

Relationship between Pretest Conduction Times and Shifts of AV Nodal Function Curves

Changes in A_2A_3 and H_2A_3 observed at a constant A_3H_3 of 130 msec

The extent to which A_2H_2 prolongations affect A_2A_3 and H_2A_3 was assessed at a fixed A_3H_3 of 130 msec. The relationships between A_2A_3 and A_2H_2 at an A_3H_3 of 130 msec

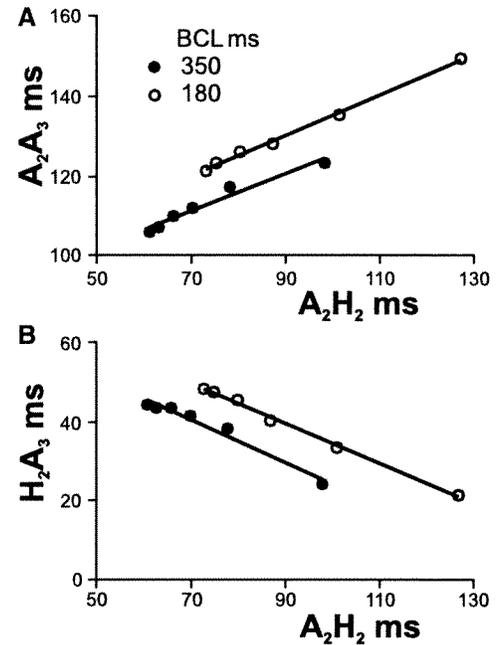


Figure 2. Linear relationships between (A) A_2A_3 versus A_2H_2 and (B) H_2A_3 versus A_2H_2 obtained at a constant A_3H_3 of 130 msec. Closed circles, data obtained at a control basic cycle length of 350 msec. Open circles, data obtained at a 100% shortening of basic cycle length (S_1S_1 of 180 msec). Note that the relationships were shifted up and rightward by S_1S_1 shortening.

were linear (Fig. 2A and Table 1). The relationships between H_2A_3 and A_2H_2 at an A_3H_3 of 130 msec were also linear, but their slopes were negative (Fig. 2B and Table 1). Linear relationships were obtained both at control and 100% shortening of basic cycle length. Multifactorial ANOVA shows that the amplitude of pretest effects did not differ significantly with changes in basic cycle length ($P = NS$), i.e., pretest effects were similar at different basic cycle lengths. The slopes of A_2A_3 versus A_2H_2 and H_2A_3 versus A_2H_2 relations were complementary in that the sum of their absolute values did not significantly differ from 1 (Table 1). Thus, pretest-induced A_2H_2 prolongations lead to opposite and complementary changes in A_2A_3 and H_2A_3 at A_3H_3 of 130 msec, regardless of prevailing basic cycle length.

Changes in overall AV nodal function curves

To test the hypothesis that all data points of AA and HA control curves are shifted to a similar extent by A_2H_2 prolongations, shift factors were calculated from the slope of the linear relationships obtained at $A_3H_3 = 130$ msec (see Methods). When a constant was added to all A_2A_3 of the control curve to simulate the effects of a 125% pretest cycle length shortening, calculated and observed pretest AA curves closely overlap (Fig. 3A). This indicates that pretest effects can be predicted by a single shift factor acting on all data points of the control curve. When a single shift factor is subtracted from all H_2A_3 of the control HA curve, calculated and observed curves also closely overlap (Fig. 3B). When basic cycle length was shortened by 100%, calculated and observed AA (Fig. 3C) and HA curves (Fig. 3D) follow a similar trend. A similar match between calculated and

TABLE 1

Relationship Between Pretest Nodal Conduction Time and Recovery Time Indexes

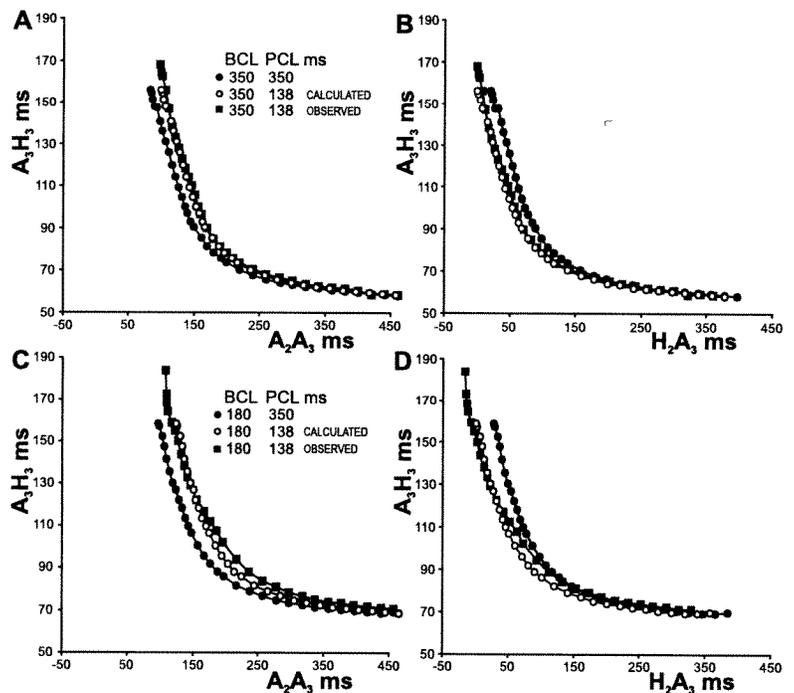
Prep	A_2A_3 vs. A_2H_2 Relation			H_2A_3 vs. A_2H_2 Relation			m compl.
	r^*	m	b	r^*	m	b	
(a) Control basic cycle length							
1	0.90	0.44	97	0.99	-0.48	91	0.92
2	0.99	0.44	87	0.99	-0.55	86	0.99
3	0.96	0.39	100	0.99	-0.61	101	1.01
4	0.97	0.68	63	0.84	-0.21	54	0.89
5	0.98	0.46	79	0.98	-0.54	79	1.00
6	0.99	0.83	66	0.80	-0.12	62	0.95
Mean	0.97	0.54	82	0.93	-0.42	79	0.96
SD	0.03	0.17	16	0.09	0.20	18	0.05
(b) 100% basic cycle length shortening							
1	0.95	0.34	108	0.99	-0.64	107	0.99
2	0.97	0.69	114	0.92	-0.30	113	0.98
3	0.99	0.81	74	0.99	-0.20	75	1.01
4	0.89	0.28	91	0.99	-0.70	90	0.98
5	0.99	0.50	85	0.99	-0.51	86	1.01
6	0.99	0.62	106	0.99	-0.38	106	1.00
Mean	0.96	0.54	96	0.98	-0.45	96	0.99
SD	0.04	0.21	15	0.03	0.20	15	0.01

Prep = preparation; r = correlation coefficient; *, all r values were statistically significant $P < 0.01$; m = slope of linear regression equation ($y = mx + b$); b = y -intercept; $x = A_2H_2$; $y = A_2A_3$ or H_2A_3 ; m compl = m complement (sum of absolute values of slopes associated to A_2A_3 and H_2A_3 changes); SD = standard deviation.

A_2A_3 and H_2A_3 were measured at an A_3H_3 of 130 msec.

observed pretest effect curves was consistently observed in all six preparations. Thus, the main effect of increasing pretest conduction time is to shift the entire AA and HA curves in opposite directions over the x -axis regardless of basic cycle length. A constant acting on all data points can quantitate the shift of each curve.

Figure 3. Calculated and observed pretest-induced shifts of AA and HA curves. A: AA curves obtained at a control basic cycle length of 350 msec. Closed circles, curve obtained at pretest cycle length (S_1S_2 of 350 msec) and used as a reference. Open circles, calculated pretest effect curve (simulating a 125% S_1S_2 shortening to 138 msec) obtained when adding a constant shift factor of 17 msec to all A_2A_3 of the control curve (see Methods). Closed squares, observed AA curve from a 125% S_1S_2 shortening to 138 msec. B: Same data as in A but plotted as HA curves. A shift factor of -20 msec was used to obtain the calculated HA curve. C: AA curves obtained at a 100% S_1S_1 shortening to 180 msec. Closed circles, curve obtained at a control pretest cycle length of 350 msec used as reference for pretest effects at this level of S_1S_1 shortening. Open circles, calculated AA curve using a shift factor of 33 msec and simulating the effects of a 138 msec pretest cycle length. Closed squares, observed AA curve in response to the 138 msec pretest cycle length. D: Same data as in C but plotted as HA curves. The shift factor was -33 msec for the calculated curve.



Consistent Nodal Effects of Short Basic Cycle Length Displayed with AA and HA Curves

The availability of shift factors characterizing pretest effects opens the possibility to display the effects of basic cycle length shortenings without the confounding influence of pretest effects. When AA curves were corrected for pretest effects (see Methods), the main effect of basic cycle length shortenings was to cause an upward shift (Fig. 4A). This cumulative effect is consistent with fatigue expressed over a broad range of the AA curves. A similar level of fatigue was displayed by HA curves corrected for pretest effects (Fig. 4B). Interestingly enough, fatigue did not differ between corrected AA and HA curves. Notably, pretest induced upward shift of AA curves were eliminated (Fig. 4A). There was no consistent downward shift of the steep portion of HA curves after correction for pretest effects, i.e., no facilitatory effects (Fig. 4B). Once corrected for pretest effects, AA and HA curves only differ by their position on the x -axis (Fig. 4). As expected, this horizontal gap between AA and HA curves was equal to A_2H_2 because $A_2A_3 = A_2H_2 + H_2A_3$. Thus, elimination of pretest effects yields AA and HA curves equally reflecting fatigue effects.

Beat-to-Beat Variations in AV Nodal Conduction Time During Constant Pacing Intervals

The above data imply that AV nodal recovery time varies in spite of a constant atrial cycle length. To directly test that possibility, six additional preparations were studied with frequency step protocols, consisting of constant short pacing intervals periodically interrupted (every 30th beat) by a long cycle. An example of changes in AH obtained during one protocol is illustrated in Figure 5. The AH at the long cycle periodically introduced during the short cycles progressively increased from 59 to 73 msec over the first minute. The AH at the long cycle remained stable thereafter, consistent with

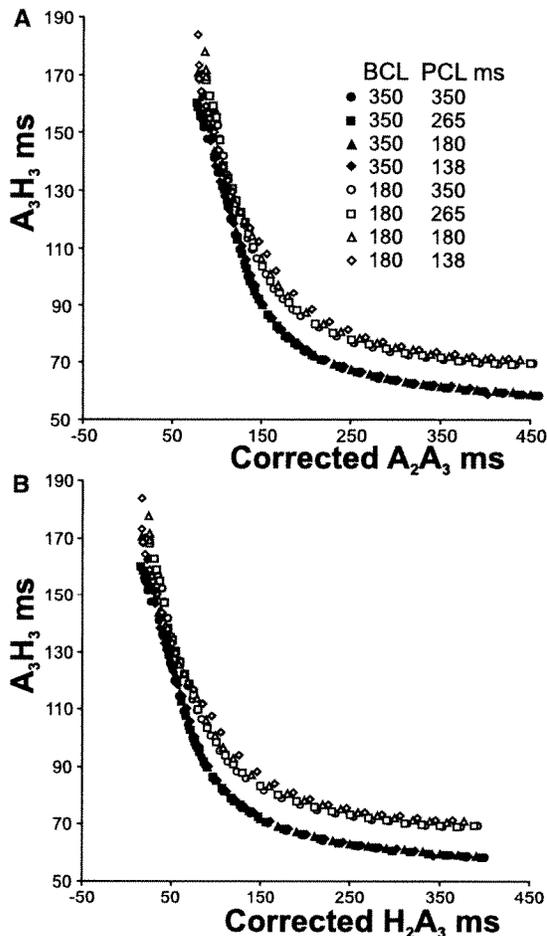


Figure 4. Similar fatigue levels with AA and HA curves after elimination of pretest effects. Data points arise from the plotting of A_3H_3 values obtained at two basic cycle lengths (350 msec, closed symbols and 180 msec, open symbols) and four pretest cycle lengths (350, 265, 180, and 138 msec, displayed with different symbols) against corresponding A_2A_3 (A) and H_2A_3 (B) corrected for A_2H_2 changes (see Methods). Note the overlapping of data points obtained at a given basic cycle length regardless of the pretest cycle length and of the selected recovery index. Note the similar upward shift of AA and HA curves in response to the shortened basic cycle length.

a steady-state fatigue level. The AH from the 30 short SS following each long cycle increased progressively despite the constant fatigue level (inset of Fig. 5). After the termination of the frequency step (OFF), AH progressively returned to baseline over a 5-minute period. The average beat-to-beat rate of AH shortening during the first five basic cycle lengths was 0.5 ± 0.2 msec per cycle. The pattern of AH changes was similar in all six preparations. Variations in AH during short SS were statistically significant ($P < 0.01$). Fatigue increased AH by 14 ± 4 msec ($P < 0.01$). These results show that constant SS intervals, and a stable fatigue level do not warrant a constant AH. Similar results (not shown) were obtained when the frequency steps were imposed with controlled His-stimulus intervals, indicating that a constant HA does not ensure a constant AH either.

Discussion

The present findings show that pretest conduction time accounts for apparent recovery-index-dependent differences

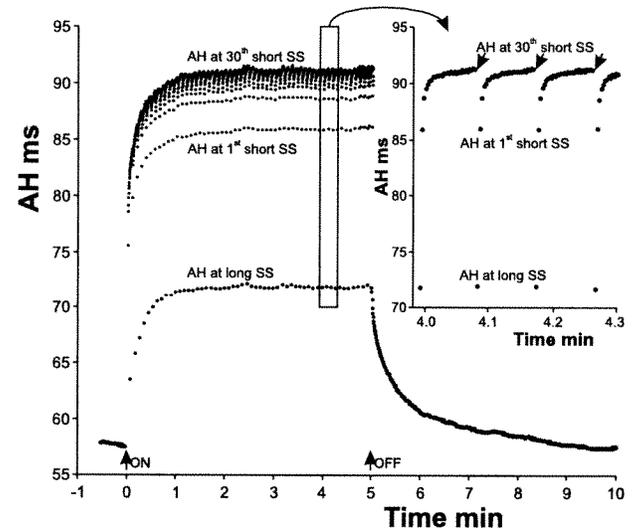


Figure 5. AH variations observed during a frequency step protocol in one preparation. Lower data points correspond to AH obtained in response to long SS and reflect the fatigue level. Upper data points correspond to AH obtained from the 1st to the 30th short SS for all short SS sequences. Note that when fatigue has reached a steady state level after 1 minute of constant short SS, each long cycle initiates a new graded increase in AH. The insert shows an expanded time scale of data obtained from 4.0 to 4.3 minutes of the frequency step (box). Note the self-repeating increases in AH.

in AV nodal function. Any increase in pretest conduction time bodily shifts AA and HA curve rightward and leftward on the x-axis, respectively, regardless of the prevailing basic cycle length (Figs. 1C,D, and Fig. 3). Our findings also indicate that all data points of any given AA or HA curve were similarly affected by a prolonged pretest conduction time (Fig. 3). When AA and HA curves were corrected for these pretest-induced shifts, they similarly reflected fatigue effects induced by basic cycle length shortenings (Fig. 4). We propose that differences between pretest effects seen on AA and HA curves primarily arise from the fact that these curves differently misestimate the recovery time preceding the test beat when pretest nodal conduction time increases.

Apparent Dependence of Rate-Dependent AV Nodal Function on Selected Recovery Index

While comparable recovery times are critical for an accurate assessment of rate-dependent AV nodal function with test beats, the assumption that the same AA or HA warrants the same nodal recovery time has been questioned for almost a century. Lewis and Master recognized in 1925 that the same AA interval does not ensure the same nodal recovery time when measured at two different basic cycle lengths that result in different basic conduction times. They advocated the use of the ventriculo-atrial intervals to make recovery measurements independent of basic conduction time. A long debate ensued regarding the recovery index best suited to reflect nodal recovery time and thus AV nodal function.^{2,3,5-7,9-13,19,20} Briefly, both the AA and the HA intervals have been questioned in their ability to accurately reflect real nodal recovery time when basic conduction time is altered. Moreover, the characteristics of AV nodal recovery, fatigue, and facilitation properties, and their relative contribution to rate-induced nodal responses differ with the selected recovery

index, thereby hindering a univocal understanding of these properties.

Relationship Between Nodal Conduction Time and Ensuing Recovery Time

It is widely recognized that prolongation of the nodal conduction time at the pretest beat during a premature protocol delays the time at which the distal portion of the node recovers its excitability and thereby prolongs the conduction time of the test beat.^{1,3,7,11,20} In more general terms, a prolonged nodal conduction time at the n th beat will shorten the ensuing recovery time despite a constant atrial cycle length, and consequently prolongs conduction time at the $(n + 1)$ th beat.^{3,20} This is a dynamic process that evolves until a new constant conduction time is reached. There is also evidence that nodal recovery time changes from beat-to-beat despite constant AA and a constant level of fatigue, particularly during Wenckebach cycles.^{3,18,20-22}

The present findings with frequency step protocols suggest that beat-to-beat changes in recovery time may also occur during 1:1 conduction (Fig. 5). One would expect that, at a fixed short pacing interval, nodal recovery time and thereby conduction time remain constant once fatigue has reached its steady state. A periodically inserted long cycle length during an otherwise constant short SS triggers cyclic changes in AH (Fig. 5). In the face of a constant pacing interval and fatigue level, these AH changes can only be accounted for by variations in nodal recovery time occurring beyond those expected from pacing intervals. Conceivably, the fatigue dissipation induced by the long cycle contributes to AH changes thereafter. Given the mean 0.5 msec rate of beat-to-beat dissipation of fatigue observed when returning to basic cycle length, it is unlikely that a decay of fatigue caused by the long cycle explains the cyclic AH variations observed during short SS sequences. Cyclic changes in AH also occurred when the atrium was paced at constant His-stimulus intervals. Thus, this approach does not warrant a constant recovery time either. In the context of $S_1S_2S_3$ protocols, a change in pretest conduction time is deemed to also alter the recovery time preceding the test beat.

Pretest Conduction Time as the Cause of Differences Between AA and HA Curves

Our findings indicate that A_2H_2 prolongations specifically alter A_2A_3 and H_2A_3 . A linear relationship between A_2H_2 and A_2A_3 (positive slope) and between A_2H_2 and H_2A_3 (negative slope) was consistently observed (Fig. 2 and Table 1). These pretest effects occurred regardless of the prevailing basic cycle length. Thus, basic cycle length is not by itself a determinant of pretest effects. Moreover, our data indicate that any A_2H_2 prolongation shifted all data points of the AA and HA curve rightward and leftward on x-axis, respectively (Fig. 3). When the AA curve is shifted rightward, an apparent secondary upward shift develops, which may be inappropriately attributed to fatigue (Fig. 3A,C). Conversely, the leftward shift of HA curve caused by an A_2H_2 prolongation induces a secondary downward shift, obscuring fatigue measurements and causing apparent facilitatory effects (Fig. 3B,D). Thus, some of the effects previously attributed to fatigue and facilitation most certainly arise from the effects of pretest conduction time on recovery time rather than from changes in intrinsic nodal properties.

Consistent Nodal Recovery and Fatigue Properties Regardless of Selected Recovery Index

Critical to the understanding of rate-dependent AV nodal function were the findings that equivalent recovery and fatigue properties can be identified on AA and HA curves, and that pretest effects do not alter these properties.¹⁴ However, as discussed above, pretest effects can easily complicate the assessment of nodal properties. Our results should help to resolve this difficulty. Pretest effects on a given AA or HA curve can be accounted for by a single shift factor derived from the slope of A_2A_3 versus A_2H_2 or H_2A_3 versus A_2H_2 relation (Fig. 2), respectively. This finding opens the possibility to display recovery and fatigue effects without pretest effects. When the shift factors were used to eliminate pretest-dependent effects, corrected AA curves overlapped over their entire range regardless of pretest cycle length (Fig. 4A). Corrected HA curves behaved similarly (Fig. 4B). When basic cycle length was shortened, AA and HA curves showed a similar level of fatigue displayed as an upward shift over a broad range of recovery intervals. After excluding pretest effects, recovery and fatigue consistently contribute to rate-dependent AV nodal function regardless of the selected recovery index.

Why Do AA and HA Curves Misestimate Real Nodal Recovery Time?

The reasons why a given A_2H_2 prolongation causes opposite effects on AA and HA curves may be linked to the characteristics of AV nodal activation. A prolonged A_2H_2 unavoidably delays nodal cell activation with respect to A_2 and thereby their recovery, especially in the distal portion of the node.^{1,3,7,11,20} This delay causes recovery to occur at longer A_2A_3 . This is the basis for the pretest-dependent rightward shift of AA curves. Conversely, the use of H_2A_3 could only lead to underestimation of real nodal recovery time. Because H_2A_3 starts at the end of A_2H_2 , it cannot reflect the fact that proximal nodal cells had more time to recover after a prolonged A_2H_2 .¹¹⁻¹³ For this reason, any given nodal recovery time then occurs at a shorter H_2A_3 and the entire HA curve is shifted leftward. This is the basis for pretest-dependent shifts of HA curves. We cannot exclude that shortenings of nodal action potential duration secondary to a prolonged conduction time²³ also contributed to pretest-induced leftward shifts of HA curves. Obviously, an optimal solution to the problem of apparent dependence of rate-dependent function on the selected recovery index would require the identification of a new recovery index independent of pretest conduction time, i.e., that would directly and reliably measure real nodal recovery time.

Implications

Our findings may prove helpful in designing and interpreting studies upon rate-dependent AV nodal function. Among others, our findings provide a new framework for the interpretation of clinical data gathered with conventional premature protocols. It should be kept in mind that standard premature protocols correspond to the subset of our $S_1S_2S_3$ protocols where basic and pretest cycle lengths were equal. Our data indicate that when basic cycle length is shortened during a standard premature protocol, the shifts in nodal curves reflect a combination of fatigue and pretest effects. Fatigue directly

arises from the shortened basic cycle length, whereas pretest effects are caused by a cycle-length-dependent prolongation of conduction time at the beat preceding the test beat. Without the recognition that the pretest beat contributes to the effects of shortened basic cycle length in standard premature protocols, fatigue can only be misestimated. Pretest effects are then mistakenly attributed to fatigue and facilitation with AA and HA curve, respectively.

From a practical standpoint, our data show that it is feasible to directly measure fatigue level without the confounding influence of pretest effects. The addition of a single long cycle before the test cycle should dissipate pretest effects without altering fatigue seen over the entire range of the recovery curve.¹⁴ Furthermore, our data confirm the validity of the common clinical practice of using the vertical shift in long AA or HA range to assess fatigue. Clearly, pretest-induced shifts have trivial impact over the right flat portion of nodal curves (Fig. 1C,D).

Critical to an accurate assessment of rate-dependent AV nodal function is the achievement of a steady state at each basic cycle length studied. Stable fatigue effect warrants stable pretest effects that develop within a single short cycle.¹⁴ In unstable conditions, i.e., when pretest conduction time varies during the protocols, each data point of nodal curves is differently shifted as previously reported.¹¹ In the present experiments, a steady state was reached within 5 minutes of any change in basic cycle length. The same objective should be pursued, but may not be as easily reached in a clinical environment.

Finally, the implications of the observation that the magnitude of pretest effects is independent from the basic cycle length deserve to be emphasized. This independence greatly simplifies the interpretation of rate-induced changes in nodal conduction time. This observation implies that any given test nodal conduction time is determined by two factors: (1) the recovery time before the test beat that varies with pretest conduction time and (2) the level of fatigue.

Conclusions

Pretest conduction time plays a pivotal role in apparent recovery-index-dependent differences in rate-dependent AV nodal function. An increased pretest nodal conduction time bodily shifts AA and HA curves in opposite directions along the x-axis. Real nodal recovery time then departs from that estimated by AA or HA. When corrected for pretest effects, AA and HA curves similarly reflect rate-dependent AV nodal function with two basic properties, recovery and fatigue.

Acknowledgments: The authors acknowledge the expert technical contribution of Lise Plamondon and Maurice Tremblay.

References

- Lewis T, Master AM: Observations upon conduction in the mammalian heart. *A-V conduction*. *Heart* 1925;12:209-269.

- Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK: Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 1968;23:69-85.
- Levy MN, Martin PJ, Zieske H, Adler D: Role of positive feedback in the atrioventricular nodal Wenckebach phenomenon. *Circ Res* 1974;34:697-710.
- Ferrier GR, Dresel PE: Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ Res* 1974;35:204-214.
- Simson MB, Spear J, Moore EN: The relationship between atrioventricular nodal refractoriness and the functional refractory period in the dog. *Circ Res* 1979;44:121-126.
- Moe GK, Childers RW, Merideth J: An appraisal of "supernormal" A-V conduction. *Circulation* 1968;38:5-28.
- 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.
- Billette J, Metayer R, St Vincent M: Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1988;62:790-799.
- Lehmann MH, Steinman RT, Meissner MD, Schuger CD: Quantitating AV nodal function: Has A1A2 outlived its usefulness? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1674-1677.
- 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.
- 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.
- Fahy GJ, Efimov I, Cheng Y, Kidwell GA, Van Wagoner D, Tchou PJ, Mazgalev T: Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in the rabbit heart: Role of the distal AV node. *Am J Physiol* 1997;272:H2815-H2825.
- Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ: Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: Role of proximal AV node. *Am J Physiol* 1997;273:H1658-H1668.
- Tadros R, Lavalley M, Billette J: Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: Consistent recovery and fatigue properties revealed with SIS2S3 protocols and different recovery indexes. *Heart Rhythm* 2006;3:959-966.
- Billette J: What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:515-518.
- Efimov IR, Nikolski VP: Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders, 2004, pp. 203-212.
- Shrier A, Dubarsky H, Rosengarten M, Guevara MR, Nattel S, Glass L: Prediction of complex atrioventricular conduction rhythms in humans with use of the atrioventricular nodal recovery curve. *Circulation* 1987;76:1196-1205.
- Talajic M, Papadatos D, Villemare C, Glass L, Nattel S: A unified model of atrioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in Wenckebach periodicity. *Circ Res* 1991;68:1280-1293.
- Billette J, Amellal F: Functional properties of the AV node: Characterization and role in cardiac rhythms. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, eds. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Armonk, NY: Futura Publishing Co. Inc, 2000, pp. 155-173.
- Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H: Application of the Rosenblueth hypothesis to assess cycle length effects on the refractoriness of the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1986;57:142-145.
- Zhao J, Billette J: Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am J Physiol* 1992;262:H1899-H1907.
- Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H: Application of the Rosenblueth hypothesis to assess atrioventricular nodal behavior. *Am J Cardiol* 1986;57:131-134.
- Billette J: Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987;252:H163-H177.

**CHAPITRE 9 : RATE-DEPENDENT AV NODAL REFRACTORINESS :
A NEW FUNCTIONAL FRAMEWORK BASED ON
CONCURRENT EFFECTS OF BASIC AND PRETEST
CYCLE LENGTH**

Article publié dans :

Am J Physiol Heart Circ Physiol

Volume 297

Décembre 2009

p. H2136-H2143

Reproduit avec la permission de l'American Physiological Society

Rate-dependent AV nodal refractoriness: a new functional framework based on concurrent effects of basic and pretest cycle length

Rafik Tadros and Jacques Billette

Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, Canada

Submitted 30 July 2009; accepted in final form 4 October 2009

Tadros R, Billette J. Rate-dependent AV nodal refractoriness: a new functional framework based on concurrent effects of basic and pretest cycle length. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H2136–H2143, 2009. First published October 9, 2009; doi:10.1152/ajpheart.00712.2009.—The atrioventricular (AV) node filters atrial impulses. Underlying rate-dependent refractory properties are assessed with the effective (ERP; longest nonconducted atrial cycle length) and functional (FRP; shortest His bundle cycle) refractory period determined with premature protocols at different basic rates. Fast rates prolong ERP and shorten FRP, but these effects vary with subjects, age, and species. We propose that these opposite and variable effects reflect the net sum of concurrent cumulative and noncumulative effects associated with basic (BCL) and pretest cycle length (PTCL), respectively. To test this hypothesis, we assessed selective and combined effects of five BCL (S_1S_1) and six PTCL (S_1S_2) on ERP, FRP, and their subintervals ($ERP = A_2H_2 + H_2A_3$ and $FRP = H_2A_3 + A_3H_3$, where A is atrium and H is His bundle) with $S_1S_2S_3$ protocols in six rabbit heart preparations. At control BCL, PTCL shortenings prolonged ERP (113 ± 12 vs. 101 ± 14 ms, $P < 0.01$) as a net result of prolonged A_2H_2 and curtailed H_2A_3 . At control PTCL, BCL shortenings increased ERP (127 ± 20 vs. 101 ± 14 ms, $P < 0.01$) by prolonging A_2H_2 . FRP did not vary with BCL but decreased (163 ± 6 vs. 175 ± 10 ms, $P < 0.01$) with PTCL that curtailed H_2A_3 . Equal BCL and PTCL shortenings as in standard protocols prolonged ERP but left FRP unchanged. Notably, ERP and FRP significantly correlated through their H_2A_3 subinterval. In conclusion, BCL and PTCL are both important determinants of AV nodal refractoriness and together account for rate-induced changes in ERP and FRP observed during standard premature protocols. ERP and FRP are related variables. Similar functional rules may govern nodal refractory behavior during supraventricular tachyarrhythmias.

atrioventricular node; heart rate; effective refractory period; functional refractory period; rate dependence

THE ATRIOVENTRICULAR (AV) node generates a delay between atrial and ventricular activation and filters atrial impulses during tachyarrhythmias. Hence, optimal filtering of atrial impulses through pharmacological modulation of AV nodal function has become a cornerstone of atrial fibrillation therapy (22). Underlying intrinsic rate-dependent AV nodal refractory properties are commonly assessed in clinical or drug studies with the effective (ERP) and functional (FRP) refractory period determined with premature protocols performed at different basic rates (12, 18, 19, 24, 32, 34). However, resulting data remain puzzling in several respects. First, and for as-yet unclear reasons, ERP increases with rate (11, 12, 27, 36), whereas FRP decreases (10–12, 16, 17, 24). Second, these effects vary much with subjects, age, and species and often depart from the main trend (7, 8, 12, 13, 26, 35, 38). Third, a fast rate induces both cumulative and noncumulative effects on

nodal function, but their relative contribution to nodal responses occurring during standard premature protocols cannot be currently sorted out (6, 8, 17, 24, 29, 39). Finally, ERP and FRP are composed of atrial-His and His-atrial subintervals that vary differently with rate (8, 10, 16, 38). We assessed the hypothesis that this imbroglio reflects the plural nature of rate effects on AV nodal refractoriness. Specifically, we propose that cumulative effects of basic cycle length (BCL) and non-cumulative effects of pretest cycle length (PTCL) constitute independent determinants of rate-induced changes in ERP and FRP, including those arising from standard protocols. To sort out these effects, we independently varied BCL and PTCL with $S_1S_2S_3$ protocols. In this manner, we could determine selective BCL, selective PTCL, and combined BCL and PTCL effects on ERP, FRP, and their subintervals. The data support a new framework of intrinsic functional rules governing rate-dependent AV nodal refractory behavior.

MATERIALS AND METHODS

Data were obtained from six isolated, superfused rabbit heart preparations in conformity with the American Physiological Society's guiding principles in the care and use of animals. Experimental procedures were reviewed and approved by the Institutional (Université de Montréal) Animal Care and Use Committee. The experiments correspond to those described in two previous studies on AV nodal conduction in which we used $S_1S_2S_3$ stimulation protocols to independently vary basic (BCL; S_1S_1), pretest (PTCL; S_1S_2), and test cycle length (TCL; S_2S_3) (Fig. 1A) (30, 31). Short BCL induces cumulative effects that impair nodal function. Because of their long time constant (9, 31), these cumulative BCL effects are not altered by PTCL (6, 30). The independence of BCL and PTCL effects on AV nodal refractory properties was confirmed by the absence of statistically significant interaction between them. For any given $S_1S_2S_3$ protocol, nodal responses to TCL scanning (Fig. 1B) were used to determine ERP and FRP as well as to construct a refractory curve (H_2H_3 vs. A_2A_3) that was displayed in reference to an identity line (Fig. 1C). The refractory curve allowed tracking overall changes in nodal responses in addition to those affecting ERP and FRP.

The effects of 5 BCL (S_1S_1 : control and 25, 50, 75, and 100% shortening) and 6 PTCL (S_1S_2 : control and 25, 50, 75, 100, and 125% shortening) were tested in 30 combinations. In this manner, we assessed the effects of BCL shortenings occurring at fixed PTCL and vice versa, as well as the effects of equal BCL and PTCL shortenings that reproduced beat sequences equivalent to those occurring during standard premature protocols performed at different basic rates. In nodal responses to $S_1S_2S_3$ protocols, subscripts 1, 2, and 3 mark the basic, pretest, and test beat events, respectively (Fig. 1A). A and H stand for atrial and His bundle activation, respectively. The control BCL was given by spontaneous atrial cycle length minus 30 ms. The shortest BCL studied (100% shortening) corresponds to the shortest cycle length resulting in steady-state 1:1 nodal conduction during 5 min, established by trial and error, and to which a 20-ms safety margin value was added to prevent the occurrence of blocked beats. As listed above, the resulting BCL range was divided into quartiles. This

Address for reprint requests and other correspondence: J. Billette, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

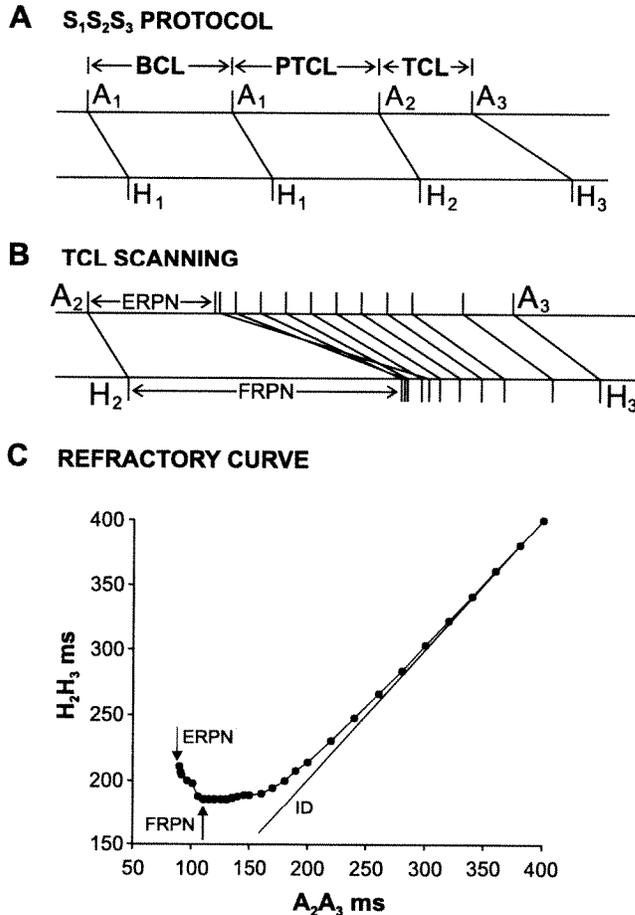


Fig. 1. Characterization of atrioventricular (AV) nodal refractory properties. *A*: ladder diagram of atrial (A) and His bundle (H) responses to S₁S₂S₃ protocol. Subscripts 1, 2, and 3 mark events associated with the basic, pretest, and test beat, respectively; BCL, PTCL, and TCL refer to the atrial basic (A₁A₁), pretest (A₁A₂), and test cycle length (A₂A₃), respectively. *B*: superimposed nodal responses obtained at different TCL, including those corresponding to the effective (ERP) and functional refractory period (FRP). *C*: nodal refractory curve (H₂H₃ vs. A₂A₃) displayed in reference to an identity line (ID).

division also applies to PTCL, yet PTCL shorter than the shortest BCL resulted in conducted beats. A 125% PTCL shortening was regularly tested and thus included in analyses. Cycle lengths (means \pm SD) were as follows: control (367 \pm 37 ms) and shortenings of 25% (325 \pm 27 ms), 50% (283 \pm 18 ms), 75% (242 \pm 11 ms), 100% (200 \pm 13 ms), and 125% (159 \pm 20 ms). Basic trains contained 15 S₁ beats. Premature beat testing was started 5 min after any change in BCL, i.e., at steady state (9, 30, 31). Precision of interval measurement was <0.5 ms.

In data from S₁S₂S₃ protocols, ERP corresponds to the longest blocked A₂A₃. When atrial block occurred before nodal block (9/180 measurements), ERP was estimated by the shortest conducted A₂A₃. FRP corresponds to the shortest H₂H₃. ERP (A₂H₂ + H₂A₃) and FRP (H₂A₃ + A₃H₃) subintervals were systematically determined. A noncumulative effect is one that develops after a single cycle of a fast rate and remains unchanged in subsequent constant cycles. A cumulative effect is one that is virtually absent after a single short cycle and develops with time during the fast rate. BCL and PTCL effects on ERP, FRP, and their subintervals were assessed with ANOVA for repeated measurement studies (SPSS for Windows). Data are means \pm SD. Stability over the experimental time has

already been documented (30). The term "AV node" is meant to include all structures contributing to the nodal recovery curve (5, 14).

RESULTS

Effects of Basic and Pretest Cycle Length on the AV Nodal Refractory Curve

Selective PTCL shortenings. Nodal refractory curves obtained from one preparation at five PTCL values but constant 420-ms BCL (control), i.e., in the absence of cumulative effects, are shown in Fig. 2*A*. Shortenings of PTCL from 420 (control) to 145 ms (125% shortening) increasingly shifted the refractory curve away from the control curve and identity line

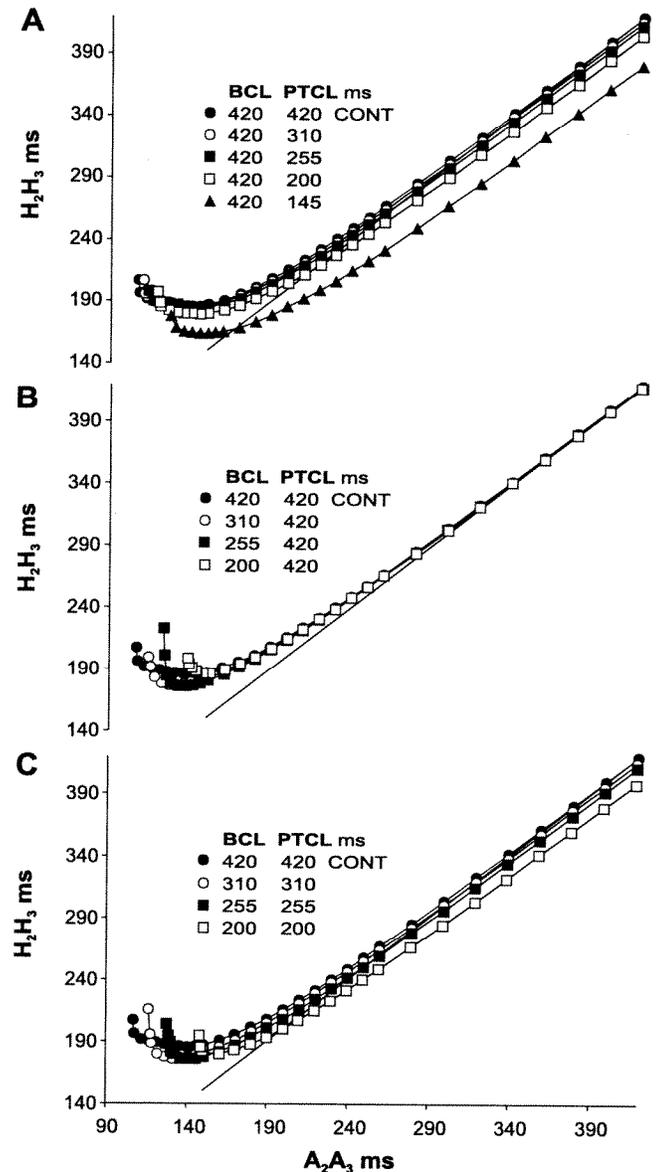


Fig. 2. AV nodal refractory curves (H₂H₃ vs. A₂A₃) obtained from 1 preparation at progressively shorter PTCL tested at a constant control 420-ms BCL (*A*), at progressively shorter BCL tested at a constant control 420-ms PTCL (*B*) and at equal BCL and PTCL (*C*: 420, 310, 255, and 200 ms) as used in standard premature protocols. The A₂A₃ x-axis is common to all 3 graphs. See text for description. Cont, control.

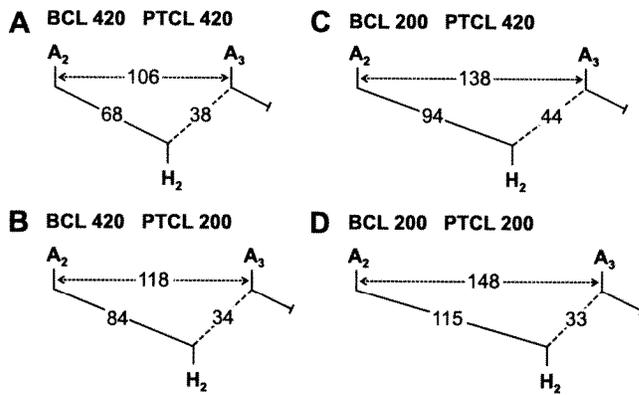


Fig. 3. Ladder diagrams of A_2A_3 , A_2H_2 , and H_2A_3 subintervals obtained at TCL corresponding to 4 different ERP values. *A*: control. *B*: selectively shortened 200-ms PTCL. *C*: selectively shortened 200-ms BCL. *D*: equally shortened 200-ms BCL and PTCL. Note that ERP varies with both A_2H_2 and H_2A_3 . See text for description.

in the long A_2A_3 range. At short A_2A_3 , the refractory curve was shifted rightward and downward from control curve, leading to increased ERP and shortened FRPN, respectively. Notably, PTCL affects all data points of the refractory curve.

Selective BCL shortenings. Graded BCL shortenings from 420 (control) to 200 ms (100% shortening) tested at constant 420-ms PTCL, i.e., in the absence of PTCL effects, yielded refractory curves that overlapped with the control curve and identity line over the long A_2A_3 range (Fig. 2*B*). This apparent absence of effects was the net result of nearly equal A_2H_2 and A_3H_3 prolongations that shifted the refractory curve rightward and upward along the identity line. At short A_2A_3 , BCL shortenings mainly tilted the refractory curve rightward. This tilting led to prolonged ERP, whereas FRPN remained virtually unchanged.

Combined BCL and PTCL shortenings. Different BCL and PTCL combinations affected the refractory curve in different manners. Globally, combined effects reflected the sum of those observed when corresponding BCL and PTCL were separately tested. Figure 2*C* shows refractory curves obtained for the special case of equal BCL and PTCL shortenings, as in standard premature protocols. Equal 420 (control)-, 310-, 255-, and 200-ms BCL-PTCL values shifted the right portion of the refractory curve away from the control curve and identity line (Fig. 2*C*), as did PTCL shortenings. In the short A_2A_3 range, the curves were shifted rightward. This shift increased ERP, as did both selective BCL and PTCL shortenings. FRPN decreased slightly in this preparation, but this effect was inconsistent among preparations. These data show that combined BCL and PTCL shortenings affect the refractory curve in a manner that reflects the net sum of their individual effects.

Effects of Basic and Pretest Cycle Length on ERP, FRPN, and Their Subintervals

ERP and subintervals. Typical changes in ERP and its subintervals from one preparation are shown with ladder diagrams in Fig. 3. A_2A_3 , A_2H_2 and H_2A_3 corresponding to ERP obtained at control (Fig. 3*A*) and under a 200-ms PTCL (Fig. 3*B*), a 200-ms BCL (Fig. 3*C*), and equal 200-ms BCL-PTCL shortenings (Fig. 3*D*) are displayed. The PTCL shortening prolonged A_2H_2 from 68 to 84 ms but shortened H_2A_3 from 38

to 34 ms for a net 12-ms prolongation of ERP (Fig. 3*B*). The selective BCL shortening prolonged A_2H_2 to 94 ms and H_2A_3 to 44 ms for a net 32-ms increase in ERP (Fig. 3*C*). The equal BCL-PTCL shortening further prolonged A_2H_2 to 115 ms but shortened H_2A_3 to 33 ms for a net 42-ms increase in ERP (Fig. 3*D*).

On average, ERP increased from 101 ± 14 to 113 ± 12 ms ($P < 0.01$) between control and the shortest PTCL tested at control BCL (Fig. 4*A* and Table 1). This ERP increase was associated with an increased A_2H_2 (62 ± 4 to 90 ± 15 ms, $P < 0.01$) and reduced H_2A_3 (39 ± 14 to 24 ± 21 ms, $P < 0.01$) (Fig. 4, *B* and *C*, and Table 1). Statistically significant changes in ERP and its subintervals also were observed when the same PTCL shortenings were tested at different constant BCL (Fig. 4, *A-C*, and Table 1). Thus PTCL shortenings increase ERP at all BCL as a net result of opposite changes in its subintervals.

BCL shortenings tested at the control PTCL value increased ERP from 101 ± 14 to 127 ± 20 ms ($P < 0.01$) (Fig. 4*A* and

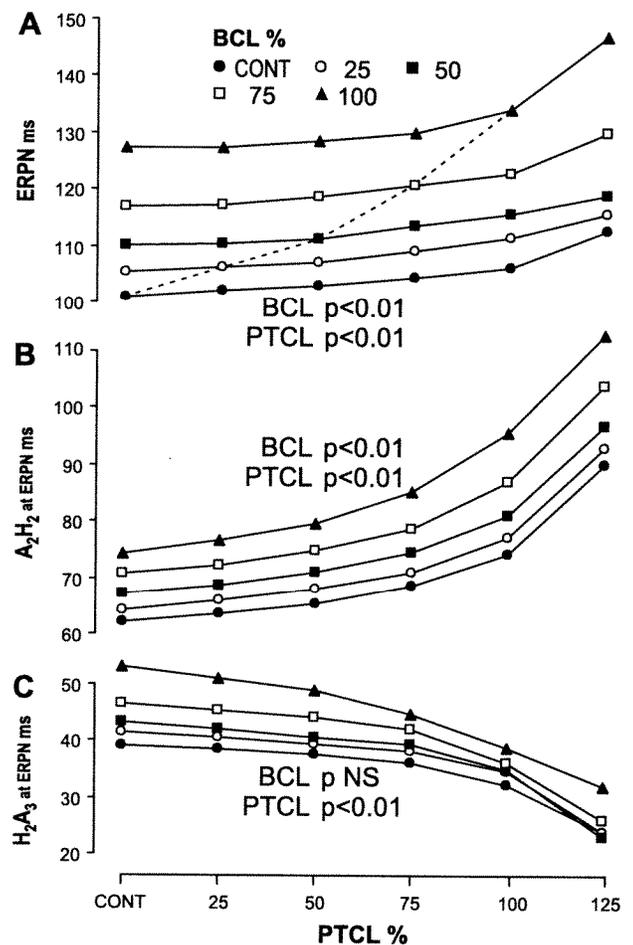


Fig. 4. Values are mean ($n = 6$) BCL- and PTCL-induced changes in ERP (A), A_2H_2 at ERP (B), and H_2A_3 at ERP (C) plotted against PTCL values expressed as percent shortening compared with control. Different symbols represent different BCL values. *P* values from ANOVA are given for each panel. ERP (A) and A_2H_2 at ERP (B) increased with both PTCL and BCL shortenings. PTCL shortenings also shortened H_2A_3 at ERP (C), an effect difficult to perceive in overall ERP changes (A). ERP data from identical BCL and PTCL, as in standard premature protocols, are displayed in A as a dotted line crossing other curves.

Table 1. Effects of 30 BCL-PTCL combinations on ERP, FRPN, and their subintervals

BCL	PTCL	ERP	ERP Subintervals		FRPN	FRPN Subintervals	
			A ₂ H ₂	H ₂ A ₃		H ₂ A ₃	A ₃ H ₃
Control	Control	101 ± 14	62 ± 4	39 ± 14	175 ± 10	68 ± 9	107 ± 10
Control	25	102 ± 15	64 ± 4	38 ± 15	175 ± 9	67 ± 10	107 ± 12
Control	50	103 ± 15	65 ± 4	38 ± 15	174 ± 10	67 ± 8	107 ± 11
Control	75	105 ± 15	69 ± 5	36 ± 16	174 ± 10	67 ± 9	107 ± 12
Control	100	106 ± 16	74 ± 6	32 ± 19	171 ± 9	64 ± 9	108 ± 14
Control	125	113 ± 12	90 ± 15	24 ± 21	163 ± 6	53 ± 14	110 ± 16
25	Control	106 ± 12	64 ± 5	41 ± 13	175 ± 8	65 ± 9	109 ± 14
25	25	106 ± 13	66 ± 5	40 ± 14	175 ± 9	66 ± 8	109 ± 13
25	50	107 ± 12	68 ± 5	39 ± 14	174 ± 8	65 ± 10	110 ± 14
25	75	109 ± 11	71 ± 6	38 ± 14	173 ± 9	62 ± 10	111 ± 15
25	100	112 ± 11	77 ± 8	35 ± 15	171 ± 8	61 ± 10	110 ± 15
25	125	116 ± 11	93 ± 17	24 ± 21	164 ± 5	53 ± 15	110 ± 16
50	Control	110 ± 12	67 ± 7	43 ± 14	175 ± 8	65 ± 11	110 ± 15
50	25	111 ± 12	69 ± 7	42 ± 14	175 ± 8	64 ± 11	110 ± 16
50	50	112 ± 12	71 ± 7	41 ± 15	174 ± 9	63 ± 12	111 ± 17
50	75	114 ± 10	74 ± 8	39 ± 14	173 ± 9	62 ± 13	111 ± 16
50	100	116 ± 11	81 ± 11	35 ± 16	171 ± 8	59 ± 14	111 ± 17
50	125	119 ± 11	97 ± 19	23 ± 22	165 ± 6	49 ± 20	115 ± 20
75	Control	117 ± 14	71 ± 9	46 ± 16	177 ± 12	66 ± 14	111 ± 17
75	25	117 ± 15	72 ± 9	45 ± 17	176 ± 12	64 ± 14	113 ± 17
75	50	119 ± 14	75 ± 9	44 ± 16	176 ± 13	62 ± 15	114 ± 18
75	75	121 ± 13	79 ± 10	42 ± 17	175 ± 12	62 ± 16	113 ± 19
75	100	123 ± 14	87 ± 14	36 ± 20	172 ± 11	56 ± 18	116 ± 20
75	125	130 ± 17	104 ± 23	26 ± 24	164 ± 12	43 ± 24	122 ± 22
100	Control	127 ± 20	74 ± 10	53 ± 22	183 ± 17	69 ± 19	113 ± 20
100	25	127 ± 21	77 ± 11	51 ± 23	182 ± 17	69 ± 17	113 ± 20
100	50	129 ± 24	80 ± 11	49 ± 26	182 ± 17	66 ± 18	116 ± 20
100	75	130 ± 25	85 ± 13	45 ± 27	178 ± 17	60 ± 25	118 ± 24
100	100	134 ± 25	96 ± 19	39 ± 29	174 ± 16	54 ± 28	120 ± 25
100	125	145 ± 28	113 ± 31	32 ± 32	169 ± 17	53 ± 30	116 ± 24

Values are means ± SD; $n = 6$. BCL and PTCL, basic and pretest cycle length expressed as control or a percentage of cycle length shortening. Bold type indicates identical BCL and PTCL values, as in standard premature protocols. Supplemental Table 1, posted with the online version of this article, lists P values from individual comparisons.

Table 1). This BCL-induced increase in ERP primarily involved its A₂H₂ subinterval, which increased from 62 ± 4 to 74 ± 10 ms ($P < 0.01$) (Fig. 4B and Table 1). Similar BCL effects on ERP and A₂H₂ were observed for all constant PTCL tested. BCL shortenings also increased H₂A₃ at ERP, but this effect failed to reach statistical significance (Fig. 4C). Thus BCL shortenings prolong ERP at all PTCL primarily by increasing A₂H₂.

Combined BCL-PTCL shortenings increased ERP in a manner predictable from the sum of selective BCL and PTCL effects (Fig. 4A and Table 1). This additive nature and independence of combined BCL and PTCL effects was further supported by the absence of statistically significant interaction between them in all studied variables.

Equal BCL-PTCL shortenings, as in standard premature protocols, increased ERP from 101 ± 14 to 134 ± 25 ms at maximum shortening ($P < 0.01$) (dotted line in Fig. 4A and Table 1). Notably, this 33-ms ERP prolongation closely approximated the 31-ms sum that arose from a 12-ms PTCL-induced A₂H₂ increase, 12-ms BCL-induced A₂H₂ increase, 7-ms PTCL-induced H₂A₃ decrease, and 14-ms BCL-induced H₂A₃ increase (Table 1) even though only the first three effects were statistically significant. Thus BCL and PTCL effects on ERP occurring during standard protocols are additive and involve at least three distinct effects.

FRPN and subintervals. FRPN decreased with PTCL. The shortest PTCL tested at control BCL decreased FRPN from 175 ± 10 to 163 ± 6 ms ($P < 0.01$) (Fig. 5A and Table 1). This decrease became statistically significant starting from the 75% PTCL shortening, was associated with an H₂A₃ shortening from 68 ± 9 to 53 ± 14 ms ($P < 0.01$) (Fig. 5B), and occurred without statistically significant changes in the A₃H₃ subinterval (Fig. 5C and Table 1). Similar PTCL-induced decreases in FRPN and H₂A₃ were observed at different BCL (Fig. 5 and Table 1). Thus noncumulative effects of PTCL shortenings curtailed FRPN at all BCL, primarily by shortening its H₂A₃ subinterval.

FRPN slightly increased from 175 ± 10 to 183 ± 17 ms under the shortest BCL tested at a constant control PTCL, but this effect did not reach statistical significance (Fig. 5A and Table 1). Similar observations were made at all tested PTCL. BCL shortenings did not significantly alter FRPN subintervals either, at any PTCL (Fig. 5, B and C, and Table 1). Equal BCL-PTCL shortenings also did not alter FRPN or its subintervals (Fig. 5 and Table 1). Globally, FRPN decreased with PTCL but was insensitive to BCL.

Relationship Between ERP and FRPN

The above-described findings show that ERP increases and FRPN decreases with decreasing PTCL. Decreasing BCL val-

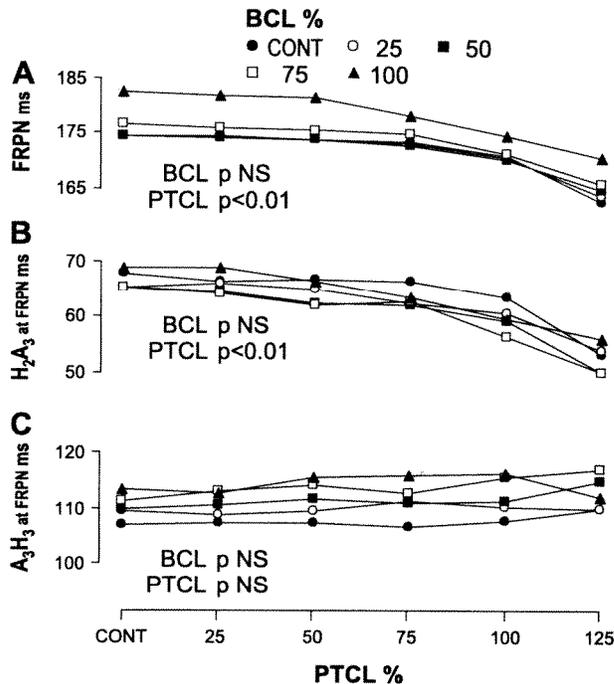


Fig. 5. Values are mean ($n = 6$) BCL- and PTCL-induced changes in FRPN (A), H_2A_3 at FRPN (B), and A_3H_3 at FRPN (C) plotted against PTCL values expressed as percent shortening compared with control. Different symbols represent different BCL values. P values from ANOVA are given for each panel; NS, not significant. BCL shortenings did not significantly alter any of the 3 variables. PTCL shortenings significantly curtailed FRPN and H_2A_3 at FRPN but did not significantly alter A_3H_3 at FRPN.

ues prolong ERPN but not FRPN. Bearing in mind that A_2H_2 is primarily a conduction index that may perturb ERPN measurements (38, 39), we assessed whether an ERPN not affected by A_2H_2 changes relates with FRPN. FRPN values were thus correlated with corresponding ERPN (Fig. 6A) and $ERP_N - \Delta A_2H_2$ (Fig. 6B) values. ΔA_2H_2 equals the mean of all A_2H_2 for a given protocol minus the control A_2H_2 . Variations of A_2H_2 during protocols were negligible. FRPN did not significantly relate to ERPN (Fig. 6A) but did with $ERP_N - \Delta A_2H_2$ (Fig. 6B) in all preparations. The individual r of positive relationships ranged between 0.50 and 0.98 and were all significant ($P < 0.01$). Because A_3H_3 at FRPN did not vary significantly and because H_2A_3 at ERPN and FRPN was insensitive to BCL, the ERPN-FRPN relationship mainly depended on PTCL-induced H_2A_3 shortenings affecting both ERPN and FRPN (Figs. 4C and 5B). These data support a new H_2A_3 -based relationship between ERPN and FRPN.

DISCUSSION

Main Findings

Our study has revealed several new features of intrinsic functional rules that govern the AV nodal rate-dependent refractory properties. Data show that BCL and PTCL modulate these properties in an independent but additive manner. Combined BCL-PTCL variations, as in standard protocols, result in changes in ERPN, FRPN, and their subintervals that correspond to the sum of those induced when the same BCL and PTCL were selectively tested. Specifically, ERPN prolonga-

tions observed with standard protocols were shown to result from three significant effects: A_2H_2 prolongations arising from PTCL and BCL shortenings concurring with a PTCL-induced H_2A_3 shortening (Figs. 3 and 4 and Table 1). BCL did not affect FRPN, whereas PTCL shortenings curtailed it through changes in H_2A_3 (Fig. 5, A and B). Importantly, our data show that rate-induced changes in ERPN and FRPN correlate through parallel PTCL-induced shortenings in H_2A_3 , a relation masked by A_2H_2 changes affecting ERPN (Fig. 6).

Relations to Previous Studies on Rate-Dependent AV Nodal Refractoriness

Refractory curve. Increasing basic rates during standard premature protocols increasingly shifts the right portion of the refractory curve below the control curve and identity line and shifts the left portion rightward (Fig. 2C). Because they are variable and of unclear significance (16, 26), these shifts are often simply ignored. Our study shows that PTCL and BCL shortenings shifted the refractory curve away and along the identity line, respectively (Fig. 2, A and B). Combined BCL and PTCL shortenings altered

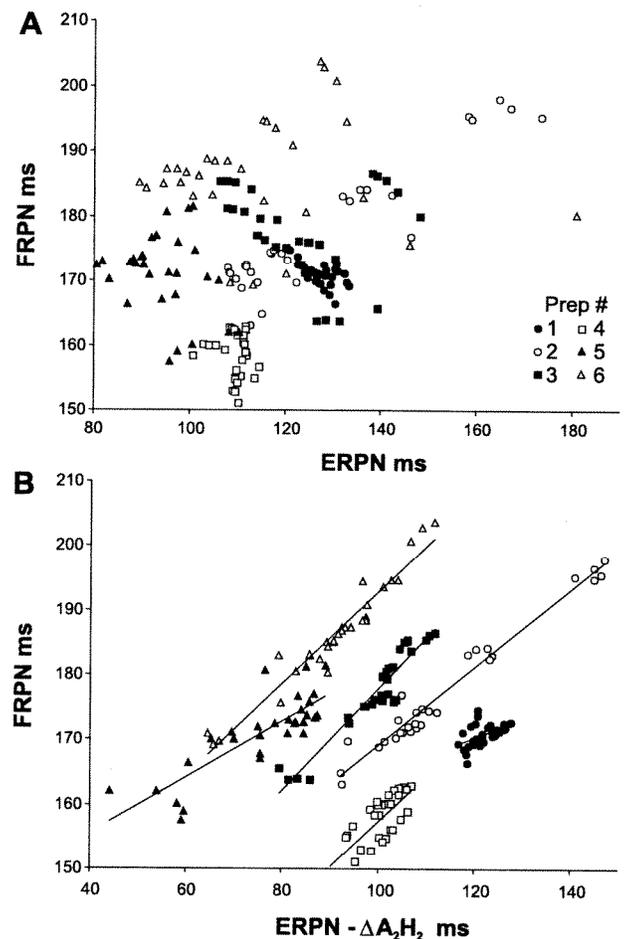


Fig. 6. Relationship between ERPN and FRPN. A: apparent lack of relationship between 180 FRPN and ERPN values arising from 30 $S_1S_2S_3$ protocols in 6 preparations. B: consistent relationship between FRPN and $ERP_N - \Delta A_2H_2$ for the same data. The relationship was statistically significant in all preparations ($P < 0.01$). In A and B, different symbols correspond to data from different preparations (Prep 1–6), and each data point corresponds to one of 30 $S_1S_2S_3$ protocols.

the refractory curve in both manners (Fig. 2C). We thus established the distinct effects of PTCL and BCL shortenings on the AV nodal refractory curve and their respective role in changes observed during standard premature protocols.

ERP_N. ERP_N increases with basic rate, an effect typically attributed to a cumulative prolongation of nodal refractoriness (10–12, 15, 18, 19, 23, 24, 27, 28, 36). However, some substantial ERP_N prolongations occurred after a single short cycle and thus ought to be noncumulative (29, 36). Interestingly, many studies include cases of unchanged and even shortened ERP_N. Moreover, rate-induced ERP_N shortenings are consistently observed in young children (13, 38) and dogs (7, 26, 33–35). These observations suggest that rate-induced ERP_N prolongations involve both cumulative and noncumulative effects and may hide a shortening factor. The use of S₁S₂S₃ protocols allowed us to sort out these effects for different BCL-PTCL combinations, including those corresponding to standard protocols, as summarized above. The finding that rate-induced ERP_N prolongations reflect the net sum of concurrent and partly opposite effects may explain that these prolongations are highly variable and sensitive to factors such as subjects, species, and age (7, 12, 13, 20, 26, 35, 38).

FRP_N. Small and inconsistent rate-induced FRP_N shortenings are observed with standard protocols (1–3, 7, 8, 10–13, 16, 17, 24, 26, 27, 34–36, 39). Because similar FRP_N shortenings develop after a single short cycle and dissipate after a single long cycle, they are definitively noncumulative (3, 8). The present study confirms an earlier one (8) that showed an FRP_N decrease with PTCL that curtails H₂A₃ (Fig. 5). Because FRP_N did not significantly vary with BCL, we expected but did not observe a net FRP_N shortening under equal BCL-PTCL shortenings, as reported for standard protocols. This diverging result may be related to the fact that our measurements were carried out at steady state (5 min of fast rate), an approach rarely used by others. Although BCL effects on FRP_N did not reach statistical significance in the present study (Fig. 5A), they may have been sufficient to interfere with PTCL-induced H₂A₃ shortening.

ERP_N, FRP_N, and AV Nodal Excitability Cycle

The exact significance of BCL- and PTCL-induced changes in ERP_N and FRP_N in terms of nodal cell excitability remains to be determined. A classic study has established, with field stimulation and action potential recordings, that in most typical nodal (N) cells, recovery of excitability is slow and progressive and lags beyond repolarization (25). The same study also showed that activation delay of N cells is sensitive to rate. These observations were interpreted as evidence that N cells play a key role in rate-dependent AV nodal refractory and recovery properties. However, transmembrane action potentials directly recorded during premature protocols showed that, at a control slow basic rate, ERP_N and FRP_N values relate to the minimum interval between action potential upstrokes in proximal and distal nodal cells, respectively, but not in N cells (4). This interval estimates the time during which a given cell is refractory to a propagating activation wave front. The typical instability of nodal cell impalements prevents the determination of this variable during lasting fast rates.

Notwithstanding the limited data available on the intranodal origin of rate-induced changes in ERP_N and FRP_N, we suggest

that BCL and PTCL may alter the nodal excitability cycle in three manners. First, the excitability cycle may be delayed in reference to the A₂ beat. A prolonged A₂H₂ is deemed to postpone the beginning of activation and hence recovery in AV nodal cells in reference to A₂, especially in cells located farther in nodal delay. Therefore, the A₃ beat ending a constant A₂A₃ unavoidably occurs at an earlier phase of nodal cell recovery after an increased A₂H₂. Such a deferred excitability cycle of nodal cells may contribute to A₂H₂-related ERP_N prolongations (Fig. 4B). Second, shortened action potential duration also may be involved. Consistent with that possibility, we have reported a 40-ms reduction of action potential duration in distal nodal cells after a single short cycle (4). Shorter action potential duration favors an earlier nodal recovery of excitability in reference to A₂ (15). This may explain why H₂A₃ at both ERP_N and FRP_N were shortened under PTCL effects (Figs. 4C and 5B). Third, a short BCL may decrease excitability throughout the recovery cycle (25). Combined BCL-PTCL effects likely involve all three mechanisms.

Role of His-Atrial Interval in AV Nodal Refractory Properties

Our data show that PTCL shortenings curtail H₂A₃, an effect that shortens both ERP_N and FRP_N (Figs. 4C and 5B) and accounts for the relationship between FRP_N and ERP_N – ΔA₂H₂ (Fig. 6B). Interestingly, a similar dependence of rate-induced decreases in FRP_N on ventriculoatrial interval has been observed in humans (10). These observations emphasize the role of H₂A₃ in ERP_N and FRP_N changes independently of A₂H₂ and A₃H₃ conduction indexes that may bias their assessment (16, 21, 38, 39). However, the question of whether H₂A₃ changes reflect true changes in nodal refractoriness remains open. The reasons why BCL does not significantly alter H₂A₃ (Figs. 4C and 5B) also remain unclear. Further studies are necessary to answer these questions as well as to establish the role of conduction in nodal refractoriness.

Implications

The observation that BCL and PTCL shortenings induce independent, concurrent, and partly opposite effects on ERP_N, FRP_N, and their subintervals compels the consideration of these effects in any assessment of rate-dependent AV nodal refractory properties. For instance, our data support an approach to measure cumulative BCL effects on ERP_N directly without interference from PTCL-like effects. BCL effects are often a target due to their involvement in lasting supraventricular tachyarrhythmias. Our data indicate that cumulative BCL effects can be directly measured by varying BCL in the presence of a constant long PTCL. The long cycle introduced between the last basic cycle and test cycle dissipates the noncumulative PTCL-like effects present at the last beat of the fast rate and prevents its interference with cumulative BCL effects at the test beat. The relevant BCL zone can then be explored with a small number of protocols. Similarly, when PTCL effects constitute the target of a study, one may take advantage of the facts that they do not vary with BCL and become significant with 75% PTCL shortenings to reduce the number of protocols needed to explore them. These PTCL effects should, among other benefits, help predict nodal behavior at the onset of tachyarrhythmias and during irregular rhythms. The above approaches also may be adapted to char-

acterize AV nodal effects of pharmacological agents such as those used for rate-control therapy during atrial fibrillation. Thus, although our complete profile of BCL and PTCL effects was established with 30 S₁S₂S₃ protocols, a study may well explore specific portions of this profile with fewer protocols.

The important role of changes in pretest nodal conduction time in ERPN measurements has been previously recognized (37, 39). This factor has been accounted for by subtracting the increase in conduction time from ERPN prolongations observed in response to increased basic rates during standard protocols. This approach eliminates the contribution of the conduction factor from ERPN measurements and thus can be used for this purpose. However, this approach fails to sort out cumulative from noncumulative effects on pretest conduction time and their respective contribution to ERPN prolongation. Only the S₁S₂S₃ protocols with subinterval analyses allows us to do that.

Limitations

The sample size was small ($n = 6$). It is possible that a larger sample size could have allowed, for instance, BCL effects on FRPN and H₂A₃ to reach statistical significance. Another limitation arises from the fact that the cellular counterpart of BCL-PTCL-induced changes in ERPN, FRPN, and their sub-intervals remains to be factually established. The roles of AV nodal cell types, dual pathway physiology, and complex architecture in overall nodal refractory properties as characterized with S₁S₂S₃ protocols also remains to be determined. However, the documented framework provides a comprehensive basis from which to probe cellular mechanisms underlying rate-dependent AV nodal refractoriness.

Conclusions

Cumulative BCL and noncumulative PTCL effects are concurrent additive determinants of rate-induced changes in AV nodal refractoriness. Rate-induced increases in ERPN observed with standard premature protocols arise from three concurrent and partly opposite BCL and PTCL effects. FRPN decreases with PTCL but is largely insensitive to BCL. Thus both ERPN and FRPN can change on a beat-to-beat basis, but only ERPN can change on a longer time scale. Finally, rate-induced variations in ERPN and FRPN are interrelated through parallel changes in their His-atrial subinterval. Together, our data support a new framework of functional rules governing rate-dependent AV nodal refractoriness. This framework may apply to nodal behavior during supraventricular tachyarrhythmias and provides a comprehensive basis to probe and establish underlying cellular mechanisms.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Lise Plamondon and Maurice Tremblay for dedicated technical support and Dr. Michel Lavallée for comments on the manuscript.

GRANTS

This research was supported by Canadian Institutes of Health Research and Quebec Heart and Stroke Foundation. R. Tadros was supported by a Professional Research Training Award from Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

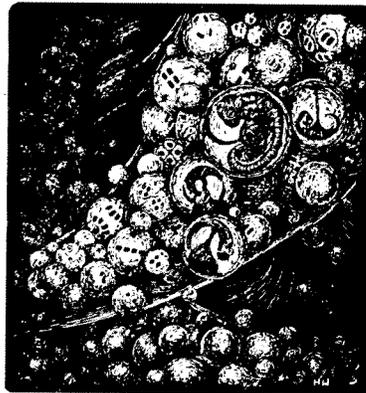
DISCLOSURES

No conflicts of interest are declared by the author(s).

REFERENCES

1. 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* 94: 824–832, 1996.
2. Billette J. Preceding His-atrial interval as a determinant of atrioventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. *Am J Cardiol* 38: 889–896, 1976.
3. Billette J. Short time constant for rate-dependent changes of atrioventricular conduction in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H26–H33, 1981.
4. Billette J. Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 252: H163–H177, 1987.
5. Billette J. What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13: 515–518, 2002.
6. 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* 5: 63–75, 1994.
7. Billette J, Bonin JP. Rate-induced shortenings in refractory periods and conduction time in the dog atrioventricular node. In: *Proceedings of the Vth World Symposium on Cardiac Pacing*, edited by Meere C. Montreal: PACESYMP, 1979, p. 1–7.
8. Billette J, Metayer R. Origin, domain, and dynamics of rate-induced variations of functional refractory period in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 65: 164–175, 1989.
9. Billette J, Metayer R, St-Vincent M. Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 62: 790–799, 1988.
10. Cagin NA, Kunstadt D, Levitt B. The influence of cycle length on the effective and functional refractory period of the human AV node. *Angiology* 27: 468–474, 1976.
11. Cagin NA, Kunstadt D, Wolfish P, Levitt B. The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and AV conducting system. *Am Heart J* 85: 358–366, 1973.
12. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation* 49: 32–41, 1974.
13. DuBrow W, Fisher EA, Amaty-Leon G, Denes P, Wu D, Rosen K, Hastreiter AR. Comparison of cardiac refractory periods in children and adults. *Circulation* 51: 485–491, 1975.
14. Efimov IR, Nikolski VP. Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. In: *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*, edited by Zipes DP and Jalife J. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 203–212.
15. Fahy GJ, Efimov I, Cheng Y, Kidwell GA, Van Wagoner D, Tchou PJ, Mazgalev T. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in the rabbit heart: role of the distal AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272: H2815–H2825, 1997.
16. Ferrier GR, Dresel PE. Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ Res* 35: 204–214, 1974.
17. Han J, Moe GK. Cumulative effects of cycle length on refractory periods of cardiac tissues. *Am J Physiol* 217: 106–109, 1969.
18. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretation*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
19. Kraye O, Mandoki J, Mendez C. Studies on veratrum alkaloids. XVI. The action of epinephrine and of veratramine on the functional refractory period of the auriculoventricular transmission in the heart lung preparation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 105: 412–419, 1951.
20. Kuo CT, Wu JM, Lin KH, Young ML. The effects of aging on AV nodal recovery properties. *Pacing Clin Electrophysiol* 24: 194–198, 2001.
21. Levy MN, Martin PJ, Zieske H, Adler D. Role of positive feedback in the atrioventricular nodal Wenckebach phenomenon. *Circ Res* 34: 697–710, 1974.
22. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 370: 604–618, 2007.
23. Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273: H1658–H1668, 1997.

24. **Mendez C, Gruhitz C, Moe GK.** Influence of cycle length upon refractory period of auricles, ventricles, and AV node in the dog. *Am J Physiol* 184: 287–295, 1956.
25. **Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK.** Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 23: 69–85, 1968.
26. **Rosenblueth A.** Functional refractory period of cardiac tissues. *Am J Physiol* 194: 171–183, 1958.
27. **Shenasa M, Lacombe P, Godin D, MA, Faugere G, Nadeau RA.** Atrioventricular nodal conduction and refractoriness following abrupt changes in cycle length. *Pacing Clin Electrophysiol* 11: 1281–1290, 1988.
28. **Simson MB, Spear J, Moore EN.** The relationship between atrioventricular nodal refractoriness and the functional refractory period in the dog. *Circ Res* 44: 121–126, 1979.
29. **Stark G, Kasper K, Schulze-Bauer C, Stark U, Decrinis M, Tritthart HA.** How to measure AV nodal refractoriness in the presence of verapamil, amiodarone, digoxin, and diltiazem. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 157–164, 1996.
30. **Tadros R, Lavallée M, Billette J.** Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: consistent recovery and fatigue properties revealed with $S_1S_2S_3$ protocols and different recovery indexes. *Heart Rhythm* 3: 959–966, 2006.
31. **Tadros R, Lavallée M, Billette J.** Dependence of AV nodal function curves on the selected recovery index: pivotal role of pretest conduction time. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 978–984, 2007.
32. **Talajic M, Lemery R, Roy D, Villemaire C, Cartier R, Coutu B, Nattel S.** Rate-dependent effects of diltiazem on human atrioventricular nodal properties. *Circulation* 86: 870–877, 1992.
33. **Talajic M, Nattel S.** Frequency-dependent effects of calcium antagonists on atrioventricular conduction and refractoriness: demonstration and characterization in anesthetized dogs. *Circulation* 74: 1156–1167, 1986.
34. **Talajic M, Nayeypour M, Jing W, Nattel S.** Frequency-dependent effects of diltiazem on the atrioventricular node during experimental atrial fibrillation. *Circulation* 80: 380–389, 1989.
35. **Tsukada T.** Effects of heart rate and isoproterenol on the functional refractory period of the AV node. *Jpn J Physiol* 28: 17–31, 1978.
36. **Wiener I, Kunkes S, Rubin D, Kupersmith J, Packer M, Pitchon R, Schweitzer P.** Effects of sudden change in cycle length on human atrial, atrioventricular nodal and ventricular refractory periods. *Circulation* 64: 245–248, 1981.
37. **Young ML.** A reappraisal of atrioventricular nodal excitability during functional 2:1 block: what should be the gauge? *Pacing Clin Electrophysiol* 13: 1666–1673, 1990.
38. **Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H.** Application of the Rosenblueth hypothesis to assess cycle length effects on the refractoriness of the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 57: 142–145, 1986.
39. **Zhao J, Billette J.** Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262: H1899–H1907, 1992.



DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE 10 : INTÉGRATION, CRITIQUE ET IMPLICATIONS DES PRINCIPALES OBSERVATIONS

Cette discussion générale vise à intégrer nos principales observations dans un nouveau schème fonctionnel élargi des propriétés fréquentielles du nœud AV et à proposer quelques pistes de développements éventuels vers l'établissement des mécanismes cellulaires sous-jacents. Elle résume aussi nos principales conclusions.

I. Principales observations

Un outil central à nos contributions a été le protocole de stimulation $S_1S_2S_3$. Bien que ce protocole soit connu de longue date, son application pour dissocier et caractériser les différents effets de fréquence est nouvelle. Ce protocole nous a permis de caractériser les effets cumulatifs du BCL et non-cumulatifs du PTCL, autant sélectivement qu'en différentes combinaisons incluant celles correspondant aux protocoles prématurés conventionnels. Les réponses nodales graduées ainsi obtenues nous ont permis de suivre avec précision la contribution de chaque facteur impliqué. Ces réponses ont aussi rendu possible l'identification de la source des variations menant aux controverses sur les indices de récupération et d'état réfractaire, et à la confusion qui en résulte dans la définition des propriétés fréquentielles du nœud AV.

a) Indice de récupération et propriétés de récupération et de fatigue

Nos travaux ont d'abord visé à trouver pourquoi les propriétés nodales semblent dépendre de l'indice de récupération utilisé (AA vs. HA).³⁰⁵ Une première observation clef fut que la forme de la courbe associée à un protocole donné est exactement la même qu'elle soit obtenue en AA ou en HA. En d'autres mots, les courbes AA et HA reflètent exactement la même propriété de récupération. Cette trouvaille confirme les données de Billette et coll.¹⁶⁴ et les généralise pour une large variété d'états fonctionnels nodaux incluant ceux associés aux protocoles prématurés conventionnels. Une deuxième observation clef fut que la fatigue associée au raccourcissement du BCL est la même qu'elle soit évaluée à partir de courbes construites en AA ou en HA. Ces courbes montrent

la même augmentation d' A_3H_3 (déplacement vers le haut) à des intervalles de récupération longs (Chapitre 7, Figure 2). À notre connaissance, il s'agit de la première démonstration quantitative de l'indépendance de la propriété de fatigue de l'indice de récupération. Toutefois, le raccourcissement du PTCL déplace la courbe AA vers le haut et la droite alors que la portion gauche de la courbe HA est déplacée vers la gauche (Chapitre 7, Figure 4). Donc, le changement de PTCL résulte en des effets opposés sur les courbes AA et HA. Cet effet est complètement éliminé par l'introduction d'un cycle long entre le cycle prétest et le cycle test (Chapitre 7, Figure 7). Enfin, le raccourcissement parallèle de BCL et PTCL comme lors de protocoles prématurés conventionnels résulte en un déplacement vers le haut de la courbe AA et de la portion droite de la courbe HA (Chapitre 7, Figure 5). La portion gauche de la courbe HA est soit inchangée soit déplacée vers la gauche. Ces déplacements correspondent à la somme des effets individuels de raccourcissement des BCL et PTCL (Chapitre 7, Figure 6). Cette étude est la première à établir avec un seul paradigme de stimulation le lien entre les protocoles prématurés conventionnels et les protocoles sélectifs de facilitation ou fatigue. En bref, les propriétés de récupération et fatigue sont indépendantes de l'indice de récupération. Les différences résiduelles entre ces deux indices dépendent d'effets non cumulatifs de la fréquence cardiaque.

b) Rôle du temps de conduction prétest

Dans une deuxième étude,³⁰⁶ nous avons recherché le pourquoi et la signification fonctionnelle des variations apparentes des effets non-cumulatifs avec l'indice de récupération utilisé. Nous avons testé l'hypothèse que les changements sur la courbe de récupération induits par le raccourcissement de PTCL proviennent d'un prolongement du temps de conduction prétest (A_2H_2). Pour un BCL constant à la valeur contrôle, la relation entre l' A_2H_2 obtenu à différents PTCL et le A_2A_3 correspondant à un A_3H_3 de 130 ms est linéaire, positive et hautement significative (Chapitre 8, Figure 2 et Tableau 1). Cette relation est aussi présente à des BCL plus courts. Parallèlement, nous avons aussi documenté une excellente corrélation inverse entre le H_2A_3 correspondant à un A_3H_3 de 130 ms et l' A_2H_2 quelque soit le BCL (Chapitre 8, Figure 2 et Tableau 1). Il est à noter que le déplacement est similaire pour tous les points de la partie montante de la courbe de récupération. Ceci s'applique vraisemblablement aussi dans la partie horizontale de la courbe mais est difficile à quantifier. La construction de courbes calculées en

additionnant/soustrayant la constante de déplacement au A_3H_3 de 130 ms résulte en des courbes superposables (Chapitre 8, Figure 3). La correction des courbes de récupération pour les effets du PTCL résulte en un effet de fatigue identique indépendant de l'indice de récupération (Chapitre 8, Figure 4). Ces données suggèrent que toute augmentation de l' A_2H_2 résulterait en 1) une surestimation du temps de récupération réel dans le nœud distal par l'indice AA et 2) une sous-estimation du temps de récupération réel dans le nœud proximal par l'indice HA (Figure 28). En effet, des changements considérables de l' A_3H_3 peuvent survenir au même A_2A_3 ou H_2A_3 même à un BCL contrôlé. Le raccourcissement du PTCL allonge l' A_3H_3 à un A_2A_3 constant de 100 ms (Figure 28B) et raccourcit l' A_3H_3 à un H_2A_3 constant de 38 ms (Figure 28C).

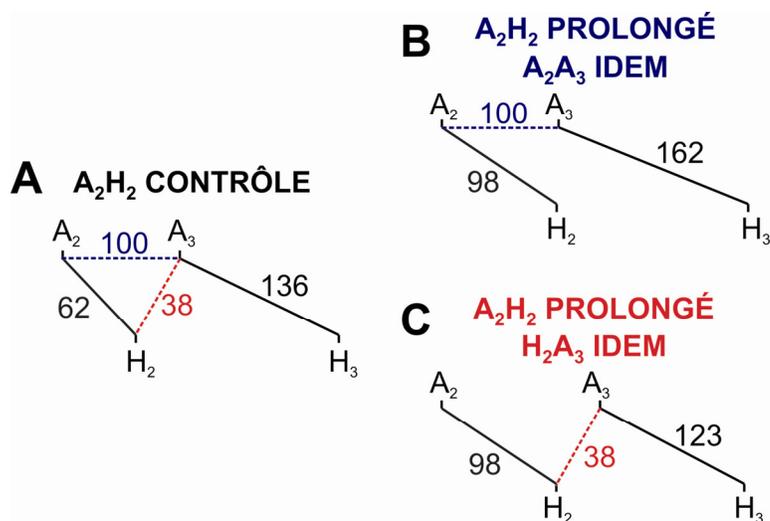


Figure 28 : Diagramme en échelle illustrant l'effet d'un allongement de l' A_2H_2 sur la récupération nodale

Diagramme reconstruit à partir de données³⁰⁶ obtenues avec un protocole $S_1S_2S_3$ à A) des BCL et PTCL longs, B) à un BCL long et PTCL court à un A_2A_3 de 100 ms comme en A, et C) aux mêmes BCL et PTCL qu'en B mais à un H_2A_3 de 38 ms comme en A. Le raccourcissement du PTCL en B et C (non illustré dans la séquence de battements) résulte en un allongement de l' A_2H_2 de 62 à 98 ms. Pour un A_2A_3 identique (B), l'allongement de l' A_2H_2 résulte en une surestimation du temps de récupération nodale et un allongement de l' A_3H_3 . À l'inverse, pour un H_2A_3 identique (C), l'allongement de l' A_2H_2 résulte en une sous-estimation du temps de récupération nodale réel et un raccourcissement de l' A_3H_3 .

En conclusion, les différences apparentes des effets PTCL sur les courbes AA et HA proviennent de différences dans les effets du changement du temps de conduction prétest sur ces courbes. Les deux indices sont biaisés en direction opposée dans leur évaluation de la récupération et ce en fonction de l'allongement du temps de conduction prétest.

c) Modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal

Nos données³⁰⁷ nous ont aussi permis pour la première fois d'établir l'origine des différences des effets fréquentsiels sur l'ERP et la FRPN, et d'identifier un lien important entre ces variables. Elles nous ont aussi permis d'établir l'origine des variations complexes qui affectent la courbe de l'état réfractaire. Le raccourcissement du PTCL déplace la courbe réfractaire vers le bas et la droite (Chapitre 9, Figure 2A). Le déplacement de la courbe vers le bas résulte en un raccourcissement de la FRPN et de son sous-intervalle H_2A_3 (Chapitre 9, Figure 5). Le déplacement de la courbe vers la droite résulte en un allongement de l'ERP (Chapitre 9, Figure 4A). L'analyse des sous-intervalles a révélé que le raccourcissement du PTCL prolonge l'intervalle A_2H_2 mais raccourcit l'intervalle H_2A_3 correspondant à l'ERP (Chapitre 9, Figure 4). Le raccourcissement de BCL déplace la courbe réfractaire vers le haut et la droite (Chapitre 9, Figure 2B). Le déplacement de la courbe vers le haut résulte en une augmentation de la FRPN (Chapitre 9, Figure 5A), bien que celle-ci n'ait pas atteint le seuil de signification statistique. Le déplacement de la courbe vers la droite résulte en un prolongement de l'ERP (Chapitre 9, Figure 4A). L'analyse des sous-intervalles révèle que l'allongement de l'ERP provient d'un prolongement significatif de l' A_2H_2 et d'un prolongement non significatif du H_2A_3 (Chapitre 9, Figure 4). Par ailleurs, l'effet d'un raccourcissement parallèle et égal de BCL et PTCL sur la courbe réfractaire et les indices d'état réfractaire correspond à la somme des effets individuels. Notamment, on observe un déplacement de la courbe réfractaire vers la droite (Chapitre 9, Figure 2C) résultant en une augmentation de l'ERP (Chapitre 9, Figure 4A – ligne pointillée) mais peu de changement sur la FRPN. Une autre observation intéressante et nouvelle concerne la relation entre l'ERP et la FRPN. Bien que les valeurs de FRPN et ERP ne corrélaient pas, une correction de l'ERP pour les changements de l' A_2H_2 qui est une variable de conduction plutôt que d'état réfractaire résulte en une corrélation très significative entre ces deux paramètres (Chapitre 9, Figure 6). En bref, ERP et FRPN sont des variables liées surtout sensibles au PTCL. Seul ERP est aussi significativement altérée par le BCL.

II. Schème d'intégration de la modulation fréquentielle du nœud AV

Les solutions proposées aux nombreux problèmes qui ont jusqu'ici grandement compliqué la compréhension de la physiologie nodale fournissent des instruments pour construire un modèle intégré de cette physiologie. Dans cette section, nous décrivons un nouveau schème d'intégration des effets fréquentsiels sur la fonction nodale.

a) Pluralité des propriétés fréquentielles du nœud AV

Les présentes données³⁰⁵⁻³⁰⁷ nous ont permis d'établir que la conduction à travers le nœud AV et son état réfractaire sont sensibles à plusieurs modulateurs liés à la prématurité de l'activation nodale, aux effets non-cumulatifs et aux effets cumulatifs. Il importe donc de bien saisir les règles qui régissent la contribution de chaque modulateur. Spécifiquement, ces modulateurs correspondent à quatre effets distincts de la fréquence cardiaque soit i) un allongement du temps de conduction nodale lié au raccourcissement du temps de récupération, ii) une augmentation cumulative du temps de conduction nodale (fatigue) liée à la rapidité et à la durée de la fréquence, iii) un devancement non-cumulatif de la récupération appelé facilitation et, iv) une diminution du temps de récupération nodale réel causée par l'augmentation du temps de conduction prétest.

❖ Récupération lente de la conduction nodale

La propriété nodale qui contribue le plus aux effets fréquentsiels est la récupération. Cette propriété est représentée par la courbe de récupération nodale, mettant en relation le temps de conduction en fonction du temps de récupération. Nos données démontrent que cette relation est indépendante de l'indice de récupération employé.³⁰⁵ De plus, des études par d'autres chercheurs ont montré que le décours temporel de la récupération tel que reflété par la forme de la courbe est peu sensible aux changements de la fréquence cardiaque de base.^{163,274} Nos données concordent avec cette vision étant donnée la variation négligeable de la forme des courbes de récupération avec les changements des BCL et PTCL.^{305,306} Bien que nous démontrions clairement des effets du BCL et PTCL sur la fonction nodale, ceux-ci ne proviennent pas d'une modification du décours temporel de la récupération nodale mais plutôt d'une combinaison de déplacements. Ces déplacements sont résumés dans les prochaines sections.

❖ Augmentation cumulative du temps de conduction nodale : fatigue

Le raccourcissement du cycle auriculaire de base résulte en une augmentation soudaine du temps de conduction nodale. Cette augmentation du temps de conduction résulte de la prématurité accrue du battement de base et s'explique entièrement par le temps de récupération réduit. Lorsque la fréquence élevée persiste, on observe alors une augmentation progressive du temps de conduction nodale (Chapitre 8, Figure 5).³⁰⁶ Il s'agit ici de l'augmentation cumulative du temps de conduction nodale liée à la fatigue.^{157,273,274} Pour isoler la contribution de la fatigue dans l'augmentation progressive du temps de conduction nodale lors d'une fréquence cardiaque élevée, il est suggéré de mesurer le temps de conduction après un cycle long qui assure un temps de récupération constant et prévient ou limite les effets liés à l'allongement de l' A_2H_2 .^{273,305,306} Lors de protocoles de stimulation prématurée, incluant le protocole $S_1S_2S_3$, la mesure de la fatigue se fait à partir de l'augmentation de temps de conduction dans la portion plate de la courbe de récupération. Nos données démontrent que la fatigue est indépendante de l'indice de récupération employé et contribue une augmentation moyenne de 12 ms, soit environ 20 % du temps de conduction de base (62 ms).³⁰⁵ Nos données suggèrent aussi que cette augmentation est similaire quand mesurée à différentes positions sur la courbe de récupération nodale pourvu que les changements de la récupération réelle décrits dans les deux prochaines sections soient tenus en compte.³⁰⁶ Les données de Nayeypour et coll.¹⁶³ supportent aussi une uniformité de la fatigue pour différentes durées de la récupération nodale. Bref, l'augmentation prolongée de la fréquence cardiaque allonge le temps de conduction nodale de façon 1) cumulative, 2) indépendante de l'indice de récupération, et 3) probablement constante pour différents temps de récupération.

❖ Devancement non-cumulatif de la récupération nodale : facilitation

L'augmentation de la fréquence cardiaque résulte aussi en un raccourcissement du temps de conduction dans les intervalles His-auriculaires courts, un effet de nature facilitatrice.^{157,268} Cet effet n'est pas visible sur les courbes AA mais le devient lorsque l'on tient compte dans leur analyse de l'augmentation du temps de conduction prétest.¹⁶⁴ L'effet est alors similaire en AA et en HA. Il a été démontré que cet effet est non-cumulatif, c'est-à-dire qu'il survient dès le second battement d'une fréquence cardiaque augmentée et demeure constant par la suite tant que le cycle cardiaque ne change

pas.^{163,271,272} Cet effet pourrait correspondre à un simple déplacement de la courbe de récupération HA vers la gauche.¹⁶³ À cause de la dépendance de la facilitation de l'indice de récupération employé, cette propriété demeure controversée.^{202,279} Nos données confirment la présence d'un déplacement non-cumulatif vers la gauche de la courbe de récupération HA dans sa globalité lorsque le cycle prétest (PTCL) est raccourci.^{305,306} Tel qu'attendu, cet effet n'est pas présent lorsque l'intervalle AA est utilisé comme indice de récupération sauf si on le corrige pour les augmentations de l' A_2H_2 .³⁰⁵ Dans ce sens, nos données démontrent pour la première fois une relation linéaire entre le temps de conduction prétest (A_2H_2) et le déplacement des courbes de récupération sur l'axe des x.³⁰⁶ Cette relation suggère qu'un allongement de l' A_2H_2 résulte en un devancement du cycle de récupération du nœud surtout proximal pour un H_2A_3 identique (Figure 28). L'impulsion A_3 arrive alors plus tardivement dans le cycle d'excitabilité nodale et résulte ainsi en un temps de conduction A_3H_3 raccourci par rapport au contrôle. Il est probable que cet effet soit dû à un cycle de récupération qui commence plus précocement sans que son décours temporel ne soit altéré. Une telle récupération plus précoce peut survenir dans le nœud distal conséquemment à un raccourcissement du potentiel d'action de ces cellules.⁷⁷ Le raccourcissement correspondant est beaucoup plus modeste et inconsistant dans les autres types de cellules nodales. Quelle que soit l'origine intranodale précise de la facilitation, nous proposons qu'elle correspond à un devancement non cumulatif de la récupération nodale. Le raccourcissement systématique du H_2A_3 en réponse aux PTCL plus courts qui affectent aussi l'ERPn et la FRPN (Chapitre 9, Tableau 1)³⁰⁷ est aussi compatible avec cette interprétation. L'analyse des sous-intervalles dans cette étude nous a permis d'élucider l'origine des effets fréquentiels opposés sur l'ERPn et la FRPN. Notamment, à un BCL contrôle, le raccourcissement du H_2A_3 était de 15 ms en moyenne pour le PTCL le plus court par rapport au contrôle et analogue au déplacement moyen de 13 ms vers la gauche de la courbe de récupération HA dans ces mêmes conditions. En résumé, l'augmentation de fréquence cardiaque résulterait en un devancement non-cumulatif de la récupération nodale. Ceci se manifeste par un déplacement de la courbe de récupération HA vers la gauche et un raccourcissement équivalent de la FRPN et de l'ERPn via leur sous-intervalle His-auriculaire.

❖ Retard de la récupération nodale dans le cycle auriculaire causé par l'augmentation du temps de conduction prétest

Bien que le décours temporel de la récupération soit le même en AA et en HA et bien que le devancement de la récupération puisse être observé avec ces deux formats de courbe, il demeure que la courbe AA est très sensible aux changements de l' A_2H_2 . Plusieurs auteurs ont souligné l'effet du temps de conduction précédent sur le battement test.^{164,268,280,282} Toute augmentation du temps de conduction prétest, qu'elle soit secondaire à un raccourcissement du BCL ou du PTCL, retarde la récupération nodale pour un cycle auriculaire identique (Figure 28).³⁰⁶ En d'autres mots, lorsqu'une impulsion auriculaire est conduite plus lentement dans le nœud, les cellules nodales distales sont activées plus tardivement. Par le fait même, la récupération de ces cellules est retardée d'autant que le temps de conduction a augmenté. Dans une condition normale où le temps de conduction dans la partie proximale du nœud demeure constant (Figure 18),⁷⁷ l'impulsion A_3 introduite avec un même intervalle A_2A_3 atteindra donc le nœud distal plus précocement dans sa phase de récupération. Elle sera donc conduite plus lentement. Compatible avec cette vision est le déplacement horizontal vers la droite des courbes de récupération AA.³⁰⁵ Ce déplacement indique que le même temps de conduction et présumément le même temps de récupération surviennent alors à un A_2A_3 allongé par rapport au contrôle. Il est important de noter que ce déplacement est moindre que le déplacement attendu par l'augmentation de l' A_2H_2 (pentes des relations AA vs AH inférieures à 1; Chapitre 8, Figure 2 et Tableau 1).³⁰⁶ Ce déplacement réduit laisse croire que le retard de la récupération nodale causé par l'augmentation de l' A_2H_2 est en partie contrecarré par le devancement de la récupération discuté ci-haut. En effet, la seule différence entre les courbes HA et les courbes AA est un déplacement horizontal vers la droite des courbes AA en relation avec l'augmentation de l' A_2H_2 .¹⁶⁴ Tout déplacement des courbes HA aura donc aussi tendance à déplacer les courbes AA. Donc, alors que les courbes de récupération HA sont seulement affectées par un déplacement vers la gauche, les courbes de récupération AA sont affectées par un déplacement vers la gauche (équivalent au déplacement des courbes HA) et aussi vers la droite (équivalent à l'augmentation du temps de conduction prétest). En bref, un A_2A_3 identique au contrôle mais contenant un A_2H_2 allongé et un H_2A_3 raccourci fera partie d'une courbe AA déplacée vers la droite en proportion de l'augmentation de l' A_2H_2 mais ramenée

partiellement vers la gauche en proportion du raccourcissement du H_2A_3 . Le déplacement net reflète donc la somme des deux effets opposés.

Le déplacement de la récupération nodale dans le cycle auriculaire affecte aussi les changements cumulatifs et non-cumulatifs de l'ERP. En effet, étant un intervalle A_2A_3 , l'ERP est aussi affectée par l'augmentation du temps de conduction prétest (Chapitre 9, Figure 4).³⁰⁷ Toute augmentation du temps de conduction prétest retarde la récupération nodale, résultant en une augmentation de l'ERP et un déplacement de la courbe de récupération vers la droite lorsque l'indice AA est utilisé. On peut prévenir en partie ce biais en corrigeant les courbes AA (et l'ERP) pour le changement de l' A_2H_2 mais ce problème pourra être formellement résolu seulement lorsque l'on disposera d'un indice de récupération capable de refléter exactement et rigoureusement le temps de récupération nodale réel.

b) Modèle intégré de la modulation fréquentielle du nœud AV

Les données obtenues dans nos trois études sur les propriétés fréquentielles permettent une compréhension substantiellement améliorée de la modulation fréquentielle de la fonction nodale. La Figure 29 représente les effets fréquents à l'aide de courbes de récupération HA (A-B-C) et AA (D-E-F) modélisées en association avec les courbes d'état réfractaire correspondantes (G-H-I).

Pour aider à bien comprendre les effets fréquents représentés par ces courbes, il faut rappeler brièvement ce qu'elles représentent. La courbe HA (A-B-C) est la plus simple et met en relation le temps de conduction nodale (A_3H_3) avec l'indice de récupération H_2A_3 . La courbe AA (D-E-F) met en relation l' A_3H_3 avec l'indice de récupération A_2A_3 qui est constitué des sous-intervalles A_2H_2 et H_2A_3 . La courbe d'état réfractaire (G-H-I) est la plus complexe et met en relation le cycle Hissien (H_2H_3) composé des sous-intervalles H_2A_3 et A_3H_3 et le cycle auriculaire A_2A_3 composé des sous-intervalles A_2H_2 et H_2A_3 . Des études antérieures ont montré que la courbe de récupération AA et la courbe d'état réfractaire sont étroitement liées pour un protocole contrôle mais deviennent disparates en réponse à des fréquences élevées.²⁷⁴ La Figure 29 G, H et I montre des changements typiques de la courbe réfractaire qui semblent différer substantiellement de ceux observés dans les courbes AA que HA correspondantes.

Toutefois, la comparaison des changements des sous-intervalles des courbes AA et d'état

réfractaire montrent des changements largement analogues et suggèrent l'existence d'un lien entre ces courbes même en présence de rythmes rapides. Ceci s'applique autant aux effets sélectifs que combinés. Le problème de la compatibilité des courbes AA et d'états réfractaires en rythme rapide fait l'objet d'une étude en cours. Cette étude est basée sur l'hypothèse que les changements fréquentiels du H_2A_3 pourraient jouer un rôle clef dans cette relation.

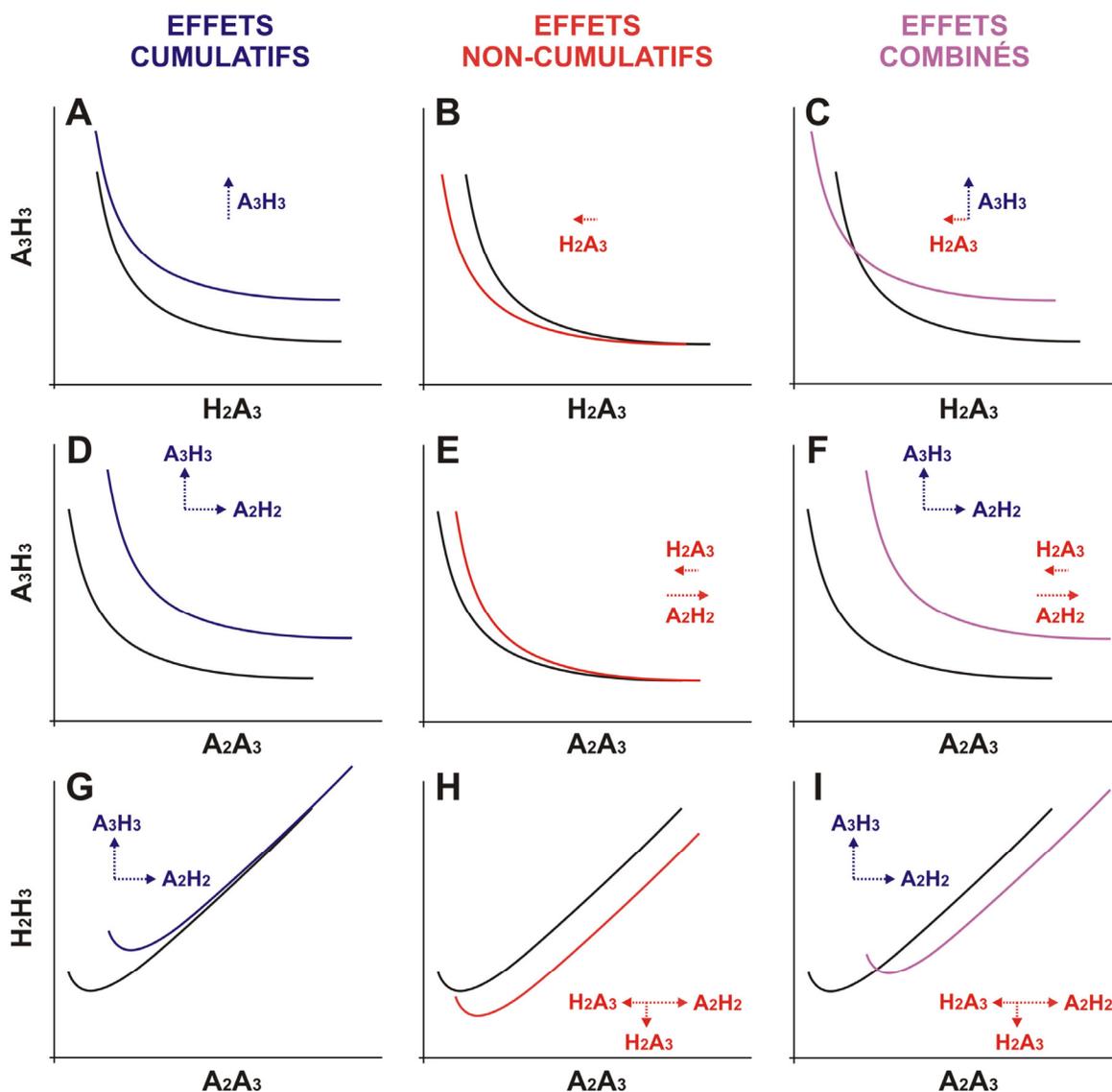


Figure 29 : Diagramme de la modulation fréquentielle des courbes de récupération et d'état réfractaire du nœud AV

Effets fréquentiels cumulatifs (A-D-G), non-cumulatifs (B-E-H) et combinés (C-F-I) représentés avec des courbes de récupération modélisées de type HA (A-B-C), AA (D-E-F) et d'état réfractaire (G-H-I). La courbe en noir correspond au contrôle. Voir texte pour description.

Il faut aussi rappeler que, parce que la forme des courbes i.e., leur décours temporel change peu,^{163,274,306} les effets fréquentiels correspondent à des déplacements globaux des courbes. Ces déplacements peuvent provenir de variations affectant un ou plusieurs sous-intervalles. Ces variations sont schématisées à la Figure 29 par des vecteurs identifiés en relation avec les sous-intervalles correspondants. L'amplitude des vecteurs est proportionnelle aux changements moyens observés dans nos expériences à des raccourcissements sélectifs de 100 % du BCL et/ou du PTCL. Spécifiquement, l'augmentation cumulative des A_3H_3 et A_2H_2 est de 12 ms dans les deux cas (Chapitre 7, Figure 3; et Chapitre 9, Tableau 1).^{305,307} L'augmentation non-cumulative de l' A_2H_2 est aussi de 12 ms (Chapitre 9, Tableau 1).³⁰⁷ Le raccourcissement non-cumulatif du H_2A_3 est de 7 ms quand calculé à partir de sa valeur à l'ERP (Chapitre 9, Tableau 1).³⁰⁷ Ce raccourcissement du H_2A_3 est similaire (différence négligeable) à celui obtenu à la FRPN³⁰⁷ au BCL contrôle et correspond au déplacement de la courbe de récupération HA vers la gauche.³⁰⁶

Les effets liés à la prématurité ont été abondamment décrits dans la littérature. Ces effets sont représentés par la courbe de récupération nodale qui reflète la récupération lente de l'excitabilité nodale. Les effets cumulatifs et non-cumulatifs sur la courbe de récupération peuvent être schématiquement résumés comme suit.

❖ Effets cumulatifs

Le raccourcissement du BCL résulte en une augmentation cumulative du temps de conduction nodale. Ceci résulte grossièrement en un déplacement systématique de la courbe de récupération HA vers le haut (Figure 29A). Cette augmentation cumulative affecte similairement les temps de conduction de base (A_1H_1), prétests (A_2H_2) et tests (A_3H_3). La courbe de récupération AA sera affectée de la même manière mais aussi, à cause de la présence de l' A_2H_2 à l'axe des x, par un déplacement proportionnel vers la droite (Figure 29D). Le même temps de conduction survient alors à un intervalle A_2A_3 plus long. L'effet cumulatif net sur la courbe d'état réfractaire se manifeste par un déplacement de la courbe sur l'axe 45°. L' A_2H_2 et l' A_3H_3 augmentant de façon identique, la courbe tend à être déplacée également vers la droite et vers le haut. La forme curviligne de la courbe laisse croire à des changements différents aux A_3A_3 longs par rapport aux A_2A_3 courts mais ce n'est pas le cas.

❖ Effets non-cumulatifs

Le raccourcissement du PTCL résulte en un devancement non-cumulatif de la récupération nodale. Ceci se manifeste par un déplacement intégral vers la gauche de la courbe de récupération HA (Figure 29B). Pour un intervalle H_2A_3 identique, lorsque le PTCL est raccourci, l'impulsion auriculaire prématurée rencontrera un nœud AV ayant déjà récupéré son excitabilité et sera donc conduite plus rapidement. En plus d'être affectées par le raccourcissement du H_2A_3 , les courbes de récupération AA (Figure 29E) sont aussi affectées par une augmentation non-cumulative de l' A_2H_2 . Dans nos expériences, l'augmentation de l' A_2H_2 a toujours été supérieure au raccourcissement du H_2A_3 de sorte que les courbes AA subissaient toujours un déplacement net vers la droite.

Tout comme la courbe de récupération AA, la courbe d'état réfractaire est déplacée horizontalement vers la droite d'une valeur égale à la différence entre l'augmentation de l' A_2H_2 et le raccourcissement du H_2A_3 (Figure 29H). Ce déplacement horizontal correspond à l'augmentation non-cumulative de l'ERP. En général, seulement l'analyse par sous-intervalle permet de mettre en évidence l'effet de devancement de la récupération nodale lié au raccourcissement du H_2A_3 . Par ailleurs, ce même raccourcissement déplace la courbe d'état réfractaire vers le bas et sous-tend le raccourcissement de la FRPN.

❖ Effets combinés

Lorsque le BCL et le PTCL sont également raccourcis comme dans les protocoles de stimulation prématurée conventionnels, la courbe de récupération HA (Figure 29C) est déplacée vers le haut (augmentation cumulative de l' A_3H_3) et la gauche (devancement non-cumulatif de la récupération). Ces mêmes effets affectent aussi la courbe de récupération AA (Figure 29F) qui est aussi déplacée vers la droite (retard cumulatif et non cumulatif de la récupération secondaire à l'augmentation de l' A_2H_2).

La modulation de la courbe d'état réfractaire par les effets cumulatifs et non-cumulatifs combinés est complexe (Figure 29I). Cette courbe est affectée par les mêmes paramètres que la courbe de récupération AA mais aussi par un déplacement vers le bas provenant du raccourcissement du sous-intervalle H_2A_3 . Ces déplacements sous-tendent l'augmentation de l'ERP et la variabilité des changements de la FRPN. L'étude de la modulation fréquentielle de la courbe d'état réfractaire met donc en relief les multiples

paramètres impliqués. Il n'est donc pas surprenant que la littérature sur ce sujet soit inconsistante. Par exemple, les modulations des courbes réfractaires rapportées sont très variables (Figure 26).^{269,274,289,301} Par ailleurs, dans nos expériences chez le lapin, les augmentations cumulative et non-cumulative de l' A_2H_2 ont toujours été supérieures au raccourcissement du H_2A_3 résultant en un allongement net de l'ERP. Ceci n'est par contre pas le cas chez le jeune enfant. En effet, Young et coll.²⁹⁶ ont démontré un raccourcissement net de l'ERP avec la fréquence cardiaque, associé à une faible augmentation de l' A_2H_2 . En bref, nos données permettent de mieux comprendre la modulation de la conduction et l'état réfractaire nodaux. Elles expliquent aussi, du moins en partie, la grande variabilité de la modulation fréquentielle de la fonction nodale.

III. Mécanismes cellulaires des propriétés fréquentielles du nœud AV

Les études basées sur la caractérisation fonctionnelle du nœud AV nous aident grandement à comprendre sa physiologie mais ne permettent pas d'en établir les mécanismes intimes au niveau cellulaire, membranaire et moléculaire. Le nombre limité d'études conduites sur ces mécanismes dans le nœud AV tient à différents facteurs. Sa localisation centrale dans le cœur, sa petite dimension, ses multiples types cellulaires enchevêtrés, sa grande diversité structurale et fonctionnelle, la faible viabilité de ses cellules lorsqu'isolées et les nombreuses controverses qui caractérisent sa physiologie constituent autant d'obstacles très difficiles à surmonter. Nos études nous ont permis une progression substantielle dans la compréhension des propriétés fonctionnelles et, nous l'espérons, contribueront à réduire la confusion qui ralentit la progression des connaissances en ce domaine. Nous espérons aussi que nos progrès aideront à mieux cibler les facteurs impliqués dans la fonction nodale et à en élucider les mécanismes. Dans cette section, nous abordons brièvement quelques-unes des cibles cellulaires et ioniques potentiellement impliquées dans les propriétés fréquentielles du nœud AV. Cette description pourrait guider des études futures à ce sujet.

❖ Récupération lente de la conduction nodale

Tel que discuté précédemment, l'augmentation progressive du délai AH survient entre les cellules N et les cellules NH du nœud AV (Figure 18).⁷⁷ Ce délai N-NH est associé à une dissociation du potentiel N en deux composantes (Figures 6 et 15).⁷⁷ Cette

dissociation en deux composantes suggère une conduction de type électrotonique. Les cellules N constituent alors un tissu inexcitable. Les première et la deuxième composantes de leur potentiel transmembranaire sont synchronisées avec l'activation des cellules AN et NH, respectivement. Si cette hypothèse est vraie, l'augmentation du délai N-NH peut théoriquement provenir de trois mécanismes : 1) une diminution de l'efficacité de la source en provenance des cellules AN, 2) une diminution de l'excitabilité des cellules NH et/ou 3) une augmentation de la résistance passive des cellules N inexcitables

L'efficacité de la source pourrait être réduite entre autres par une diminution de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action des cellules AN activées prématurément tel qu'observé par Billette.⁷⁷ Toutefois, cette diminution a un impact limité sur la vitesse de conduction qui change peu avec la prématurité à ce niveau. Il se peut qu'à cause d'une marge de sécurité élevée, la propagation demeure efficace malgré la réduction de la source.

Un autre facteur pourrait être la récupération lente et progressive de l'excitabilité dans les cellules NH tel que supportée par l'étude de Merideth et coll.¹¹² La récupération lente de l'excitabilité des cellules nodales, aussi observée dans des cellules nodales isolées,¹⁰⁶ pourrait entraîner un délai dans le temps nécessaire à leur dépolarisation vers le seuil et ce délai pourrait augmenter avec la prématurité à cause d'une récupération moindre. Ces phénomènes pourraient être en partie responsables du prolongement progressif et exponentiel du temps de conduction nodale avec la prématurité i.e., de la propriété de récupération. Contrairement aux cellules nodales, les cellules contractiles et celles du système His-Purkinje récupèrent complètement leur excitabilité rapidement à la fin du potentiel d'action (Figure 30). Dans ces tissus, le temps de conduction n'augmente pas avec la prématurité et, en situation normale, une impulsion électrique est soit conduite à une vitesse fixe, soit bloquée si elle survient avant la fin du potentiel d'action. Au niveau ionique, la récupération lente de l'excitabilité des cellules du nœud AV résulte probablement de leur dépolarisation par l' I_{Ca-L} et non l' I_{Na} comme dans les cellules à dépolarisation rapide. En effet, l' I_{Ca-L} présente une cinétique de récupération de l'inactivation nettement plus lente que l' I_{Na} . Certains suggèrent même que la constante de temps de récupération nodale s'approche de la constante de temps de récupération de l'inactivation de l' I_{Ca} .¹⁶³ D'ailleurs, le blocage de l' I_{Ca-L} augmente la constante de temps

de la récupération nodale dans la portion de droite de la courbe de récupération.²⁹⁸ Or, la constante de temps de récupération de l' I_{Ca-L} mesurée dans des cellules nodales isolées du lapin¹²⁷ est discordante avec la constante de temps de récupération de la conduction nodale aussi chez le lapin.¹⁷⁸ Il est donc probable que ce ne soit pas le seul facteur impliqué.

Le rôle de la résistance intercellulaire est présentement plus théorique que démontré. Bien que classiquement considérée comme statique, la résistance intercellulaire d'un certain tissu est maintenant reconnue comme étant variable.³¹³ En effet, les canaux des jonctions communicantes (CJC), formés de connexines, présentent des propriétés biophysiques analogues aux canaux ioniques avec un courant dépendant du voltage transjonctionnel, une propriété d'inactivation et une constante de temps de récupération de l'inactivation. Contrairement aux canaux ioniques « classiques », la caractérisation biophysique des CJC est à ses débuts étant donné que leur étude nécessite des préparations de paires cellulaires techniquement ardues à obtenir. Il demeure néanmoins possible qu'une longue constante de temps de récupération d'inactivation des CJC puisse contribuer à la propriété de récupération de la conduction nodale.

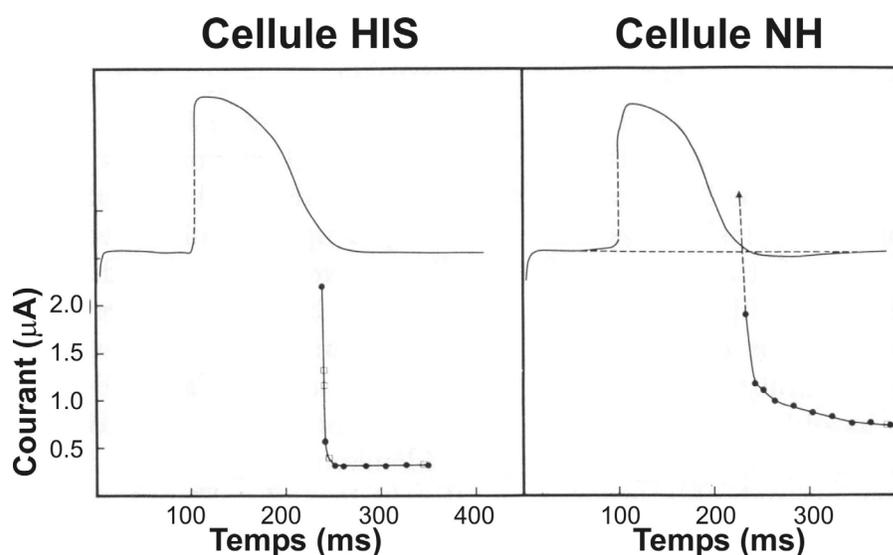


Figure 30 : Courbe d'excitabilité d'une cellule H et NH

La courbe d'excitabilité (bas) est représentée en référence avec le potentiel d'action (haut) pour une cellule du faisceau de His (gauche) et une cellule NH (droite). La courbe d'excitabilité représente le courant nécessaire pour activer une cellule en fonction de l'intervalle de temps entre l'activation auriculaire et la stimulation cellulaire. À noter que la courbe d'excitabilité de la cellule H est en forme de L alors que celle de la cellule NH est de type exponentielle. Adaptée de Merideth et coll.¹¹² avec la permission de Wolters Kluwer Health.

La propriété de récupération du nœud AV pourrait aussi impliquer d'autres mécanismes que la conduction électrotonique, notamment dans les intervalles de récupération courts. En effet, l'ablation de l'extension nodale postérieure résulte en l'amputation de la partie gauche de la courbe de récupération.²³³ Cette observation suggère que les impulsions très prématurées empruntent la voie lente de conduction AV dont le substrat le plus probable est la PNE.¹⁷ Bien que des études récentes indiquent que la voie lente montre aussi une propriété de récupération progressive,^{43,183} le mécanisme sous-jacent demeure inconnu. La diminution progressive de la vitesse de dépolarisation, de l'amplitude et de la durée des potentiels d'action de la PNE avec la prématurité¹⁷ suggère aussi une récupération lente de l'excitabilité de ces cellules.

En bref, l'origine cellulaire de la récupération lente de la conduction nodale demeure incertaine mais semble impliquer une récupération lente de l'excitabilité particulièrement dans les cellules NH et PNE, probablement à cause d'une récupération lente de l' I_{Ca-L} .

❖ Augmentation cumulative du temps de conduction nodale : fatigue

Le mécanisme cellulaire de l'augmentation cumulative du temps de conduction nodale (fatigue) demeure inconnu. La grande difficulté d'étudier la fatigue provient de sa dépendance du temps. En effet, tel que discuté auparavant, l'enregistrement prolongé de potentiels transmembranaires des cellules du nœud AV est presque impossible, limitant ainsi l'obtention de données directes en mode fatigue. Néanmoins, Merideth et coll.¹¹² ont pu démontrer une diminution de l'excitabilité à des stimulations extracellulaires des tissus nodaux en réponse à un rythme rapide. L'étude de l'excitabilité des cellules nodales (NH) est aussi limitée par les courants de fuite intercellulaires incontrôlables. Bien que le lien entre le seuil diastolique d'excitabilité et la vitesse de conduction n'ait pas été établi dans ces mêmes préparations, ce lien est bien démontré dans d'autres préparations et dans les modèles théoriques (voir Kléber et Rudy²³⁷ pour une revue complète). Le mécanisme cellulaire probable de la fatigue demeure donc celui d'une diminution d'excitabilité des cellules nodales mais reste à être formellement démontré. Nos études fournissent des outils pour séparer les effets BCL et PTCL et ainsi faciliter l'interprétation de données éventuelles à cet effet.

Les mécanismes ioniques sous-tendant cette diminution lente d'excitabilité sont inconnus. Théoriquement, une diminution d'excitabilité des cellules nodales devrait

résulter ultimement d'une diminution de la disponibilité des courants entrants, responsables de la dépolarisation cellulaire. Étant donné la faible présence de Na_v^{124} et par conséquent $\text{I}_{\text{Na}}^{106}$ dans les cellules nodales surtout de type N/NH, une diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ sous-tend probablement la diminution cumulative de l'excitabilité nodale. Pour l'instant, aucune étude n'a démontré une diminution fréquentielle de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ dans les cellules nodales. En contrepartie, Li et coll.³¹⁴ ont démontré une diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ avec l'augmentation soutenue de fréquence cardiaque dans des cellules isolées de ventricule humain. De plus, cette diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ sous-tendait les changements fréquentiels du potentiel d'action ventriculaire. Cette diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ proviendrait probablement d'une inactivation de ce courant par une accumulation de calcium intracellulaire.³¹⁵ Bien que ceci reste à démontrer dans les cellules nodales, l'augmentation soutenue de la fréquence cardiaque est clairement associée à une accumulation de calcium intracellulaire provenant d'une insuffisance des échangeurs Na-Ca à compenser une entrée de calcium augmentée par unité de temps.³¹⁶ Dans le ventricule, la diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ résulte en un raccourcissement du potentiel d'action, alors que dans les cellules nodales, il est probable qu'elle résulte en une diminution de l'excitabilité cellulaire et donc de la vitesse de conduction. Outre l'augmentation de calcium intracellulaire, une diminution de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ lors de fréquence cardiaque augmentée pourrait aussi provenir d'une augmentation du potassium extracellulaire, observée dans les cellules ventriculaires.³¹⁷ En effet, une stimulation à haute fréquence résulte en une accumulation de potassium extracellulaire en raison des courants sortants repolarisants potassiques.³¹⁸ Ceci se manifeste par une dépolarisation du potentiel de repos qui résulterait théoriquement en une inactivation de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$. La contribution du potassium extracellulaire dans la diminution d'excitabilité dans les cellules nodales est probablement secondaire. Contrairement aux cellules ventriculaires et auriculaires, le potentiel de repos des cellules nodales n'est pas dépolarisé lors d'augmentation de fréquence cardiaque mais plutôt même hyperpolarisé (pour des raisons imprécises).¹³¹ Workman et coll.¹³¹ ont observé des potentiels de repos de l'ordre de -66 mV à des fréquences élevées et sont donc nettement en dessous du seuil d'inactivation de $\text{I}_{\text{Ca-L}}$ (environ -40 mV).¹²⁷

Par ailleurs, certains chercheurs ont suggéré que l'adénosine pourrait être impliquée dans la fatigue.¹⁸⁰ En effet, l'administration d'adénosine exogène accentue l'effet de fatigue chez le lapin et le cobaye.¹⁸⁰ De plus, l'administration de 8-phenyltheophylline, un

inhibiteur sélectif du récepteur A_1 de l'adénosine, diminue l'effet de la fatigue sur le temps de conduction minimal. Compatible avec l'hypothèse que l'adénosine est impliquée dans la fatigue, Conti et coll.³¹⁹ ont observé une augmentation des concentrations d'adénosine dans le sinus coronaire suite à l'initiation d'une tachycardie supraventriculaire chez l'humain. Bien que non statistiquement significative, cette augmentation d'adénosine pourrait ainsi avoir un effet antiarythmique endogène en déprimant la conduction AV lors de tachycardie supraventriculaire impliquant le nœud AV.³¹⁹ Pharmacologiquement, il est très bien connu que l'adénosine déprime les potentiels d'action nodaux, surtout dans les cellules AN et N.³²⁰ À l'échelle ionique, l'adénosine déprimerait la conduction AV par diminution de l' I_{Ca-L} soit directement via l'activation de son récepteur ou via une diminution de la phosphorylation du canal calcique induite par la voie de l'AMPc.³²¹

Bref, bien que le mécanisme d'augmentation cumulative du temps de conduction nodale semble impliquer une diminution d'excitabilité, les substrats ioniques sous-jacents demeurent inconnus. Ceux-ci pourraient comprendre une inactivation de l' I_{Ca-L} induite par une accumulation de calcium ou par augmentation d'adénosine endogène.

Par ailleurs, l'accumulation intracellulaire de calcium pourrait ralentir la conduction nodale par augmentation de la résistance intercellulaire.³²² En effet, les canaux de jonctions communicantes (CJC) ne sont pas de simples pores statiques. Leur conductance dépend du voltage, du pH, de l'état de phosphorylation mais aussi du calcium intracellulaire.²⁵² L'augmentation du calcium intracellulaire diminue la conductance des CJC et donc augmenterait la résistance intercellulaire.³²² Le mécanisme sous-jacent demeure imprécis et implique soit une action directe du calcium³²³ sur les CJC soit une action dépendante de la calmoduline.³²⁴ L'implication des CJC dans les propriétés fréquentielles du nœud AV demeure pour l'instant tout à fait hypothétique.

❖ Devancement non-cumulatif de la récupération : facilitation

D'un point de vue théorique, un déplacement temporel perçu de la récupération nodale (devancement ou retardement) pourrait être causé par 1) un changement de la période réfractaire absolue au niveau cellulaire et/ou 2) une mauvaise référence dans la mesure de la récupération nodale.

Le premier mécanisme pourrait agir lorsque survient un raccourcissement substantiel de la durée de potentiel d'action tel qu'observé par Billette⁷⁷ dans les cellules NH et H du nœud AV lors de battements prématurés. Ceci suggère que le devancement non-cumulatif de la récupération nodale pourrait résulter d'une récupération plus précoce de l'excitabilité des cellules nodales distales lorsque le battement précédent est prématuré. Mendez et Moe¹¹¹ ont aussi observé une récupération d'excitabilité précoce associée au raccourcissement de potentiels d'action. Récemment, Fahy et coll.²⁰¹ ont mesuré l'excitabilité cellulaire des cellules NH avec des microélectrodes transmembranaires avec et sans l'introduction d'un cycle court avant le cycle test (Figure 31). Ces auteurs rapportent que l'introduction d'un cycle court raccourcit la durée du potentiel d'action des cellules NH et est associée à une augmentation de l'excitabilité cellulaire. Ce mécanisme pourrait expliquer le devancement non-cumulatif de la récupération, une propriété équivalente à ce que l'on a appelé à ce jour facilitation. Au niveau ionique, le raccourcissement de la durée de potentiel d'action dans le nœud distal lors de battements prématurés, aussi observé dans des cellules isolées,¹⁰⁶ provient probablement d'une récupération lente de l'inactivation de l' I_{Ca-L} . Spécifiquement, un battement survenant avant la fin de récupération de l' I_{Ca-L} induira un potentiel d'action à montée plus lente, de faible amplitude et petite durée. I_{Kr} et I_{Ks} pourraient aussi contribuer au raccourcissement du potentiel d'action. N'ayant pas eu le temps d'être complètement désactivés, ces courants peuvent rapidement repolariser une cellule lorsque celle-ci est activée prématurément. Bien que ces hypothèses proviennent d'études sur la restitution électrique des cellules ventriculaires (voir Carmeliet³²⁵ pour une revue récente), ils s'appliquent probablement aussi dans les cellules nodales qui expriment ces mêmes courants, du moins pour I_{Ca-L} et I_{Kr} .^{106,127,136,311} La raison pour laquelle seulement les cellules nodales distales présentent un raccourcissement du potentiel d'action⁷⁷ demeure inconnue.

Le deuxième mécanisme, à savoir une mauvaise référence dans la mesure du temps de récupération, pourrait aussi être impliqué dans le devancement non-cumulatif de la récupération nodale associée à l'indice HA. Cette explication a fait l'objet du Chapitre 8 et a été abordée plus tôt dans notre discussion (Figure 28). Outre notre étude,³⁰⁶ les données de Mazgalev et coll.²⁰² supportent aussi cette explication du devancement de la récupération nodale. En pratique, bien que l'indice HA sous-estime le temps de récupération du nœud proximal, l'erreur commise est minime étant donné que le délai

dans le nœud proximal est indépendant de la prématurité (Figure 18).⁷⁷ De façon intéressante, nous avons observé que l'ablation de la voie rapide résulte en un déplacement de la courbe de récupération HA vers la gauche.^{43,326} Le mécanisme le plus probable de ce déplacement est l'augmentation de l'AH de base. Ceci suggère qu'une augmentation de l'AH de base, même en l'absence d'effets fréquentiels, pourrait déplacer le cycle d'excitabilité. Ceci survient sans que la position horizontale de la courbe de récupération AA et l'ERP_N ne soient modifiées par l'ablation de la voie rapide.¹⁸³ Ceci suggère que l'intervalle AA serait peut-être un meilleur indice de récupération lorsque la conduction nodale se fait uniquement à travers la voie lente.

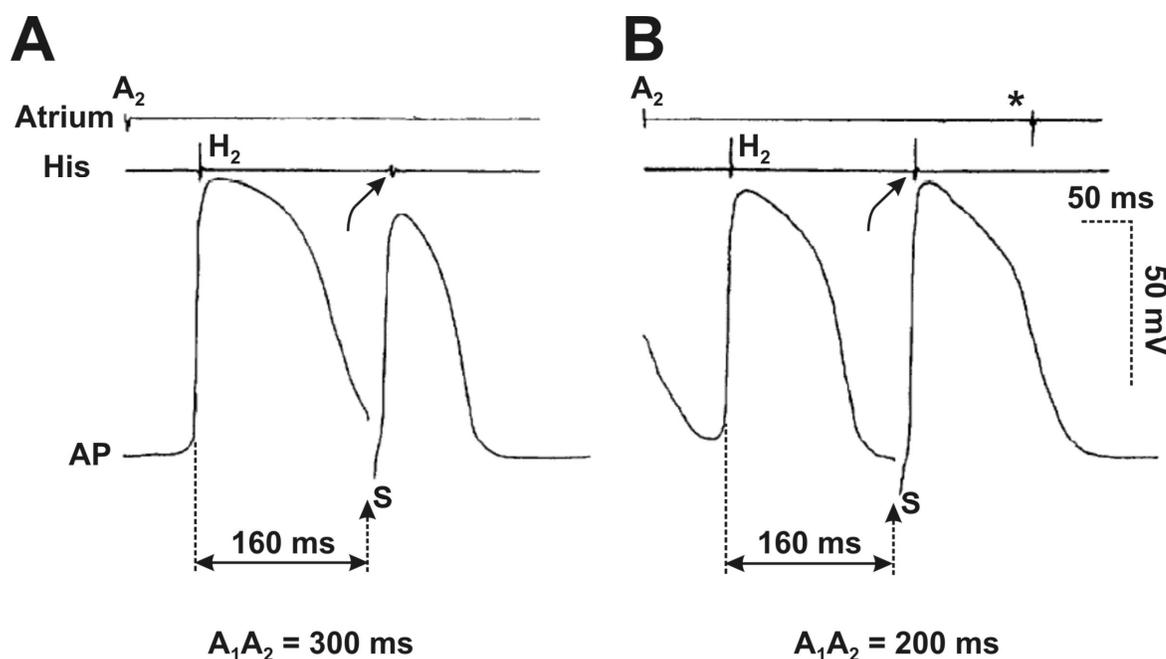


Figure 31 : Augmentation d'excitabilité dans le nœud distal : mécanisme possible du devancement de la récupération nodale

Dans les deux côtés, les tracés du haut correspondent à des enregistrements extracellulaires en regard de l'oreillette et du faisceau de His. Le tracé du bas correspond à un enregistrement transmembranaire d'une cellule nodale distale (probablement NH). **A.** À une fréquence de base constante (cycle de base : 300 ms), l'introduction d'une stimulation (S) prématurée au niveau du nœud distal avec un cycle de 160 ms résulte en un potentiel d'action de faible amplitude. **B.** L'introduction d'un cycle court ($A_1A_2 = 200$ ms) avant la stimulation du nœud distal (S) induit un raccourcissement du potentiel d'action de la même cellule que A. L'introduction d'une stimulation locale S avec le même intervalle de couplage (160 ms) que A induit un potentiel d'action de pleine amplitude, suggérant une augmentation d'excitabilité dans le nœud distal. Adaptée de Fahy et coll.²⁰¹ avec la permission de l'American Physiological Society.

IV. Limitations

Nos données proviennent d'un modèle animal de préparation isolée de cœur de lapin. Ce modèle s'est avéré utile dans le passé pour élucider l'origine de phénomènes commun à plusieurs mammifères. Les principes développés dans nos études pourraient donc s'appliquer aux autres mammifères dont l'humain mais ceci reste évidemment à être confirmé. Par ailleurs, dans le cœur in situ, l'activation auriculaire pourrait être différente que dans nos préparations d'oreillette droite ouverte. Favorable à l'applicabilité est l'observation que le mode d'activation auriculaire n'influence pas la fonction nodale fréquence-dépendante.^{178,294} Dans un autre ordre d'idées, le changement de fréquence cardiaque est souvent accompagné de modulations autonomiques affectant la fonction nodale. Nos études ont été effectuées dans des préparations isolées et donc dénervées. Ces préparations nous ont permis de bien caractériser les propriétés fréquentielles intrinsèques en l'absence d'interférence externe.

Nos données sont discordantes avec d'autres études de notre laboratoire à certains égards. Dans nos préparations, nous n'avons pas observé un prolongement cumulatif significatif de la FRPN,³⁰⁷ contrairement à d'autres études.^{278,294,301} De plus, certains chercheurs^{273,301} ont rapporté un déplacement cumulatif de la courbe de récupération HA vers la droite (Figure 24) témoignant d'un allongement du sous-intervalle H_2A_3 de l'ERP, ce qui n'est pas le cas dans nos études (Chapitre 7, Figure 2; et Chapitre 9, Figure 4).³⁰⁵⁻³⁰⁷ Ces discordances proviendraient de trois sources d'erreurs potentielles.

Premièrement, le faible nombre de préparations étudiées aurait pu entraîner des erreurs statistiques de type II (faible puissance statistique). Un nombre plus élevé de préparations aurait possiblement permis d'atteindre le seuil de signification statistique, notamment pour les effets du BCL sur la FRPN et sur le sous-intervalle H_2A_3 . L'absence de changements statistiquement significatifs de ces deux paramètres lors d'effets BCL et PTCL combinés indique que l'effet non-cumulatif de raccourcissement est contrecarré par un effet cumulatif d'allongement vraisemblablement présent.

Deuxièmement, la discordance de nos résultats avec d'anciennes études pourrait s'expliquer par une différence méthodologique. Dans les études précédentes,^{273,278,294,301} les séquences de stimulations étaient imposées avec un intervalle His-stimulus (HS) préétabli, alors que dans les études actuelles,³⁰⁵⁻³⁰⁷ les stimuli étaient imposés en

contrôlant le cycle de stimulation (SS). Ces deux approches sont équivalentes lors de faibles fréquences de stimulation mais peuvent différer substantiellement lorsque la fréquence de stimulation est élevée. Précisément, lorsque le BCL est raccourci dans un protocole $S_1S_2S_3$, le temps de conduction de base (A_1H_1) est allongé. Si le stimulus S_2 est appliqué avec un intervalle S_1S_2 fixe, l'allongement d' A_1H_1 résultera donc en un S_2 survenant plus prématurément. Par conséquent, lorsque BCL est raccourci, un PTCL identique résultera en un effet non-cumulatif plus important. Dans nos données, l'allongement cumulatif de la FRPN serait ainsi contrecarré par un raccourcissement non-cumulatif non-contrôlé, contribuant à l'absence d'effet statistiquement significatif. En contrepartie, l'imposition des stimulations avec un intervalle HS préétabli résultera en une erreur inverse. Le raccourcissement du H_1S_1 prolongera A_1H_1 et décalera S_2 pour un H_1S_2 donné, réduisant ainsi les effets fréquentiels non-cumulatifs de façon non-contrôlée. Une solution possible à ces effets « non-cumulatifs » du BCL serait d'introduire un cycle long entre le dernier BCL et le PTCL. Dans notre étude, pour des raisons de compatibilité de résultats l'approche SS a été retenue étant de loin la plus utilisée actuellement.

Troisièmement, il n'est pas exclu que les effets cumulatifs soient multiples, certains tendant à faciliter la conduction nodale alors que d'autres la déprimant. Merideth et coll.¹¹² ont observé une diminution de l'excitabilité cellulaire lorsque la fréquence est élevée. Cette diminution d'excitabilité proviendrait possiblement d'une accumulation de calcium intracellulaire qui diminuerait directement I_{Ca-L} . Or, l'augmentation du calcium intracellulaire peut indirectement augmenter I_{Ca-L} ("Ca-dependent I_{Ca} facilitation") via la phosphorylation du canal calcique correspondant par la Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), dont l'activité a été démontrée dans le nœud AV dans des études de souris transgéniques.³²⁷ Cette explication demeure évidemment hypothétique.

La mesure de sous-intervalles de la FRPN comporte aussi une source d'erreur potentielle. Étant une valeur plateau, la FRPN peut correspondre à plusieurs couples HA-AH, générant une variabilité accrue des sous-intervalles dans différentes mesures. Par ailleurs, il n'est pas exclu que la stimulation endocardique ait causé une activation autonome. Enfin, nos données ne comportent pas d'information sur les mécanismes cellulaires et le rôle des deux voies dans les propriétés nodales fréquentielles.

V. Implications et perspectives

a) Recommandations sur les études électrophysiologiques du nœud AV

Nos données supportent un certain nombre de changements à apporter aux études fonctionnelles du nœud AV tant au laboratoire expérimental qu'en clinique. D'abord, il est évident que toute investigation impliquant l'effet de la fréquence cardiaque sur la fonction nodale doit tenir compte de la présence d'effets cumulatifs et non-cumulatifs distincts. Le protocole $S_1S_2S_3$ permet facilement de moduler sélectivement ces effets. En clinique, le nombre de protocoles devra nécessairement être réduit par rapport à nos expériences.

Nous recommandons les 4 protocoles suivants :

Protocole contrôle : BCL et PTCL longs.

Protocole d'effets cumulatifs sélectifs : BCL court et PTCL long. Le BCL devrait correspondre au cycle de stimulation le plus court pouvant soutenir une conduction AV 1:1. Alternativement, la valeur du BCL pourrait correspondre au cycle de la tachycardie du patient.

Protocole d'effets non-cumulatifs sous-maximaux : BCL long et PTCL court. La valeur du PTCL devrait correspondre à celle du BCL dans le protocole précédent.

Protocole d'effets non cumulatifs maximaux : BCL long et PTCL raccourci maximale.

Étant donné que les effets cumulatifs et non-cumulatifs sont additifs, il n'est pas indispensable d'inclure un protocole d'effets combinés. Afin d'assurer un état d'équilibre après un changement du BCL, il est primordial de ne débiter l'introduction de battements tests qu'après un délai minimal d'une minute (de préférence 3 minutes; voir Chapitre 8, Figure 5). Par ailleurs, l'introduction d'un cycle long entre le dernier cycle de base et le cycle prétest serait favorable afin d'éliminer les effets non-cumulatifs du dernier battement de base sur le battement prétest. Ces effets non-cumulatifs du dernier battement de base lorsque le BCL est court expliquent vraisemblablement l'erreur occasionnelle, bien que non significative, observée lorsqu'on additionne les effets cumulatifs et non-cumulatifs pour prédire les effets observés lors de protocoles de stimulation conventionnels (voir Chapitre 7, Figure 6; et Chapitre 9, Tableau 1).

Nos données démontrent que les deux indices de récupération sont équivalents en ce qui concerne les propriétés de récupération et de fatigue. Ils diffèrent dans l'évaluation des effets non-cumulatifs. Ces différences sont reliées au temps de conduction prétest. Il n'est malheureusement pas possible à ce point de recommander fermement l'utilisation d'un indice de récupération plus qu'un autre. Tel que discuté à multiples reprises, les deux ont des limites partielles dans leur capacité d'évaluer le temps de récupération réel (Figure 28). L'indice HA serait possiblement un meilleur indice si l'augmentation du temps de conduction avec la prématurité se développe surtout dans le nœud distal (Figure 18)^{41,77,200} et si c'est cette partie du nœud qui est le déterminant primordial de la récupération nodale. Pour des raisons de simplicité, il est aussi possible d'employer l'indice AA mais en se rappelant que son interprétation ne peut être juste que si on tient compte des changements de l' A_2H_2 . Il est aussi primordial de se rappeler que les deux formats de courbe contiennent les mêmes informations sur la récupération et la fatigue. Par ailleurs, l'étude des sous-intervalles est requise pour bien comprendre la modulation fréquentielle de l'état réfractaire nodal. Une étude en cours explore la relation entre la courbe d'état réfractaire et la courbe de récupération. Notre approche basée sur le protocole $S_1S_2S_3$ permettra aussi l'étude de certains modulateurs de la fonction nodale tels le tonus autonome et l'effet de certains agents pharmacologiques sur les propriétés fréquentielles nodales.³²⁸

b) Abandon ou redéfinition de la propriété de facilitation?

Nos données suggèrent que les effets non-cumulatifs consistent principalement en un déplacement temporel du cycle de récupération nodale. Tel que déjà discuté, l'origine exacte de ce déplacement demeure obscure. Elle pourrait provenir d'une erreur dans la mesure du temps de récupération³⁰⁶ ou d'un raccourcissement de la période réfractaire au niveau cellulaire. Cette dernière hypothèse fait actuellement l'objet d'une étude dans notre laboratoire. Peu importe l'origine cellulaire de ces effets non-cumulatifs, elles impliquent un déplacement temporel de cycle d'excitabilité et non d'une augmentation du niveau d'excitabilité absolue. Le terme « facilitation » pourrait en ce sens être un terme inadéquat puisqu'il implique une amélioration de l'excitabilité cellulaire (moins de courant nécessaire pour obtenir une réponse à toutes les phases du cycle de récupération). En l'absence d'alternative clairement définie, nous garderons le terme facilitation tout en expliquant ses limites.

c) Du protocole S₁S₂S₃ vers des rythmes auriculaires complexes

Bien que nos données soient basées sur des séquences de stimulation auriculaire bien contrôlées, le modèle qui en découle pourrait s'appliquer à des rythmes auriculaires plus complexes. Ceci reste à démontrer formellement. Par exemple, il est probable que les propriétés fréquentielles décrites dans ce travail déterminent la fonction nodale pendant la fibrillation auriculaire (FA), l'arythmie la plus fréquente. D'autres propriétés non étudiées dans ce projet contribuent aussi à l'irrégularité de la réponse ventriculaire à la FA. La conduction cachée ("concealed conduction") figure parmi ces propriétés.¹⁶⁹ La présence de double voie de conduction nodale ajoute aussi une dimension de complexité. Il est démontré que les impulsions auriculaires empruntent les deux voies nodales pendant la FA.²⁰⁵ L'intégration des propriétés fréquentielles décrites dans cette étude, la conduction cachée et la double voie de conduction nodale est nécessaire pour la compréhension de la fonction nodale pendant les arythmies supraventriculaires complexes, dont la FA.

d) Un pas vers le développement de thérapies dromotropes négatives

Nos données forment les fondements fonctionnels permettant l'étude ciblée des mécanismes cellulaires de la modulation fréquentielle du nœud AV. Cette compréhension pourrait avoir d'importantes répercussions cliniques, surtout en ce qui concerne le traitement des patients en FA. Deux approches guident actuellement la thérapie de ces patients, soit le contrôle du rythme ("rhythm control") ou le contrôle de la fréquence ventriculaire ("rate control"). La première consiste en la conversion électrique ou pharmacologique de l'arythmie en un rythme sinusal normal et le maintien de ce rythme à l'aide de médicaments anti-arythmiques ou de thérapie d'ablation. La deuxième approche, plus simple, consiste à ralentir la fréquence ventriculaire en déprimant la conduction AV pharmacologiquement. Plusieurs grandes études démontrent que la stratégie de contrôle de la fréquence est au moins équivalente à celle du contrôle du rythme quant aux issues cliniques (voir Testa et coll.³²⁹), même chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche systolique.³³⁰ Malheureusement, les deux approches sont souvent inefficaces ou mal tolérées. En dernier recours, il est parfois nécessaire de détruire la jonction AV et procéder à l'implantation d'un électrostimulateur. En plus d'être invasive, cette approche comporte plusieurs inconvénients : irréversibilité, risque d'infection et de saignement, risque proarythmique et risque de dysfonction cardiaque secondaire à la stimulation

ventriculaire droite. Dans les dernières années, beaucoup d'efforts ont été déployés pour le développement de nouvelles thérapies pour le contrôle du rythme. En contrepartie, peu de développements notables ont eu lieu dans le contrôle de la fréquence cardiaque par dépression de la conduction AV,³³¹ à l'exception de la neurostimulation vagale.¹⁰⁴ Une meilleure compréhension de la physiologie nodale pourrait aider à faire progresser les connaissances en ce domaine. Nous croyons que notre modèle fonctionnel et nos protocoles aideront à mieux définir les effets pharmacologiques sur les propriétés nodales. D'autres progrès ont aussi été réalisés dans la description des propriétés électriques des différentes cellules nodales,⁷⁷ dans la caractérisation des différents courants ioniques,^{106,311} et dans la caractérisation moléculaire des canaux ioniques.^{107,150} Le défi des prochaines années sera d'intégrer ces niveaux de connaissances pour la compréhension de la fonction nodale. Possiblement, certains des 250 000 canadiens atteints de fibrillation auriculaire³³² pourront bénéficier de cette meilleure compréhension de la physiologie nodale.

VI. Conclusions générales

La modulation fréquentielle de la fonction du nœud AV reflète la somme d'effets indépendants concurrentiels, soit des effets cumulatifs liés au cycle de base et des effets non-cumulatifs liés au cycle prétest. La propriété de récupération est indépendante de l'indice utilisé pour la caractériser. Le raccourcissement du cycle de base prolonge le temps de conduction de façon cumulative, sous-tendant la propriété de fatigue qui est aussi indépendante de l'indice de récupération. Le raccourcissement du cycle prétest induit des effets non-cumulatifs, déplaçant les courbes de récupération HA et AA dans des directions opposées proportionnellement à l'augmentation du temps de conduction prétest, mettant en évidence les limites de ces deux indices de récupération. L'augmentation de l'ERP_N avec la fréquence cardiaque provient d'un raccourcissement non-cumulatif de son sous-intervalle HA et de prolongements à la fois cumulatif et non-cumulatif de son sous-intervalle AH. La diminution de FRP_N avec la fréquence cardiaque provient d'un raccourcissement non-cumulatif de son sous-intervalle HA. L'ERP_N et la FRP_N sont reliées par leur sous-intervalle HA. Ces données supportent un nouveau modèle fonctionnel des propriétés fréquentiels du nœud AV basé sur les effets concurrents du cycle de base et du cycle prétest. Ce modèle constitue une base pour la compréhension des mécanismes cellulaires et de la fonction nodale lors d'arythmies supraventriculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zipes DP. The atrioventricular node: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p.xi-xiv.
2. Tawara S. *Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens: Eine Anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikulärbündel und die Purkinjeschen Fäden*. Jena: Verlag von Gustav Fisher; 1906.
3. 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)*. London: Imperial College Press; 2000.
4. Silverman ME, Grove D, Upshaw CB, Jr. Why does the heart beat? The discovery of the electrical system of the heart. *Circulation*. 2006;113:2775-2781.
5. Gaskell WH. On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. *J Physiol*. 1883;4:43-230.
6. His W. Die thätigkeit des embryonalen herzens und deren bedeutung für die lehre von der herzbewegung beim erwachsenen. *Arb Med Klinik Leipzig*. 1893;1:14-49.
7. His W. The activity of the embryonic human heart and its significance for the understanding of the heart movement in the adult. *J Hist Med Allied Sci*. 1949;4:289-318.
8. Kent AF. Researches on the structure and function of the mammalian heart. *J Physiol*. 1893;14:233-254.
9. Anderson RH, Ho SY, Gillette PC, Becker AE. Mahaim, Kent and abnormal atrioventricular conduction. *Cardiovasc Res*. 1996;31:480-491.
10. Purkinje JE. Nowe spostrzezenia I badania w przedmiocie fizylogii I drobnowidzowej anatomii. *Rocznik Wydzialu Lekarskiego w Uniwersitecie Jagiellonskim*. 1839;2:44-67.
11. Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. *J Anat Physiol*. 1907;41:172-189.
12. Mazgalev TN, Tchou PJ. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000.
13. Billette J. What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:515-518.
14. Anderson RH. Definition of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:841-842.
15. Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJL, 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.
16. Anderson RH, Ho SY. The atrial connections of the specialized axis responsible for AV conduction. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 3-24.

17. 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.
18. 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.
19. Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH. Anatomic-electrophysiological correlations concerning the pathways for atrioventricular conduction. *Circulation*. 2001;103:2660-2667.
20. Anderson RH, Ho SY, Becker AE. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited. *Anat Rec*. 2000;260:81-91.
21. Anderson RH, Ho SY. The morphology of the specialized atrioventricular junctional area: the evolution of understanding. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:957-966.
22. 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.
23. Nikolski V, Efimov IR. Fluorescent imaging of a dual-pathway atrioventricular-nodal conduction system. *Circ Res*. 2001;88:E23-E30.
24. Dobrzynski H, Nikolski VP, Sambelashvili AT, Greener ID, Yamamoto M, Boyett MR, Efimov IR. Site of origin and molecular substrate of atrioventricular junctional rhythm in the rabbit heart. *Circ Res*. 2003;93:1102-1110.
25. Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1960.
26. Efimov IR, Nikolski VP. Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. Dans Zipes DP, Jalife J, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 203-212.
27. Efimov IR, Nikolski VP, Rothenberg F, Greener ID, Li J, Dobrzynski H, Boyett M. Structure-function relationship in the AV junction. *Anat Rec*. 2004;280A:952-965.
28. Patel J, Sheppard MN. Cystic tumour of the atrioventricular node: three cases of sudden death. *Int J Legal Med*. 2009.
29. Donahue JK, Heldman AW, Fraser H, McDonald AD, Miller JM, Rade JJ, Eschenhagen T, Marban E. Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer. *Nat Med*. 2000;6:1395-1398.
30. Murata M, Cingolani E, McDonald AD, Donahue JK, Marban E. Creation of a genetic calcium channel blocker by targeted gene transfer in the heart. *Circ Res*. 2004;95:398-405.
31. Bauer A, McDonald AD, Nasir K, Peller L, Rade JJ, Miller JM, Heldman AW, Donahue JK. Inhibitory G protein overexpression provides physiologically relevant heart rate control in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:3115-3120.
32. Bunch TJ, Mahapatra S, Bruce GK, Johnson SB, Miller DV, Horne BD, Wang XL, Lee HC, Caplice NM, Packer DL. Impact of transforming growth factor-beta1 on atrioventricular node conduction modification by injected autologous fibroblasts in the canine heart. *Circulation*. 2006;113:2485-2494.

33. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, Goli S, Jackman WM, Lazzara R. Ventricular rate control during atrial fibrillation by cardiac parasympathetic nerve stimulation: a transvenous approach. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2043-2050.
34. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans: A novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation.* 2001;104:2430-2435.
35. Zhang Y, Yamada H, Bibeovski S, Zhuang S, Mowrey KA, Wallick DW, Oh S, Mazgalev TN. Chronic atrioventricular nodal vagal stimulation: first evidence for long-term ventricular rate control in canine atrial fibrillation model. *Circulation.* 2005;112:2904-2911.
36. Feld GK. Atrioventricular node modification and ablation for ventricular rate control in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4:S80-S83.
37. Koch W. Ueber die blutversorgung des sinusknotens und etwaige beziehungen des letzteren zum atrioventrikularknoten. *Muenchen Med Wchschr.* 1909;56:2362.
38. McGuire MA. Koch's triangle: useful concept or dangerous mistake? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1497-1500.
39. Cosio FG, Anderson RH, Kuck KH, Becker A, Borggrefe M, Campbell RW, Gaita F, Guiraudon GM, Haissaguerre M, Ruffilanchas JJ, Thiene G, Wellens HJ, Langberg J, Benditt DG, Bharati S, Klein G, Marchlinski F, Saksena S. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiologic mapping. A Consensus Statement from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE. *Circulation.* 1999;100:e31-e37.
40. Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Ho SY. "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993;4:561-572.
41. Meijler FL, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol Rev.* 1988;68:608-647.
42. James TN. Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I-structure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;45:235-267.
43. Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R. Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1342-1350.
44. Patterson E, Scherlag BJ. Slow:fast and slow:slow AV nodal reentry in the rabbit resulting from longitudinal dissociation within the posterior AV nodal input. *J Interv Cardiol Electrophysiol.* 2003;8:93-102.
45. Ko YS, Yeh HI, Ko YL, Hsu YC, Chen CF, Wu S, Lee YS, Severs NJ. Three-dimensional reconstruction of the rabbit atrioventricular conduction axis by combining histological, desmin, and connexin mapping data. *Circulation.* 2004;109:1172-1179.
46. James TN. The tendons of Todaro and the "triangle of Koch": lessons from eponymous hagiolatry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1478-1496.
47. Ho SY, Anderson RH. How constant anatomically is the tendon of Todaro as a marker for the triangle of Koch? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:83-89.
48. Anderson RH, Ho SY. The anatomy of the atrioventricular node. *Heart Rhythm Society.* 2003. Disponible au: http://www.hrsonline.org/Education/SelfStudy/Articles/anderson_ho1.cfm.

49. Anderson RH, Ho SY. The architecture of the sinus node, the atrioventricular conduction axis, and the internodal atrial myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:1233-1248.
50. Sano T, Yamagishi S. Spread of excitation from the sinus node. *Circ Res*. 1965;16:423-430.
51. Sakai T, Hirota A, Momose-Sato Y, Sato K, Kamino K. Optical mapping of conduction patterns of normal and tachycardia-like excitations in the rat atrium. *Jpn J Physiol*. 1997;47:179-188.
52. Efimov IR, Fahy GJ, Cheng Y, Van Wagoner DR, Tchou PJ, Mazgalev TN. High-resolution fluorescent imaging does not reveal a distinct atrioventricular nodal anterior input channel (fast pathway) in the rabbit heart during sinus rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:295-306.
53. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart. *Am Heart J*. 1963;66:498-508.
54. Racker DK. The AV junction region of the heart: a comprehensive study correlating gross anatomy and direct three-dimensional analysis. Part I. Architecture and topography. *Anat Rec*. 1999;256:49-63.
55. James TN. The internodal pathways of the human heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;43:495-535.
56. Aschoff L. Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystem des Herzens. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1910;14:3-35.
57. Monckeberg JG. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Herzens. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1910;14:64-71.
58. Anderson RH, Ho SY, Smith A, Becker AE. The internodal atrial myocardium. *Anat Rec*. 1981;201:75-82.
59. Wang K, Ho SY, Gibson DG, Anderson RH. Architecture of atrial musculature in humans. *Br Heart J*. 1995;73:559-565.
60. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur J Cardiol*. 1975;3:11-25.
61. James TN. Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. *Am Heart J*. 1961;62:756-771.
62. Truex RC, Smythe MQ. Reconstruction of the human atrioventricular node. *Anat Rec*. 1967;158:11-19.
63. James TN. Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circ Res*. 1967;20:638-648.
64. Anderson RH. Histologic and histochemical evidence concerning the presence of morphologically distinct cellular zones within the rabbit atrioventricular node. *Anat Rec*. 1972;173:7-23.
65. Li J, Greener ID, Inada S, Nikolski VP, Yamamoto M, Hancox JC, Zhang H, Billeter R, Efimov IR, Dobrzynski H, Boyett MR. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ Res*. 2008;102:975-985.
66. Ho SY, Kilpatrick L, Kanai T, Germroth PG, Thompson RP, Anderson RH. The architecture of the atrioventricular conduction axis in dog compared to man: its significance to ablation of the atrioventricular nodal approaches. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6:26-39.

67. James TN. Anatomy of the A-V node of the dog. *Anat Rec.* 1964;148:15-27.
68. 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.
69. Mutharasan RK, Nagaraj A, Hamilton AJ, McPherson DD, Bharati S. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:740-748.
70. Tranum-Jensen J. The fine structure of the atrial and atrioventricular junctional specialized tissues of the rabbit heart. Dans Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, éditeurs. *The Conduction System of the Heart.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1976; p. 55-81.
71. Truex RC, Smythe MQ. Comparative morphology of the cardiac conduction tissue in animals. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;127:19-33.
72. Anderson RH, Christoffels VM, Moorman AF. Controversies concerning the anatomical definition of the conduction tissues. *Anat Rec.* 2004;280B:8-14.
73. Hecht HH, Kossmann CE, Childers RW, Langendorf R, Lev M, Rosen KM, Pruitt RD, Truex RC, Uhley HN, Watt TBJ. Atrioventricular and intraventricular conduction. Revised nomenclature and concepts. *Am J Cardiol.* 1973;31:232-244.
74. Racker DK, Kadish AH. Proximal atrioventricular bundle, atrioventricular node, and distal atrioventricular bundle are distinct anatomic structures with unique histological characteristics and innervation. *Circulation.* 2000;101:1049-1059.
75. Janse MJ, van Capelle FJL, Anderson RH, Touboul P, Billette J. Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. Dans Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, éditeurs. *The Conduction System of the Heart.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1976; p. 296-315.
76. Anderson RH, Ho SY. Anatomic criteria for identifying the components of the axis responsible for atrioventricular conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1265-1268.
77. Billette J. Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1987;252:H163-H177.
78. Paes de Carvalho A, de Almeida DF. Spread of activity through the atrioventricular node. *Circ Res.* 1960;8:801-809.
79. James TN, Burch G. The atrial coronary arteries in man. *Circulation.* 1958;17:90-98.
80. Romhilt DW, Hackel DB, Estes EH, Jr. Origin of blood supply to sinoauricular and atrioventricular node. *Am Heart J.* 1968;75:279-280.
81. Vieweg WV, Alpert JS, Hagan AD. Origin of the sinoatrial node and atrioventricular node arteries in right, mixed, and left inferior emphasis systems. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1975;1:361-373.
82. Sow ML, Ndoye JM, Lo EA. The artery of the atrioventricular node: an anatomic study based on 38 injection-dissections. *Surg Radiol Anat.* 1996;18:183-187.
83. Arid JM, Armstrong O, Rogez JM, Robert R, Lardoux MC, Leborgne J. Arterial vascularisation of the atrioventricular node. *Surg Radiol Anat.* 2000;22:93-96.
84. Futami C, Tanuma K, Tanuma Y, Saito T. The arterial blood supply of the conducting system in normal human hearts. *Surg Radiol Anat.* 2003;25:42-49.

85. Saremi F, Abolhoda A, Ashikyan O, Milliken JC, Narula J, Gurudevan SV, Kaushal K, Raney A. Arterial supply to sinuatrial and atrioventricular nodes: imaging with multidetector CT. *Radiology*. 2008;246:99-107.
86. Kugel MA. Anatomical studies on the coronary arteries and their branches. I. Arteria anastomotica auricularis magna. *Am Heart J*. 1927;3:260-270.
87. Abuin G, Nieponice A. New findings on the origin of the blood supply to the atrioventricular node. Clinical and surgical significance. *Tex Heart Inst J*. 1998;25:113-117.
88. Anderson KR, Murphy JG. The atrio-ventricular node artery in the human heart. *Angiol*. 1983;34:711-716.
89. Kozłowski D, Kozluk E, Adamowicz M, Grzybiak M, Walczak F, Walczak E. Histological examination of the topography of the atrioventricular nodal artery within the triangle of Koch. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21:163-167.
90. Sanchez-Quintana D, Ho SY, Cabrera JA, Farre J, Anderson RH. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: relevance to radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:210-217.
91. Halpern M. Arterial supply to the nodal tissue in dog heart. *Circulation*. 1954;9:547-554.
92. Randall WC. Selective autonomic innervation of the heart. Dans Randall WC, éditeurs. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford University Press; 1984; p. 46-67.
93. Petrecca K, Shrier A. Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node. *J Anat*. 1998;192:517-528.
94. Hucker WJ, Nikolski VP, Efimov IR. Autonomic control and innervation of the atrioventricular junctional pacemaker. *Heart Rhythm*. 2007;4:1326-1335.
95. Wallick DW, Stuesse SL, Levy MN. Mechanisms of vagosympathetic control of the atrial-AV nodal conduction. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 133-154.
96. Kautzner J, Malik M, Camm AJ. Autonomic modulation of AV nodal conduction. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 237-249.
97. Prystowsky EN. Autonomic effects on the human AV node. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 437-446.
98. Crick SJ, Wharton J, Sheppard MN, Royston D, Yacoub MH, Anderson RH, Polak JM. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study. *Circulation*. 1994;89:1697-1708.
99. Prystowsky EN, Jackman WM, Rinkenberger RL, Heger JJ, Zipes DP. Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness. *Circ Res*. 1981;49:511-518.
100. Randall WC. Sympathetic control of the heart. Dans Randall WC, éditeurs. *Neural Regulation of the Heart*. New York: Oxford; 1977; p. 43-94.

101. Irisawa H, Caldwell WM, Wilson MF. Neural regulation of atrioventricular conduction. *Jpn J Physiol.* 1971;21:15-25.
102. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation.* 1997;95:2573-2584.
103. Lazzara R, Scherlag BJ, Robinson MJ, Samet P. Selective in situ parasympathetic control of the canine sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circ Res.* 1973;32:393-401.
104. Billette J, Tadros R. Imminent ganglionic ventricular rate control during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:200-202.
105. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287:R262-R271.
106. Munk AA, Adjemian RA, Zhao J, Ogbaghebriel A, Shrier A. Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J Physiol.* 1996;493:801-818.
107. Greener ID, Tellez JO, Dobrzynski H, Yamamoto M, Graham GM, Billeter R, Boyett MR. Ion channel transcript expression at the rabbit atrioventricular conduction axis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:305-315.
108. Hoffman BF, Paes de Carvalho A, DeMello WC. Transmembrane potentials of single fibres of the atrio-ventricular node. *Nature.* 1958;181:66-67.
109. Matsuda K, Hoshi T, Kameyama S. Action potential of the atrio-ventricular node (Tawara). *Tohoku J Exp Med.* 1958;68:8.
110. Sano T, Tasaki M, Ono M, Tsuchihashi H, Takayama N, Shimamoto T. Resting and action potential in the region of the atrioventricular node. *Proc Japan Acad.* 1958;34:558.
111. Mendez C, Moe GK. Some characteristics of transmembrane potentials of AV nodal cells during propagation of premature beats. *Circ Res.* 1966;19:933-1010.
112. Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK. Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res.* 1968;23:69-85.
113. Qi A, Yeung-Lai-Wah JA, Xiao J, Kerr CR. Regional differences in rabbit atrial repolarization: importance of transient outward current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1994;266:H643-H649.
114. Nagata T. An experimental study on the conduction of excitation in the A-V nodal region. *Jpn Circ J.* 1966;30:1507-1527.
115. Sano T, Tasaki M, Shimamoto T. Histologic examination of the origin of the action potential characteristically obtained from the region bordering the atrioventricular node. *Circ Res.* 1959;7:700-704.
116. DeFelice LJ, Challice CE. Anatomical and ultrastructural study of the electrophysiological atrioventricular node of the rabbit. *Circ Res.* 1969;24:457-474.
117. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res.* 2002;90:939-950.
118. Charpentier F. Understanding the cardiac role of K2P channels: a new TASK for electrophysiologists. *Cardiovasc Res.* 2007;75:5-6.

119. Zipes DP, Mendez C. Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts. *Circ Res.* 1973;32:447-454.
120. 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.
121. Akiyama T, Fozzard HA. Ca and Na selectivity of the active membrane of rabbit AV nodal cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 1979;236:C1-C8.
122. 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.
123. Hancox JC, Levi AJ, Lee CO, Heap P. A method for isolating rabbit atrioventricular node myocytes which retain normal morphology and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993;265:H755-H766.
124. 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.* 1997;501:263-274.
125. Yoo S, Dobrzynski H, Fedorov VV, Xu SZ, Yamanushi TT, Jones SA, Yamamoto M, Nikolski VP, Efimov IR, Boyett MR. Localization of Na⁺ channel isoforms at the atrioventricular junction and atrioventricular node in the rat. *Circulation.* 2006;114:1360-1371.
126. Liu Y, Zeng W, Delmar M, Jalife J. Ionic mechanisms of electronic inhibition and concealed conduction in rabbit atrioventricular nodal myocytes. *Circulation.* 1993;88:1634-1646.
127. Hancox JC, Levi AJ. L-type calcium current in rod- and spindle-shaped myocytes isolated from rabbit atrioventricular node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1994;267:H1670-H1680.
128. Mangoni ME, Traboulsie A, Leoni AL, Couette B, Marger L, Le Quang K, Kupfer E, Cohen-Solal A, Vilar J, Shin HS, Escande D, Charpentier F, Nargeot J, Lory P. Bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction in mice lacking CaV3.1/alpha1G T-type calcium channels. *Circ Res.* 2006;98:1422-1430.
129. Nakayama T, Irisawa H. Transient outward current carried by potassium and sodium in quiescent atrioventricular node cells of rabbits. *Circ Res.* 1985;57:65-73.
130. Mitcheson JS, Hancox JC. Characteristics of a transient outward current (sensitive to 4-aminopyridine) in Ca²⁺-tolerant myocytes isolated from the rabbit atrioventricular node. *Pflugers Arch.* 1999;438:68-78.
131. Workman AJ, Kane KA, Rankin AC. Rate-dependency of action potential duration and refractoriness in isolated myocytes from the rabbit AV node and atrium. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1525-1537.
132. Yuill KH, Hancox JC. Characteristics of single cells isolated from the atrioventricular node of the adult guinea-pig heart. *Pflugers Arch.* 2002;445:311-320.
133. Kuo HC, Cheng CF, Clark RB, Lin JJ, Lin JL, Hoshijima M, Nguyen-Tran VT, Gu Y, Ikeda Y, Chu PH, Ross J, Giles WR, Chien KR. A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KCHIP2) gene leads to a complete loss of I(to) and confers susceptibility to ventricular tachycardia. *Cell.* 2001;107:801-813.
134. Nakayama T, Kurachi Y, Noma A, Irisawa H. Action potential and membrane currents of single pacemaker cells of the rabbit heart. *Pflugers Arch.* 1984;402:248-257.

135. Shibasaki T. Conductance and kinetics of delayed rectifier potassium channels in nodal cells of the rabbit heart. *J Physiol.* 1987;387:227-250.
136. Howarth FC, Levi AJ, Hancox JC. Characteristics of the delayed rectifier K current compared in myocytes isolated from the atrioventricular node and ventricle of the rabbit heart. *Pflugers Arch.* 1996;431:713-722.
137. Sato N, Tanaka H, Habuchi Y, Giles WR. Electrophysiological effects of ibutilide on the delayed rectifier K(+) current in rabbit sinoatrial and atrioventricular node cells. *Eur J Pharmacol.* 2000;404:281-288.
138. Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current (IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2005;2:316-324.
139. Noma A, Nakayama T, Kurachi Y, Irisawa H. Resting K conductances in pacemaker and non-pacemaker heart cells of the rabbit. *Jpn J Physiol.* 1984;34:245-254.
140. Nishimura M, Habuchi Y, Hiromasa S, Watanabe Y. Ionic basis of depressed automaticity and conduction by acetylcholine in rabbit AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1988;255:H7-H14.
141. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J.* 1995;9:359-365.
142. Sawanobori T, Adaniya H, Yukisada H, Hiraoka M. Role for ATP-sensitive K⁺ channel in the development of A-V block during hypoxia. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:647-657.
143. Hancox JC, Levi AJ, Brooksby P. Intracellular calcium transients recorded with Fura-2 in spontaneously active myocytes isolated from the atrioventricular node of the rabbit heart. *Proc Biol Sci.* 1994;255:99-105.
144. Convery MK, Hancox JC. Na⁺-Ca²⁺ exchange current from rabbit isolated atrioventricular nodal and ventricular myocytes compared using action potential and ramp waveforms. *Acta Physiol Scand.* 2000;168:393-401.
145. Kurachi Y, Noma A, Irisawa H. Electrogenic sodium pump in rabbit atrio-ventricular node cell. *Pflugers Arch.* 1981;391:261-266.
146. De Maziere A., Analbers L, Jongsma HJ, Gros D. Immunoelectron microscopic visualization of the gap junction protein connexin 40 in the mammalian heart. *Eur J Morphol.* 1993;31:51-54.
147. Nikolski VP, Jones SA, Lancaster MK, Boyett MR, Efimov IR. Cx43 and dual-pathway electrophysiology of the atrioventricular node and atrioventricular nodal reentry. *Circ Res.* 2003;92:469-475.
148. Tellez JO, Dobrzynski H, Greener ID, Graham GM, Laing E, Honjo H, Hubbard SJ, Boyett MR, Billeter R. Differential expression of ion channel transcripts in atrial muscle and sinoatrial node in rabbit. *Circ Res.* 2006;99:1384-1393.
149. Verheule S, van Kempen MJ, te Welscher PH, Kwak BR, Jongsma HJ. Characterization of gap junction channels in adult rabbit atrial and ventricular myocardium. *Circ Res.* 1997;80:673-681.
150. Boyett MR, Inada S, Yoo S, Li J, Liu J, Tellez J, Greener ID, Honjo H, Billeter R, Lei M, Zhang H, Efimov IR, Dobrzynski H. Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Adv Cardiol.* 2006;42:175-197.

151. Jansen JA, van Veen TA, de Bakker JM, van Rijen HV. Cardiac connexins and impulse propagation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:76-82.
152. Davis LM, Rodefeld ME, Green K, Beyer EC, Saffitz JE. Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6:813-822.
153. Kreuzberg MM, Sohl G, Kim JS, Verselis VK, Willecke K, Bukauskas FF. Functional properties of mouse connexin30.2 expressed in the conduction system of the heart. *Circ Res.* 2005;96:1169-1177.
154. Kreuzberg MM, Willecke K, Bukauskas FF. Connexin-mediated cardiac impulse propagation: connexin 30.2 slows atrioventricular conduction in mouse heart. *Trends Cardiovasc Med.* 2006;16:266-272.
155. Belluardo N, White TW, Srinivas M, Trovato-Salinaro A, Ripps H, Mudo G, Bruzzone R, Condorelli DF. Identification and functional expression of HCx31.9, a novel gap junction gene. *Cell Commun Adhes.* 2001;8:173-178.
156. Kreuzberg MM, Liebermann M, Segsneider S, Dobrowolski R, Dobrzynski H, Kaba R, Rowlinson G, Dupont E, Severs NJ, Willecke K. Human connexin31.9, unlike its orthologous protein connexin30.2 in the mouse, is not detectable in the human cardiac conduction system. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46:553-559.
157. Lewis T, Master AM. Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart.* 1925;12:209-269.
158. Han J, Moe GK. Cumulative effects of cycle length on refractory periods of cardiac tissues. *Am J Physiol.* 1969;217:106-109.
159. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation.* 1974;49:32-41.
160. Billette J, Gossard JP, Lepanto L, Cartier R. Common functional origin for simple and complex responses of atrioventricular node in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1986;251:H920-H925.
161. Shrier A, Dubarsky H, Rosengarten M, Guevara MR, Nattel S, Glass L. Prediction of complex atrioventricular conduction rhythms in humans with use of the atrioventricular nodal recovery curve. *Circulation.* 1987;76:1196-1205.
162. Shenasa M, Lacombe P, Godin D, M.A., Faugere G, Nadeau RA. Atrioventricular nodal conduction and refractoriness following abrupt changes in cycle length. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11:1281-1290.
163. Nayeypour M, Talajic M, Nattel S. Quantitation of dynamic AV nodal properties and application to predict rate-dependent AV conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1991;261:H292-H300.
164. 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.
165. Zhu W, Saba S, Link MS, Bak E, Homoud MK, Estes NA, III, Paul DL, Wang PJ. Atrioventricular nodal reverse facilitation in connexin40-deficient mice. *Heart Rhythm.* 2005;2:1231-1237.

166. Fredericq L. Rythme affolé des ventricules dû à la fibrillation des oreillettes. Physiologie du faisceau auriculo-ventriculaire. *Arch Int Physiol*. 1904;2:281.
167. Moe G, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res*. 1964;14:447-460.
168. Billette J, Roberge FA, Nadeau RA. Roles of the AV junction in determining the ventricular response to atrial fibrillation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1975;53:575-585.
169. Toivonen L, Kadish A, Kou W, Morady F. Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1194-1200.
170. Jorgensen P, Schafer C, Guerra PG, Talajic M, Nattel S, Glass L. A mathematical model of human atrioventricular nodal function incorporating concealed conduction. *Bull Math Biol*. 2002;64:1083-1099.
171. 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.
172. Langendorf R. Concealed A-V conduction: The effect of blocked impulses on the formation and conduction of subsequent impulses. *Am Heart J*. 1948;35:542-552.
173. Moe G, Abildskov JA, Mendez C. An experimental study of concealed conduction. *Am Heart J*. 1964;67:338-356.
174. Wu D, Denes P, Dhingra RC, Wyndham CR, Rosen KM. Quantification of human atrioventricular nodal concealed conduction utilizing S1S2S3 stimulation. *Circ Res*. 1976;39:659-665.
175. Xu B, Billette J, Lavallee M. Concealed conduction in nodal dual pathways: depressed conduction, prolonged refractoriness, or reset excitability cycle? *Heart Rhythm*. 2006;3:212-221.
176. 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.
177. Sanchis J, Chorro FJ, Such L, Matamoros J, Monmeneu JV, Cortina J, Lopez-Merino V. Effect of site, summation and asynchronism of inputs on atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *Eur Heart J*. 1993;14:1421-1426.
178. 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.
179. Talajic M, Nayeypour M, Jing W, Nattel S. Frequency-dependent effects of diltiazem on the atrioventricular node during experimental atrial fibrillation. *Circulation*. 1989;80:380-389.
180. Nayeypour M, Billette J, Amellal F, Nattel S. Effects of adenosine on rate-dependent atrioventricular nodal function. Potential roles in tachycardia termination and physiological regulation. *Circulation*. 1993;88:2632-2645.
181. 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.
182. Mitrani RD, Klein LS, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia: comparison between fast (anterior) and slow (posterior) pathway ablation. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:432-441.

183. 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.
184. Posan E, Gula LJ, Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Petrellis B, Redfearn DP, Mohamed U, Gould PA, Klein GJ. Characteristics of slow pathway conduction after successful AVNRT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:847-851.
185. VanderBrink BA, Sellitto C, Saba S, Link MS, Zhu W, Homoud MK, Estes NA, III, Paul DL, Wang PJ. Connexin40-deficient mice exhibit atrioventricular nodal and infra-Hisian conduction abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1270-1276.
186. Wei L, Taffet GE, Khoury DS, Bo J, Li Y, Yatani A, Delaughter MC, Klevitsky R, Hewett TE, Robbins J, Michael LH, Schneider MD, Entman ML, Schwartz RJ. Disruption of Rho signaling results in progressive atrioventricular conduction defects while ventricular function remains preserved. *FASEB J.* 2004;18:857-859.
187. Kreuzberg MM, Schrickel JW, Ghanem A, Kim JS, Degen J, Janssen-Bienhold U, Lewalter T, Tiemann K, Willecke K. Connexin30.2 containing gap junction channels decelerate impulse propagation through the atrioventricular node. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:5959-5964.
188. Sastry A, Arnold E, Gurji H, Iwasa A, Bui H, Hassankhani A, Patel HH, Feramisco JR, Roth DM, Lai NC, Hammond HK, Narayan SM. Cardiac-directed expression of adenylyl cyclase VI facilitates atrioventricular nodal conduction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:559-565.
189. Fu Y, Huang X, Piao L, Lopatin AN, Neubig RR. Endogenous RGS proteins modulate SA and AV nodal functions in isolated heart: implications for sick sinus syndrome and AV block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2532-H2539.
190. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretation.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
191. van der Kooi MW, Durrer D, van Dam RT, van der Tweel LH. Electrical activity in sinus node and atrioventricular node. *Am Heart J.* 1956;51:684-700.
192. Scher AM, Liikane J, Rodriguez MI, Young AC. Slow potential change in the atrioventricular node. *Science.* 1958;127:873-874.
193. Scher AM, Rodriguez MI, Liikane J, Young AC. The mechanism of atrioventricular conduction. *Circ Res.* 1959;7:54-61.
194. Alanis J, Lopez E, Mandoki JJ, Pilar G. Propagation of impulses through the atrioventricular node. *Am J Physiol.* 1959;197:1171-1174.
195. Pruitt RD, Essex HE. Potential changes attending the excitation process in the atrioventricular conduction system of bovine and canine hearts. *Circ Res.* 1960;8:149-174.
196. Spach MS, Lieberman M, Scott JG, Barr RC, Johnson EA, Kootsey JM. Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circ Res.* 1971;29:156-172.
197. Loh P, Ho SY, Kawara T, Hauer RN, Janse MJ, Breithardt G, de Bakker JM. Reentrant circuits in the canine atrioventricular node during atrial and ventricular echoes: electrophysiological and histological correlation. *Circulation.* 2003;108:231-238.

198. 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.
199. Hocini M, Loh P, Ho SY, Sanchez-Quintana D, Thibault B, de Bakker JM, Janse MJ. Anisotropic conduction in the triangle of Koch of mammalian hearts: electrophysiologic and anatomic correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:629-636.
200. 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.
201. Fahy GJ, Efimov I, Cheng Y, Kidwell GA, Van Wagoner D, Tchou PJ, Mazgalev T. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in the rabbit heart: role of the distal AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;272:H2815-H2825.
202. Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1997;273:H1658-H1668.
203. Mendez C, Moe GK. Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res*. 1966;19:378-393.
204. Patterson E, Scherlag BJ. Decremental conduction in the posterior and anterior AV nodal inputs. *J Interv Cardiol Electrophysiol*. 2002;7:137-148.
205. Zhang Y, Bharati S, Mowrey KA, Mazgalev TN. His electrogram alternans reveal dual atrioventricular nodal pathway conduction during atrial fibrillation: the role of slow-pathway modification. *Circulation*. 2003;107:1059-1065.
206. Mazgalev T. Filtering role of the atrioventricular node in atrial fibrillations. *Acta Physiol Pharmacol Bulgar*. 1985;11:17-25.
207. Salama G, Morad M. Merocyanine 540 as an optical probe of transmembrane electrical activity in the heart. *Science*. 1976;191:485-487.
208. Efimov IR, Nikolski VP, Salama G. Optical imaging of the heart. *Circ Res*. 2004;95:21-33.
209. Cheng Y, Mowrey K, Efimov IR, Van Wagoner DR, Tchou PJ, Mazgalev TN. Effects of 2,3-butanedione monoxime on atrial-atrioventricular nodal conduction in isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:790-802.
210. Fedorov VV, Lozinsky IT, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Rosen MR, Balke CW, Efimov IR. Application of blebbistatin as an excitation-contraction uncoupler for electrophysiologic study of rat and rabbit hearts. *Heart Rhythm*. 2007;4:619-626.
211. Efimov IR, Mazgalev TN. High-resolution, three-dimensional fluorescent imaging reveals multilayer conduction pattern in the atrioventricular node. *Circulation*. 1998;98:54-57.
212. Knisley SB. Transmembrane voltage changes during unipolar stimulation of rabbit ventricle. *Circ Res*. 1995;77:1229-1239.
213. Hucker WJ, Nikolski VP, Efimov IR. Optical mapping of the atrioventricular junction. *J Electrocardiol*. 2005;38:121-125.
214. Wu J, Wu J, Olgin J, Miller JM, Zipes DP. Mechanisms underlying the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in isolated canine atrioventricular nodal preparation using optical mapping. *Circ Res*. 2001;88:1189-1195.

215. Hucker WJ, Sharma V, Nikolski VP, Efimov IR. Atrioventricular conduction with and without AV nodal delay: two pathways to the bundle of His in the rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H1122-H1130.
216. Hucker WJ, Fedorov VV, Foyil KV, Moazami N, Efimov IR. Images in cardiovascular medicine. Optical mapping of the human atrioventricular junction. *Circulation.* 2008;117:1474-1477.
217. Ronaszeki A, Ector H, Deneff B, Aubert AE, de W, V, de GH. Effect of short atrioventricular delay on cardiac output. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:1728-1731.
218. Ishikawa T, Sugano T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kobayashi I, Shigemasa T, Endo T, Usui T, Umemura S. Relationship between atrioventricular delay, QT interval and cardiac function in patients with implanted DDD pacemakers. *Europace.* 1999;1:192-196.
219. Frielingsdorf J, Gerber AE, Hess OM. Importance of maintained atrio-ventricular synchrony in patients with pacemakers. *Eur Heart J.* 1994;15:1431-1440.
220. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:194-201.
221. Hering HE. Xachweis, dass die verzögerung der erregungsüberleitung zwischen vorhof und kammer des saugthierherzens in Tawara'sehen knoten erfolgt. *Arch ges Physiol.* 1910;131:512.
222. Scher AM. Direct recording from the A-V conducting system in the dog and monkey. *Science.* 1955;121:398-399.
223. Alanis J, Gonzales H, Lopez E. The electrical activity of the bundle of His. *J Physiol.* 1958;142:127-140.
224. Hoffman BF, Paes de Carvalho A, DeMello WC, Cranefield PF. Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node. *Circ Res.* 1959;7:11-18.
225. Preston JB, McFadden S, Moe GK. Atrioventricular transmission in young mammals. *Am J Physiol.* 1959;197:236-240.
226. Cranefield PF, Hoffman BF, Paes de Carvalho A. Effects of acetylcholine on single fibers of the atrioventricular node. *Circ Res.* 1959;7:19-23.
227. Simson MB, Spear JF, Moore EN. A model of conduction through the N region of the AV node. *Prog Clin Bio Res.* 1988;275:97-109.
228. Wennemark JR, Ruesta VJ, Brody DA. Microelectrode study of delayed conduction in the canine right bundle branch. *Circ Res.* 1968;23:753-769.
229. Cranefield PF, Klein HO, Hoffman BF. Conduction of the cardiac impulse. 1. Delay, block, and one-way block in depressed Purkinje fibers. *Circ Res.* 1971;28:199-219.
230. Antzelevitch C, Moe GK. Electrotonically mediated delayed conduction and reentry in relation to "slow responses" in mammalian ventricular conducting tissue. *Circ Res.* 1981;49:1129-1139.
231. Rozanski GJ, Jalife J, Moe GK. Determinants of postrepolarization refractoriness in depressed mammalian ventricular muscle. *Circ Res.* 1984;55:486-496.
232. Billette J, Shrier A. Atrioventricular nodal activation and functional properties. Dans Zipes DP, Jalife J, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1995; p. 216-228.

233. 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.
234. Reid MC, Khalife K, Billette J. Inflection of recovery curve as an indicator of dual pathways in rabbit atrioventricular node. *FASEB J*. 2001;15:A1136. Abstract.
235. 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.
236. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*, 5th ed. New York: Lange medical books/McGraw Hill; 2003.
237. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84:431-488.
238. Weingart R. Determinants of action potential transfer from cell to cell. Dans Sideman S, Beyar R, Kleber AG, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology, Circulation and Transport*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1991; p. 83-90.
239. Kucera JP, Kleber AG, Rohr S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry. *Circ Res*. 1998;83:795-805.
240. Kucera JP, Rudy Y. Mechanistic insights into very slow conduction in branching cardiac tissue: a model study. *Circ Res*. 2001;89:799-806.
241. Kohl P, Camelliti P, Burton FL, Smith GL. Electrical coupling of fibroblasts and myocytes: relevance for cardiac propagation. *J Electrocardiol*. 2005;38:45-50.
242. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circ Res*. 2006;98:801-810.
243. 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.
244. Rohr S, Kucera JP, Kleber AG. Slow conduction in cardiac tissue, I: effects of a reduction of excitability versus a reduction of electrical coupling on microconduction. *Circ Res*. 1998;83:781-794.
245. Rudy Y. Principles of slow conduction in cardiac tissue: mathematical modeling. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 61-72.
246. De Mello W. Passive electrical properties of the atrio-ventricular node. *Pflugers Arch*. 1977;371:135-139.
247. Weidmann S. The electrical constants of Purkinje fibres. *J Physiol*. 1952;118:348-360.
248. Pollack GH. Intercellular coupling in the atrioventricular node and other tissues of the rabbit heart. *J Physiol*. 1976;255:275-298.
249. Coppin SR, Severs NJ, Gourdie RG. Connexin45 (alpha 6) expression delineates an extended conduction system in the embryonic and mature rodent heart. *Dev Genet*. 1999;24:82-90.

250. 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.
251. Yamamoto M, Dobrzynski H, Tellez J, Niwa R, Billeter R, Honjo H, Kodama I, Boyett MR. Extended atrial conduction system characterised by the expression of the HCN4 channel and connexin45. *Cardiovasc Res*. 2006;72:271-281.
252. Rackauskas M, Neverauskas V, Skeberdis VA. Diversity and properties of connexin gap junction channels. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46:1-12.
253. Kleber AG, Yan GX. The effect of the finite extracellular resistance on impulse conduction in the ventricular myocardium. Dans Sideman S, Beyar R, Kleber AG, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology, Circulation and Transport*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1991; p. 91-100.
254. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J. Anatomic and functional characteristics of a slow posterior pathway in rabbit AV node. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:1174. Abstract.
255. Billette J, Amellal F. Functional properties of the AV node: Characterization and role in cardiac rhythms. Dans Mazgalev TN, Tchou PJ, éditeurs. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. New York: Futura Publishing; 2000; p. 155-173.
256. Billette J, Wang J, Khalife K, Lin LJ. Mapping of normal and arrhythmogenic activation of the atrioventricular node. Dans Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, éditeurs. *Cardiac Mapping*. Elmsford - New York: Blackwell Futura Inc; 2003; p. 383-402.
257. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Wen ZC, Chiou CW, Ueng KC, Chen YJ, Yu WC, Huang JL, Chang MS. Complex electrophysiological characteristics in atrioventricular nodal reentrant tachycardia with continuous atrioventricular node function curves. *Circulation*. 1997;95:2541-2547.
258. 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.
259. Inoue S, Becker AE, Riccardi R, Gaita F. Interruption of the inferior extension of the compact atrioventricular node underlies successful radio frequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Cardiol Electrophysiol*. 1999;3:273-277.
260. Katritsis DG, Becker A. The atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit: a proposal. *Heart Rhythm*. 2007;4:1354-1360.
261. Miller JM, Rosenthal ME, Vassallo JA, Josephson ME. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: studies on upper and lower 'common pathways'. *Circulation*. 1987;75:930-940.
262. Lockwood D, Otomo K, Wang Z, Forresti S, Nakagawa H, Beckman K, Scherlag BJ, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM. Electrophysiologic characteristics of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: implications for the reentrant circuits. Dans Zipes DP, Jalife J, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 537-557.
263. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-370.
264. 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.

265. 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.
266. Jalife J, Antzelevitch C, Lamanna V, Moe GK. Rate-dependent changes in excitability of depressed cardiac Purkinje fibers as a mechanism of intermittent bundle branch block. *Circulation.* 1983;67:912-922.
267. Jalife J, Moe GK. Excitation, conduction, and reflection of impulses in isolated bovine and serum cardiac Purkinje fibers. *Circ Res.* 1981;49:233-247.
268. 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.
269. Billette J, Bonin JP. Rate-induced shortenings in refractory periods and conduction time in the dog atrioventricular node. Dans Meere C, éditeur. *Proceedings of the VIth World Symposium on Cardiac Pacing.* Montreal: International Cardiac Pacing Society; 1979; p. 1-7.
270. Saba S, London B, Ganz L. Autonomic blockade unmasks maturational differences in rate-dependent atrioventricular nodal conduction and facilitation in the mouse. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:191-195.
271. Billette J. Short time constant for rate-dependent changes of atrioventricular conduction in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1981;241:H26-H33.
272. Billette J, St-Vincent M. Functional origin of rate-induced changes in atrioventricular nodal conduction time of premature beats in the rabbit. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65:2329-2337.
273. Billette J, Metayer R, St Vincent M. Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res.* 1988;62:790-799.
274. Ferrier GR, Dresel PE. Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ Res.* 1974;35:204-214.
275. Moe GK, Childers RW, Merideth J. An appraisal of "supernormal" A-V conduction. *Circulation.* 1968;38:5-28.
276. Levy MN, Martin PJ, Zieske H, Adler D. Role of positive feedback in the atrioventricular nodal Wenckebach phenomenon. *Circ Res.* 1974;34:697-710.
277. Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Glass L, Nattel S. A unified model of atrioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in Wenckebach periodicity. *Circ Res.* 1991;68:1280-1293.
278. Zhao J, Billette J. Beat-to-beat changes in AV nodal refractory and recovery properties during Wenckebach cycles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1992;262:H1899-H1907.
279. Mazgalev TN, Van Wagoner DR, Efimov I. Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. Dans Zipes DP, Jalife J, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2000; p. 196-205.
280. Lehmann MH, Steinman RT, Meissner MD, Schuger CD. Quantitating AV nodal function: has A1A2 outlived its usefulness? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:1674-1677.
281. Barold SS, Ong LS, Young JA. Electrocardiographic observations in bradycardia and tachycardia-dependent atrioventricular block. Relationship to supernormal phase of intraventricular conduction. *Chest.* 1975;67:450-457.

282. Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H. Application of the Rosenblueth hypothesis to assess atrioventricular nodal behavior. *Am J Cardiol.* 1986;57:131-134.
283. Young ML. A reappraisal of atrioventricular nodal excitability during functional 2:1 block: what should be the gauge? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990;13:1666-1673.
284. Rosenblueth A. Mechanism of the Wenckebach-Luciani cycles. *Am J Physiol.* 1958;194:491-494.
285. Krayer O, Mandoki J, Mendez C. Studies on veratrum alkaloids. XVI. The action of epinephrine and of veratramine on the functional refractory period of the auriculoventricular transmission in the heart lung preparation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1951;105:412-419.
286. Cagin NA, Kunstadt D, Wolfish P, Levitt B. The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and AV conducting system. *Am Heart J.* 1973;85:358-366.
287. Schuilenburg RM, Durrer D. Rate-dependency of functional block in the human His bundle and bundle branch-Purkinje system. *Circulation.* 1973;48:526-540.
288. Mendez C, Gruhzt C, Moe GK. Influence of cycle length upon refractory period of auricles, ventricles, and AV node in the dog. *Am J Physiol.* 1956;184:287-295.
289. Rosenblueth A. Functional refractory period of cardiac tissues. *Am J Physiol.* 1958;194:171-183.
290. Tsukada T. Effects of heart rate and isoproterenol on the functional refractory period of the AV node. *Jpn J Physiol.* 1978;28:17-31.
291. Chishaki AS, Sunagawa K, Hayashida K, Sugimachi M, Nakamura M. Identification of the rate-dependent functional refractory period of the atrioventricular node in simulated atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1991;121:820-826.
292. DuBrow W, Fisher EA, Amaty-Leon G, Denes P, Wu D, Rosen K, Hastreiter AR. Comparison of cardiac refractory periods in children and adults. *Circulation.* 1975;51:485-491.
293. Cagin NA, Kunstadt D, Levitt B. The influence of cycle length on the effective and functional refractory period of the human AV node. *Angiol.* 1976;27:468-474.
294. 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.
295. Wiener I, Kunkes S, Rubin D, Kupersmith J, Packer M, Pitchon R, Schweitzer P. Effects of sudden change in cycle length on human atrial, atrioventricular nodal and ventricular refractory periods. *Circulation.* 1981;64:245-248.
296. Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H. Application of the Rosenblueth hypothesis to assess cycle length effects on the refractoriness of the atrioventricular node. *Am J Cardiol.* 1986;57:142-145.
297. Talajic M, Lemery R, Roy D, Villemaire C, Cartier R, Coutu B, Nattel S. Rate-dependent effects of diltiazem on human atrioventricular nodal properties. *Circulation.* 1992;86:870-877.
298. Talajic M, Nattel S. Frequency-dependent effects of calcium antagonists on atrioventricular conduction and refractoriness: demonstration and characterization in anesthetized dogs. *Circulation.* 1986;74:1156-1167.

299. Nattel S, Talajic M, Quantz M, DeRoode M. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation*. 1987;76:442-449.
300. Segawa K. The relationship between refractory period and conduction time of the AV node under various cycle lengths in the canine heart. The significance of wavelength and excitable gap in reentrant tachycardia. *Jpn Heart J*. 1996;37:373-382.
301. Billette J, Metayer R. Origin, domain, and dynamics of rate-induced variations of functional refractory period in rabbit atrioventricular node. *Circ Res*. 1989;65:164-175.
302. Nayeypour M, Talajic M, Villemaire C, Nattel S. Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node. *Circ Res*. 1990;67:1152-1166.
303. Ferrier GR, Dresel PE. Role of the atrium in determining the functional and effective refractory periods and the conductivity of the atrioventricular transmission system. *Circ Res*. 1973;33:375-385.
304. Simson MB, Spear J, Moore EN. The relationship between atrioventricular nodal refractoriness and the functional refractory period in the dog. *Circ Res*. 1979;44:121-126.
305. Tadros R, Lavalley M, Billette J. Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: consistent recovery and fatigue properties revealed with S1S2S3 protocols and different recovery indexes. *Heart Rhythm*. 2006;3:959-966.
306. Tadros R, Lavalley M, Billette J. Dependence of AV nodal function curves on the selected recovery index: pivotal role of pretest conduction time. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:978-984.
307. Tadros R, Billette J. Rate-dependent AV nodal refractoriness: a new functional framework based on concurrent effects of basic and pretest cycle length. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H2136-H2143.
308. Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J, Michelson EL. Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation in rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1982;243:H754-H760.
309. Young ML, Ramza BM, Tan RC, Joyner RW. Adenosine and hypoxia effects on atrioventricular node of adult and neonatal rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1987;253:H1192-H1198.
310. Sanchis J, Chorro FJ, Lopez-Merino V, Such L, Avellana JA, Martinez-Mas ML. Atrioventricular electrotonic interaction in complete atrioventricular block: an experimental model using radiofrequency energy in the rabbit heart. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991;14:2123-2132.
311. Hancox JC, Mitcheson JS. Ion channel and exchange currents in single myocytes isolated from the rabbit atrioventricular node. *Can J Cardiol*. 1997;13:1175-1182.
312. Tremblay M, Billette J. A versatile PC-based stimulator for experimental cardiac investigations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1995;1:345-346.
313. Desplantez T, Dupont E, Severs NJ, Weingart R. Gap junction channels and cardiac impulse propagation. *J Membr Biol*. 2007;218:13-28.
314. Li GR, Yang B, Feng J, Bosch RF, Carrier M, Nattel S. Transmembrane ICa contributes to rate-dependent changes of action potentials in human ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;276:H98-H106.

315. Kass RS, Sanguinetti MC. Inactivation of calcium channel current in the calf cardiac Purkinje fiber. Evidence for voltage- and calcium-mediated mechanisms. *J Gen Physiol.* 1984;84:705-726.
316. Carmeliet E. Intracellular Ca(2+) concentration and rate adaptation of the cardiac action potential. *Cell Calcium.* 2004;35:557-573.
317. Kline RP, Morad M. Potassium efflux in heart muscle during activity: extracellular accumulation and its implications. *J Physiol.* 1978;280:537-558.
318. Eisner DA, Dibb KM, Trafford AW. The mechanism and significance of the slow changes of ventricular action potential duration following a change of heart rate. *Exp Physiol.* 2009;94:520-528.
319. Conti JB, Belardinelli L, Utterback DB, Curtis AB. Endogenous adenosine is an antiarrhythmic agent. *Circulation.* 1995;91:1761-1767.
320. Clemo HF, Belardinelli L. Effect of adenosine on atrioventricular conduction. I: site and characterization of adenosine action in the guinea pig atrioventricular node. *Circ Res.* 1986;59:427-436.
321. DiMarco JP. Adenosine and digoxin. Dans Zipes DP, Jalife J, éditeurs. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004; p. 942-949.
322. Matchkov VV, Gustafsson H, Rahman A, Briggs Boedtkjer DM, Gorintin S, Hansen AK, Bouzinova EV, Praetorius HA, Aalkjaer C, Nilsson H. Interaction between Na⁺/K⁺-pump and Na⁺/Ca²⁺-exchanger modulates intercellular communication. *Circ Res.* 2007;100:1026-1035.
323. Thimm J, Mechler A, Lin H, Rhee S, Lal R. Calcium-dependent open/closed conformations and interfacial energy maps of reconstituted hemichannels. *J Biol Chem.* 2005;280:10646-10654.
324. Peracchia C, Sotkis A, Wang XG, Peracchia LL, Persechini A. Calmodulin directly gates gap junction channels. *J Biol Chem.* 2000;275:26220-26224.
325. Carmeliet E. Action potential duration, rate of stimulation, and intracellular sodium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17 Suppl 1:S2-S7.
326. Boumékla C, Billette J. Role of slow pathway in rate-dependent properties atrioventricular node. *Europace Suppl.* 2004;6:105. Abstract.
327. Khoo MS, Kannankeril PJ, Li J, Zhang R, Kupersmidt S, Zhang W, Atkinson JB, Colbran RJ, Roden DM, Anderson ME. Calmodulin kinase II activity is required for normal atrioventricular nodal conduction. *Heart Rhythm.* 2005;2:634-640.
328. Wallick DW, Martin PJ, Masuda Y, Levy MN. Effects of autonomic activity and changes in heart rate on atrioventricular conduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1982;243:H523-H527.
329. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello RA, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2005;26:2000-2006.
330. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-2677.

331. Zhang Y, Mazgalev TN. Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: past, present, and future. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:382-393.
332. Canadian Cardiovascular Society. 2004 Canadian Cardiovascular Society consensus conference: atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2005;21 Suppl B:9B-73B.