

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Rôle des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans le  
déclenchement de la fibrillation auriculaire par  
stimulation nerveuse autonome.**

par

Louis-Philippe Richer

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

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

Septembre 2008



© Louis-Philippe Richer, 2008

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Rôle des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans le déclenchement de la fibrillation auriculaire  
induite par stimulation nerveuse autonome.

présentée par :

Louis-Philippe Richer

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Guy Rousseau, président-rapporteur

Dr Teresa Kus, directeur de recherche

Dr Alain Vinet, co-directeur

Dr Philippe Comtois, membre du jury

Dr Robert Lemery, examinateur externe

Dr Jacques Billette, représentant du doyen de la FES

## RÉSUMÉ

Les nerfs médiastinaux ont été identifiés à la surface des veines pulmonaires et de la veine cave supérieure. Ils représentent l'entrée nerveuse la plus caudale des nerfs vago-sympathiques thoraciques allant au système nerveux cardiaque intrinsèque. Dans ce système, les entrées nerveuses des nerfs médiastinaux seraient impliquées dans la régulation régionale cardiaque d'indices mécaniques et électriques. Des expériences effectuées au cours des années 70 et au début des années 2000 ont démontré la possibilité d'induire des arythmies chez le modèle canin par l'application de stimuli électriques sur de petits nerfs médiastinaux du complexe vago-sympathique [1, 2] ou de nerfs médiastinaux associés aux veines pulmonaires [3, 4]. En fait, il a été suggéré au milieu des années 70 qu'il pourrait y avoir la présence de "nerfs auriculaires fibrillatoires" adjacent au tissu cardiaque [5]. Cependant, le site duquel l'activité électrique focale émane, lors d'une tachyarythmie auriculaire induite par stimulation nerveuse, demeure inconnu.

Ainsi, dans une première série d'expérience nous avons d'abord voulu déterminer, par cartographie auriculaire épicaudique et endocaudique, le site d'origine du battement initiant la tachyarythmie/fibrillation auriculaire par la stimulation de nerfs médiastinaux. De plus, nous voulions étudier la réponse d'une arythmie induite par stimulation nerveuse à la modulation autonome. La stimulation des nerfs médiastinaux a systématiquement initié une bradycardie suivie d'une tachyarythmie auriculaire. La première électrode activée du battement initiant la tachyarythmie pouvait être localisée sur la paroi libre de l'oreillette droite ou dans la région du faisceau de Bachmann. Ce faisceau correspond à l'origine endocaudique du complexe de cellules automatiques subsidiaires de l'oreillette droite, i.e. la crête terminale, et à la jonction dans l'oreillette droite du septum interauriculaire. Les réponses auriculaires induites par stimulations nerveuses ont été éliminées par l'injection d'atropine, modifiée par le timolol alors que la décentralisation neuronale aigue ne les a pas affectées. L'administration d'hexamethonium a éliminé les réponses des sites extra-

péricardiques mais pas celles des sites intra-péricardiques à la stimulation nerveuse. Nous avons donc conclu de cette première série d'expériences que l'activation simultanée d'efférents adrénergiques et cholinergiques des neurones cardiaques intrinsèques pouvait initier des tachyarythmies auriculaires. Les arythmies produites par la stimulation d'efférents neuronaux du côté droit ont une origine anatomiquement reliée au complexe de cellules automatiques de l'oreillette droite et au tissu sous-jacent au plexus ganglionnaire auriculaire majeur.

Les résultats de la première série d'expériences nous ont amené à présumer que la stimulation des nerfs médiastinaux entraînait un débalancement dans le système nerveux cardiaque intrinsèque. La création de ce débalancement rendrait le cœur plus susceptible au déclenchement d'arythmie. Ainsi, dans une deuxième série d'expériences nous avons voulu vérifier si l'action d'agents pharmacologiques bloquant la transmission synaptique pourrait prévenir ce débalancement en stabilisant les différentes composantes du système nerveux cardiaque intrinsèque. Nous avons donc constitué un plan expérimental comprenant un groupe ne recevant aucune drogue et un second groupe qui recevrait de l'hexamethonium, un bloqueur nicotinique. Outre le mécanisme nicotinique classique, plusieurs autres types de récepteurs peuvent être impliqués dans la neurotransmission au niveau du système nerveux cardiaque intrinsèque. Les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques font partie de ces types. En effet, ces récepteurs ont été associés avec les neurones des circuits locaux, des neurones efférents. Nous avons donc décidé de constituer trois autres groupes expérimentaux dans notre plan (bloqueur  $\alpha_1$ -adrénergique seul, bloqueur  $\alpha_2$ -adrénergique seul et bloqueur  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergique en combinaison) afin de vérifier leur effet sur les arythmies induites par stimulation nerveuse.

Le groupe ne recevant aucune drogue nous a permis de vérifier l'effet du temps dans nos expériences. Ainsi, les sites nerveux trouvés en situation normale étaient simplement stimulés de nouveau une heure plus tard. La répétition des stimulations une

heure plus tard a révélé une diminution de 21% des sites identifiés en contrôle qui étaient toujours en mesure d'initier une tachyarythmie. L'injection d'hexamethonium a entraîné une diminution de 78% des sites capables d'induire une tachyarythmie. L'administration des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques en combinaison a entraîné l'inactivation de 72% des sites nerveux préalablement actifs. Les réponses bradycardisantes provoquées par la stimulation des nerfs médiastinaux ont été amorties par l'hexamethonium alors que les bloqueurs en combinaison n'ont eu aucun effet sur celle-ci. L'injection du bloqueur  $\alpha_1$ - ou  $\alpha_2$ -adrénergique seul ont amené respectivement une réduction de 31% et 34% des sites capables d'induire des tachyarythmies, un pourcentage d'efficacité similaire au groupe destiné à vérifier l'effet du temps. Nous avons conclu de cette seconde série d'expériences que l'activation du système nerveux cardiaque intrinsèque par l'intermédiaire des nerfs médiastinaux pouvait impliquer les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques des neurones cardiaques intrinsèques. Contrairement à l'hexamethonium qui produit une suppression globale, nous avons conclu que les bloqueurs  $\alpha$ -adrénergique ciblent les neurones des circuits locaux du système nerveux cardiaque intrinsèque impliqué dans l'initiation des arythmies. L'hexamethonium quant à lui peut également affecter les projections qui ne font que traverser le système nerveux cardiaque intrinsèque pour aller au tissu cardiaque.

Au cours d'une troisième étude, la repolarisation auriculaire nous a servi d'indicateur de l'effet nerveux sur le tissu auriculaire. Le but visé était de comprendre comment le déséquilibre nerveux produit par la stimulation de nerfs médiastinaux mène à la tachyarythmie auriculaire. Les résultats de cette étude ont pu démontrer les régions auriculaires significativement influencées par les stimulations nerveuses. Ces effets significatifs se traduisaient notamment par une augmentation marquée de l'hétérogénéité spatiale des différences de repolarisation auriculaire. Les principales régions auriculaires affectées par ces stimulations nerveuses étaient : 1) adjacent au nœud sinusal, 2) sur le faisceau de Bachmann, 3) sur la partie postérieure de l'appendice auriculaire droit. Cette hétérogénéité apparaissait rapidement après le début de nos stimulations nerveuses et, si

maintenues, ces différences permettaient de créer un gradient dans la repolarisation du tissu auriculaire.

Deux types de sites nerveux médiastinaux ont été caractérisés à la surface de la veine cave supérieure : 1) ceux qui deviendraient incapables d'induire une tachyarythmie suivant l'injection des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés (sites abolis) et, 2) ceux toujours en mesure d'induire une tachyarythmie (sites persistants). En contrôle, le gradient induit par les sites persistants dans la région du faisceau de Bachmann était beaucoup plus important que celui induit par les sites qui seraient éventuellement abolis. Suite à l'injection des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés, la stimulation des sites médiastinaux abolis n'était plus en mesure d'induire de gradient dans la région du nœud sinusal. Ce résultat a eu pour conséquence l'impossibilité d'y déclencher de foyer ectopique. Chez les sites persistants, le gradient des différences de repolarisation induit était moins important qu'en contrôle cependant assez fort pour initier un foyer ectopique. En comparaison, chez le groupe expérimental où l'effet temps était étudié, les sites persistants ont pu induire un gradient de repolarisation aussi fort à la re-stimulation une heure plus tard qu'en contrôle. Dans ce même groupe, les sites abolis induisaient également un gradient mais ce dernier n'était plus assez fort pour initier un foyer ectopique. Toutefois, le fait qu'un gradient soit tout de même inductible démontre que la stimulation nerveuse pouvait toujours influencer le tissu auriculaire, contrairement aux sites abolis par la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques.

**Mots-clés : Neurone efférent adrénergique, Tachyarythmie auriculaire, Neurone efférent cholinergique, Plexus ganglionnaire cardiaque intrinsèque, Nerfs médiastinaux, Bloqueur  $\alpha$ -adrénergique.**

## **ABSTRACT**

Mediastinal nerves have been identified on the surfaces of the pulmonary veins and superior vena cava. These nerves represent the caudal-most extensions of the thoracic vago-sympathetic complexes that interconnect with the intrinsic cardiac nervous system. In that regard, mediastinal nerve inputs are involved in regulating cardiac regional mechanical and electrical indices. Experience conducted in the 70's and in the year 2000 demonstrated the possibility to consistently induce atrial arrhythmias in the canine model by applying electrical stimuli to select mediastinal nerves [1, 2], including those associated with pulmonary veins [3, 4]. It has, in fact, been suggested many years ago that specific "atrial fibrillatory nerves" exist adjacent to cardiac tissues [5]. Currently, the loci from which atrial focal electrical activity arises during neurally induced atria tachyarrhythmias remain unknown.

Atrial arrhythmia induction: The primary goal of the first group of experiments was to determine by means of regional electrophysiological mapping the sites of origin of atrial electrical activity that initiate the onset of such atrial tachyarrhythmia/fibrillation. Specifically, these experiments sought to determine the discrete activation induced by individual right-sided mediastinal nerves that course on the ventral and ventrolateral surfaces of the caudal-most portion (intrapericardial) of the superior vena cava. Another objective of the first study was to characterize the atrial tachyarrhythmias induced when the cardiac autonomic nervous system becomes excessively activated.

Mediastinal nerve stimulation systematically induced a bradycardia phase followed by atrial tachyarrhythmia induction. The earliest activated electrode of the first atrial beat initiating the tachyarrhythmia was located in the right atrial free wall or in the Bachmann's bundle region. The latter, correspond to endocardial sites of origin associated with the right



atrial subsidiary pacemaker complex (*i.e.* the crista terminalis and dorsal right atrial aspect of the interatrial septum). Neuronally induced responses were eliminated by atropine, modified by timolol and unaffected by acute neuronal decentralization. After hexamethonium, responses to extra-pericardial but not intra-pericardial nerve stimulation were eliminated. It is concluded that concomitant activation of cholinergic and adrenergic efferent intrinsic cardiac neurons induced by stimulating right-sided efferent neuronal inputs to the intrinsic cardiac nervous system can initiate atrial tachyarrhythmias. Such arrhythmias originate from foci anatomically related to the right atrial pacemaker complex and tissues underlying major atrial ganglionated plexuses.

Results from the first study lead us to consider that mediastinal nerve activation could create imbalance within the intrinsic cardiac nervous system. Such an imbalance could render the heart more susceptible to atrial tachyarrhythmia induction [6]. Therefore, in the second study the following hypothesis was tested: pharmacological agents that target the synaptic transmission within the intrinsic cardiac nervous system may prevent neurally induced imbalance within that system by stabilizing different component of the intrinsic cardiac nervous system. The experimental design included: i) a time effect group; ii) a second group receiving nicotinic receptor blockade. Beyond the classical recognized nicotinic mechanisms, many other receptor systems are involved in intrinsic cardiac neurotransmission. In particular,  $\alpha$ -adrenoceptors have been associated with the local circuit and efferent neurons within the intrinsic cardiac nervous system. Therefore we decided to utilize three experimental groups in order to test the effect of alpha-adrenoceptor blockade on atrial tachyarrhythmia induction. These experimental groups involved: 1)  $\alpha_1$ -adrenergic blockade only; 2)  $\alpha_2$ -adrenergic blockade only; and 3) combined  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenergic blockade.

Mediastinal nerves sites were identified that consistently elicited atrial tachyarrhythmias. Repeat stimulation after 1 h in the time-control group was found to exert

a 21% decrease in sites still able to induce atrial tachyarrhythmias. Hexamethonium inactivated 78% of previously active sites. Combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade inactivated 72% of previously active sites. Bradycardia induced secondary to mediastinal nerve stimulation was blunted by hexamethonium, but not combined  $\alpha_{1,2}$ -adrenergic blockade. Naftopidil ( $\alpha_1$ -adrenoceptor blockade) or yohimbine ( $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade) when administered alone eliminated atrial arrhythmia induction from 31% and 34% of the sites (similar results to time control). We conclude that heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system results in atrial arrhythmias that involve intrinsic cardiac neurons that possess  $\alpha$ -adrenoceptors. In contrast to the global suppression exerted by hexamethonium, we conclude that  $\alpha$ -adrenoceptor blockade targets select populations of intrinsic cardiac local circuit neurons that are involved in atrial arrhythmia formation and not the 'flow-through' efferent neuronal elements of the cardiac nervous system.

In the third study, we employed regional atrial repolarization as an index of neural effects on atrial tissues. The main goal of this study was to determine how neural imbalance within the intrinsic cardiac nervous system induced by mediastinal nerve stimulation initiates atrial tachyarrhythmias. Results from this study demonstrated the select atrial regions from which neuronally induced atrial arrhythmias arose. Furthermore, such effects were found to be translated into increasing spatial heterogeneity of atrial repolarization differences. The atrial region primarily affected by such mediastinal neural stimulation was located adjacent to the sinus node. In fact, this was the atrial region where the heterogeneity of atrial repolarization increased significantly. Such regional heterogeneity appeared at the commencement of excessive nerve stimulation, thereby creating a localized gradient of atrial repolarization.

Consistent with the anatomical and functional correlates of the intrathoracic autonomic nervous system, two types of mediastinal neural sites were identified by functional means on the surface of the superior vena cava: 1) those that were no longer

induced atrial tachyarrhythmia following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade (abolished sites) and; 2) those still able to induce atrial tachyarrhythmia following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade (persisting sites). In control, the regional electrical gradients induced by activating persistent mediastinal nerve sites were located on the Bachmann's bundle. However, the atrial region adjacent to the sinus node appeared to be more important to the genesis of atrial arrhythmias than any regional atrial electrical gradients induced by neural sites and were abolished by combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. In fact, previously active nerve sites were no longer able to induce a significant repolarization gradient in the region of the sinus node following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. Because of that, previously active mediastinal neural sites failed to trigger atrial ectopic foci. With respect to persisting neural sites, the gradient induced in regional atrial repolarization differences was of lesser magnitude compared to control states, but still strong enough to trigger an ectopic focus. In comparison, in the time effect experimental group persisting neural sites continued to induce gradients in atrial repolarization differences that were similar after one hour as in control states. In these animals, neural sites abolished with time induce a gradient that was not strong enough to trigger ectopic foci. This suggested that, over time, mediastinal neural inputs still were capable of influencing the atrial tissue, contrary to what occurred following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. Therefore, the intrinsic cardiac nervous system represents a pharmacological target offering new options of treatment of cardiac arrhythmias.

**Keywords : Efferent adrenergic neuron, Atrial tachyarrhythmia, Efferent cholinergic neuron, Intrinsic cardiac ganglionic plexus, Mediastinal nerve,  $\alpha$ -adrenergic blockade.**

# **TABLE DES MATIÈRES**

<b><u>RÉSUMÉ</u></b> .....	iii
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	vii
<b><u>TABLE DES MATIÈRES</u></b> .....	xi
<b><u>LISTE DES TABLEAUX</u></b> .....	xvi
<b><u>LISTE DES FIGURES</u></b> .....	xvii
<b><u>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</u></b> .....	xx
<b><u>REMERCIEMENTS</u></b> .....	xxvi
<b>CHAPITRE I: INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I.1. L'anatomie générale des oreillettes</b> .....	1
<b>I.1.1. Anatomie des deux groupes majeurs de cellules auriculaires</b> .....	2
<b>I.1.2. Potentiel d'action, canaux ioniques et ions importants</b> .....	6
<b>I.1.3. Anatomies macroscopiques des oreillettes</b> .....	19
<b>I.1.4. Particularités des nœuds sinusales et AV</b> .....	26
<b>I.2. Les arythmies auriculaires : descriptions, traitements et situation clinique</b> .....	28
<b>I.2.1. Types et situations cliniques des arythmies auriculaires</b> .....	28
<b>I.2.2. Mécanisme de déclenchement et d'entretien de la fibrillation auriculaire</b> ..	33
<b>I.2.3. Approches thérapeutiques à la fibrillation auriculaire</b> .....	39
<b>I.3. La neurocardiologie</b> .....	48
<b>I.3.1. Anatomie générale de la neurocardiologie</b> .....	48
<b>I.3.2. Composantes sympathique et parasympathique</b> .....	76
<b>I.4. Contribution du système nerveux autonome dans le déclenchement de la fibrillation auriculaire</b> .....	84
<b>I.4.1. Rôle des composantes nerveuses autonomes dans l'initiation de la FA</b> .....	87
<b>I.4.2. Contribution des composantes autonomes dans le maintien de la FA</b> .....	92
<b>I.4.3. Terminaison de FA d'origine nerveuse</b> .....	96
<b>I.5. Hypothèses</b> .....	104
<b>I.5.1. Études expérimentales</b> .....	105

CHAPITRE II: ORIGIN AND PHARMACOLOGICAL RESPONSE OF ATRIAL  
TACHYARRHYTHMIAS INDUCED BY ACTIVATION OF MEDIASTINAL NERVES  
IN CANINES 108

II.1.	Introduction .....	111
II.2.	Materials and methods .....	113
II.2.1.	Animal preparation.....	113
II.2.2.	Atrial epicardial mapping.....	113
II.2.3.	Right atrial endocardial mapping.....	114
II.2.4.	Electrical stimulation of mediastinal nerves .....	114
II.2.5.	Interventions.....	115
II.2.6.	Data analysis. ....	115
II.3.	Results.....	117
II.3.1.	Arrhythmia induction.....	117
II.3.2.	Epicardial mapping .....	118
II.3.3.	Endocardial and epicardial mapping.....	119
II.3.4.	Acute decentralization of the intrathoracic nervous system .....	120
II.3.5.	Timolol administration.....	120
II.3.6.	Hexamethonium administration.....	121
II.3.7.	Atropine administration .....	121
II.4.	Discussion .....	122
II.4.1.	Sites of origin .....	122
II.4.2.	Pharmacological responses .....	123
II.4.3.	Clinical correlates and perspective.....	125
CHAPITRE III: $\alpha$ -ADRENOCEPTOR BLOCKADE MODIFIES NEURALLY INDUCED ATRIAL ARRHYTHMIAS.....		141
III.1.	Introduction .....	144
III.2.	Materials and methods .....	145
III.2.1.	Animals.....	145
III.2.2.	Surgical Preparation.....	145

III.2.3.	Atrial epicardial mapping.....	145
III.2.4.	Electrical stimulation of mediastinal nerves. ....	146
III.2.5.	Experimental design.....	147
III.2.6.	Data analysis. ....	147
III.3.	Results .....	149
III.3.1.	Select mediastinal nerve response characteristics.....	149
III.3.2.	Time control (Group 1, n= 6 animals). ....	149
III.3.3.	Hexamethonium (Group 2, n=4 animals). ....	150
III.3.4.	Combined $\alpha_{1&2}$ -adrenoceptor blockade (Group 3, n=8 animals).....	150
III.3.5.	Single $\alpha$ -adrenoceptor subtype blockade (naftopidil - group 4, n=6 animals, or yohimbine, group 5, n=6 animals).....	151
III.4.	Discussion .....	152
III.4.1.	$\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenoceptors and autonomic neurons.....	153
III.4.2.	Hexamethonium versus combined $\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade.....	153
III.4.3.	Perspective. ....	154
<b>CHAPITRE IV: MODULATION OF MEDIASTINAL NERVE INFLUENCE ON ATRIAL SPATIO-TEMPORAL ELECTRICAL DYNAMICS BY <math>\alpha</math>-ADRENOCEPTOR BLOCKADE</b>		
168		
IV.1.	Introduction.....	171
IV.2.	Materials and methods .....	172
IV.2.1.	Animals. ....	172
IV.2.2.	Surgical Preparation. ....	173
IV.2.3.	Atrial epicardial mapping.....	173
IV.2.4.	Isintegral mapping of repolarization changes. ....	173
IV.2.5.	Electrical stimulation of mediastinal nerves. ....	174
IV.2.6.	Experimental design.....	175
IV.2.7.	Data analysis .....	175
IV.3.	Results.....	178

IV.3.1. Atrial repolarization responses initiated by mediastinal nerve stimulation.	178
IV.3.2. Contribution of the atrial repolarization, in response to mediastinal nerve stimulation, in the progression from ectopic focus firing to atrial tachyarrhythmia - A typical case of an AT- neural site (control).....	179
IV.3.3. Instability of the repolarization of the sinus node region with mediastinal nerve stimulation.....	181
IV.3.4. Effects of combined $\alpha$ -adrenoceptor blockade on the heterogeneity of the atrial repolarization-A typical case of an AT- neural sites. ....	181
IV.3.5. Effect of pharmacological interventions on spatial distribution of the repolarization.....	182
IV.3.6. Pharmacological effects on the gradient of repolarization in the sinus node region.	183
IV.4. Discussion .....	185
IV.4.1. Atrial repolarization responses initiated by mediastinal nerve stimulation.	185
IV.4.2. Instability of the atrial tissue and the sinus node repolarization during mediastinal nerve stimulation. ....	187
IV.4.3. Effects of combined $\alpha$ -adrenoceptor blockade on the heterogeneity of repolarization in the atrial tissue and sinus node region. ....	188
IV.4.4. Effect of $\alpha$ -adrenoceptor blockade on spatial distribution of atrial repolarization.....	190
IV.4.5. Perspective. ....	191
CHAPITRE V: DISCUSSION .....	205
V.1. Le rôle du système nerveux autonome dans le déclenchement d'arythmie auriculaire.....	205
V.2. Le système nerveux cardiaque intrinsèque comme cible pharmacologique .....	209
V.3. Du déséquilibre nerveux à l'initiation du foyer ectopique.....	214

V.4. Autres récepteurs pouvant potentiellement stabiliser le système nerveux cardiaque intrinsèque. ....	216
CONCLUSION.....	218
BIBLIOGRAPHIE.....	I
ANNEXE I : ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DES ÉDITEURS..	XXVIII
ANNEXE II : ADAPTATIONS MOLÉCULAIRES, ÉLECTRIQUES ET TISSULAIRES FACILITANT L'ENTRETIEN DE LA FA.....	XXXIX



# **LISTE DES TABLEAUX**

## **CHAPITRE I : INTRODUCTION**

Tableau 1: Concentration ionique présente chez les cardiomyocytes au potentiel de repos .....	8
Tableau 2 : Caractéristiques des types de réponse possible pour les afférences cardiaques .....	56
Tableau 3 : Proportions des différents types de neurones présents dans les ganglions intrathoraciques.....	57

## **CHAPITRE II : ORIGIN AND PHARMACOLOGICAL RESPONSE OF ATRIAL TACHYARRHYTHMIAS INDUCED BY ACTIVATION OF MEDIASTINAL NERVES IN CANINES**

Table 1: Timolol effects on neuronally-induced atrial arrhythmias.....	140
--	-----

## **CHAPITRE IV : MODULATION OF MEDIASTINAL NERVE INFLUENCE ON ATRIAL SPATIO-TEMPORAL ELECTRICAL DYNAMICS BY $\alpha$ -ADRENOCEPTOR BLOCKADE**

Table 1 : Average surface area of the atrial tissue where the repolarization is significantly affected by neural stimulation of mediastinal nerve .....	199
--	-----

# **LISTE DES FIGURES**

## **CHAPITRE I : INTRODUCTION**

Figure 1- Potentiel d'action et courants ioniques impliqués dans la dépolarisation d'une cellule automatique du nœud sinusal.....	10
Figure 2- Potentiel d'action et courants ioniques impliqués dans la dépolarisation d'un cardiomyocyte auriculaire.....	13
Figure 3- Illustration schématique de jonctions gaps.....	17
Figure 4- Principales structures anatomiques de l'oreillette droite.....	22
Figure 5- Schéma de l'oreillette gauche avec ses différents repères anatomiques.....	26
Figure 6- Illustration schématique des 3 types de mécanisme de fibrillation auriculaire....	36
Figure 7- Différentes structures et voies d'action du système nerveux central impliquées dans le contrôle de la fonction cardiaque.....	51
Figure 8- Illustration avec différents repères anatomiques et structures du système nerveux central impliqué dans la boucle réflexe des barorécepteurs aortiques et carotidiens.....	62
Figure 9- Schémas montrant les différentes structures composant le système nerveux cardiaque extrinsèque.....	65
Figure 10- Projections présumées des nerfs médiastinaux, en considérant le vaisseau majeur suivi pour arriver au cœur.....	69
Figure 11- Schéma situant les différents plexus ganglionnaires du modèle canin.....	72
Figure 12- Statistique sur le type de déclencheur pour les FA d'origine autonome.....	89

**CHAPITRE II : ORIGIN AND PHARMACOLOGICAL RESPONSE OF ATRIAL TACHYARRHYTHMIAS INDUCED BY ACTIVATION OF MEDIASTINAL NERVES IN CANINES**

Figure 1- Typical arrhythmia response to electrical stimulation of a mediastinal nerve coursing over the superior vena cava.....134

Figure 2- Epicardial breakthrough patterns in the initial beat of neurally induced atrial tachyarrhythmias.....135

Figure 3- Disorganized beat distribution during a paroxysm of atrial fibrillation induced following mediastinal nerve stimulation.....136

Figure 4- Epicardial and endocardial mapping in basal beats and in the first beat of atrial tachycardia subsequently degenerating into fibrillation.....137

Figure 5- Summary of epicardial/endocardial sites of origin in basal rhythm, bradycardia and early beats of atrial tachycardia induced by electrical stimulation of right-sided mediastinal nerves in 7 animals.....138

Figure 6- Modulation by timolol of tachyarrhythmias induced by electrical stimulation of a mediastinal nerve.....139

**CHAPITRE III :  $\alpha$ -ADRENOCEPTOR BLOCKADE MODIFIES NEURALLY INDUCED ATRIAL ARRHYTHMIAS**

Figure 1- Atrial arrhythmia induction in response to electrical stimuli applied to a mediastinal nerve.....162

Figure 2- Mediastinal nerve-induced atrial bradycardia in time control animals and in animals prior to and following ganglionic blockade or combined  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  blockade.....163

Figure 3- Types of atrial rhythms induced during mediastinal nerve stimulation prior to and following treatment with hexamethonium or combined  $\alpha_{1\&2}$  blockade.....164

Figure 4- Distribution of early epicardial breakthrough during mediastinal nerve stimulation prior to and following treatment with hexamethonium or combined  $\alpha_{1&2}$  blockade .....165

Figure 5- Combined alpha blockade modifies neurally induced atrial arrhythmias.....166

Figure 6- Persistence of tachyarrhythmia characteristics in AF-alpha block resistant stimulation sites.....167

**CHAPITRE IV : MODULATION OF MEDIASTINAL NERVE INFLUENCE ON ATRIAL SPATIO-TEMPORAL ELECTRICAL DYNAMICS BY  $\alpha$ -ADRENOCEPTORS BLOCKADES**

Figure 1- Bar charts representing the mean and variance for an averaged  $\Delta AR$  and the number of ectopic foci episode in each atrial region .....200

Figure 2- Typical example of a neurally induced atrial tachyarrhythmia in response to right-sided mediastinal nerve stimulation under control conditions.....201

Figure 3- Creation of an important gradient in the repolarization in the sinus node region in response to right-sided mediastinal nerve.....202

Figure 4- A typical example of the atrial response to stimulation of a neural site unable to induce atrial tachyarrhythmia following combined injection of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenonceptor blockade.....203

Figure 5- Averaged curves of the  $\Delta AR$  in control and post intervention in the atrial tissue adjacent to the sinus node region for the persistent (AT+) and abolished (AT-) neural sites.....204

**ANNEXE II : ADAPTATIONS MOLÉCULAIRES, ÉLECTRIQUES ET TISSULAIRES FACILITANT L'ENTRETIEN DE LA FA**

Figure 1- Schéma récapitulatif des facteurs entraînant le remodelage du tissu cardiaque favorisant le déclenchement d'une FA représentée par ses différents mécanismes.....XL

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

$\mu\text{m}$	:	Micromètre
ACE	:	Amygdale central nucleus
ADP	:	Adénosine di-phosphate
AF	:	Atrial Fibrillation
AF/AFI	:	Atrial Fibrillation/Atrial Flutter
AFI	:	Atrial flutter
AMPc	:	Adénosine monophosphate cyclique
AN	:	Cellule atrionodale
ANOVA	:	Test d'analyse de variance
AP	:	Artère pulmonaire
APD	:	Atrial premature depolarization
AR	:	Atrial Repolarization
$\Delta\text{AR}$	:	Différence de repolarisation auriculaire
$\Delta\text{AR}_{\text{E,N}}$	:	Différence de repolarisation auriculaire par électrode et par nerf
ARNm	:	Acide ribonucléique messenger
AT	:	Atrial Tachycardia
AT-	:	Site nerveux médiastinal incapable d'induire une tachyarythmie auriculaire post-traitement
AT+	:	Site nerveux médiastinal capable d'induire une tachyarythmie auriculaire post-traitement
AT1	:	Récepteur de type 1 à l'angiotensine
AT2	:	Récepteur de type 2 à l'angiotensine
ATP	:	Adénosine tri-phosphate
AV	:	Auriculo-Ventriculaire
BB	:	Bachmann bundle
beats/min	:	Battements/Minute

BLA	:	Noyau basolatéral
c.f.	:	<i>confer</i>
Ca <sup>2+</sup>	:	Calcium
CL	:	Cycle Length
cm	:	Centimètre
cm <sup>2</sup>	:	Centimètre carré
CRP	:	C-Reactive Protein
CT	:	Crista terminalis
CVL	:	Région caudale ventrolatérale
d.f.	:	Degree of freedom
DAGP	:	Dorsal atrial ganglionated plexus
DPA	:	Durée du potentiel d'action
dV/dtmax	:	Dérivée temporelle maximum du potentiel
e.g	:	Exemple
ECG	:	Électrocardiogramme
EDI	:	Electrophysiological Data Interface
ERK1/2	:	Extracellular signal-regulated kinase 1/2
et al.	:	<i>et alias</i>
<i>etc.</i>	:	<i>et cetera</i>
FA	:	Fibrillation auriculaire
FO	:	Foramen oval
h	:	Hour
HMG-CoA réductase	:	3-Hydroxy-3-méthyl-glutaryl-Coenzyme A réductase
HRV	:	Heart rate variability
HYP	:	Hypothalamus
Hz	:	Hertz
i.e.	:	<i>Id est</i>
i.v. ou IV	:	Intraveineux
IC	:	Cortex insulaire

$I_{CaL}$	:	Courant calcique de type longue durée
$I_{CaT}$	:	Courant calcique de type transitoire
$I_f$	:	Courant hyperpolarisant
$I_k$	:	Courant potassique
$I_{k1}$	:	Courant potassique rectificateur interne
$I_{KACH}$	:	Courant potassique acétylcholine-dépendant
$I_{KADO}$	:	Courant potassique adénosine-dépendant
$I_{KATP}$	:	Courant potassique ATP-dépendant
$I_{kr}$	:	Courant potassique rapide
$I_{ks}$	:	Courant potassique lent
$I_{kur}$	:	Courant potassique ultra-rapide
$I_{to}$	:	Courant transitoire sortant (Transient Outward Current )
IVC	:	Veine cave inférieure
$K^+$	:	Potassium
kDa	:	Kilodalton
kg	:	Kilogramme
LA	:	Left atrium
LAA	:	Left atrial appendage
LAFW	:	Left atrial free wall
LHA	:	Aire latérale de l'hypothalamus
LIPV	:	Left inferior pulmonary vein
LSPV	:	Left superior pulmonary vein
M	:	Récepteur cholinergique muscarinique
m/s	:	Mètre par Seconde
$M_2$	:	Récepteur cholinergique muscarinique de type 2
mA	:	Milliampère
max	:	Maximum
MCG	:	Ganglion cervical médian
MD	:	Noyau dorsomédian du thalamus

mg/kg	:	Miligramme par Kilogramme
min	:	Minute
min	:	Minimum
ml	:	Millilitre
mM	:	Millimolaire
mm	:	Millimètre
mm <sup>2</sup>	:	Millimètre carré
mmHg	:	Millimètre de Mercure
MNB	:	Mediastinal nerve branch
msec ou ms	:	Milliseconde
mV	:	Millivolt
MVA	:	Mitral valve annulus
N	:	Récepteur cholinergique nicotinique
n	:	Number
NA	:	Nucleus ambiguus
Na <sup>+</sup>	:	Sodium
NADPH	:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène
Nc	:	Cellule nodale
NE	:	Norépinéphrine
N <sub>E</sub>	:	Nombre d'électrodes
N <sub>n</sub>	:	Nombre de site nerveux médiastinaux
NO	:	Nitric Oxyde
NPY	:	Neuropeptide Y
NTS	:	Noyau du tractus solitaire
°C	:	Degré celsius
P ou p	:	Probabilité
PACAP	:	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PAI-1	:	Plasminogen activator inhibitor-1
PB	:	Noyau parabrachial



PKA	:	Protéine kinase A
PV	:	Pulmonary veins
RA	:	Right atrium
RAA	:	Right atrial appendage
RAFW	:	Right atrial free wall
RAGP	:	Right atrial ganglionated plexus
RIPV	:	Right inferior pulmonary vein
ROS	:	Reactive oxygen species
RSPV	:	Right superior pulmonary vein
RVL	:	Région rostrale ventrolatérale
Rx	:	Médicament
SA	:	Sino-atrial node
samples/s/channel	:	Échantillon par seconde par canal
SD	:	Standard Deviation
sec ou s	:	Seconde
SERCA	:	Sarco(Endo)plasmic Reticulum Ca <sup>2+</sup> -ATPase
SG	:	Ganglion stellaire
SIF	:	Small intensive fluorescent
SNA	:	Système nerveux autonome
SNC	:	Système nerveux central
SVC	:	Veine cave supérieure
TA	:	Tricuspid annulus
TGF-β1	:	Transforming growth factor β-1
V	:	Battement ventriculaire
VBT	:	Région basale du thalamus ventral
VIP	:	Vasoactive intestinal polypeptide

*Je dédie cette thèse à mon épouse Thien-Kim Bui et à mon fils Tristan pour leur support, leur amour et leur présence. Vous êtes le cœur de ma vie, assurément le plus beau cadeau que le destin a pu me faire.*

## **REMERCIEMENTS**

Je remercie ma directrice de recherche, Dr Teresa Kus, qui par ses enseignements, sa patience et son support m'a permis de grandir en tant que scientifique et de mener à terme cette thèse. Je remercie également mon co-directeur, Dr Alain Vinet, qui a également été mon directeur à la maîtrise. Dr Vinet, c'est avec vous que j'ai commencé à faire mes premiers pas en recherche. Sous votre mentora, j'ai beaucoup appris sur la démarche scientifique, à aller toujours plus loin dans le questionnement scientifique et à apprendre de nouvelles méthodes expérimentales. Bref, vous m'avez appris à être passionné et à aimer la recherche. Je tiens à remercier Dr John Andrew Armour qui a également eu un rôle de première importance dans la réalisation de cette thèse. Dr Armour, vous m'avez introduit à la neurocardiologie et m'avez permis d'en apprécier les subtilités. Merci Dr Armour pour vos enseignements et votre dévouement à ma cause ; je vous en serai éternellement reconnaissant. Chers Drs Kus, Vinet et Armour vous demeurerez les scientifiques ayant eu l'influence la plus importante sur ma formation et sur mon travail. Vous avez ma plus profonde reconnaissance et mon plus grand respect.

Je remercie également les Drs René Cardinal, Guy Rousseau, Aimé-Robert Leblanc, Réginald Nadeau, Pierre Pagé et M. Yalin Yin pour leurs enseignements, leur aide et leur contribution à ma formation en recherche.

Je dois une très grande partie de ma formation expérimentale à Michel Vermeulen, Caroline Bouchard, Pierre Fortier, Louis Chiochio et Denis Guérette. Merci à vous tous pour vos enseignements techniques et pour votre passion. Cette thèse n'aurait pu voir le jour sans les grandes compétences et l'aide inestimable de messieurs Gaétan Tremblay et Bruno Dubé. Messieurs, je vous remercie pour votre contribution.

Je remercie également Philippe Comtois, Marilyn De Chantal, Mathieu Boucher, Stéphanie Falcao, Marie Lordkipanizé, Simon Dubeau, Maud Richard, Sévan Kaloustian et Michael Dobie pour votre support et nos nombreuses et très intéressantes discussions scientifiques et générales.

J'aimerais témoigner ma reconnaissance également à mes amis et ma famille, plus particulièrement à mon frère Pierre-Olivier Richer et son épouse Nathalie Béninka pour leur support inconditionnel. J'aimerais adresser un remerciement spécial à mes parents : Marie-Andrée et Pierre Richer et à mon petit frère Paul-André, tous aujourd'hui décédés, pour avoir toujours cru en moi. Encore aujourd'hui, je sens leur support et leur amour inconditionnel qui sont essentiels à ma vie.

Finalement, j'aimerais remercier mes beaux-parents M. et Mme Rung Tien Bui pour leur support et leur aide. Ma gratitude va plus spécialement à la personne la plus importante de ma vie, mon épouse Thien-Kim Bui, pour son support, son aide et son amour.

Ces lignes ne sont qu'un pâle reflet de toute la reconnaissance que j'ai envers vous toutes et tous. À mes collègues au travail, ça a été un très grand plaisir et un honneur de travailler avec vous tous, en souhaitant sincèrement pouvoir continuer à collaborer avec vous dans le futur. À mes amis, ma famille, mon épouse et à mon fils, j'espère avoir l'honneur de vous garder dans mon entourage pour encore longtemps.

# **CHAPITRE I: INTRODUCTION**

Le cœur humain est une pompe permettant de faire circuler le sang dans tout le corps. Elle peut être décomposée en quatre sous-pompes : deux pompes de remplissage, les oreillettes, et deux pompes d'éjection, les ventricules. Le cœur a deux côtés, un droit et un gauche; chacun possède une oreillette et un ventricule. Les oreillettes rempliront les ventricules qui propulseront le sang vers les poumons (ventricule droit) ou l'organisme (ventricule gauche). La fiabilité et la précision de cet organe sont dues à l'interaction entre une mécanique sophistiquée, tant au niveau cellulaire que tissulaire, et une série de systèmes de contrôle précis.

Dans certains cas, la mécanique ou les systèmes de contrôle peuvent faillir à leur tâche et nuire au travail du cœur ou même dégénérer en pathologie cardiaque. Ces pathologies peuvent toucher les oreillettes et les ventricules, entraîner une diminution importante de la fonction cardiaque, de la qualité de vie et même provoquer la mort. Il est donc important d'étudier ces pathologies, de tenter de trouver des solutions afin de pouvoir soigner et, ultimement, guérir ces maladies. Dans cette optique, nous avons décidé d'étudier un problème affectant les oreillettes soit la fibrillation auriculaire (FA), plus particulièrement la fibrillation induite par stimulation nerveuse.

## **I.1. L'anatomie générale des oreillettes**

Nous présenterons ici les oreillettes, de l'anatomie micro à l'anatomie macroscopique, en passant par le processus de contraction des cardiomyocytes et la propagation du potentiel d'action.

## **I.1.1. Anatomie des deux groupes majeurs de cellules auriculaires**

Deux groupes majeurs de cellules sont présents dans les oreillettes du cœur : 1) celui propre au système de génération du potentiel d'action (cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire (AV)); 2) celui concernant la contraction cardiaque (cardiomyocyte auriculaire).

### **I.1.1.1. Nœud sinusal**

Le nœud sinusal possède une activité intrinsèque de dépolarisation automatique conférant au cœur un rythme intrinsèque. Ce nœud est composé de deux types cellulaires principaux : 1) de petites cellules rondes (5-10  $\mu\text{m}$  chez l'humain) ayant peu d'organelles intracellulaires (ex : mitochondrie et réticulum sarcoplasmique) et de myofibrilles. Leur organisation intracellulaire n'est pas structurée comme chez les cardiomyocytes; 2) des cellules minces et allongées à l'apparence à mi-chemin entre les cellules rondes et les cardiomyocytes. Les cellules rondes sont probablement des cellules ayant une activité intrinsèque automatique (pacemaker) responsables du rythme cardiaque. Les cellules allongées, majoritairement situées en périphérie du nœud, sont des cellules transitionnelles liant le nœud sinusal aux cardiomyocytes de l'oreillette[7].

Des études ont montré que le nœud sinusal humain était composé à environ 50% de tissu conjonctif permettant d'isoler partiellement les cellules à automaticité intrinsèque du nœud des cardiomyocytes environnants. Cette isolation serait nécessaire afin d'éviter toute interaction électrotonique entre le nœud sinusal (potentiel de repos : -55 à -65 mV) et les cardiomyocytes (potentiel de repos : -70 à -75 mV). La réduction des connexions diminuerait les fuites de courants permettant ainsi au petit nombre de cellules du nœud sinusal de se dépolariser elles-mêmes 1) sans que le courant soit drainé par le tissu

myocardique les entourant, et 2) que le nombre de cellules dépolarisées atteigne une masse critique permettant au courant d'être transmis au tissu myocardique et continuer à se propager dans le tissu [8].

### **I.1.1.2. Cardiomyocyte auriculaire**

Les cardiomyocytes, cellules contractiles du cœur, sont majoritaires et constituent environ 75 % du tissu cardiaque. La majorité des cellules restantes constituent le tissu conjonctif servant de support aux cardiomyocytes. La forme des cardiomyocytes auriculaires est habituellement elliptique, mesurant environ 20  $\mu\text{m}$  de longueur sur 5-6  $\mu\text{m}$  de diamètre. Ils contiennent très peu de tubules T et les jonctions gaps sont présentes à la fois sur les côtés et aux extrémités de celles-ci. La membrane cellulaire des cardiomyocytes séparant les milieux interne et externe se nomme sarcolemme. À l'intérieur du sarcolemme, différentes organelles sont présentes contenues dans un fluide ionique, le cytosol, composé d'ions (potassium, calcium, sodium), de protéines et d'enzymes. Les organelles et le fluide forment le cytoplasme de la cellule qui permettra aux cardiomyocytes d'assumer leur fonction contractile et d'assurer leur survie.

Le sarcolemme comprend une bicouche lipidique composée d'une tête hydrophile, en contact avec les milieux intra ou extracellulaires, et une queue hydrophobe constituant l'intérieur de la bicouche. Outre l'intégrité de la cellule, la principale fonction du sarcolemme est de réguler avec grande précision la concentration intracellulaire du calcium. Ce dernier est l'ion clé dans la contraction du cardiomyocyte; le sarcolemme doit donc être imperméable à cet ion d'importance. De plus, les pompes et échangeurs présents dans le sarcolemme permettent de maintenir une différence importante entre le contenu ionique du milieu extracellulaire et celui du cytosol.

La survie de la cellule est principalement assurée par les mitochondries représentant environ 33 % du volume cellulaire chez l'adulte. Situées près de l'appareil contractile, elles constituent la principale source d'énergie en utilisant l'oxygène et des produits métaboliques pour produire notamment l'ATP, la source d'énergie du cardiomyocyte. Cette molécule est essentielle tant dans le maintien des concentrations ioniques de la cellule que dans la fonction de contraction. Par ailleurs, les mitochondries peuvent jouer un autre rôle important, soit l'entrepôt de calcium. En situation de surplus de calcium dans le cytosol, par exemple lors d'ischémie, les mitochondries accumuleront cet ion dans leurs milieux internes afin d'éviter un surplus dans le cytosol.

La fonction principale des cardiomyocytes est assurée par l'appareil contractile, le myofibrille, qui compte pour environ 50-60 % du volume du cardiomyocyte chez l'humain. Cet appareil est constitué de deux protéines principales : les filaments épais de myosine et minces d'actine. Ces deux types de filaments glisseront l'un sur l'autre lors de la contraction musculaire rapprochant ainsi les extrémités de l'unité contractile nommée sarcomère. Les filaments d'actines sont supportés par des chaînes de molécules beaucoup plus lourdes, les molécules de tropomyosines. Le long de la tropomyosine se trouve le complexe troponine présent en trois parties : la troponine-I (I pour inhibitrice), la troponine-C (se liant au calcium) et la troponine-T (se liant à la tropomyosine). Les extrémités du sarcomère sont délimitées par deux bandes Z auxquelles sont attachés les filaments d'actine. Les filaments de myosine s'étendent du centre du sarcomère vers les deux extrémités sans atteindre les bandes Z. En fait, les filaments de myosines sont reliés aux bandes Z par l'intermédiaire d'une troisième protéine, la titine. Cette macromolécule de haut poids moléculaire possède des propriétés extensibles contribuant à l'étirement mécanique du myocarde. La contraction s'effectuera par des ponts croisés entre l'actine et la myosine grâce au cycle d'excitation-contraction.



Le mouvement des ions calciques à l'intérieur des cardiomyocytes est régulé par le réticulum sarcoplasmique. Cette organelle compte pour 2 % environ du volume de la cellule chez l'adulte et est constituée de deux parties : 1) la citerne où les ions calciques sont entreposés; 2) le réseau consistant en des ramifications tubulaires s'étendant dans l'ensemble de la cellule. Le rôle de cette partie est de reprendre les ions calciques du cytosol initiant ainsi la phase de relaxation. La dépolarisation cellulaire débutera avec l'arrivée du potentiel d'action qui permettra aux ions calciques d'avoir accès au milieu intracellulaire. Ces ions iront se lier aux récepteurs à la ryanodine commandant les canaux de relâche du calcium présent sur la citerne. Ce phénomène, nommé "calcium induced-calcium release", entraînera la libération du calcium de la citerne et initiera la phase de contraction musculaire. Au début de la diastole, les pompes calciques SERCA (acronyme tiré de l'anglais pour Sarco(Endo)plasmic Reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) sur le réticulum transféreront assez d'ions calciques du cytosol vers l'intérieur du réseau pour initier la phase de relaxation. Les ions calciques dans la partie réseau du réticulum voyageront le long des tubules pour atteindre la partie citerne où ils seront prêts à être libérés au prochain potentiel d'action.

Le cardiomyocyte a un noyau qui compte pour environ 5 % du volume de la cellule. Celui-ci contient l'ensemble de l'information génétique permettant la réparation et le maintien de l'ensemble des structures de la cellule.

### **I.1.1.3. Nœud auriculo-ventriculaire**

L'unique point de passage électrique entre les oreillettes et les ventricules est le nœud AV. Similaire au nœud sinusal, le nœud AV consiste en des cellules à automaticité intrinsèque entourées de cellules transitionnelles. Il est constitué de trois régions distinctes: atrionodale, nodale compacte et nodale-His (voir Figure 4). Ces régions ont été désignées en se basant majoritairement sur les différences des morphologies de potentiels d'action

enregistrés dans chacune d'elle. La région atrionodale a un potentiel d'action à mi-chemin entre celui de la région nodale compacte et du cardiomyocyte auriculaire. La région nodale compacte est caractérisée par un potentiel d'action de faible amplitude et d'un taux de dépolarisation spontanée lente. Le potentiel d'action de la région nodal-His s'apparente plus à un hybride entre celui de la région nodale compacte et celui du faisceau de His. Il existe toutefois des différences notables au niveau de l'anatomie des trois régions du nœud AV. Ainsi la région atrionodale contient surtout des cellules transitionnelles du même type que celles retrouvées dans le nœud sinusal. Il y a également quelques cellules à automaticité intrinsèque, petites, rondes contenant peu d'organelles intracellulaires. Au fur et à mesure que le nœud AV se transforme en faisceau de His, les cellules qui le constituent prennent une forme et un arrangement plus linéaires et leurs propriétés correspondent de plus en plus au tissu de conduction rapide [7].

### **I.1.2. Potentiel d'action, canaux ioniques et ions importants**

Tous les phénomènes électriques dans le cœur sont le résultat de transferts d'ions du milieu extra au milieu intracellulaire ou vice versa. Ces transferts induisent des courants ioniques qui permettent l'activité électrique du cœur. Le mouvement des ions à travers la membrane cellulaire peut s'effectuer grâce aux différents gradients de concentration ionique et électrique de part et d'autre de la membrane. La perméabilité de la membrane cellulaire aux ions est possible grâce à de petites structures protéiques insérées dans la membrane qui vont créer des pores, des canaux, des pompes et des échangeurs ioniques. Ces derniers auront pour but de maintenir ou rétablir l'homéostasie: l'état de repos ou d'équilibre de la cellule. Les canaux ioniques s'ouvrent sous l'effet d'un courant électrique et vont entraîner la dépolarisation de la cellule.

Les pores ioniques sont des passages constamment ouverts (des trous) dans la membrane cellulaire. Ils influenceront donc passivement l'état ionique de cette dernière, sans utiliser d'énergie. Les canaux ioniques sont un deuxième type de passage membranaire de la cellule. Au potentiel de repos, l'ouverture des canaux est bloquée par des portes. Ces dernières s'ouvriront à différentes vitesses lors de la dépolarisation de la cellule. Les canaux ioniques peuvent être sélectifs à un ion précis. Les différents gradients de concentration ionique et électrique existant entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule entraîneront le déplacement d'ions spécifiques qui généreront le courant ionique. Les échangeurs ioniques sont des structures protéiques hautement spécifiques qui effectuent leur travail en échangeant des proportions précises d'ions. Par exemple, l'échangeur sodium ( $\text{Na}^+$ )-calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) échange 3 ions  $\text{Na}^+$  pour 1 ion  $\text{Ca}^{2+}$ : ce transfert est électrogénique en direction du sodium. Le processus de transfert des ions utilisé est passif, la direction de l'échange se fera selon le potentiel de la membrane et les concentrations des ions de part et d'autres de la cellule. Les pompes ioniques sont des structures actives, elles requièrent de l'énergie métabolique (l'ATP) pour fonctionner. L'ATP servira aux pompes à transférer des ions du milieu intra au milieu extracellulaire ou inversement, et ce, à l'encontre des gradients de concentration ionique et électrique. Elles forcent donc le transfert ionique. L'ensemble des structures protéiques présentes à la surface de la membrane cellulaire travaillera donc de connivence afin de maintenir un potentiel de repos et produire le potentiel d'action.

Au repos, l'intérieur des cellules excitables du cœur est chargé négativement par rapport au milieu environnant, les cellules sont donc polarisées. Dans le cas du cardiomyocyte, le potentiel de repos est principalement déterminé par la différence de concentration entre les milieux intra et extracellulaire de l'ion potassique. Les déplacements sont dirigés par les gradients de concentration et électrotonique présents de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le milieu intracellulaire contient de grosses protéines chargées négativement qui attireront les ions potassiques de l'extérieur vers l'intérieur. Toutefois, la concentration intracellulaire plus importante d'ions potassiques par rapport au milieu

externe (voir tableau 1) aura tendance à repousser ces derniers vers l'extérieur. La concentration élevée de potassium intracellulaire est maintenue grâce à la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  (entrée 2  $\text{K}^+$ , sortie 3  $\text{Na}^+$ ) qui permet l'entrée des ions par le transport actif. La diffusion passive du potassium vers l'extérieur de la cellule, la membrane cellulaire étant très perméable à cet ion, laissera les protéines chargées négativement non balancées dans le cytosol de la cellule, ce qui polarisera le milieu intracellulaire. Le potentiel de repos peut varier de  $-75$  mV environ pour des cardiomyocytes auriculaires à  $-65$  mV pour des cellules à automaticité intrinsèque dans le nœud sinusal [7]. Les concentrations ioniques d'un cardiomyocyte au repos sont indiquées au tableau 1:

Tableau 1: Concentration ionique présente chez les cardiomyocytes au potentiel de repos.

Ions	Concentration intracellulaire (mM)	Concentration extracellulaire (mM)
<b>K<sup>+</sup></b>	135	4
<b>Na<sup>+</sup></b>	10	145
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	0.1	2

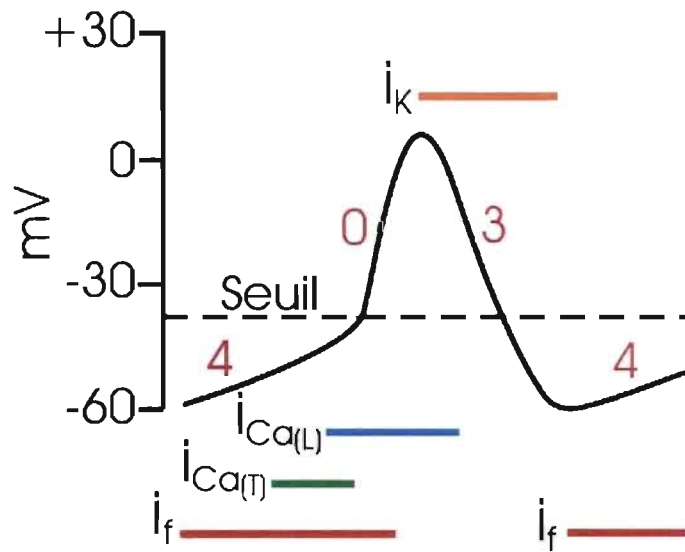
Source: Berne R. M. et Levy M. N.[9]

L'activation électrique des cellules cardiaques débute avec l'ouverture de canaux ioniques proprement aux cellules automatiques et non-automatiques qui amènent l'entrée d'ions positifs dans le milieu intracellulaire. Cette entrée se traduira par un début de dépolarisation de la cellule. Si cette dépolarisation permet au milieu intracellulaire d'atteindre une valeur électrique seuil (autour de  $-50$  mV dans le nœud sinusal et  $-70$  mV dans les cardiomyocytes), les cellules du cœur produiront alors un potentiel d'action. Deux types de potentiels d'action peuvent être enregistrés dans le cœur : 1) les potentiels d'action lents produits par les cellules du nœud sinusal, de la région du complexe de cellules automatiques, du nœud auriculo-ventriculaire et du tissu spécialisé dans la conduction de l'influx cardiaque des oreillettes aux ventricules (ex : région de His); 2) les potentiels

d'action rapides produits par les cardiomyocytes auriculaires et ventriculaires. Suite à la formation d'un potentiel d'action, la cellule deviendra inexcitable pendant un court laps de temps. Il s'agit de sa période réfractaire qui se divise en deux parties : 1) la période réfractaire absolue où tout potentiel d'action est impossible à déclencher et 2) la période réfractaire relative au cours de laquelle le seuil d'initiation d'un potentiel d'action par un stimulus sera supérieur au seuil en vigueur pour une cellule cardiaque au repos. L'activité électrique menant au potentiel d'action cardiaque est normalement originaire du nœud sinusal.

### **I.1.2.1. Nœud sinusal**

Le potentiel d'action lent produit par les cellules à automaticité intrinsèque du nœud sinusal est constitué de trois phases : 0, 3 et 4. Les phases 1 et 2, présentes chez les potentiels d'action rapides (voir plus loin) des cardiomyocytes, sont absentes chez le potentiel d'action lent sinusal. Au cours des phases 0, 3 et 4 survient l'activation successive des canaux ioniques suivants :  $I_f$ ,  $I_{CaT}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_k$ , (voir **Figure 1**). Ces canaux initieront les différentes phases de la dépolarisation et la repolarisation des cellules à automaticité intrinsèque du nœud sinusal.



**Figure 1** : Potentiel d'action et courants ioniques impliqués dans la dépolarisation d'une cellule automatique du nœud sinusal (Traduit de Klabunde, R.[10]).

La dépolarisation et repolarisation des cellules à automaticité intrinsèque sinusales font surtout intervenir les ions sodiques, potassiques et calciques. Tout d'abord, le canal ionique  $I_f$  débute le processus de dépolarisation en s'activant à des valeurs autour de -90 à -50 mV. Il est considéré comme le courant responsable de l'automaticité dans le nœud sinusal et est donc absent chez les cardiomyocytes auriculaire et ventriculaire. Ce courant a été baptisé courant 'f' pour 'funny' car il s'agit d'un courant entrant au comportement étrange laissant passer à la fois les ions sodique et potassique. Il permettra la dépolarisation de la cellule jusqu'à des valeurs avoisinant les -60 à -50 mV où le canal calcique de type T,  $I_{CaT}$ , prendra le relais jusqu'à une valeur de dépolarisation de -40 mV. À ce voltage, le canal calcique de type L dans le nœud sinusal s'activera contrairement à celui des cardiomyocytes auriculaire qui s'active à un seuil de -30 mV [11]. Ainsi,  $I_{CaL}$ , s'active et va mener la cellule à une valeur seuil de dépolarisation qui déclenchera le potentiel d'action. Le potentiel d'action est un phénomène électrique tout ou rien, c'est-à-dire que la dépolarisation de la cellule automatique et du cardiomyocyte doit absolument atteindre une valeur seuil critique à une certaine vitesse pour que le potentiel d'action se déclenche. L'activation d' $I_{CaL}$  amènera la cellule à cette valeur critique puis sera le principal acteur de

la dépolarisation lors de la phase 0. Le canal potassique  $I_K$  initiera ensuite la phase de repolarisation, la phase 3 de la cellule automatique, car son ouverture entraîne un courant sortant positif.  $I_K$  est pleinement activé lorsque le voltage de la cellule atteint +10 mV. Cette phase de repolarisation initiera le retour du voltage de la cellule automatique à -60 mV, ce qui inactivera le courant  $I_K$  et réactivera le courant  $I_f$ . Avec l'activation d' $I_f$ , le processus de dépolarisation reprendra. Le cycle d'automaticité observé dans le nœud AV est similaire à celui décrit pour le nœud sinusal, mais se produit normalement à un rythme plus lent [7].

Le processus de dépolarisation des cellules automatiques peut être influencé positivement ou négativement par les deux composantes du système nerveux autonome, soit les systèmes sympathique et parasympathique. Ces deux composantes pourront ainsi affecter l'automaticité des cellules automatiques sinusales en altérant les courants ioniques à travers la membrane cellulaire. Le système sympathique accélèrera la fréquence de l'automaticité des cellules automatiques. La noradrénaline, le neurotransmetteur libéré par le système sympathique, va agir sur l'ensemble des canaux ioniques des cellules automatiques en augmentant leur courant. L'augmentation des courants des cellules automatiques augmentera la pente de dépolarisation de la phase 4 (voir Figure 1); ainsi, les cellules automatiques atteindront le seuil du potentiel d'action plus rapidement. De plus, comme le courant  $I_K$  sera également augmenté, la repolarisation des cellules automatiques sera plus rapide mais moins négative à la fin de la repolarisation. L'automaticité augmentée accroîtra la fréquence cardiaque. L'acétylcholine, le neurotransmetteur du parasympathique, agira surtout sur les canaux potassiques. La négativité des cellules sera augmentée à la fin de la repolarisation, les cellules prendront ainsi plus de temps pour atteindre la valeur seuil du potentiel d'action. L'acétylcholine va également diminuer les courants entrants  $I_f$  et  $I_{Ca}$ , ce qui diminuera la pente de dépolarisation de la phase 4 (voir section I.3.2). Les deux effets du neurotransmetteur du système parasympathique entraîneront donc une diminution de la fréquence cardiaque [12].

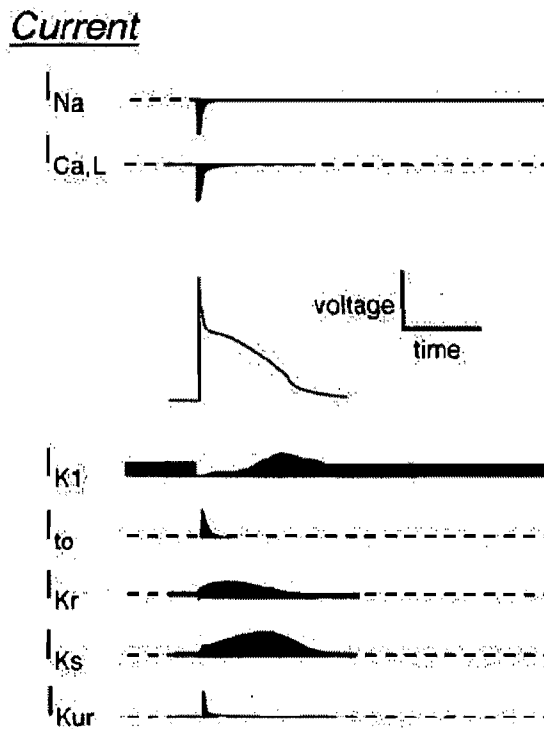
### I.1.2.2.

### Cardiomyocyte auriculaire

Le potentiel d'action généré par les cellules du nœud sinusal sera transmis ensuite au tissu auriculaire, ce qui provoquera la contraction de ce dernier permettant ainsi aux oreillettes de pomper le sang vers les ventricules. Comme pour les cellules du nœud sinusal, le potentiel d'action produit par un cardiomyocyte auriculaire sera tributaire des ions sodiques ( $\text{Na}^+$ ), calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et potassiques ( $\text{K}^+$ ) et de leurs canaux ioniques respectifs. Les cardiomyocytes auriculaire et ventriculaire produiront des dépolarisations rapides grâce aux caractéristiques de l'ion et du canal  $\text{Na}^+$  : une cinétique d'activation très rapide (activation  $< 1$  msec.), un gradient de concentration ionique très important (voir Tableau 1) et un nombre important de canaux à la surface de la membrane cellulaire. Ces trois facteurs permettront de produire un courant entrant dépolarisant très important constituant la phase 0 du potentiel d'action (voir **Figure 2**).



# Atrial AP



**Figure 2:** Potentiel d'action et courants ioniques impliqués dans la dépolarisation d'un cardiomyocyte auriculaire (Tiré de Shah et al. Circul 2005; 112; 2517-2529 réimprimé avec permission de LWW [13]).

Les canaux sodiques sont dépendants du voltage, c'est-à-dire que c'est l'arrivée du courant électrique dans le tissu qui permettra à ce dernier d'atteindre le voltage seuil pour l'activation d' $I_{Na}$ . À l'opposé, les cellules à automaticité intrinsèque sont tributaires des canaux  $I_f$ ,  $I_{CaT}$  et  $I_{CaL}$  pour leurs dépolarisations jusqu'au seuil. Le milieu intracellulaire des cardiomyocytes auriculaire et ventriculaire est maintenu autour de -75 à -80 mV. L'arrivée du courant des cellules voisines, reliées par les jonctions gaps (voir plus loin), dans le tissu permettra aux cellules de dépolariser jusqu'à leurs potentiels seuils (autour de -70 mV), ce qui provoquera l'ouverture des canaux  $Na^+$  et déclenchera le potentiel d'action. N'ayant pas

d'activité automatique intrinsèque les cardiomyocytes ne se dépolariseront pas sans courant extérieur.

L'entrée massive d'ions  $\text{Na}^+$  à l'intérieur de la cellule (phase 0 du potentiel d'action) amène le potentiel intracellulaire de  $-80 \text{ mV}$  à  $+30 \text{ mV}$  très rapidement, à l'intérieur de quelques millisecondes. Par contre, le courant sodique s'inactive également très rapidement, soit environ 2 msec après son activation. Par la suite, une petite phase de repolarisation est initiée (la phase 1) par deux courants potassiques ( $\text{K}^+$ ) dépendants du voltage : les courants  $I_{\text{to}}$  (pour "transient outward" ou sortant transitoire) et  $I_{\text{Kur}}$  (pour ultra-rapide). De ces derniers, le courant  $I_{\text{to}}$  est le courant majeur de cette phase, il détermine la hauteur du plateau et influence directement les autres courants impliqués dans la repolarisation [11]. Le courant  $I_{\text{to}}$  s'inactivera rapidement quelques msec plus tard. La densité de ce courant varie en fonction des différentes régions de l'oreillette droite [14]. Même si l'influence du courant  $I_{\text{Kur}}$  sur la phase 1 est plus faible, ce courant s'inactive lentement (à la fin de la phase 3) et aura donc une influence sur les phases 2 et 3 du potentiel d'action. Chez l'humain, le courant  $I_{\text{Kur}}$  semble être présent uniquement au niveau auriculaire [14].

La repolarisation de la phase 1 est de très courte durée, la phase 2, dite phase plateau, sera initiée par l'activation des canaux  $\text{Ca}^{2+}$ . L'activation plus lente du courant entrant calcique ( $\approx 10 \text{ msec}$ ) viendra contre-balancer le courant sortant potassique (issu de la combinaison des courants  $I_{\text{Kur}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$  et  $I_{\text{Ks}}$ ) de plus en plus important. Cet équilibre se fera non seulement par l'entrée d'ions calciques mais également par un phénomène appelé "calcium induced- calcium release". L'entrée d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le milieu intracellulaire entraînera la libération d'un nombre encore plus grand d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique intracellulaire. Cette libération majeure d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytoplasme des cardiomyocytes permettra la contraction de ce dernier (voir plus loin dans cette sous-section). Le calcium présent dans le cytoplasme retournera ensuite : 1) dans le réticulum sarcoplasmique, par l'intermédiaire de la pompe SERCA; 2) à l'extérieur du cardiomyocyte par l'intermédiaire

de l'échangeur sodium-calcium ou, dans une moindre mesure, de la pompe aux ions calciques présents à la surface de la membrane cellulaire. L'extrusion du calcium intracellulaire débute au cours de la phase 2 et se poursuit tout au long de la phase 3 du potentiel d'action.

La phase 3 de repolarisation est principalement influencée par les courants potassiques qui atteignent leur maximum au cours de celle-ci. En temps normal, cette phase est influencée par les canaux potassiques dépendant du voltage des cardiomyocytes. Ceux-ci incluent le courant  $I_{Kur}$ , toujours actif, mais également les courants  $I_{Kr}$  (courant potassique rapide) et  $I_{Ks}$  (courant potassique lent (slow)). Les courants  $I_{Kr}$  et  $I_{Ks}$  commencent à s'activer au cours de la dépolarisation lorsque le voltage de la cellule atteint -30 mV. Ce voltage permettra d'initier l'ouverture du canal ionique  $I_{Kr}$ . Cependant comme l'ouverture du canal se fait lentement alors que l'inactivation du canal est très rapide, les canaux  $I_{Kr}$  s'inactiveront rapidement et ainsi n'influenceront pas la dépolarisation et le plateau. À la repolarisation, le voltage du cardiomyocyte redeviendra de plus en plus négatif et entraînera la réouverture rapide de la porte d'inactivation alors que la porte d'activation se ferme très lentement. Ces différentes cinétiques résulteront en un courant potassique sortant plus important, favorable à la repolarisation. Ainsi  $I_{Kr}$  joue un rôle très important dans la durée du potentiel d'action (DPA) et dans la période réfractaire du cardiomyocyte.

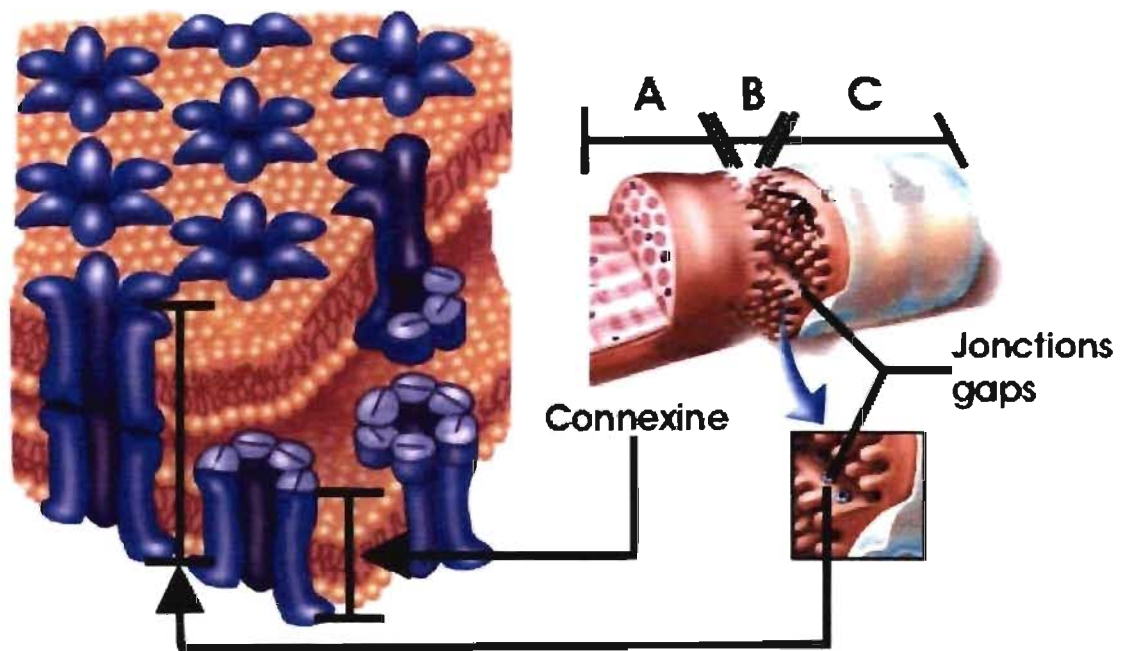
Le courant  $I_{Ks}$  s'active très lentement, atteignant la moitié de son activation maximale à +20 mV. Il contribue surtout à la phase de repolarisation des potentiels d'action à long DPA et est un facteur déterminant dans le raccourcissement de ceux-ci lors de l'augmentation de la fréquence cardiaque. Cette accélération alloue de moins en moins de temps au courant  $I_{Ks}$  pour se désactiver provoquant ainsi l'accroissement du nombre de canaux à l'état ouvert et augmente la vitesse de la repolarisation. La phase 3 entraîne donc un retour du voltage du cardiomyocyte à son potentiel de repos qui caractérise la phase 4.

La durée du potentiel d'action normal d'un cardiomyocyte auriculaire est autour de 230 msec[11, 15].

Les cardiomyocytes auriculaires possèdent également des courants potassiques influencés par différents ligands tels que : l'acétylcholine ( $I_{KACH}$ ), l'ATP ( $I_{KATP}$ ) et l'adénosine ( $I_{KADO}$ )[11]. De ces différents courants, nous nous attarderons uniquement au courant  $I_{KACH}$ . Il s'agit d'un courant qui s'active en présence d'acétylcholine, le neurotransmetteur du système nerveux parasympathique. On retrouve ce courant chez les cellules automatiques des nœuds sinusal et AV de même que chez les cardiomyocytes auriculaires. Chez les cellules automatiques des nœuds sinusal et AV, l'activation d' $I_{KACH}$  entraînera le ralentissement de leur automaticité et de la vitesse de conduction au niveau du nœud AV. Chez les cardiomyocytes auriculaires, l'activation du courant  $I_{KACH}$  va accélérer la repolarisation des potentiels d'action diminuant ainsi la DPA. Étant tributaire de l'innervation parasympathique, l'activation du courant  $I_{KACH}$  par l'acétylcholine ne sera pas uniforme dans le tissu auriculaire. Il en ira de même pour la diminution de la DPA et de la période réfractaire ce qui aura pour effet d'augmenter l'hétérogénéité du tissu favorisant ainsi l'initiation et la poursuite d'arythmie auriculaire.

Les cardiomyocytes auriculaires sont reliés entre eux par des jonctions gaps, un regroupement de protéines appelé connexine. Trois types sont présents dans le tissu : les connexines 40, 43 et 45. La connexine 43 est la plus abondante, elle est retrouvée partout dans le cœur. La connexine 40 est retrouvée dans le tissu auriculaire et dans le système de conduction alors que la connexine 45 est présente seulement dans le système de conduction [16]. Ce regroupement de protéines s'insère dans la membrane du cardiomyocyte et ira s'accrocher à un autre regroupement de protéines chez le cardiomyocyte voisin. Lorsqu'ils vont s'accrocher ensemble, les deux regroupements de connexines formeront un pore, la jonction gap, qui mettra en contact le cytoplasme des deux cellules. Les jonctions gaps permettront l'échange passif d'ions et de petites molécules (< 1 kDa) entre les cytoplasmes

des cellules adjacentes permettant ainsi au courant de progresser, d'une cellule à l'autre, dans le tissu. Étant donné l'absence de réseau de conduction dans le tissu auriculaire, les jonctions gaps sont présentes tout autour des cellules afin de permettre le déclenchement et la propagation des potentiels d'action dans toutes les directions du tissu. Ainsi, le nombre, les dimensions et la distribution de ces jonctions gaps vont jouer un rôle important dans les propriétés de conduction du tissu auriculaire. Dans le ventricule, la présence des fibres de Purkinje dans le tissu ventriculaire entraîne une distribution des jonctions gaps aux extrémités longitudinales des cardiomyocytes ventriculaires. Cette répartition favorise la propagation linéaire du potentiel d'action suivant l'anisotropie rotationnelle des fibres dans le tissu ventriculaire.



**Figure 3:** Illustration schématique de jonctions gaps. (A=cardiomyocyte 1, B= espace intercellulaire, C=cardiomyocyte 2).

La proportion importante d'électrolytes dans le cytoplasme des cardiomyocytes en fait d'excellents conducteurs. Ainsi, dès que la polarité d'une cellule change, due à la

dépolarisation, elle deviendra une source électrique pour les cellules encore polarisées, i.e. encore à leurs potentiels de repos, auxquelles elle est connectée par les jonctions gaps. En devenant une source, la cellule dépolarisée leur transmettra du courant électrique initiant ainsi un début de dépolarisation chez elles. Si le courant électrique de la source est assez important, il pourra dépolariser les cellules au repos jusqu'à leur seuil et les amener à déclencher un potentiel d'action. Ces nouvelles cellules dépolarisées deviendront des sources électriques pour les suivantes et ainsi la dépolarisation pourra se propager dans le tissu auriculaire droit et gauche, du côté droit la propagation se fera jusqu'au nœud AV.

### **I.1.2.3. Nœud auriculo-ventriculaire**

En temps normal, la propagation du potentiel d'action doit obligatoirement passer par le nœud AV pour traverser dans le ventricule. L'ensemble de la région liant les oreillettes aux ventricules est composé de tissu conjonctif inexcitable faisant en sorte que les oreillettes sont isolées électriquement des ventricules à l'exception du nœud AV. Plusieurs propriétés électrophysiologiques du nœud AV ressemblent à celles du nœud sinusal. Comme dans le nœud sinusal, des cellules à automaticité intrinsèque sont présentes mais leur fréquence est plus lente que dans le nœud sinusal. Ainsi, le nœud AV peut servir de groupe de cellules automatiques de réserve en cas de défaut des cellules automatiques du nœud sinusal. La propagation électrique dans le tissu auriculaire arrive au nœud AV par quatre voies :

- 1) du septum sinusal
- 2) du vestibule
- 3) de la paroi antérieure (à côté du foramen ovale)
- 4) du côté de l'oreillette gauche du septum

En accomplissant sa tâche de transmission, le nœud AV remplit également différentes fonctions qui sont très utiles au cœur. Premièrement, le nœud AV ralentit

significativement la vitesse de propagation du potentiel d'action. L'activation du nœud AV débute à la moitié du temps d'activation total des oreillettes et prendra 50% du temps total pour traverser le nœud. Ce ralentissement laisse plus de temps à la relaxation ventriculaire et à la contraction auriculaire afin d'optimiser le remplissage des ventricules. Ensuite, le nœud AV peut faire office de filtre électrique entre les oreillettes et les ventricules afin de contrôler le nombre et l'ordre des potentiels d'action qui seront transmis aux ventricules. Cette propriété est particulièrement importante car elle permet de limiter les chances de transmission d'une activité électrique auriculaire arythmique (ex : fibrillation, flutter ou tachycardie auriculaire) aux ventricules.

Le nœud AV est également influencé par les composantes sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Le système sympathique aura donc un effet stimulateur en augmentant la vitesse de conduction du nœud AV (effet dromotrope positif). Cet effet sur le nœud AV est engendré par la phosphorylation des canaux  $I_{CaL}$  par la PKA, une protéine kinase, activée par l'AMPc, un second messenger intracellulaire. Ces mêmes canaux calciques sont également ciblés par le système parasympathique. L'acétylcholine, neurotransmetteur du parasympathique, stimulera des récepteurs muscariniques  $M_2$  chez les cellules du nœud AV. Ces récepteurs activeront une protéine G inhibitrice qui aura pour effet d'inhiber l'adénylate cyclase et donc de diminuer l'AMPc intracellulaire. L'acétylcholine provoquera également l'ouverture des canaux potassiques sensibles à ce neurotransmetteur,  $I_{KACh}$ , ce qui hyperpolarisera les cellules du nœud AV et les rendront plus difficiles à dépolariser [7].

### **I.1.3. Anatomies macroscopiques des oreillettes**

La vue antérieure du cœur nous montre la cavité de l'oreillette droite à droite, en position antérieure, alors que l'oreillette gauche est à gauche et principalement postérieure (voir figure 6) [17].

### **I.1.3.1.**

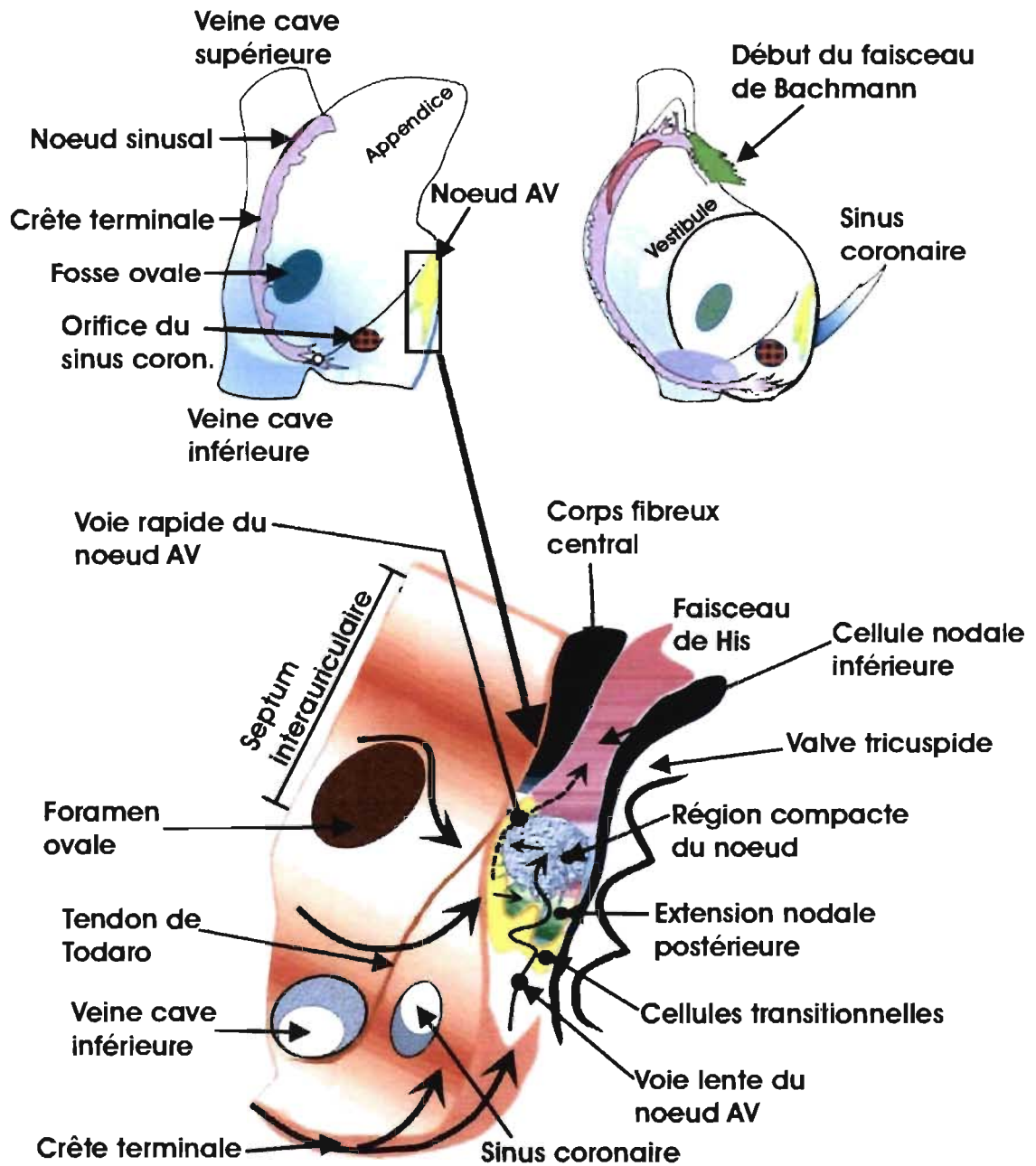
### **Oreillette droite**

En grande partie un sac musculaire, l'oreillette droite peut être décomposée en quatre parties soient : l'appendice, la partie veineuse, le vestibule, toutes trois à droite, et le septum auriculaire, qui est partagé avec l'oreillette gauche. La structure la plus évidente de l'extérieur est l'appendice auriculaire droit, large, triangulaire localisé en position antéro-latérale. Le long de la paroi latérale se trouve un sillon habituellement rempli de cellules adipeuses, le sillon terminal (ou sulcus terminalis), qui correspond à la crête terminale à l'intérieur de l'oreillette. La crête terminale est un faisceau proéminent de muscles en forme de C débutant près de la paroi antéro-médiane de l'oreillette droite. Cette structure, formant une crête subendocardique, passe antérieurement à l'orifice de la veine cave supérieure, continue ensuite vers la droite, latéralement, pour descendre vers l'orifice de la veine cave inférieure et se ramifier en une série de trabéculations. Le nœud sinusal est situé à la jonction cavo-auriculaire, en position subépicardique, adjacent à la crête terminale. Il prend la forme d'une masse de cellules mesurant environ 3 mm d'épaisseur sur 10 mm de longueur chez l'adulte.

Une des caractéristiques importantes de l'oreillette droite se retrouve dans les muscles pectinés qui composent sa paroi. Partant de la crête terminale, ces muscles iront englober tout l'appendice allant jusqu'à la partie latéro-inférieure de l'oreillette. L'organisation et la géométrie des muscles pectinés sont plus évidentes à l'intérieur de l'oreillette droite où l'arrangement en ramifications avec beaucoup de recouvrements est clairement visible. Entre les petites crêtes, la paroi de l'oreillette est très mince. Les muscles pectinés n'atteignent pas l'orifice des valves tricuspides, ils sont plutôt remplacés par un anneau musculaire à l'aspect lisse. Cet anneau entoure l'orifice valvulaire et constitue le vestibule de l'oreillette droite. La musculature de cet anneau ira s'insérer dans les feuillets valvulaires constituant la valve tricuspide.



La composante veineuse de l'oreillette droite reçoit les deux veines caves. Cette partie est également caractérisée par ses parois lisses. La crête terminale marque la jonction des zones veineuse et rugueuse de la paroi interne de l'oreillette droite. La veine cave supérieure ramène le sang de la partie supérieure du corps au cœur. Sur cette veine, la musculature de l'oreillette droite peut s'étendre jusqu'à un centimètre (chez le chien), permettant ainsi à l'activité électrique d'être enregistrée dans la veine [18]. Chez l'humain, cette extension musculaire est plus courte. La veine cave supérieure permet également de diriger des structures nerveuses vers le cœur. L'entrée de la veine cave inférieure est gardée par la valve eustachienne. Il s'agit d'un petit rabat fibro-musculaire s'insérant au niveau médian dans la crête eustachienne également appelée septum sinusal. Cette crête peut constituer une ligne de bloque pour un flutter auriculaire [19] et indique également la limite entre le foramen ovale et le sinus coronaire. La partie libre de la valve eustachienne continue dans le tissu et devient un tendon qui s'insère dans la musculature du septum sinusal, il s'agit du tendon de Todaro. Ce tendon fait partie du squelette fibreux du cœur et comprend un mélange de fibres collagène et élastique entremêlées [20]. Il peut agir comme un obstacle dans la transmission de l'influx électrique et ainsi favoriser l'occurrence du flutter auriculaire [21]. Ce tendon constitue la limite postérieure du triangle de Koch. Le bord du feuillet septal de la valve tricuspide (limite antérieure) et l'orifice du sinus coronaire avec le vestibule adjacent (limite inférieure) complète ce triangle. Le triangle de Koch délimite la localisation du nœud auriculo-ventriculaire et occupe une superficie d'environ  $262 \pm 52 \text{ mm}^2$  [22]. Le nœud AV, intégré au triangle, est localisé dans la partie inférieure droite de l'oreillette près de la paroi antérieure du triangle de Koch. La partie du vestibule délimitant le triangle de Koch est attribuée à la voie lente du nœud AV, la voie rapide de ce nœud correspond à la zone de muscle près de l'apex du triangle de Koch. Situé du côté postéro-inférieur, le sinus coronaire est la continuité de la grande veine cardiaque. Il réside dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche. Un petit rabat, la valve thébésienne, recouvre l'orifice du sinus coronaire, celle-ci est fréquemment fenestrée.



**Figure 4 :** Les schémas du haut de la figure montrent les principales structures anatomiques de l'oreillette droite (Adapté de Duytschaever et al. *Europace* (2006); 8; 245-250 réimprimé avec la permission de Oxford University Press [23]). La partie inférieure de la figure illustre les différentes structures entourant le nœud AV (Traduit et adapté de Mazgalev et al. *Circul* (2001); 103; 2660-2667 réimprimé avec la permission de LWW [24]).

### **I.1.3.2.**

### **Septum et connections entre les deux oreillettes**

Vu de l'extérieur, c'est le sillon interauriculaire qui indique la séparation entre les deux oreillettes et donne une idée de la situation du septum interauriculaire, une paroi séparant les compartiments des deux oreillettes. La vue antérieure du cœur montre cette paroi qui s'étend vers la partie postérieure droite du cœur. Du côté droit, le septum est limité par le plancher du foramen ovale.

La propagation du potentiel d'action n'utilise pas le septum pour traverser dans l'oreillette gauche. Deux voies majeures, utilisées pour le passage du potentiel d'action vers l'oreillette gauche, sont répertoriées dans la littérature: le faisceau de Bachmann et la musculature entourant le sinus coronaire. Des deux, le faisceau de Bachmann est le passage principal entre les deux oreillettes. Ce faisceau se présente comme une bande aplatie où un regroupement de faisceaux de muscles ira se mêler au myocarde adjacent. Il connecte donc les deux oreillettes dans le quadrant supérieur du sillon interauriculaire. Il prend une forme trapézoïdale ayant un rebord supérieur mesurant autour de  $10 \pm 2$  mm, un rebord inférieur de  $4 \pm 2$  mm et une largeur de  $6 \pm 3$  mm [25]. Ce faisceau possède plusieurs branches bifurquant vers les oreillettes droite et gauche qui iront encercler les appendices auriculaires de chaque côté. Les fibres musculaires dans le faisceau de Bachmann sont fortement alignées afin d'assurer une transmission optimale entre les deux oreillettes. Le faisceau de Bachmann peut jouer un rôle dans la perpétuation de la fibrillation auriculaire [26]. La musculature présente dans la paroi du sinus coronaire représente une voie accessoire entre les deux oreillettes [27]. Certaines parties de bandes de tissu musculaire constituant la paroi de l'oreillette gauche peuvent continuer et s'insérer dans la paroi du sinus coronaire. Le sinus coronaire et son extension, la grande veine cardiaque, ont leur propre paroi musculaire qui s'épaissit à l'approche de la sortie dans l'oreillette droite [28].

### I.1.3.3.

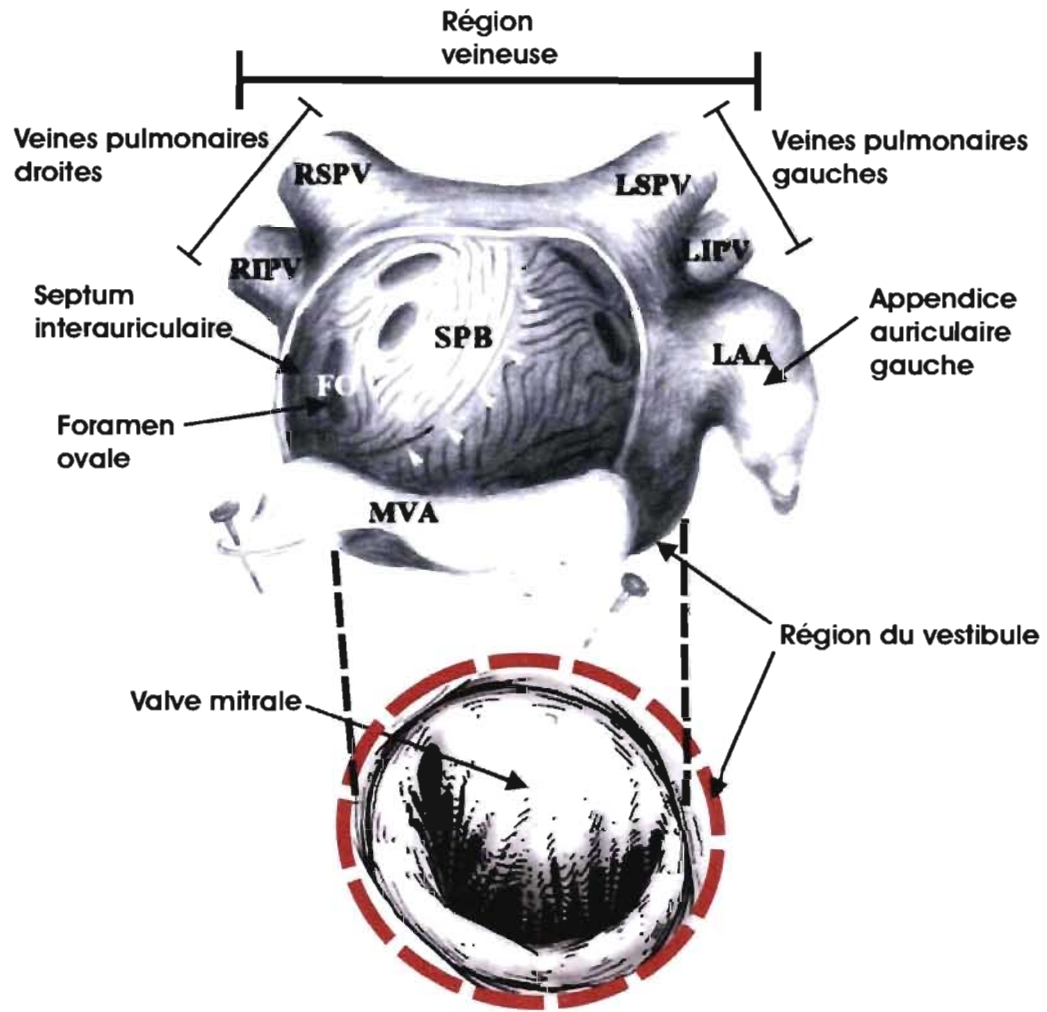
### Oreillette gauche

Tout comme l'oreillette droite, l'oreillette gauche possède une composante veineuse, un vestibule et un appendice en plus de partager le septum. La composante veineuse est bien évidemment délimitée par les veines pulmonaires dont les orifices délimitent chaque coin [17]. Les veines pulmonaires joignent la partie postérieure de l'oreillette gauche, les orifices des veines pulmonaires gauches étant légèrement supérieures à celles des veines pulmonaires droites [17]. Les valves mitrales sont entourées par le vestibule. L'appendice auriculaire est caractérisé par une petite extension de l'oreillette ayant la forme d'un doigt composé de plusieurs lobes représentant des sites potentiels pour le dépôt de thrombus (sang coagulé) [17]. La présence de muscles pectinés est moins importante dans l'oreillette gauche et ces derniers sont confinés dans l'appendice auriculaire, y formant un réseau complexe de crêtes musculaires [17]. Ce réseau confère à l'endocarde de l'appendice un aspect irrégulier. L'oreillette gauche ne possédant pas d'équivalent à la crête terminale du côté droit, la division entre la partie rugueuse et la partie lisse de la paroi se fera à l'entrée de l'appendice auriculaire. Les parties les plus lisses sont les parois supérieure et postérieure constituant le corps de l'oreillette ainsi que les composantes veineuse et vestibulaire. La paroi supérieure de l'oreillette gauche est la plus épaisse, pouvant mesurer de 3.5 à 6.5 mm [17].

L'orifice des veines pulmonaires droites est adjacent au septum auriculaire. La transition entre l'oreillette et les veines se fait en douceur. La musculature auriculaire remonte sur les veines pulmonaires sur des distances variant de 0.2 à 1.7 cm. Près de l'insertion des veines, les couches des muscles sont épaisses et entourent complètement les veines, puis deviennent plus rares et irrégulières au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'oreillette gauche. En général, la veine pulmonaire gauche supérieure est celle dont les feuillettes de muscles vont le plus loin, viennent ensuite la veine supérieure droite, la veine inférieure gauche et finalement la veine inférieure droite. Ces couches de muscles entourent

les veines pulmonaires pourraient être à l'origine d'activités ectopiques menant à la fibrillation auriculaire paroxystique. C'est pourquoi, au cours des dernières années, des procédures d'ablation ont spécifiquement ciblé cette musculature dans le but de l'isoler de la musculature auriculaire gauche [29, 30]. Ainsi, l'activité ectopique présente dans la musculature des veines pulmonaires ne pourrait plus stimuler l'oreillette gauche.

Contrairement à l'oreillette droite, le septum interauriculaire de l'oreillette gauche est lisse, sans crête circulaire (voir **Figure 5**). Malgré une anatomie musculaire moins complexe, l'oreillette gauche peut contribuer autant que la droite à l'entretien du processus fibrillatoire. L'anatomie complexe des orifices des veines pulmonaires, les feuillets de muscles auriculaires entrant dans ces veines ou l'anisotropie dans l'arrangement des fibres musculaires sont autant de facteurs pouvant perturber la propagation du potentiel d'action à gauche.



**Figure 5 :** Schéma de l'oreillette gauche avec ses différents repères anatomiques. (Tiré et traduit de Markides et al. *Circul* (2003); 107; 733-739 [31]).

#### I.1.4. Particularités des nœuds sinusaux et AV

Des expériences sur le nœud sinusal ont démontré que malgré l'ablation du nœud sinusal, le rythme cardiaque pouvait être conservé grâce à un complexe de cellules automatiques auriculaires subsidiaires. Ces cellules automatiques subsidiaires pouvaient faire varier le rythme cardiaque et étaient sensibles aux différents neurotransmetteurs du

système nerveux autonome. En fait, des cellules automatiques subsidiaires ont été trouvées à différents endroits dans l'oreillette droite [32] : la région inférieure au nœud sinusal [33], le septum auriculaire [34], la crête eustachienne [35] et le sinus coronaire [36]. En ajoutant les cellules automatiques du complexe subsidiaire à celles de la région classique du nœud sinusal, la zone capable d'initier un influx a doublé.

Boineau et al. ont étudié les propriétés du complexe de cellules automatiques subsidiaires et du nœud sinusal jumelé battement par battement [32]. Ils ont tout d'abord observé qu'un influx pouvait être initié de plusieurs sites, ce qu'ils ont défini comme la multicentricité instantanée du nœud sinusal [37]. Ils ont étudié par la suite la réaction de la région sinusale à une modification de la fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque est modulée par deux composantes du système nerveux autonome: le système sympathique qui l'augmente et le système parasympathique qui la diminue. L'influence dominante du système sympathique sur le nœud sinusal provoqua un déplacement du site d'initiation de l'influx vers une position antéro-supérieure par rapport au nœud. À l'opposé, l'influence dominante du parasympathique entraîna un déplacement du site d'initiation de l'influx vers une position inférieure par rapport au nœud sinusal. Deux modèles ont été proposés dans la littérature pour expliquer ces observations [37]: 1) L'influx est initié dans le nœud sinusal à un même site et, via une série de conduction lente et complexe, il pouvait sortir à plusieurs endroits dans l'oreillette, 2) L'influx peut être initié par plusieurs cellules automatiques, quelquefois simultanément, certains pouvaient même être initiés à l'extérieur du nœud sinusal. Chaque modèle pouvait être appuyé ou réfuté par des données expérimentales. Boinéau et al. ont proposé un modèle hybride de complexe de cellules automatiques auriculaire où il y aurait un nœud sinusal avec des sorties limitées couplé avec des cellules à automaticité intrinsèques extranodales [38].

La structure de conduction du nœud AV comprend deux voies, une rapide et une lente (voir Figure 4). La voie de conduction lente passe par les zones cellulaires de

l'extension nodale postérieure, la zone compacte du nœud, la zone nodale inférieure avant d'arriver au faisceau de His. Chez l'humain, cette voie de conduction peut être démontrée chez environ 20% de la population. La voie de conduction rapide, présente dans l'ensemble de la population, traverse la zone de cellules transitionnelles et la zone compacte du nœud avant d'arriver au faisceau de His. En temps normal, la voie rapide est celle prônée par la propagation de l'activation. Toutefois, la période réfractaire de la voie rapide est plus grande que celle de la voie lente. Ainsi, chez le 20% de la population concernée, l'accélération du rythme cardiaque privilégiera la voie lente entre les oreillettes et les ventricules. Cette voie contribuera donc en grande partie à la conduction de l'influx et à une activation rapide des ventricules [39].

## **I.2. Les arythmies auriculaires : descriptions, traitements et situation clinique**

La présence et l'avancement de la technologie en milieu clinique ont permis aux cardiologues électrophysiologistes de documenter avec plus de précision les arythmies cardiaques. Ainsi, l'état des connaissances sur les arythmies auriculaires les plus fréquentes sera exposé au cours des prochaines lignes.

### **I.2.1. Types et situations cliniques des arythmies auriculaires**

La définition clinique des différents types d'arythmies a d'abord été majoritairement basée sur l'aspect de l'ECG. Toutefois, un groupe d'experts européens et nord-américains a proposé en 2001 une série de nouvelles définitions basées sur les caractéristiques électrophysiologiques des arythmies [40]. Ainsi, les types principaux d'arythmies



auriculaires décrites dans ce travail tiendront compte des caractéristiques tant de l'ECG qu'électrophysiologiques.

### **I.2.1.1. Tachycardie focale auriculaire**

La tachycardie auriculaire n'est pas un type d'arythmie très fréquent. Elle peut survenir en absence ou en présence d'un désordre organique du cœur, avoir différentes causes ou origines (uni ou multifocales), être paroxystique ou incessante. Le foyer est généralement situé dans la crête terminale (voir Figure 4) ou dans les veines pulmonaires (voir Figure 5) [41].

La tachycardie auriculaire est définie comme un rythme auriculaire régulier de plus de 100 battements par minute et dont l'origine est différente du nœud sinusal [40, 42]. Ce rythme auriculaire élevé peut être produit de différentes façons, que ce soit par une activité focale automatique, une activité déclenchée ou une réentrée. L'activité focale spontanée fait référence à toutes activités automatiques, normales ou anormales, qui soient accélérées. L'activité déclenchée est le résultat d'un stimulus normal donnant lieu à une dépolarisation tardive qui, si elle atteint le seuil de dépolarisation, peut résulter en la production d'un potentiel d'action qui se propagera dans l'ensemble du tissu.

La tachycardie auriculaire est le terme utilisé pour deux catégories majeures d'arythmies :

- 1) Les tachycardies auriculaires focales dues à un mécanisme automatique, déclenché ou de microréentrée.
- 2) Les tachycardies auriculaires causées par une macroréentrée.

Cette classification a été proposée par deux sociétés en cardiologie, la Société de cardiologie européenne (ESC) et la Société Heart Rhythm (HRS) [40].

### **I.2.1.2. Flutter auriculaire**

Le flutter auriculaire peut être défini comme un rythme soutenu situé entre 250 et 350 battements par minute [40, 43]. Basé sur l'ECG et caractérisé par les ondes typiques du flutter (les ondes 'f'), il est différencié de la tachycardie auriculaire par l'absence, sur l'ECG, d'une ligne isoélectrique entre deux activations auriculaires [40]. Cette absence est attribuable au circuit de réentrée auquel le flutter a recours. La réentrée se réfère à un circuit précis dans le tissu qui, lorsque préalablement excité, sera réexcité produisant ainsi un battement supplémentaire qui suivra un chemin précis et produira un rythme rapide et soutenu. Le circuit emprunté par la réentrée a permis la description de deux catégories générales de flutter : le flutter typique (ou type I) et le flutter atypique (ou type II). Les deux types de flutter ont été différenciés pour la première fois par Wells et al. [44] qui avaient observé une différence entre les deux types quant à la fréquence de battement du tissu ventriculaire, l'existence d'une portion excitable et la possibilité d'entraîner le flutter de type I mais pas de type II [45].

Le circuit du flutter typique est essentiellement stabilisé par les propriétés anisotropiques de la crête terminale. L'organisation essentiellement longitudinale des fibres musculaires de la crête fait en sorte que la propagation dans cette direction est beaucoup plus rapide que dans la direction transversale et ce dans un rapport d'environ 10 :1 [46]. Cette anisotropie permet donc de créer une ligne de bloc qui, avec les orifices des veines caves supérieures et inférieures délimite la partie postérieure du circuit du flutter. La frontière antérieure est délimitée par l'anneau de la valve tricuspide. Le circuit du flutter typique représente donc un anneau de myocarde délimité par les parois auriculaires droites septale et antérieure, le toit de l'oreillette droite (partie supérieure) et la veine cave

inférieure et l'isthme de l'anneau tricuspide (partie inférieure) [40, 47-49]. L'utilisation de ce circuit a amené un groupe d'experts à classer cette arythmie comme tachycardie auriculaire macroréentrante [40].

Le flutter atypique comprend une famille plus large d'arythmie répondant au même critère de classification de l'ECG que le flutter typique (i.e. absence de ligne isoélectrique). Toutefois, la variabilité de l'ECG du flutter atypique est plus importante. Le rythme du flutter atypique se situe autour de 340-350 battements/minute [45]. Le circuit de ce dernier est différent du circuit du flutter typique [40, 47], c'est-à-dire que la région de la veine cave inférieure et l'isthme de l'anneau tricuspide ne sont pas essentiels à la réentrée atypique. Ce type de réentrée peut être dû à une malformation congénitale du cœur ou à la suite d'une chirurgie ayant laissé une ou des cicatrices dans le tissu auriculaire [50]. Les flutters atypiques sont beaucoup plus instables que les flutters typiques.

Chacune de ces catégories contient des sous-catégories (exemple : le flutter typique vs le flutter typique inversé) représentant des variantes de l'une ou l'autre des catégories générales.

Le flutter auriculaire peut être paroxystique, et persister pendant plusieurs heures ou même plusieurs jours. La stabilité de cette arythmie est variable, habituellement elle se convertit spontanément en rythme sinusal ou dégénère en fibrillation auriculaire [51]. Ce type d'arythmie peut devenir incessant s'il y a une dilatation significative de l'oreillette (permettant l'établissement d'un grand circuit de réentrée), ou sous l'effet d'anti-arythmiques de classe I (provoque un ralentissement de la conduction). La conséquence clinique la plus importante du flutter auriculaire est son association à la fibrillation auriculaire, donc à l'augmentation du risque de production de caillots et des rythmes ventriculaires rapides [51]. Cette arythmie produira un rythme ventriculaire autour de 150 battements par minute si le nœud AV transmet un battement sur deux aux ventricules (bloc

2:1). Un tel rythme ventriculaire rapide, si prolongé, pourra produire une dilatation ventriculaire et l'insuffisance cardiaque [51].

### **I.2.1.3. Fibrillation auriculaire**

La fibrillation auriculaire (ou FA) consiste en la dépolarisation désordonnée des oreillettes empêchant leur contraction normale causant ainsi un mauvais pompage du sang vers les ventricules. Il s'agit de l'arythmie cardiaque soutenue la plus commune en clinique [52]. Elle est associée à une augmentation de la mortalité de 1,5 à 2 fois. Chez l'adulte, la prévalence de cette arythmie est de 0,1% et augmente à 9% chez les personnes âgées de 75 ans et plus [52]. Les facteurs de risque pour cette arythmie incluent l'âge, l'hypertension, les maladies de la valve mitrale, les cardiomyopathies et les maladies des artères coronaires. La FA augmente jusqu'à 6 fois les chances d'accident vasculaire cérébrale [53] dépendamment des facteurs de risques mentionnés précédemment. Cette augmentation est due à la mauvaise vidange du sang des oreillettes. Ainsi, dans les endroits où la géométrie endocardique est complexe, tel que dans les appendices auriculaires, le sang demeurera stagnant. Cette stagnation favorisera la coagulation sanguine, donc la formation de caillots qui pourront être expulsés dans la circulation générale. S'ils atteignent la circulation cérébrale, ces caillots risquent de bloquer les vaisseaux et causer des accidents vasculaires cérébraux. La mauvaise vidange du sang des oreillettes mènera également au mauvais remplissage des ventricules. De plus, en dépit de l'effet de filtre du nœud AV, l'activité électrique chaotique des oreillettes provoquera un rythme ventriculaire irrégulier, plus rapide que la normale. Ces deux conséquences entraîneront la réduction de la fraction d'éjection et du débit cardiaque.

En clinique, on caractérise les épisodes de FA et la FA elle-même. Ainsi, pour un épisode de FA noté pour la première fois, on parlera de premier épisode détecté (ou FA *de novo*). Les épisodes suivants seront qualifiés d'arythmies récurrentes. Chaque épisode de

FA sera classé dans l'une des trois catégories suivantes : paroxystique, persistante ou permanente. Un épisode paroxystique se terminera de lui-même. L'épisode persistant continuera jusqu'à ce qu'une intervention médicale l'arrête. L'épisode permanent sera présent sur une longue période (1 an ou plus) et peut demeurer présent malgré l'intervention médicale.

## **I.2.2. Mécanisme de déclenchement et d'entretien de la fibrillation auriculaire**

Les premières hypothèses concernant le mécanisme de la FA ont été émises vers la fin du 19<sup>e</sup> siècle et au début du 20<sup>e</sup> siècle. Parmi celles-ci, trois retenaient l'attention : l'hyperexcitabilité auriculaire (dû à des foyers ectopiques), l'onde mère unique accompagnée de conduction fibrillatoire et la présence de circuits de réentrée multiple.

### **I.2.2.1. Onde mère réentrante dominante**

Lewis et al.[54] ont été parmi les premiers à postuler l'hypothèse selon laquelle la FA serait due à un circuit de réentrée principale très rapide (voir figure 6). Celui-ci serait bien établi, pas trop long, la longueur du circuit principal étant inversement proportionnelle à la durée d'existence de la FA. Lewis proposait un mécanisme de la FA s'apparentant à celui du flutter. Cependant, le circuit de réentrée de la FA serait plus petit et instable. Cette instabilité a été observée en notant la variation, parfois très importante par rapport au circuit principal, du circuit emprunté par la FA d'une réentrée à l'autre. Malgré cette variabilité, le trajet de chaque réentrée demeurerait proche du circuit principal de la FA la rendant assez stable et prévisible à long terme. Lewis pensait également que le circuit de réentrée plus petit de la FA réduirait le temps d'une réentrée (durée de 123 ms selon lui) par rapport celle du flutter [55]. Ainsi, la partie excitable du circuit serait plus petite et hétérogène ce qui

augmenterait du même coup l'hétérogénéité de l'activation produisant un front d'onde fractionné. Le patron irrégulier observé sur l'ECG de surface est présumé résulter de l'interaction entre le front d'onde de haute fréquence produit par l'onde mère réentrante et la variabilité spatiale des propriétés réfractaires du tissu auriculaire (ce que l'on appelle la conduction fibrillatoire).

Au cours des années, la théorie de Lewis sur la FA perdit de la popularité dû au fait qu'elle se basait sur des observations de l'ECG de surface. Toutefois, des expériences récentes tendent à prouver que cette théorie pourrait s'avérer juste dans certaines situations [56].

#### **I.2.2.2. Circuits de réentrée multiple**

La théorie des circuits de réentrée multiple a été émise indépendamment par Mines [57] et Garrey [58]. Elle proposait un mécanisme de FA où l'activité électrique chaotique était créée par des circuits de réentrée multiple (voir figure 6). À l'aide de modèles expérimentaux similaires de tissus excitables en forme d'anneau. Les deux scientifiques ont pu établir les règles suivantes pour obtenir un mécanisme de réentrée :

Pour un anneau de tissu excitable, des stimulations en un point précis génèreront des ondes de dépolarisation subséquentes qui passeront autour de l'anneau, se rencontreront et s'annihileront. Toutefois, si une zone de bloc transitoire existe avec une période réfractaire permettant de bloquer le front antérograde et laisser passer le front rétrograde, celui-ci passera dans une zone auparavant réfractaire maintenant prête à être dépolarisée. Alors le phénomène de réentrée pourrait apparaître [59].

Selon cette théorie, l'activité auriculaire irrégulière serait la principale conséquence du mécanisme arythmogène.

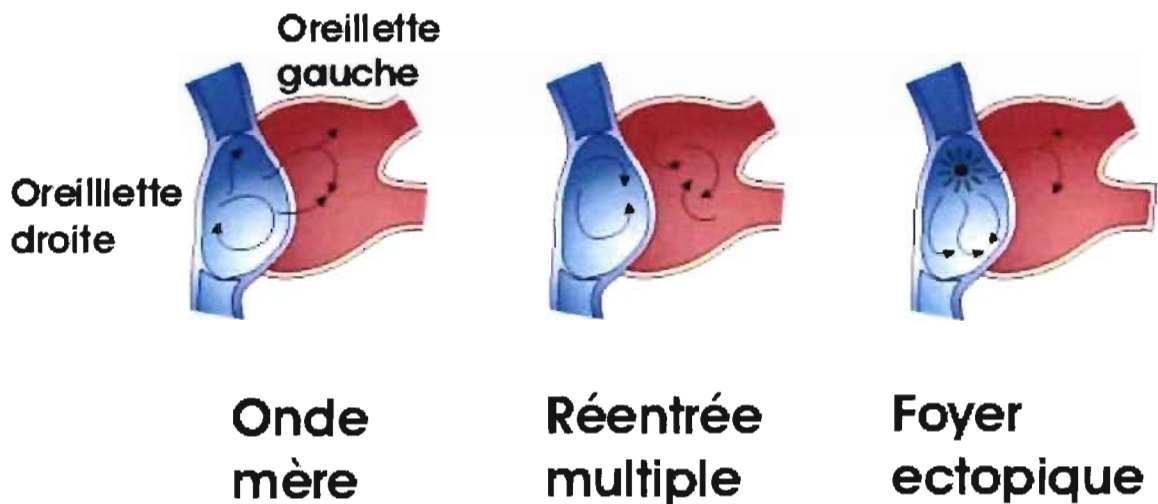
Garrey décrit la trajectoire de l'activation auriculaire en FA comme étant divisée en plusieurs voies, oscillant dans la masse de tissu, se propageant dans plusieurs directions chaotiquement, ou s'arrêtant lorsque confronté à une barrière réfractaire à l'activation [60]. Il a également souligné la nature transitoire des différents circuits de réentrée et leurs besoins d'une masse critique de tissu pour se développer et s'entretenir [61]. Mines [61] caractérisa plus précisément les circuits de réentrée en développant la notion de longueur de l'onde cardiaque et de bloc unidirectionnel. Il en a conclu que la longueur de l'onde et sa vitesse devaient être inférieures aux dimensions du circuit disponible et que la période réfractaire des cellules devait être courte pour qu'il y ait réentrée. Il doit donc y avoir hétérogénéité sur le circuit comme la présence d'une zone ischémique, nécrosée ou d'une cicatrice dans le tissu cardiaque excitable.

### **I.2.2.3. Foyer ectopique**

Engelmann a été le premier à suggérer, en 1896, que des fibres cardiaques individuelles pouvaient générer de l'activité rythmique spontanée. Selon lui, l'excitabilité des fibres musculaires cardiaques augmentait quelques instants avant le début d'une fibrillation, favorisant ainsi l'apparition d'un ou plusieurs foyers ectopiques par chambre cardiaque (voir figure 6). Il basait sa théorie sur ses observations d'un cœur en fibrillation où les chambres étaient dans différentes phases de contraction au même moment, preuve qu'il devait y avoir plusieurs foyers de dépolarisations selon lui. Par la suite, plusieurs scientifiques réfutèrent ou modifièrent grandement la théorie d'Engelmann. Ce fut le cas notamment de Winterberg et Rothberger [62] qui acceptaient l'aspect origine multiple de la FA [54] mais doutaient du concept de 'conduction fibrillatoire' sous-entendue dans la théorie d'Engelmann. Leurs doutes étaient basés sur leurs observations expérimentales de la présence d'ondes électriques ayant une certaine régularité. Ces observations prouvaient, selon eux, l'existence d'une certaine organisation encore présente dans le tissu cardiaque. La conduction fibrillatoire fut démontrée par Scherf et al. [63, 64] qui, au site d'application

de l'aconitine, provoquaient une tachycardie rapide et de la FA dans les oreillettes. En refroidissant la région en tachycardie, cette dernière disparaissait de même que la FA. Les deux arythmies réapparaissaient avec le réchauffement du tissu.

Scherf et al. ont permis d'établir le mécanisme moderne du foyer ectopique[63, 64]. Dans ce mécanisme, l'irrégularité du rythme est présumée résulter de l'interaction entre le front d'onde de haute fréquence du foyer ectopique et la variabilité spatiale des propriétés réfractaires du tissu auriculaire causant la conduction fibrillatoire [65]. Ce concept fut cliniquement démontré par Haïssaguerre et al. qui ont pu enregistrer le foyer ectopique à l'origine d'une FA. L'ablation de ce foyer élimina l'induction de la FA chez le patient en cause [66-68].



**Figure 6 :** Illustration schématique des 3 types de mécanisme de fibrillation auriculaire. (Adapté de Nattel et al. Nature (2002); 415(6868); 219-226, réimprimé avec la permission de Macmillan Publisher Ltd : Nature, c 2002 [69]).



#### **I.2.2.4. Évolution des mécanismes de la FA jusqu'à nos jours**

Les expériences de Scherf prouvèrent l'applicabilité du concept de foyer ectopique[63, 64]. Cependant, la théorie des circuits de réentrée multiple avait également pris beaucoup d'importance dans l'explication de la FA. En 1959 Moe et al. [70] offrirent un compromis entre les deux concepts en proposant l'hypothèse des ondelettes de réentrée multiple. Selon cette hypothèse, la fibrillation auriculaire était considérée comme une arythmie qui pouvait s'auto-entretenir indépendamment d'un foyer ectopique. Un ou plusieurs foyers ectopiques pouvaient être à l'origine de la FA, mais n'étaient pas nécessaire à son maintien [71]. La FA serait le résultat d'un nombre critique d'ondelettes dont les circuits de réentrée s'établissaient au hasard plutôt que d'être fixes et prédéterminés. Les circuits n'étaient pas prédéterminés par l'anatomie mais plutôt causés par l'excitabilité et la période réfractaire locale du tissu. Ainsi, les ondelettes pouvaient entrer en collision, s'annihiler, se diviser ou fluctuer en dimension, en nombre et en vitesse [72]. L'entretien de la FA devenait donc attribuable à la capacité du tissu auriculaire d'entretenir un nombre suffisant d'ondelettes [73].

Cette hypothèse devint généralement acceptée, mais ne permettait pas d'éliminer la possibilité de circuits de réentrée stables. Ce concept fut démontré par Allesie et al. [74] dans un tissu auriculaire isolé, où ils induisirent une réentrée électriquement stable, sans obstacle anatomique. Des études subséquentes de ce groupe apportèrent des précisions quant au type de réentrée induit qu'ils baptisèrent cercle dominant [75]. Dans ce concept, l'initiation de la FA était causée par l'hétérogénéité des périodes réfractaires des fibres auriculaires voisines. Ainsi, l'influx initial pouvait traverser les fibres de courte période réfractaire mais était bloqué dans celles de période réfractaire plus longue. La réentrée prenait place dans ces dernières avant que l'influx ne disparaisse complètement. Elle circulait par la suite autour d'une région centrale demeurant réfractaire, la zone de bloc, par

des ondelettes centripètes arrivant de tous les côtés [75]. Les dimensions de la réentrée sont déterminées par la période réfractaire du tissu formant le circuit. Il a été démontré par la suite qu'une réentrée produite par un cercle dominant pouvait servir de base à l'initiation d'une FA en produisant de multiples ondelettes aléatoires [26]. Ce mécanisme fut observé lors de chirurgies à cœur ouvert chez l'humain [76, 77].

Pertsov et al. [78] proposèrent une nouvelle théorie pour tenter d'expliquer les réentrées dont le centre de celle-ci est excitable mais non-activé. Baptisées réentrées par onde spiralée, ces réentrées peuvent être stables, i.e. demeurer au même endroit, ou dériver dans le tissu [79]. Son maintien dépendra de la courbure du front d'onde au bout de la spirale. Quoique prometteur, ce concept rencontre des difficultés dans sa prédiction de la stabilité et du taux de réentrée lorsqu'il considère des propriétés électrophysiologiques simples [73].

Au cours des années 90, l'état des connaissances a rapidement avancé, raffinant la compréhension de la FA. Deux événements ont été particulièrement importants dans ce processus [73]:

1. La FA peut altérer les caractéristiques électrophysiologiques du tissu auriculaire afin de favoriser le déclenchement et le soutien de FA futures (voir Annexe II pour plus de détail) [80].
2. La preuve en clinique que la FA peut être déclenchée par un foyer ectopique (veine pulmonaire) ayant une fréquence de décharge très élevée [66] et la preuve expérimentale par cartographie optique qu'une FA peut être entretenue par un mécanisme d'ondelette-mère.

Le deuxième point souligne l'applicabilité des trois théories, initialement en compétition, pour expliquer le déclenchement et l'entretien de la FA. Elles peuvent toutes s'avérer vraies si les circonstances particulières le permettent.

### **I.2.3. Approches thérapeutiques à la fibrillation auriculaire**

Il existe deux types principaux de traitements de la FA : le retour et maintien en rythme sinusal et le control du rythme ventriculaire en FA. En conjonction à ces deux types de traitements la prévention de la formation de caillots sanguins est également très importante. Le choix du traitement se fera en fonction du patient, c'est-à-dire de la gravité des symptômes associés à la FA et des risques d'embolie.

#### **I.2.3.1. Retour et maintien en rythme sinusal**

Pour les patients admis concernant un premier épisode détecté de FA, l'option retour et maintien en rythme sinusal sera toujours la première à être envisagée [81]. En théorie, le maintien en rythme sinusal devrait amener plusieurs avantages tels que : 1) Amélioration des paramètres hémodynamiques et de la réponse du ventricule gauche; 2) Restauration de la fonction auriculaire systolique; 3) Réduction de la fréquence cardiaque et la prévention d'une cardiomyopathie induite par tachycardie; 4) Disparition du remodelage myocardique; 5) Disparition des symptômes et augmentation de la tolérance à l'exercice; 6) Amélioration de la qualité de vie; 7) Diminution de l'incidence des épisodes de 'FA silencieuse'; 8) Diminution du risque de thromboembolie et, possiblement, une diminution du recours aux anticoagulants; 9) Amélioration des chances de survies [82]. D'un point de vue pratique, les avantages les plus évidents d'un retour en rythme sinusal comprennent :

- 1) La possibilité pour le cœur de s'adapter physiologiquement à sa fréquence (ex : d'avoir la capacité d'ajuster sa force de contraction en fonction de la fraction d'éjection nécessaire).
- 2) La possibilité, pour les oreillettes, de contribuer au remplissage des ventricules à chaque contraction.

À l'opposé, accepter la FA impliquera la perte de la fonction normale du nœud sinusal et de la contribution auriculaire au remplissage des ventricules, une fréquence cardiaque plus élevée et irrégulière et un risque augmenté de la formation de thrombus auriculaire (spécialement du côté gauche).

Le choix du traitement sera principalement déterminé par la longueur des épisodes de FA. Si la durée de ces derniers ne dépasse pas 24 à 48 heures alors le retour et maintien en rythme sinusal sera envisagé. Cependant d'autres facteurs tels que : l'augmentation des dimensions de l'oreillette gauche, un âge avancé ou un mauvais fonctionnement du ventricule gauche viendront également influencer le choix du traitement [81].

Différents moyens pharmacologiques et non-pharmacologiques existent pour convertir la FA en rythme sinusal. Dans le premier cas, les agents pharmacologiques voués au traitement des arythmies, les anti-arythmiques, sont catégorisés en quatre classes: I (bloqueur des canaux sodiques), II (bloqueur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ou  $\beta$ -bloquant), III (bloqueur des canaux potassiques), IV (bloqueur des canaux calciques) (voir Figure 2 pour les canaux). Parmi ces dernières, les classes I et III sont considérées comme étant les plus efficaces pour effectuer la cardioversion. En bloquant les canaux sodiques, l'ensemble des anti-arythmiques de classe I ont un effet inhibiteur sur les vitesses de dépolarisation et de conduction des cellules cardiaques [83].

Cependant, l'observation de différentes cinétiques de liaison et de dissociation avec le canal sodique a mené à la division de cette classe en trois sous-classes, soit IA, IB et IC [84]. Outre l'effet inhibiteur sur l'activation, la sous-classe IA diminue l'automatisme du nœud sinusal et prolonge la repolarisation des cellules. La quinidine, la disopyramide et la procainamide sont des exemples d'agents pharmacologiques de la classe IA [85]. Les agents de la sous-classe IB (ex : la lidocaïne, le mexiletine et la tocainide) ont un effet moins prononcé sur l'activation et vont écourter la repolarisation [85]. Les agents de la sous-classe IC (ex : flecainide et propafenone) ont les effets inhibiteurs les plus importants sur l'activation. Ces agents pharmacologiques n'affectent pas la durée de la repolarisation des cardiomyocytes ventriculaires [85]. Toutefois, plusieurs études ont démontré une augmentation de la DPA par la flecainide et le propafenone chez les cardiomyocytes auriculaires [86-88]. L'augmentation de la DPA par ces agents est causée par leur action bloquante sur le courant potassique de la repolarisation, principalement  $I_{Kr}$  [89, 90]. Comme cette sous-classe semble être la plus performante de la classe I dans la cardioversion de la FA en rythme sinusal, certains auteurs ont suggéré que l'effet sur la repolarisation pourrait expliquer cette efficacité [91, 92].

Les anti-arythmiques de classe III vont produire leurs effets essentiellement en allongeant la durée du potentiel d'action. La majorité des agents de cette classe affectent principalement les courants potassiques impliqués dans la repolarisation, le courant à rectification retardée. Ce courant comporte deux composantes : une rapide et une lente. La première composante,  $I_{Kr}$ , est souvent la cible des agents augmentant ainsi la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire. Plusieurs agents constituent cette classe : le dofetilide, l'amiodarone, le d,l-sotalol et l'ibutilide. Le dofetilide semble agir uniquement au niveau d' $I_{Kr}$  [93] ce qui n'est pas le cas de l'amiodarone et du d,l-sotalol. Ces derniers agissent à plusieurs niveaux, ainsi l'amiodarone a également des effets de classe IA, II et IV alors que le d,l-sotalol provoque des effets  $\beta$ -bloquant (classe II). L'ibutilide a un mode

d'action particulier, l'augmentation de la DPA sera causée par la stimulation d'un courant sodique entrant et, dans une moindre mesure, par un effet inhibiteur sur  $I_{Kr}$ . Comme l'effet produit porte uniquement sur la DPA, on le considère comme un anti-arythmique de classe III pure [94, 95]. De cette classe (III), l'ibutilide ou l'amiodarone sont les plus souvent utilisés dans la cardioversion chimique en rythme sinusal.

La durée des épisodes de FA déterminera en grande partie l'efficacité des agents pharmacologiques à convertir la FA en rythme sinusal. Des études ont démontré que les classes I et III d'anti-arythmique voient leurs efficacités de cardioversion diminuer rapidement si la durée de leurs épisodes est supérieure à 24 à 48 heures [81]. Ensuite, bien qu'elles soient les moins invasives, les thérapies pharmacologiques peuvent produire des effets secondaires importants. Dans certains cas, la réduction de la vitesse de conduction par les anti-arythmiques de classe IC peut mener à la stabilisation du circuit de réentrée et ainsi convertir une FA en flutter auriculaire lent. Chaque impulsion d'un tel flutter auriculaire aura un risque élevé d'être transmise aux ventricules produisant ainsi une fréquence cardiaque très rapide. De plus, une augmentation trop importante de la DPA, provoquée par les anti-arythmiques de classe III, peut entraîner des torsades de pointes au niveau ventriculaire. Bref, le recours à ces agents sera le résultat de l'évaluation des avantages (bienfaits thérapeutiques) et inconvénients (effets secondaires) en fonction de l'état de la pathologie et du patient.

La cardioversion électrique est la méthode non-pharmacologique la plus utilisée. Elle consiste en l'administration d'une décharge électrique au cœur, sous anesthésie générale, causant une dépolarisation temporaire de l'ensemble des cellules cardiaques [96]. Cette dépolarisation générale permettra au groupe de cellule automatique principal, le nœud sinusal, de reprendre le contrôle du rythme. La cardioversion électrique peut être faite en conjonction avec des agents pharmacologiques afin de réduire les probabilités de récurrence de la FA [96]. Cependant, comme les agents pharmacologiques, le taux de

succès de la cardioversion électrique est directement relié à la longueur des épisodes de FA [81]. Ainsi, plus les épisodes de FA seront longs moins la cardioversion électrique du cœur aura de chance de réussir.

Une fois la conversion en rythme sinusal réussi, on essayera de maintenir ce rythme avec une thérapie pharmacologique. Les agents pharmacologiques préconisés sont les anti-arythmiques de classe IC (propafenone ou flecainide) et de classe III (sotalol ou dofetilide) qui ont des pourcentages de succès similaires [81]. L'amiodarone semble être très efficace pour prévenir les occurrences de FA [97]. Malgré des effets secondaires potentiels sérieux (toxicité pulmonaire et hépatique, neuropathie optique et hypothyroïdisme), de petites doses de cet agent semblent sécuritaires [97]. Certains auteurs recommandent toutefois de conserver l'amiodarone comme traitement de deuxième ligne [81].

Lorsque les thérapies pharmacologiques échouent (pas efficaces ou pas tolérées), une thérapie non-pharmacologique minimalement invasive peut être considérée. Ce type de thérapie utilise habituellement une approche endoveineuse, i.e. par un accès veineux. Cet accès permettra l'introduction d'un cathéter jusqu'aux oreillettes afin d'y effectuer des ablations d'une grande précision [68], par exemple à l'entrée des veines pulmonaires. Le tissu brûlé ne sera plus en mesure d'initier ou de conduire l'influx électrique, il est toutefois à noter que ce tissu sera majoritairement remplacé par de la fibrose ce qui pourrait augmenter l'hétérogénéité de conduction du tissu. De plus, cette méthode comporte d'autres risques tel que la ponction aortique lors d'une ponction septale du côté auriculaire droit et la complication des procédures d'ablations dans l'oreillette gauche par des embolies cérébrovasculaires ou même par une fistule atrio-oesophagienne [98].

Les thérapies chirurgicales, telles le 'MAZE', étaient jusqu'à récemment massivement invasives impliquant une chirurgie à thorax ouvert et l'arrêt sous pompe du cœur [99]. Elle consiste en l'application stratégique d'incisions sur les deux oreillettes, ce

qui arrêtera la formation et la conduction erratique de l'influx électrique. Le grand avantage de cette procédure (comme l'ablation par cathéter) est qu'elle corrige les trois problèmes associés à la FA soit : l'ablation de l'arythmie, la restauration du synchronisme entre les oreillettes et les ventricules et la préservation de la contraction auriculaire organisée. Toutefois, elle est extrêmement invasive et générera beaucoup de tissu cicatriciel, donc de fibrose, dans les oreillettes.

### **I.2.3.2. Contrôle de la fréquence ventriculaire**

Advenant la situation où le retour en rythme sinusal est impossible ou trop risqué, le contrôle de la fréquence ventriculaire devra être privilégié. Cette option consiste en l'acceptation des épisodes de FA tout en contrôlant la fréquence ventriculaire et en prévenant les complications thromboemboliques [100]. En temps normal, les épisodes de FA entraîneraient une activation électrique chaotique du nœud AV conférant un rythme irrégulier élevé aux ventricules [101]. Ce rythme élevé pourrait entraîner un remodelage du tissu ventriculaire et ainsi favoriser le développement d'une cardiomyopathie. Le contrôle de la fréquence permettra de protéger le tissu ventriculaire et de limiter l'inconfort du patient et peut avoir recours à la pharmacologie ou non. Dans les deux cas, le but sera de diminuer l'excitabilité des cellules cardiaques ventriculaires et de ralentir la conduction des influx électriques à travers le nœud AV [96]. Ce faisant, les principaux buts du contrôle de la fréquence ventriculaire seront la réduction des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution du développement de l'insuffisance cardiaque et la prévention des complications thromboemboliques [100].

Les différents agents pharmacologiques utilisés pour contrôler la fréquence ventriculaire durant une FA comprennent les anti-arythmiques de classe II, IV (antagoniste calcique non-dihydropyridine) et la digoxine [85]. Les anti-arythmiques de classe II vont diminuer la probabilité d'ouverture des canaux calciques ventriculaires. Il en résultera une



inhibition de la contractilité du myocarde cardiaque, donc une diminution de la demande d'oxygène par le tissu. De plus, les agents  $\beta$ -bloquants auront un effet inhibiteur important sur le nœud AV y produisant un ralentissement de la vitesse de conduction. Le propranolol et l'esmolol sont des exemples d'agents dans cette classe. Les anti-arythmiques de classe IV non-dihydropyridines ont une affinité particulière pour les cellules du nœud AV. L'effet de ces agents diminuera la pente et l'amplitude de dépolarisation en plus d'allonger la période réfractaire de leurs cellules. En conséquence, la vitesse de conduction à travers le nœud AV sera diminuée ce qui a pour effet de protéger le ventricule en cas de FA. Ces agents auront également un effet inhibiteur sur la contraction des cardiomyocytes. Finalement, ils entraîneront une vasodilatation périphérique ce qui réduira le travail du myocarde et sa demande en oxygène. Le vérapamil et le diltiazem sont des exemples de cette classe. Leurs effets thérapeutiques sont similaires aux  $\beta$ -bloqueurs.

La digoxine est un composé digitalique inhibant la pompe sodium-potassium des cellules cardiaques [102]. Cet agent pharmacologique requiert un dosage précis car, ayant une fenêtre thérapeutique restreinte, sa marge de manœuvre est petite entre l'effet parasympathicomimétique central recherché et l'effet pro-arythmique non-souhaité causé par inhibition excessive de la pompe sodium-potassium. Dans le premier cas, la digoxine entraînera l'augmentation de la période réfractaire des cellules du tissu cardiaque et plus particulièrement du nœud AV. Cette molécule diminuera donc la fréquence de conduction du nœud et ce sans diminuer la contractilité du cœur empêchant ainsi la réduction du débit cardiaque. Dans le second cas, la digoxine augmentera l'activité déclenchée retardée des cardiomyocytes auriculaires augmentant du même coup les risques d'extrasystole et de salves d'arythmies ventriculaires. De plus, l'effet parasympathicomimétique recherché est difficile à obtenir chez les personnes actives (donc ayant un tonus sympathique élevé) [96]. L'efficacité de cet agent pharmacologique est donc réduite lors d'effort physique ou en situation de stress. Ainsi, le recours à la digoxine doit toujours se faire avec précaution.

Lorsque l'avenue pharmacologique n'est plus possible pour un patient, une solution non-pharmacologique peut être envisagée pour réguler et protéger le rythme ventriculaire. Cette solution consistera à détruire toute conduction électrique entre les oreillettes et les ventricules en effectuant l'ablation du nœud AV et du faisceau de His. Il s'agit donc de modifier physiquement la réponse ventriculaire aux tachycardies et fibrillations auriculaires. Suite à l'ablation, les médecins installeront un stimulateur cardiaque permanent. Celui-ci enverra une stimulation constante et régulière aux ventricules permettant ainsi de diminuer les symptômes ventriculaires reliés à la FA auriculaire. Toutefois, cette procédure ne soignera pas la FA et ne diminuera pas les risques d'accidents vasculaires cérébrales, c'est pourquoi le patient devra continuer à prendre des anticoagulants à la suite de cette procédure.

#### **I.2.3.3. Prévention de la formation de caillot sanguin**

Le plus grand danger de la FA est l'augmentation du risque de caillot sanguin. Présentement, la voie pharmacologique est la plus utilisée pour diminuer le risque de coagulation. Les agents anti-thrombotiques sont constitués des inhibiteurs plaquettaires et des anticoagulants. Les inhibiteurs plaquettaires aident à prévenir l'agrégation plaquettaire par conséquent la formation de thrombus. Ils ont donc un effet bénéfique important considérant le fait que les plaquettes sont très présentes dans les artères coronaires et cérébrales. Les anticoagulants permettent de limiter la formation de caillots de fibrine qui constituent, avec la thrombine, le squelette de base des caillots sanguins. Dans le traitement de la FA, les anticoagulants, tels que le warfarin, constituent l'option pharmacologique de prédilection dans la prévention de la formation de caillots sanguins.

Il existe également une option chirurgicale visant les appendices auriculaires, particulièrement à gauche. L'appendice auriculaire gauche est une source majeure de caillots sanguins à l'origine d'embolies. Ainsi, différentes procédures visent à éliminer

l'accès à l'appendice gauche soit par obstruction ou simplement par excision complète de cette dernière [103, 104]. Le but visé est de réduire les chances d'embolies.

#### **I.2.3.4. Les études cliniques**

Une série d'études cliniques dont AFFIRM [105], RACE [106], PLAF [107] et STAF [108] ont été effectuées afin de déterminer laquelle des options, retour en rythme sinusal vs contrôle du rythme ventriculaire, était préférable. La première conclusion découlant de ces différentes études est l'absence de différence significative entre ces deux options quant aux taux de mortalité et morbidité observés [72, 81]. Au contraire, certaines études montraient un taux de mortalité légèrement supérieur dans le groupe en rythme sinusal par rapport au groupe de contrôle de la fréquence ventriculaire. Quoique non-significatif, il est possible que ce résultat soit le reflet des effets indésirables des anti-arythmiques et du recours à la cardioversion pour le premier groupe [81]. Ainsi, les avantages anticipés de la conversion en rythme sinusal ne semblerait pas être aussi évidents [82]. Cependant, une régression de la dilatation des oreillettes et une amélioration de la qualité de vie du patient ont été notées dans le groupe en rythme sinusal (étude RACE [82]).

Finalement, les études PLAF, RACE et AFFIRM ont souligné l'importance des anticoagulants dans le traitement de la FA et ce peu importe l'option thérapeutique choisi (retour en rythme sinusal ou contrôle de la fréquence ventriculaire) [81, 82]. Ces études précisent même que la restauration du rythme sinusal est loin de garantir l'arrêt des anticoagulants. Les risques importants de complications thromboemboliques toujours présents dans les deux groupes sont probablement reliés à différents facteurs dont la récurrence de FA silencieuse minimalement symptomatique ou la présence d'autres facteurs de risques de thromboembolisme non-relié au FA (maladie vasculaire, valvulaire, dilatation cardiaque, etc.) [81].

## **I.3. La neurocardiologie**

Il existe toute une hiérarchie de structures nerveuses reliées à la fonction cardiovasculaire. Les différents types d'afférences cardiaques informeront les systèmes nerveux autonome et central sur la fonction cardiaque à plusieurs niveaux (état chimique, force de contraction, étirement mécanique...). Dans le système nerveux central, les afférences rencontreront une série de boucles réflexes qui impliqueront graduellement les centres supérieurs centraux ce qui permettra une intégration de plus en plus importante de l'information afférente. L'intégration des afférences cardiaques dans les centres supérieurs centraux peut se faire par rapport à: 1) la fonction cardiaque (contraction cardiaque vs pression artérielle); 2) les systèmes physiologiques (pulmonaire, rénal,...); 3) l'environnement (ex : réaction de combat ou de fuite). Suite à l'intégration, les structures nerveuses produiront une réponse nerveuse appropriée, constituant l'efférence, qui ira au cœur.

### **I.3.1. Anatomie générale de la neurocardiologie**

Les structures nerveuses impliquées dans le contrôle du cœur sont présentes à différents niveaux dans le corps, soit dans le cerveau (système nerveux central), dans la cage thoracique (système nerveux cardiaque extrinsèque) et au niveau du cœur (système nerveux cardiaque intrinsèque).

#### **I.3.1.1. Système nerveux central : zone du bulbe rachidien dédiée au SNA**

Les afférences arrivant au niveau du système nerveux central sont conduites par deux types de nerfs : les nerfs crâniens et les nerfs spinaux. Les *nerfs crâniens*, quelquefois nommés système parasympathique afférent, amènent principalement de l'information

mécanique et chémosensorielle [109]. Ils sont principalement constitués des nerfs trigeminal, facial, glossopharyngien et vague. De ces derniers, seuls les nerfs glossopharyngien (information des barorécepteurs carotidiens) et vague (information des barorécepteurs aortique et toutes afférences cardiaques) sont impliqués dans la fonction cardiaque. À l'opposé, les afférences arrivant des *nerfs spinaux*, ou système sympathique afférent, transportent principalement l'information concernant la température et les afférences nociceptives viscérales reliées à des stimulations mécaniques, chimiques et thermiques [109]. Ces afférences peuvent être présentes à tous les niveaux spinaux, pas seulement au niveau thoracique où il y a les chaînes ganglionnaires sympathiques. Elles semblent être les principales responsables de la perception consciente de l'état de nos organes.

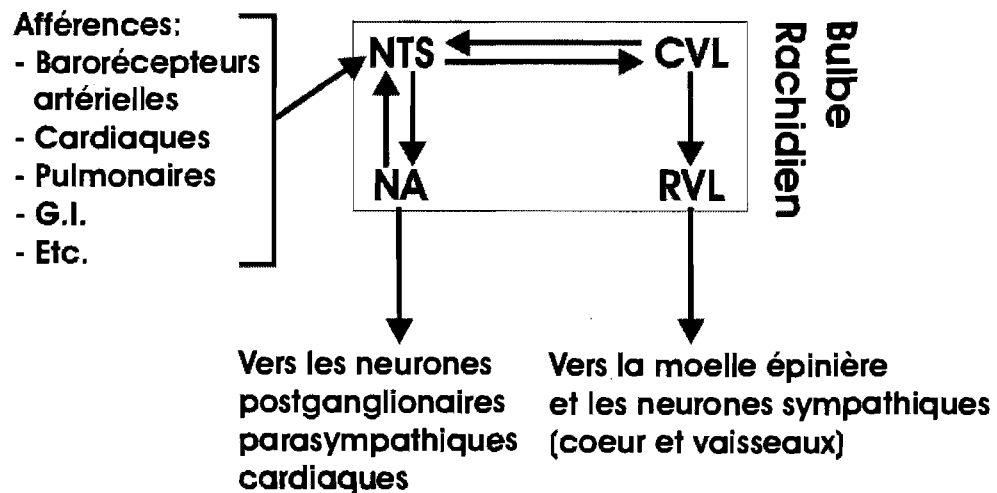
Au système nerveux central, les afférences cardiaques entrent par le bulbe rachidien et vont faire synapse principalement dans la moitié caudale du noyau du tractus solitaire (voir figure 7) [110]. Deux classes de projections issues du NTS concernent la fonction cardiaque : la première, constituée de projections descendantes vers les neurones préganglionnaires autonomes du tronc cérébral, dont le noyau moteur dorsal du vague et le nucleus ambiguus (voir figure 7) [110]. Ces projections, descendant vers la moelle épinière, passent par une petite population de neurones dans la zone ventrolatérale du bulbe rachidien. Les cibles spinales de ces voies incluent les neurones moteurs respiratoires de même que les colonnes préganglionnaires sympathiques. Le deuxième type concerne les projections ascendantes vers le SNC dont la grande majorité des afférences vont innervier le noyau parabrachial (voir figure 7) [110]. Le NTS semble ainsi permettre l'aiguillage des afférences arrivant au SNC, distinguant entre les afférences d'une boucle réflexe (ex : barorécepteurs), qui demeureront au niveau du bulbe rachidien, et celles qui doivent être amenées aux structures supérieures du SNC pour analyse et intégration [111].

Outre le NTS, trois autres structures dans le bulbe rachidien sont importantes pour la fonction cardiaque : le nucleus ambiguus et les régions ventrolatérales caudale et rostrale (voir figure 7). Le nucleus ambiguus contient des neurones moteurs cardiovaginaux qui en font le point de sortie le plus important pour les neurones préganglionnaires efférents parasympathiques [111]. Le NA consiste en un regroupement de neurones moteurs en colonne s'étendant sur plusieurs mm [112]. Il reçoit ses afférences essentiellement du NTS, sans celles-ci les neurones du nucleus ambiguus restent silencieux [111]. Il contiendrait la majorité des neurones moteurs dont l'activité est responsable de la diminution chronotrope, dromotrope et inotrope du muscle cardiaque [113]. Le noyau dorsal moteur est une structure assez importante dans les afférences parasympathiques constituant 20 % des neurones préganglionnaires cardiaques alors que le NA en représenterait 70 % et la zone intermédiaire 10% [114]. Malgré un nombre d'axones cardiaques moteurs similaires entre le NA et le noyau dorsal moteur [112], le NA projetera à environ 50% de l'ensemble des ganglions nerveux (important et moins important) dans le cœur. Le noyau dorsal moteur quant à lui projetera à environ 15-16% de l'ensemble des ganglions nerveux cardiaques. Cette différence s'explique par le fait qu'une fibre nerveuse cardiaque du NA innervera trois fois plus de ganglions nerveux que celle du noyau dorsal moteur [112]. Ainsi, l'activité des neurones du NA serait responsable du tonus parasympathique constamment présent dans la fréquence cardiaque.

La région ventrolatérale contient des neurones jouant un rôle clé dans la production de patron pour la réponse nerveuse autonome. Cette région est très importante dans la boucle réflexe des barorécepteurs. Ainsi, les informations émanant des barorécepteurs de l'arc aortique et des carotides vont converger vers le NTS pour être ensuite véhiculées vers la région ventrolatérale du bulbe rachidien. Deux régions particulières ont un rôle important à jouer dans la réponse sympathique. Tout d'abord, la région rostrale ventrolatérale (RVL) qui est connue pour jouer un rôle très important dans l'intégration des réflexes cardiovasculaires et respiratoires [110]. Cette région contient des neurones sympathiques préganglionnaires ayant pour cible le cœur et la vasoconstriction des vaisseaux. En temps

normal, ces neurones sont inhibés par des interneurones situés dans la partie caudale de la région ventrolatérale [110, 115]. Contrairement à la région rostrale, la région caudale (CVL) reçoit beaucoup d'afférences de la portion cardiovasculaire du NTS et du PB. Ainsi, par l'activation ou l'inhibition de ses interneurones, la région caudale semble agir comme modulateur de la réponse sympathique qui sortira de la région rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien. Finalement, la région rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien enverra ses projections descendantes vers la moelle épinière dont les colonnes pré-ganglionnaires sympathiques [111].

Cette sous-section a décrit les différentes structures du bulbe rachidien impliquées dans le traitement et l'intégration des afférences cardiaques. La figure 7 schématise les différentes voies de communications entre ces structures.



**Figure 7 :** Différentes structures et voies d'action du bulbe rachidien, une composante du système nerveux central, impliquées dans le contrôle de la fonction cardiaque (Adapté de Armour et al.[116]).

### **I.3.1.2.                    Système nerveux cardiaque extrinsèque**

La cage thoracique contient plusieurs structures nerveuses assurant le transport et la coordination des influx nerveux efférents (du système nerveux central ou des ganglions intrathoraciques) et afférents (des neurites sensoriels du cœur et des vaisseaux). Ces structures nerveuses constituent le système nerveux cardiaque extrinsèque. Au niveau thoracique, la coordination des influx autonomiques venant des neurones vers les cardiomyocytes dépend en partie du partage de l'information avec les centres nerveux supérieurs et de l'interaction entre les différents ganglions intrathoraciques. Ces interactions tant à l'intérieur qu'entre les ganglions intrathoraciques sont assurés par les circuits neuronaux locaux [6, 117].

Les circuits neuronaux locaux sont une sous-population de neurones contenus dans les ganglions autonomes intrathoracique extrinsèque et cardiaque intrinsèque. Ils ont pour fonction d'interconnecter les neurones à l'intérieur de chaque ganglion et entre les différents ganglions. Des données semblent lier ce réseau de liaisons nerveux au traitement de l'information afférente cardiovasculaire et à la coordination des efférences sympathique et parasympathique au site effecteur cardiaque [118]. Les interactions à l'intérieur de ces populations de neurones forment un substrat pour la génération de l'activité basale des neurones cardiaques. Cette activité nerveuse de base est particulièrement évidente lorsque les ganglions intrathoraciques extracardiaques sont déconnectés de l'influence des neurones centraux. Les circuits neuronaux locaux assurent donc tout un système de contrôle et de boucle de rétroaction permettant une certaine redondance et le maintien d'une certaine flexibilité dans la modulation de la fonction cardiaque régionale [117].

Les nerfs efférents partent de différentes structures nerveuses (système nerveux central, ganglion nerveux intrathoracique extrinsèque et cardiaque intrinsèque) pour aller



innervent un organe cible, le cœur dans notre cas. Il y a deux types d'efférences : sympathiques et parasympathiques.

Les somata des neurones efférents sympathique préganglionnaire régulant le cœur sont situés à l'intérieur des cellules de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière et projettent leurs axones via le rami T1-T5. Les efférences sympathiques entreront par la suite dans la chaîne paravertébrale de ganglion sympathique pour terminer leur course dans les différents ganglions intrathoracique extracardiaque et cardiaque intrinsèque. La plupart des somata sympathiques postganglionnaires efférents sont situés dans les ganglions thoraciques médians, médiastinaux et cardiaque intrinsèques. Les efférences sympathiques postganglionnaires pourront innervent par la suite différentes cibles dont : le nœud sinusal, le système de conduction (dont le nœud AV), les cardiomyocytes et les vaisseaux coronaires [119].

Les deux ganglions sympathiques principaux dans le thorax sont les ganglions stellaire (SG) et cervical médian (MCG) (voir figure 9, section I.3.1.3).

***Le ganglion stellaire*** : Le ganglion stellaire a une forme ovale et mesure 2.5 cm de long, 1 cm de large et 0.5 cm d'épais et agit comme un véritable centre nerveux [120]. Ce ganglion est composé de neurones postganglionnaires efférents (vers le cœur dans notre cas), il reçoit des afférences de plusieurs structures, dont le cœur, et possèdent des interneurons. Ce ganglion possède différents types de connections impliquant : 1) la moelle épinière; 2) les ganglions de la moelle épinière; 3) les ganglions intramuraux (ou cardiaques dans notre cas); 4) le cerveau [121]. Le ganglion stellaire droit semble avoir un effet plus important sur la fréquence cardiaque alors que le ganglion stellaire gauche semble avoir un effet plus important sur la fonction ventriculaire [119]. Dans le ganglion stellaire, les neurones à l'origine des nerfs cardiaques, surtout les nerfs ipsilatéraux, sont

principalement concentrés dans le pôle crânial (ou ganglion cervical inférieur) [122]. L'effet nerveux des ganglions stellaires passe essentiellement par l'anse sous-clavière [123]. Une étude a montré que la section de l'anse sous-clavière gauche abolissait la tachycardie ventriculaire produite par la stimulation du ganglion stellaire gauche, mais pas celle produite par la stimulation du ganglion cervical médian gauche [123].

*Le ganglion cervical médian* : C'est le plus petit des ganglions intrathoraciques, habituellement situé au niveau de la vertèbre C6. Malgré sa taille, le ganglion cervical médian contient beaucoup de neurones à l'origine de nerfs cardiaques majeurs et ce même s'il ne semble pas avoir de zone officiellement consacré aux nerfs cardiaques [124]. Toutefois, différentes expériences de marquage rétrograde ont semblé identifier le pôle caudal de ce ganglion comme zone cardiaque principale [122]. Certains nerfs vagues (ex : nerf vague crânial droit et nerf vague cardiaque caudal) peuvent avoir une composante sympathique dont l'origine est située dans ce ganglion.

Les somata des neurones efférents cardiaques parasympathiques préganglionnaires sont situés dans le système nerveux central, au niveau du bulbe rachidien (voir sous-section précédente). Plus précisément, la majorité des somata parasympathiques sont situés dans le NA, un plus petit nombre est localisé dans le noyau dorsal moteur et dans les régions intermédiaires. Les axones de ces somata préganglionnaires projettent via le nerf crânial X (le vague) pour faire synapse sur les neurones parasympathiques postganglionnaires efférents situés dans les différents ganglions cardiaques intrinsèques.

Les axones issus des neurones du NA sont composés de larges fibres myélinisées à transmission rapide permettant au NA de produire une bradycardie de courte latence, à amplitude importante et d'une récupération rapide suivant l'arrêt ou le ralentissement de l'activité neuronale [111]. Le NA est donc à l'origine de l'effet cardioinhibiteur important,

battement à battement, du vague. Les axones des neurones du noyau dorsal moteur sont constitués de petites fibres non-myélinisées à transmission lente [111]. Cette structure produira donc une bradycardie ayant une latence plus longue, d'amplitude plus faible et à récupération plus lente. Le noyau dorsal moteur modulerait donc la fonction cardiaque à l'aide d'une bradycardie de plus faible amplitude mais qui durerait plus longtemps [112]. Les axones du NA projettent uniquement aux ganglions nerveux cardiaque, alors que ceux du noyau dorsal moteur projettent au ganglion nerveux cardiaque et aux cellules SIF. Les cellules SIF ont une fonction chémosensorielle et une possible fonction d'interneurone [114]. Les efférences du noyau dorsal moteur semblent donc s'intégrer avec le réflexe vagal afférent local à travers les cellules SIF afin de jouer un rôle de modulateur dans le contrôle du cœur [112].

Les afférences cardiaques amènent différents type d'informations des organes au système nerveux central. Ces informations peuvent concerner la pression artérielle, le volume sanguin, la pression des différents gaz dans le sang ou l'état mécanique et chimique du cœur. Ces afférences sensorielles peuvent être classées en deux catégories : à réponse rapide ou à réponse lente. La réponse à un stimulus mécanique est de courte durée alors que celle à un stimulus chimique dépasse de loin la durée du stimulus. Le tableau 2 résume les caractéristiques de chaque type de réponse.

Tableau 2 : Caractéristiques des types de réponse possible pour les afférences cardiaques.

Type de réponse	Rapide	Lente
Spécificité du neurite	Très spécifique au stimulus mécanique	Souvent peu spécifique, peut transmettre stimuli chim. et mécanique
Type de transmission	Constante variant selon l'état mécanique immédiat	Multiple et non-uniforme*.
Type de signal produit	Relativement uniforme, signal stable dans le temps	Signal ayant beaucoup de bruit, résolution limitée
Type d'activité	Phasique	Tonique, activité de basse fréquence
Mémoire	Limitée	Importante, affectée par les événements du passé.
Bruit	Faible	Élevée
Localisation des somata	Près du coeur	Dans des ganglions loin du coeur
Direction des afférences (neurones)	Vers des neurones cardiaques efférents	Vers des interneurons intrathoraciques et centraux.
Direction des afférences (boucle de contrôle)	Vers de courtes boucles de contrôle.	Vers des boucles de contrôle à latence intermédiaire et longue

Tiré de Armour et al.[125]

\*La réponse lente peut transmettre la variation de plusieurs agents chimiques où chaque agent a sa propre cinétique de variation.

Les neurones cardiaques afférents à réponse lente transmettent des changements qui sont survenus essentiellement dans le milieu chimique local, i.e. en lien direct avec les neurones afférents. Ils ne répondent toutefois pas aux altérations cardiaques survenant sur une courte échelle de temps, i.e. à l'intérieur d'un cycle cardiaque. Ces neurones cardiaques afférents sont impliqués dans des réflexes cardio-cardiaques de longue latence, i.e. impliquant les ganglions intrathoraciques et/ou les structures du système nerveux central (200-500 ms). Leurs activités reflètent l'intégration des stimuli passés du milieu (la mémoire) avec le milieu sensoriel courant. Les neurones cardiaques afférents à réponse rapide transmettent essentiellement de l'information sur l'état mécanique du coeur.

À l'aide de ces types de réponses on pourra définir trois types de neurones : ceux strictement mécaniques, ceux strictement chimiques et les multimodales, c'est-à-dire qui sont à la fois chimiques et mécaniques. Les trois types de neurones sont présents dans tous les ganglions intrathoraciques (voir figure 9, section I.3.1.3) en des proportions variées, tel que résumé dans le tableau 3 suivant :

Tableau 3 : Proportions des différents types de neurones présents dans les ganglions intrathoraciques.

Ganglions	Mécanique (%)	Chimique (%)	Multimodaux (%)
Nodose	5	70	25
Racine dorsale	5	5	90
Stellaire	10	75	15
Cervical médian	10	10	80

Tiré de Armour et al.[125]

Les différents types d'informations fournis par les afférences au neurone de second ordre dans l'axe nerveux entraîneront une réponse dont la vitesse dépendra non-seulement de la localisation des neurites sensoriels mais également de la localisation des somata [125]. En d'autres mots, la distance entre le neurite sensoriel de l'organe cible et son somata prédira plus souvent qu'autrement la latence de l'activation neuronale de second ordre impliqué de ce genre de réflexe cardiovasculaire-cardiaque. Le somata de plusieurs neurones cardiaques afférents situés près ou sur la cible montre une activité de haute fréquence (phasique) qui affecte directement les neurones efférents de l'organe cible [125]. De cette façon, de l'information fiable et précise peut effectuer un certain contrôle sur les neurones efférents adjacents ou sur le cœur modulant la fonction cardiaque régionale. À l'opposé, on suppose que les somata des neurones cardiaques afférents situés à une certaine distance de leurs neurites sensoriels (exemple : ganglion nodose et de la racine dorsale) sont impliquées dans les influences à long terme sur les neurones de second ordre dans l'axe neural cardiaque [125]. Donc plus on monte dans la hiérarchie nerveuse cardiaque, plus les structures nerveuses seront impliqués dans des réponses à long terme et dans l'intégration

des afférences nerveuses cardiaques avec celles d'autres systèmes (ex : pulmonaire, musculaires, etc.).

Les somata neuronaux afférents cardiaques intrathoraciques sont essentiellement situés dans le ganglion nodose, les ganglions des racines dorsales et les ganglions intrathoraciques extracardiaques.

Le ganglion nodose (voir figure 9, section I.3.1.3) ou ganglion inférieur du nerf vague est de forme cylindrique et d'une longueur d'environ 2.5 cm, sa position est antérieure à la veine jugulaire interne. Il représente la composante afférente du nerf vague et transporte l'information des barorécepteur, chémorécepteur, récepteurs cardiaques et autres (pulmonaire, gastrique, hépatique etc.). Par son intermédiaire, l'information sera amenée au bulbe rachidien, plus précisément au noyau du tractus solitaire, le point d'entrée du système nerveux central. Des études neuroanatomiques ont permis d'estimer à environ 500 somata associés avec des neurites sensoriels cardiaques dans les ganglions nodoses gauche et droit [126]. Certains des somata du ganglion nodose reçoivent des afférences de neurites sensoriels situés dans le tissu cardiaque auriculaire et ventriculaire.

Une population relativement petite de neurones cardiaques afférents du ganglion nodose va transmettre de l'information sur les déformations mécaniques auriculaires et ventriculaires. L'activité générée par les neurites mécanosensoriels auriculaires associés à ces neurones reflète la déformation musculaire régionale. Au niveau ventriculaire, certains neurites mécanosensoriels ventriculaires génèrent une activité reliée à la pression ventriculaire en fin de diastole, alors que d'autres transmettent les changements dans la pression ventriculaire systolique. L'activité générée par les neurones du ganglion nodose est immédiate, proportionnelle au stimulus appliqué et de courte durée suivant la fin du stimulus. La plupart des neurones cardiaques afférents du ganglion nodose sont du type

chémosensoriel, générant une activité de basse fréquence ( $\approx 0.1-0.2$  Hz) en temps normal (voir tableau 3). Leur activité augmentera considérablement lorsque leurs neurites sensoriels seront exposés à un ou plusieurs stimuli chimiques. Ces neurones afférents peuvent être activés par plusieurs types de stimuli chimiques et ce en même temps. Les agents chimiques stimulants peuvent être des neurotransmetteurs (glutamate, GABA, catécholamine, sérotonine, acétylcholine) [127], ou autres (angiotensine II, bradykinine, CGRP, substance P, etc.) [125].

Les afférences sympathiques sont amenées au système nerveux central par les cellules sensorielles des ganglions des racines dorsales situés dans la colonne vertébrale, adjacents à la moelle épinière. Les branches périphériques afférentes de ces ganglions partent du cœur pour entrer dans la moelle épinière par l'extrémité dorsale des cornes dorsales. Dans la moelle épinière l'influx sera transporté au noyau du tractus solitaire pour être traité par les centres nerveux supérieurs [128]. Des études anatomiques ont montré que les somata des neurones afférents cardiaques sont distribués relativement également dans les ganglions des racines dorsales gauche et droite entre les niveaux C6 à T6 de la moelle épinière [125]. Les somata neuronaux afférents sont dispersés essentiellement autour des axones réunis au centre de chaque ganglion. À l'image du ganglion nodose, les neurites sensoriels afférents des ganglions des racines dorsales sont situés principalement dans la partie dorsale des oreillettes et dans les régions d'éjection sanguine de chaque ventricule avant les valves du tronc pulmonaires ou de l'aorte.

L'arrangement des neurites mécanotransducteurs associés aux neurones afférents des ganglions des racines dorsales est fait en fonction de leur innervation des fibres musculaires locales auriculaires et ventriculaires. L'activité générée par les neurones afférents à réponse rapide de la racine dorsale décrira les variations locales de pression auriculaire et ventriculaire en augmentant ou en diminuant leur activité. Pour les neurites multimodaux, c'est l'amplitude relative des stimuli mécaniques versus chimiques qui

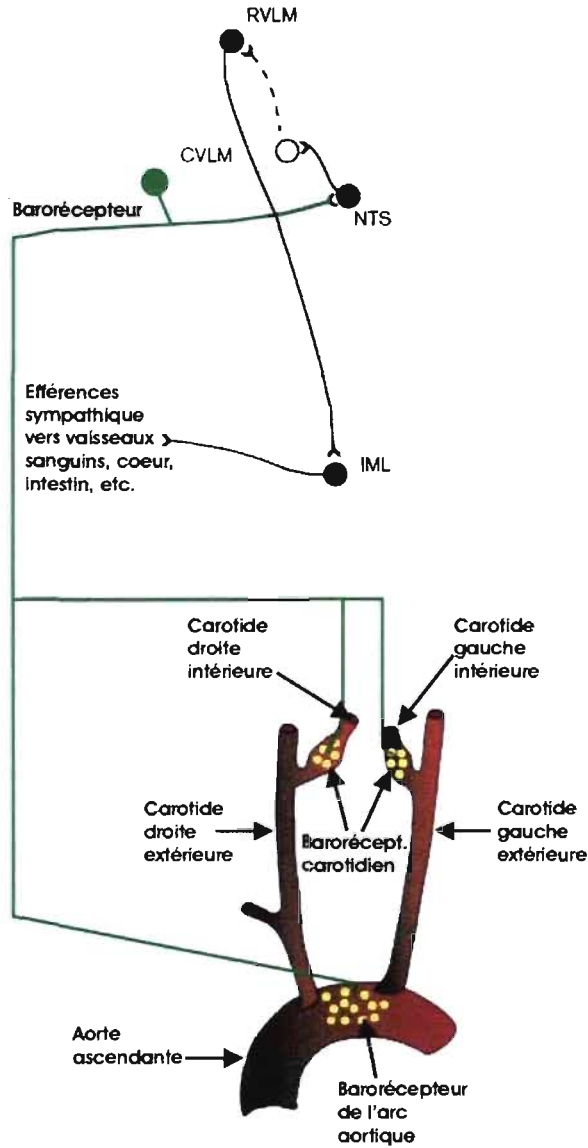
déterminera la composante ayant la plus grande influence sur la transduction de l'information aux neurones de la moelle épinière. Ainsi, leur activité sous-jacente pourra être tonique ou phasique en accord avec le stimulus dominant.

Les somata des neurones sensoriels intrathoraciques extracardiaques sont essentiellement localisés dans les ganglions stellaire, cervical médian et médiastinal [125]. Les neurites sensoriels associés avec les neurones afférents de ces ganglions sont situés au niveau auriculaire, ventriculaire (zone crâniale), dans les vaisseaux majeurs et dans le tissu pulmonaire [125]. La plupart répondent à des stimuli mécaniques ou chimiques. L'information qu'ils transmettent est très précise et contient peu de bruit étant essentiellement reliée à la déformation mécanique à chaque battement [125]. À l'opposé, les neurites mécanosensoriels ventriculaires endocardiques peuvent influencer les efférences postganglionnaires allant au cœur et ce même après une décentralisation de longue durée des ganglions intrathoraciques. Il a été proposé que ces neurones afférents intrathoraciques fournissent des informations à des circuits de contrôle intrathoracique à courte rétroaction impliquant des neurones cardiaques intrinsèques et intrathoraciques extrinsèques [118]. Ces circuits nerveux intrathoraciques agirait de concert avec des réflexes initiés par le système nerveux central, afin d'effectuer un contrôle régional dynamique de la fonction cardiaque à l'intérieur de chaque cycle cardiaque.

Finalement, un arc réflexe thoracique très important dans le contrôle cardiaque est initié par les barorécepteurs (voir figure 8). Il s'agit de récepteurs mécaniques sensibles à l'étirement de la paroi vasculaire (ex : crosse aortique ou parois des carotides). À chaque battement, ces récepteurs sont activés et envoient de l'information sur la pression artérielle. Ils opèrent selon un mode classique de boucles de rétroaction négatives (ou rétro-inhibition) où le baroréflexe est initié par l'augmentation de la pression artérielle (voir figure 8). Cette augmentation activera les neurites sensoriels associés avec des neurones afférents situés dans le ganglion nodose qui projettent vers les neurones du NTS [125, 129].



Ces neurones activeront ensuite les neurones vagues préganglionnaires cardioinhibiteurs localisés essentiellement dans le NA et les neurones sympathoinhibiteurs localisés dans le CVL du bulbe rachidien (voir figure 8) [129]. Les neurones prémoteurs sympathoexcitateurs sont distribués essentiellement à l'intérieur du RVL du bulbe rachidien [130]. Les neurones efférents cardiaques préganglionnaires parasympathiques dans le bulbe rachidien vont projeter leurs axones directement sur les neurones efférents cardiaques postganglionnaires parasympathiques (voir figure 8). Ces derniers sont situés dans les différents corpuscules adipeux distribués à la surface des oreillettes et des ventricules (voir sous-section I.3.1.3). Les neurones sympathiques prémoteurs présents dans la portion RVL du bulbe rachidien vont projeter leurs axones aux neurones préganglionnaires sympathiques dans la colonne cellulaire intermédiolatérale de la moelle épinière [130]. Cette boucle réflexe courte est responsable de l'initiation de la réponse réflexe rapide (autour de 30-80 ms) permettant aux neurones parasympathiques postganglionnaires efférents d'ajuster la performance cardiovasculaire à l'intérieur d'un cycle cardiaque [125]. Ainsi, le circuit neuronal requis pour les baroréflexes cardiovasculaires réside essentiellement dans le bulbe rachidien. Il peut y avoir une certaine modulation du gain des barorécepteurs par les structures cérébrales supérieures mais l'ensemble du circuit des barorécepteurs semble être situé sous le Pons.



**Figure 8 :** Illustration avec différents repères anatomiques et structures du système nerveux central impliqué dans la boucle réflexe des barorécepteurs aortiques et carotidiens (Adaptation de Klabunde [131] et Pilowsky et al. J Hyperten (2002); 20 : 1675-1688 [129]).

La précision des barorécepteurs aortiques permettrait de recueillir de l'information non seulement sur l'étirement de la paroi vasculaire mais également sur l'onde d'impulsion se propageant le long de la paroi aortique. Ceci est possible grâce à l'arrangement

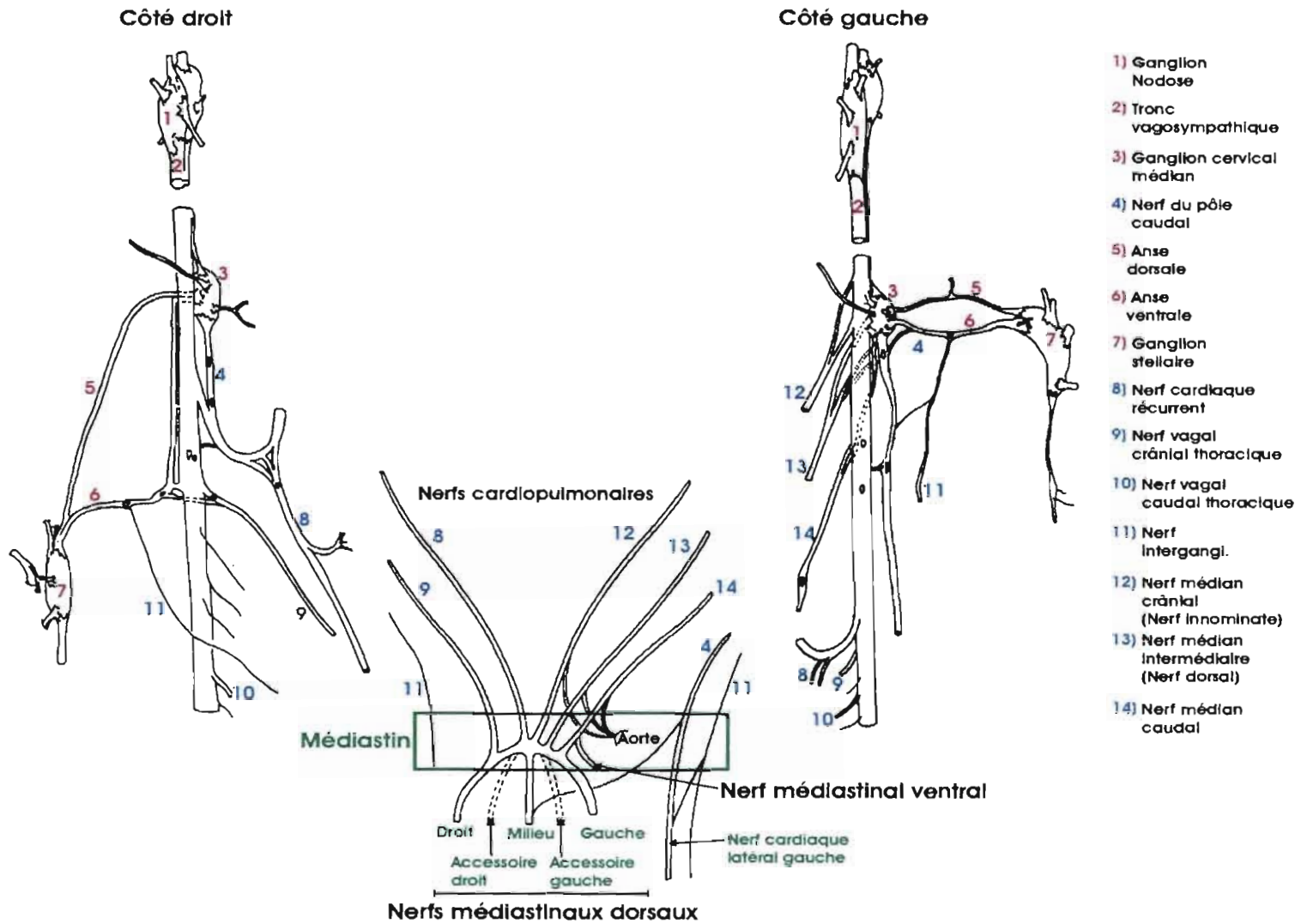
anatomique continu des neurites mécanosensoriels aortiques, en bande longitudinale, le long de l'arche intérieure de l'aorte. Cet arrangement anatomique permet aux neurites sensoriels de transmettre la déformation de la paroi aortique en relation avec la pression intravasculaire locale, de même que l'onde d'impulsion voyageant le long de la paroi aortique thoracique[125]. La fidélité de cette transmission permet une information rapide et séquentielle d'une grande précision transmis aux circuits neuronaux locaux intrathoraciques adjacents permettant un contrôle de courte latence sur les neurones efférents sympathiques postganglionnaires intrathoraciques [125].

En somme, les différentes populations de neurones afférents cardiaques vont générer des boucles rétroactives de contrôle cardiaque à court terme et à long terme selon leur capacité de transduction et d'anatomie fonctionnelle.

### **I.3.1.3. Complexe vago-sympathique et nerfs médiastinaux**

Avant d'arriver au cœur, les influx sympathiques efférents dans les ganglions SG et MCG, seront d'abord amenés au médiastin dorsal par les nerfs cardiopulmonaires (voir figure 9). Le médiastin dorsal est situé à la base du cœur, dorsal à l'artère pulmonaire et à l'aorte. À ce niveau les influx sympathiques efférents vont se joindre aux nerfs parasympathiques issus du vague pour former les nerfs médiastinaux dorsaux cardiaques (voir figure 9) [132]. Ces nerfs sont composés d'afférences et d'efférences pouvant contenir de petits regroupements de corps cellulaires, les ganglions médiastinaux. Lorsque stimulé, ils peuvent produire une combinaison de brady ou tachycardie, un effet inotrope auriculaire positif ou négatif, de même qu'une augmentation des pressions ventriculaires gauche ou droite [132]. En général, deux ou trois nerfs cardiopulmonaires médians gauches s'unissent avec les nerfs du côté droit pour former les nerfs médiastinaux cardiaques dorsaux [123].

Pour atteindre le tissu cardiaque, les nerfs médiastinaux cardiaques dorsaux projettent vers le cœur en suivant d'abord les vaisseaux majeurs allant au cœur (voir figure 10). Ceux-ci incluent les veines caves, la veine azygote, les veines pulmonaires, l'aorte et l'artère pulmonaire [124, 132-138]. De ces vaisseaux la veine cave supérieure reçoit la plus grande partie de l'innervation [137, 139]. Dans le cas des veines pulmonaires, la densité de nerfs est plus importante dans la partie supérieure de la veine supérieure gauche, la partie antérosupérieure de la veine supérieure droite et dans les zones inférieures des veines inférieures [140]. Par la suite, les fibres nerveuses pourront aller innerver le tissu myocardique auriculaire, les ganglions nerveux cardiaques intrinsèques, les nœuds sinusal ou AV. Les fibres sympathiques allant au nœud AV suivront les vaisseaux majeurs et entreront par la jonction entre la veine cave inférieure et la partie inférieure de l'oreillette gauche pour y arriver [124]. Les fibres nerveuses peuvent également continuer à longer les artères coronaires pour aller innerver le tissu myocardique ventriculaire perfusé par le vaisseau suivi [132]. Des expériences ont montré que la stimulation électrique de la paroi du vaisseau ne produisait aucun effet cardiaque prouvant que ces nerfs n'étaient pas intimement associés avec la paroi mais plutôt juxtaposés [132, 141]. Une minorité de nerfs, tel que le nerf cardiaque latéral gauche, peuvent projeter directement sur la surface du cœur sans accompagner de vaisseau coronaire majeur [132].



**Figure 9 (page précédente):** Schémas montrant les différentes structures composant le système nerveux cardiaque extrinsèque. Les projections droites et gauches de ces structures se rejoindront au niveau du médiastin duquel sortiront les nerfs médiastinaux qui iront innerver le cœur. (Partie supérieure de la figure est tiré et traduite de Zipes et al. [124]. La partie inférieure de la figure est tiré et traduite de Brandys et al. Can. J. Physiol. Pharmacol. (1986); 64(2); 152-162 réimprimé avec permission de NRC Research Press [132]).

Chaque côté du cœur est innervé par une quantité importante de nerfs dont certains principaux sont retrouvés systématiquement chez chacun des sujets expérimentaux. Du côté droit, au moins quatre nerfs projettent sur la surface droite du cœur, plusieurs sont constitués d'un certain pourcentage de fibres sympathiques et parasympathiques [136]. La stimulation de fibres sympathiques droites aura un effet principalement chronotrope en accélérant la fréquence sinusale. Toutefois, peu de changement sera visible sur la morphologie de l'onde P. Les quatre nerfs principaux du côté droit sont :

*Le nerf récurrent* (voir figure 9, structure #8): Ce nerf est composé d'efférences vagal et sympathique des ganglions cervicaux caudal et médian et d'afférences issues des quatre chambres cardiaques. Il projette au cœur en suivant d'abord la partie dorsale du tronc artériel brachiocéphalique puis ensuite l'aorte ascendante. Ce nerf a peu d'effet sur le myocarde auriculaire et est le seul nerf sympathique droit ayant des projections majeures au ventricule (notamment à l'endocarde) [124]. Par rapport au point de stimulation extracardiaque du nerf récurrent droit, sa stimulation électrique provoque une augmentation chronotrope et inotrope positive du ventricule droit et à la base du ventricule gauche [136].

*Le nerf stellaire droit* : Ce nerf suivra les veines caves supérieure et azygote pour aller innerver le plexus pulmonaire, l'oreillette droite, la région du nœud sinusal (densité la plus importante) et le côté droit du septum interventriculaire. La stimulation de ce nerf va produire un effet chronotrope positif sur le nœud sinusal et un effet inotrope positif sur le

tissu myocardique auriculaire. Ce nerf contient également des afférences issu du tissu myocardique [124, 136].

***Le nerf crâniogal*** (voir figure 9, structure #9): Il s'agit d'un nerf de gros calibre issu du complexe vago-sympathique à l'entrée de l'anse sous-clavière ventrale où il reçoit des branches composées de fibres sympathiques et parasympathiques. Ce nerf projette à l'oreillette droite et a des effets cardioinhibiteurs et cardioaccélérateurs [136].

***Le nerf caudogal*** (voir figure 9, structure #10): Nerf important envoyant ses projections principalement dans la paroi dorsale du côté droit du cœur. Sa stimulation provoque une bradycardie et un effet inotrope négatif important [136].

Du côté gauche, les nerfs cardiaques sont principalement distribués à la surface épicaudique du ventricule gauche et, dans une moindre mesure, aux surfaces ventriculaires endocardiennes droite et gauche [136]. La stimulation de nerfs sympathiques gauche produira principalement des changements au niveau inotrope et, de façon moins marquée, chronotrope. Ces stimulations sont souvent associées avec un changement important de la morphologie de l'onde P traduisant un changement important du site de dépolarisation automatique du nœud sinusal vers un site ectopique auriculaire extranodale [38]. Les fibres nerveuses sympathiques gauches projettent vers le nœud AV de la même façon que celles du côté droit. Contrairement au nœud sinusal, la densité des terminaisons sympathiques est importante au nœud AV mais il n'y a pas de différence marquée avec le tissu myocardique entourant cette structure [124]. Les nerfs principaux du côté gauche sont :

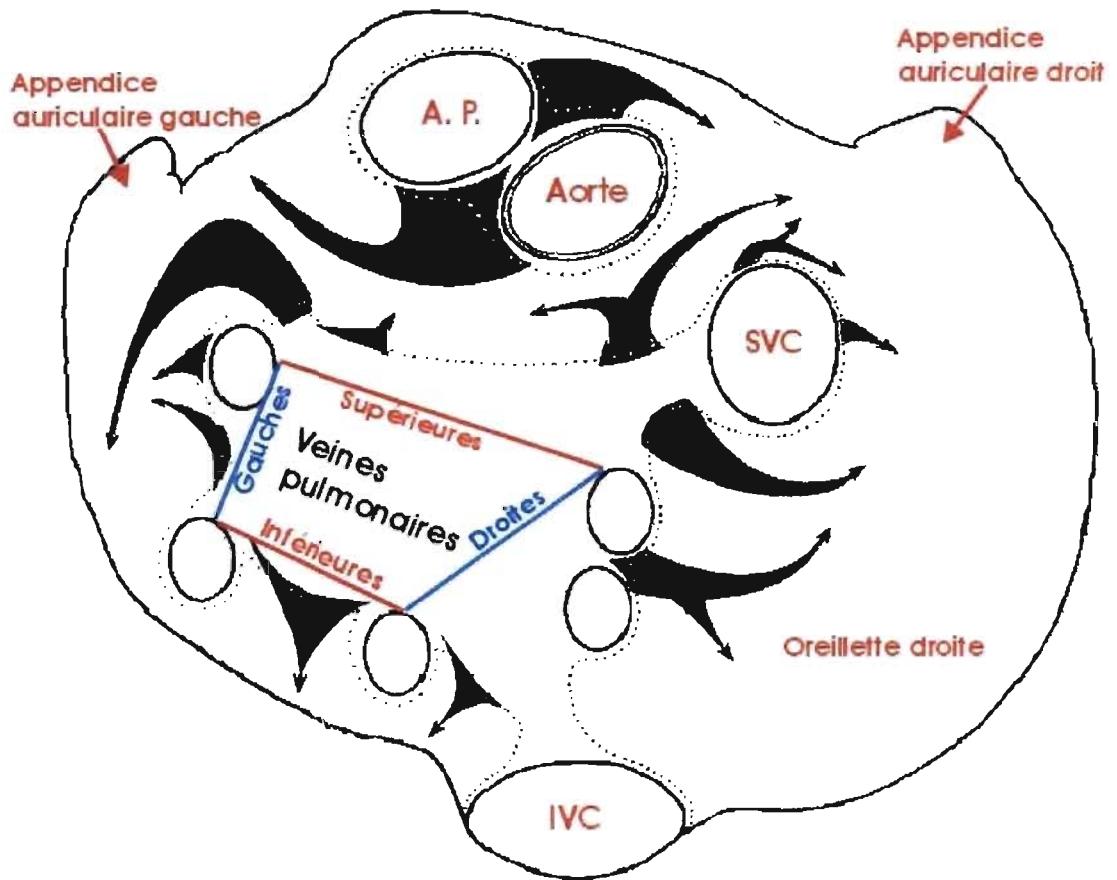
***Le nerf du tronc artériel brachio-céphalique*** : Ce nerf longera le tronc artériel brachio-céphalique puis la surface ventrale de l'arc aortique pour entrer dans le plexus nerveux cardiaque dorsal. Dans le ventricule gauche, il innerve notamment les muscles papillaires. Ce nerf contient des afférences et efférences sympathiques et vagues [124]. Sa

stimulation semble provoquer des changements mineurs dans la force de contraction des régions apicales des ventricules gauche et droit [136].

***Le nerf ventrolatéral*** : Il s'agit du nerf sympathique le plus large du côté gauche, approchant les dimensions du vague thoracique primaire. La stimulation de ce nerf engendre les changements les plus importants dans la force contractile. Toute la surface du ventricule gauche semblent affectées par la stimulation de ce nerf [136]. L'effet inotrope positif se manifestera uniquement sur l'oreillette gauche. Ce nerf envoie un nombre important de fibres à la jonction entre la veine cave inférieure et la zone inférieure de l'oreillette gauche pour aller innover le nœud AV. Finalement, il provoque également des changements importants dans la contraction des muscles papillaires des ventricules gauche et droit [136].

***Le nerf ventromédial*** : Il est composé d'efférences et d'afférences sympathiques et vagales et produit un effet marqué sur les deux oreillettes. Une partie des fibres nerveuses issues du côté gauche iront chevaucher celles du côté droit [124]. Les fibres nerveuses ventromédiales ont des effets prédominants sur les muscles papillaires du ventricule droit [136].





**Figure 10 :** Projections présumées des nerfs médiastinaux, en considérant le vaisseau majeur suivi pour arriver au cœur. (Tiré et traduit de Pauza et al. Cell Tissues Organs (2002) 172; 4; 297-320; [134]. Réimprimé avec la permission de S. Karger AG, Basel.)

#### **I.3.1.4.                    Système nerveux cardiaque intrinsèque : anatomie des plexus ganglionnaires sur le cœur.**

Les nerfs médiastinaux cardiaques apporteront les efférences sympathiques et parasympathiques au système nerveux cardiaque intrinsèque. Ce réseau nerveux est constitué de ganglions nerveux enfouis dans certains corpuscules adipeux du cœur. On retrouve quatre types de neurones dans ces ganglions : des neurones efférents sympathiques et parasympathiques innervant le tissu cardiaque, des interneurons entièrement localisés

dans le ganglion, des circuits neuronaux locaux liant les ganglions intracardiaques ensemble et des neurones afférents sensoriels engendrant les réflexes intracardiaques [142]. Les dimensions des ganglions varient de petit, contenant quelques neurones, à plus important, pouvant contenir jusqu'à 200 neurones. Un même corpuscule adipeux contiendra plusieurs ganglions neuronaux et des nerfs envoyant leurs projections entre ces derniers. La combinaison des ganglions et des nerfs formera de petits réseaux nerveux régionaux, c'est-à-dire des plexus ganglionnaires [143]. La configuration anatomique de chaque plexus ganglionnaire varie énormément d'animal en animal. Selon les études, les estimations du nombre de neurones présents dans le système nerveux cardiaque intrinsèque du modèle canin adulte varient entre 20000-80000 neurones répartis en 260-400 ganglions nerveux [134, 143]. Quatre plexus ganglionnaires auriculaires et trois ventriculaires peuvent être systématiquement identifiés chez chaque sujet de ce modèle, ils ont été nommés en fonction de leurs localisations anatomiques. On peut également retrouver dans les tissus myocardiques auriculaires et ventriculaires des neurones et de petits ganglions nerveux [139, 143].

Selon certaines estimations, 84% des neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque se retrouveraient au niveau auriculaire [144]. De ce nombre, 39.1% seraient situés sur l'oreillette droite et 44.9% sur l'oreillette gauche. À droite, les neurones sont surtout concentrés dans la région intercavale, entre les veines caves. Sur les oreillettes gauches les neurones sont essentiellement situés à l'ouverture des veines pulmonaires [145]. La majorité des neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque est postée à la surface épocardique, on peut toutefois en retrouver à l'endocarde. Les plexus ganglionnaires auriculaires suivants ont été identifiés par Yuan et al. [143] :

1) *Plexus ganglionnaire de l'oreillette droite* : Situé dans le tissu adipeux autour des surfaces ventrale, latérale et dorsale de l'oreillette droite. En moyenne,  $31 \pm 3$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

2) ***Plexus ganglionnaire ventral de l'oreillette gauche*** : Situé sur la surface ventrale de l'oreillette gauche, compris entre les composantes crâniale, intermédiaire et caudale. En moyenne,  $53 \pm 3$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

3) ***Plexus ganglionnaire auriculaire dorsal*** : Situé sur la surface des oreillettes droite et gauche, s'étendant ventralement dans le tissu adipeux entre les deux oreillettes. En moyenne,  $22 \pm 4$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

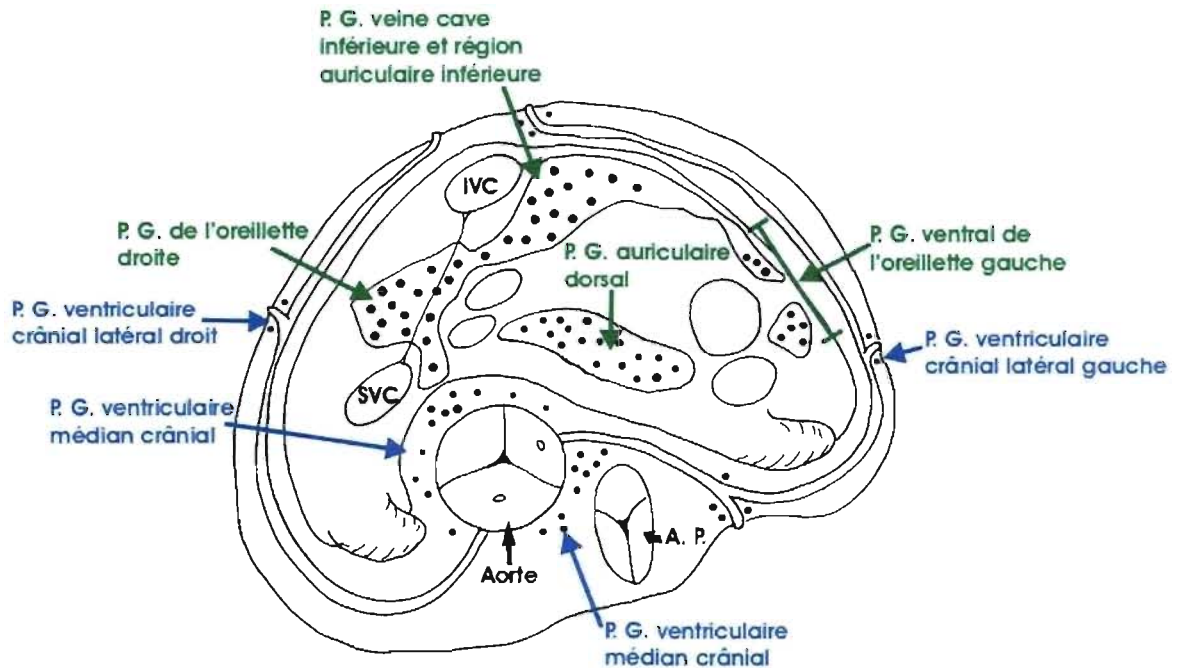
4) ***Plexus ganglionnaire à la jonction de la veine cave inférieure et la partie auriculaire inférieure*** : Situé dans le tissu adipeux surplombant l'aspect dorsal inférieur des deux oreillettes, adjacent à l'origine de la veine cave inférieure. En moyenne,  $48 \pm 4$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

Au niveau ventriculaire, les plexus ganglionnaires sont essentiellement localisés dans la partie supérieure des ventricules, près du sillon interventriculaire, et adjacente à l'origine des artères marginales [143]. Environ 16% des neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque sont logés au niveau ventriculaire. Tout comme dans les oreillettes, on retrouve la majorité des neurones à la surface épocardique et une minorité à l'endocarde ventriculaire. Les plexus ganglionnaires ventriculaires suivants ont été identifiés Yuan et al. [143] :

1) ***Plexus ganglionnaire ventriculaire crânial médian*** : Situé dans le tissu adipeux à la surface crâniale des deux ventricules entourant l'origine de l'aorte et des veines pulmonaires. En moyenne,  $69 \pm 2$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

2) ***Plexus ganglionnaire ventriculaire crânial latéral droit*** : Un plexus ganglionnaire plus petit adjacent à l'origine de l'artère coronaire marginal droite sur la face latérale du ventricule droit. En moyenne,  $19 \pm 3$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.

3) ***Plexus ganglionnaire ventriculaire crânial latéral gauche*** : Un plexus ganglionnaire plus petit adjacent à l'origine de l'artère coronaire marginale gauche sur la face latérale du ventricule gauche. En moyenne,  $1.7 \pm 0.6$  ganglions sont trouvés dans ce plexus.



**Figure 11 :** Schéma situant les différents plexus ganglionnaires du modèle canin. Les plexus ganglionnaires auriculaires sont identifiés en vert et ceux ventriculaires sont identifiés en bleu. (Tiré et traduit de Yuan et al. *Anat Rec* (1994); 239; 75-87 réimprimé avec la permission de Wiley-Liss, Inc. une division de John Wiley & Fils, Inc.[143]).

Les plexus ganglionnaires cardiaques ont d'abord été considérés comme de simples efférences postganglionnaires purement parasymphatiques [146-148]. Cette vision du rôle du neurone intracardiaque fut remise en question par Armour et al. qui effectuèrent deux séries d'expériences où ils enregistraient des neurones de ganglion nerveux auriculaire [149] et ventriculaire [146]. L'enregistrement de ces neurones avait lieu en contrôle et à la suite de la décentralisation des influx nerveux, i.e. la section des efférences venant du SNC et des afférences allant vers le SNC. Étant isolées, leurs enregistrements révélèrent tout d'abord une activité neuronale spontanée corrélée aux cycles cardiaque ou pulmonaire. Ils observèrent ensuite une modification de l'activité des neurones et ce tant en contrôle qu'à la suite de la décentralisation. Leur protocole d'étude comprenait différents types de stimulations tels que : 1) Légère déformation mécanique de certaine région cardiaque par le

toucher, 2) Stimulation électrique du complexe vagosympathique, du ganglion stellaire ou de nerfs pulmonaires. Les résultats de leurs expériences démontraient que ces neurones recevaient non seulement des efférences préganglionnaires parasympathiques mais également des afférences sympathiques et des afférences sensorielles issues des mécanorécepteurs cardiaques et pulmonaires [146, 149]. Ils en ont donc conclu qu'il pouvait y avoir des interactions neuronales complexes dans les ganglions nerveux cardiaques intrinsèques auriculaires et ventriculaires. Cependant, les ganglions nerveux auriculaires et ventriculaires étudiés étaient toujours liés aux ganglions nerveux intrathoraciques extrinsèques.

Dans une troisième série d'expériences, Armour et al. effectuèrent la décentralisation complète du cœur de ses afférences et efférences centrales et intrathoraciques [150]. Ils attendirent ensuite deux semaines avant de reprendre un protocole d'enregistrement de neurones (ganglions auriculaires et ventriculaires) et de stimulation similaire à celui utilisé pour les deux séries d'expériences précédentes. À l'image des études précédentes, ils observèrent d'abord une activité neuronale spontanée. Cette observation d'importance démontrait que les neurones intracardiaques n'étaient pas passifs comme ceux du noyau ambigu par exemple, mais qu'ils pouvaient générer leur propre activité. De plus, cette activité spontanée des neurones intracardiaques décentralisés pouvait être modifiée par les mécanorécepteurs cardiaques confirmant ainsi qu'ils recevaient bien des afférences des mécanorécepteurs cardiaques [150]. Enfin, l'activité des neurones pouvait être augmentée ou diminuée en fonction d'une pression mécanique (toucher) appliqué à l'apex du ventricule gauche. Il semblait donc avoir une convergence des afférences des mécanorécepteurs vers les neurones pouvant augmenter ou diminuer l'activité de ces derniers.

La décentralisation complète effectuée au cours de ces expériences permit de savoir si les axones afférents cardiaques étaient uniquement liés à des somata centraux, par

exemple avec les ganglions nodoses ou de la racine dorsale. Si tel avait été le cas, la décentralisation, effectuée deux semaines avant l'expérience, aurait dû entraîner une dégénérescence des axones et rendre les afférences inaptés à stimuler les neurones cardiaques intrinsèques. Les résultats de cette expérience montraient plutôt des afférents fonctionnant à l'intérieur d'un système nerveux cardiaque intrinsèque. Des expériences subséquentes démontrèrent que les neurones du plexus ganglionnaire de l'oreillette droite recevaient des afférences sensorielles chimiques et mécaniques pouvant même provenir des deux ventricules [151]. Ces expériences subséquentes démontraient bien le rôle important tenu par le système nerveux cardiaque intrinsèque dans la régulation de la fonction cardiaque. L'activité spontanée des neurones intracardiaques, enregistrée au cours de la troisième série d'expériences, avait déjà amené les premiers indices sur leur implication dans la modulation cardiaque intrinsèque. Cette série d'expériences a donc permis de confirmer la présence d'afférences, d'efférences et de circuit neuronaux locaux dans les ganglions cardiaques intrinsèques. De plus, elle établit que ces neurones pouvaient effectuer une modulation rapide battement-à-battement de la fonction cardiaque. À partir de ces expériences, Armour et al. proposèrent une nouvelle vision de l'innervation cardiaque qui impliquait maintenant un réseau de neurones complet (ou petit cerveau) à la surface du cœur. Cette vision est mieux connue sous la désignation 'the little brain on the heart' [117].

Au départ, les études sur le système nerveux cardiaque intrinsèque semblaient indiquer que certains de ses ganglions innervaient des structures précises tel que les nœuds sinusal ou AV [147]. Par exemple, la microinjection d'un colorant fluorescent rétrograde dans le nœud sinusal entraîna la coloration des neurones du plexus ganglionnaire de l'oreillette droite [152]. De la même façon, l'ablation chirurgicale de ce plexus ganglionnaire permit d'éliminer l'influence chronotrope négatif d'une stimulation vagal sur le nœud sinusal [153]. Ainsi, différentes études semblaient indiquer que le plexus ganglionnaire de l'oreillette droite paraissait être le seul médiateur de l'influence chronotrope négative sur les cellules automatiques du nœud sinusal. De la même façon, le plexus ganglionnaire à la jonction de l'IVC et la partie inférieure de l'oreillette gauche a semblé être l'unique

responsable de l'effet dromotrope négatif du nerf vague sur le nœud AV [154]. Cependant, des expériences récentes ont démontré l'existence d'une interaction entre certains plexus ganglionnaire. Ainsi, Ardell et al. ont montré qu'un autre plexus ganglionnaire, le plexus postérieur auriculaire situé à la surface dorsale rostrale de l'oreillette droite, pouvait influencer l'effet chronotrope négatif du nerf vague sur le nœud sinusal [155]. Toutefois, il exerce indirectement son influence sur le nœud sinusal en passant par le plexus ganglionnaire de l'oreillette droite. Ils ont pu le prouver par l'injection d'un colorant fluorescent rétrograde dans le plexus ganglionnaire de l'oreillette droite qui a résulté en la coloration d'une majorité de neurones (> 70%) dans le plexus postérieur auriculaire [155]. De la même façon, Scherlag et al. identifiaient un autre plexus qu'ils nommèrent plexus ganglionnaire de la veine pulmonaire supérieure gauche. Situé entre la veine pulmonaire supérieure gauche et l'artère pulmonaire gauche, ce plexus, quand stimulé, pouvait influencer les nœuds sinusal et AV [156, 157]. Cependant, l'efficacité de l'effet de ce plexus sur les nœuds sinusal et AV variait en fonction de l'excision ou non des plexus ganglionnaires de l'oreillette droite et du plexus à la jonction de l'IVC et la partie inférieure de l'oreillette gauche. Les différentes excisions de plexus démontraient donc que l'influence du plexus de la veine pulmonaire gauche supérieure passait en partie par ces deux plexus [156, 157]. Ainsi, après avoir démontré l'implication des plexus ganglionnaires dans la modulation cardiaque intrinsèque, les chercheurs arrivent maintenant à mettre en évidence les interactions existant entre les différents plexus ganglionnaires. Ces résultats amènent des appuis supplémentaires au concept émergent de système nerveux cardiaque intrinsèque (ou 'a little brain on the heart').

À la terminaison postganglionnaire effectrice, il y aura relâche du neurotransmetteur sympathique ou parasympathique qui ira stimuler leurs récepteurs respectifs à la membrane des cardiomyocytes [6]. C'est ce récepteur et sa protéine G correspondante qui formera l'interface entre le système nerveux et les cardiomyocytes [158]. Cette interface sera présentée à la sous-section I.3.2.

## **I.3.2. Composantes sympathique et parasympathique**

Les composantes sympathique et parasympathique du système nerveux interagissent avec les différents types de cellules du cœur par l'intermédiaire de leurs neurotransmetteurs qui vont se lier à des récepteurs. Chaque composante nerveuse est associée à plusieurs types de récepteurs ce qui leur permet d'avoir des effets à plusieurs niveaux.

### **I.3.2.1. Système sympathique**

Le système nerveux sympathique utilise principalement la noradrénaline comme neurotransmetteur et possède deux types de récepteur majeurs : les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques. Ces deux types de récepteur peuvent être classés en plusieurs sous-types :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , etc [159]. L'ensemble de ces sous-types comprend des récepteurs couplés à une protéine G. C'est la nature de cette protéine G qui déterminera l'effet produit par le récepteur stimulé. Ainsi, le récepteur  $\alpha_1$  stimulera la protéine  $G_q$  qui entraînera l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium par la stimulation de la phospholipase C [160]. Le récepteur  $\alpha_2$  entraînera la stimulation d'une protéine  $G_i$  ('i' pour inhibitrice) qui aura un effet inhibiteur sur la même voie de signalisation intracellulaire qu' $\alpha_1$  et provoquera ainsi la diminution de la concentration intracellulaire de calcium. Le récepteur  $\beta_1$  stimulera une protéine  $G_s$  ('s' pour stimulante) qui résultera en la production d'AMPC ce qui entraînera notamment l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. Finalement, le récepteur adrénérgique  $\beta_2$  a un statut un peu particulier puisqu'il est associé à deux protéines G, une  $G_i$  et l'autre  $G_s$  [161]. En temps normal, l'activation de la protéine  $G_s$  par ce récepteur semble prédominer [159] et ainsi a provoqué des effets similaires au récepteur  $\beta_1$ . Dans le tissu cardiaque, le récepteur  $\beta_1$  est celui qui a la présence



la plus importante. Les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  sont également présents mais dans une moindre mesure.

L'effet chronotrope positif de la composante sympathique sur les cellules automatiques du nœud sinusal est le résultat de l'effet direct de cette composante et du retrait de la composante parasympathique. Produit par les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques, la composante sympathique provoquera l'augmentation intracellulaire de l'AMPc qui augmentera la probabilité d'ouverture des canaux ioniques  $I_f$  et  $I_{Ca-L}$  [162]. L'ouverture plus probable de  $I_f$  et  $I_{Ca-L}$  causera l'augmentation de la fréquence de dépolarisation des cellules automatiques (augmentation de la pente de dépolarisation) tout en raccourcissant la DPA de ces dernières. Le déclin de l'effet sympathique dans le temps est accompli par la reprise de la NE relâchée par les terminaisons nerveuses et par la diffusion du NE dans la circulation coronarienne [124]. La stimulation sympathique va augmenter également la vitesse de conduction du nœud AV en augmentant la vitesse de dépolarisation des cellules atrionodales (AN) et nodales (Nc) du nœud AV. L'effet principal sera encore une fois essentiellement produit par le récepteur  $\beta_1$ -adrénergique qui augmentera la probabilité d'ouverture d' $I_{Ca-L}$  par l'intermédiaire de l'AMPc [162]. L'intensification d' $I_{Ca-L}$  augmentera la vitesse de conduction et diminuera également la période réfractaire effective dans le nœud AV [124]. Les récepteurs adrénérgiques  $\alpha_1$  semblent être en mesure de provoquer une légère augmentation de la fréquence de dépolarisation des cellules automatiques du nœud sinusal [163], probablement par leur action sur le courant calcique.

La stimulation sympathique va également provoquer une augmentation de la force de contraction des cardiomyocytes principalement par la stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques. L'augmentation intracellulaire de l'AMPc ainsi produite entraînera une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium. Ce surplus de calcium permettra la formation de liaisons actine-myosine supplémentaires ce qui augmentera la force de contraction. La composante sympathique aura également un effet lusitrope sur les

cardiomyocytes, i.e. leur phase de relaxation sera accélérée. L'augmentation de l'activité de la pompe calcique du réticulum sarcoplasmique sera le principal acteur de cet effet. Son activité est sous le contrôle d'un groupement de protéine appelé le phospholamban qui, lorsque phosphorylé par l'AMPc, permettra l'activation de la pompe calcique, donc l'accélération de l'internalisation du calcium intracellulaire. De plus, la PKA phosphorylée par l'AMPc va phosphoryler la troponine I qui à son tour va accélérer le détachement de l'actine avec la myosine. Par ces effets, la stimulation sympathique va entraîner le raccourcissement de la période réfractaire des cellules myocardiques auriculaires [124]. La stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  sur les cardiomyocytes auriculaires entraîne un léger effet inotrope positif [159, 164] mais loin de l'envergure de l'effet des récepteurs  $\beta_1$ .

Ces récepteurs adrénergiques affecteront également le comportement des neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque. Les agonistes  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques affectent les propriétés transmembranaires des neurones intracardiaques [165, 166]. La stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques peuvent augmenter ou diminuer l'activité neuronale cardiaque intrinsèque. Les  $\alpha_1$  semblent principalement augmenter l'activité des neurones cardiaques intrinsèques [167, 168], toutefois une diminution de l'activité neuronale par un agoniste de cet agent a également été notée [165]. L'effet des agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques est plus mitigé sur les neurones intracardiaques, la stimulation de ce récepteur modifie l'activité neuronale mais le nombre d'occurrences où l'activité augmente est à peu près égal à celui où l'activité diminue [168]. Toutefois, les  $\alpha_2$  ont une grande importance dans la transmission neuronale. Leur présence à la terminaison présynaptique d'une jonction nerveuse sympathique envoie un message rétroactif inhibiteur diminuant la sécrétion de noradrénaline [169, 170]. L'injection d'agoniste  $\beta_1$ - ou  $\beta_2$ -adrénergique semble principalement causer l'augmentation de l'activité neuronale cardiaque intrinsèque [151, 168].

Différentes études auraient permis de déduire un patron limité d'innervation sympathique des oreillettes. D'abord une étude ayant recours au gradient de concentration de la norépinéphrine (NE) aurait révélé que la concentration la plus élevée de ce neurotransmetteur serait située à la pointe de l'appendice auriculaire droite et la plus basse du côté de l'oreillette gauche. La concentration de NE serait deux à trois fois plus élevée dans le tissu auriculaire par rapport au tissu ventriculaire [124]. De la même façon, des études d'innervation fonctionnelle ont montré que des stimulations sympathiques entraînaient les changements d'électrogrammes les plus importants dans la région du nœud sinusal [171]. Ces changements furent observés lors de la stimulation du ganglion stellaire droit et du gauche. Les régions les plus affectées par la stimulation des ganglions stellaires après le nœud sinusal furent les appendices auriculaires droit et gauche [171].

### **I.3.2.2.                    Système parasympathique**

La composante parasympathique du système nerveux autonome utilise l'acétylcholine comme neurotransmetteur. Cette composante a recours à deux types de récepteurs cholinergiques, nicotinique (N) et muscarinique (M), qui font appel à des modes d'opération totalement différents. Le récepteur nicotinique est ionotrope ou récepteur canal, l'acétylcholine vient se lier au récepteur et provoque l'ouverture du canal aux ions sodiques et calciques. L'entrée de ces ions positifs entraînera la dépolarisation du neurone post-synaptique. Ce type de récepteur se retrouve presque exclusivement aux jonctions synaptiques et est majoritairement impliqué dans la transmission de l'influx [172]. Le second type de récepteur cholinergique est métabotrope, il s'agit d'un récepteur muscarinique couplé à une protéine G. Cinq sous-types de récepteurs muscariniques sont connus à ce jour, de  $M_1$  à  $M_5$ , le récepteur  $M_2$  étant le plus abondant dans les tissus cardiaque et nodal [173]. Ce récepteur est lié à une protéine  $G_i$  qui, lorsque stimulé, entraînera la diminution de l'AMPC, l'inhibition de  $I_f$  et l'ouverture de  $I_{K_{ACh}}$ .

L'action parasympathique résultera en un effet chronotrope négatif sur le nœud sinusal. La protéine  $G_i$  stimulée par le récepteur  $M_2$  ira inhiber le courant  $I_f$  des cellules automatiques et l'adénylate cyclase qui est le producteur de l'AMPc. La réduction intracellulaire de l'AMPc diminuera la probabilité d'ouverture des canaux  $I_{Ca-L}$ . Ces deux inhibitions combinées augmenteront la négativité de la pente de la phase 4 et de la fréquence de dépolarisation. De plus, la protéine  $G_i$  entraînera également l'ouverture du canal  $I_{KACH}$  entraînant ainsi un courant sortant positif qui hyperpolarisera les cellules automatiques du nœud sinusal et potentialisera l'effet inhibiteur sur  $I_{Ca-L}$  [174, 175]. Enfin, la conduction entre les cellules automatiques du nœud sinusal étant très lente, la stimulation vagale permettra une stabilisation intégrée de l'activité du nœud sinusal [124]. Sur le nœud AV, la stimulation vagale aura un effet dromotrope négatif, i.e. une diminution de la vitesse de conduction, dépendant de la fréquence d'activation imposée au nœud AV. Ainsi, plus la fréquence d'activation sera élevée plus l'effet dromotrope négatif sera important. Cet effet est principalement accompli par l'augmentation du courant  $I_{K1}$  et la diminution du courant  $I_{Ca-L}$  [175]. Comme dans le nœud sinusal, le courant  $I_{Ca-L}$  subira une double inhibition causée par la diminution de l'AMPc intracellulaire et par l'hyperpolarisation causée par l'ouverture d' $I_{KACH}$  [162]. Les fibres parasympathiques sont amenées au nœud AV principalement par le plexus ganglionnaire situé à la jonction de la veine cave inférieure et de la zone inférieure de l'oreillette gauche. La distribution des fibres vagales est beaucoup plus dense dans le nœud AV que dans le tissu myocardique adjacent. La stimulation de fibres nerveuses vagales dans le plexus ganglionnaire près de la région AV va prolonger le temps de conduction nodal AV sans affecter la longueur du cycle sinusal automatique [124].

La stimulation parasympathique produit essentiellement un effet inotrope négatif qui réduira substantiellement la contractilité cardiaque. Ces effets, toujours causés par les récepteurs  $M_2$ , seront le résultat de la même combinaison de l'effet inhibiteur sur le courant  $I_{Ca-L}$  par la diminution de l'AMPc et de l'hyperpolarisation causée par le courant  $I_{KACH}$ . Dans le cas des cardiomyocytes auriculaires, la diminution d' $I_{Ca-L}$  entraînera la diminution

de l'effet 'calcium induce-calcium released' qui mènera à la réduction de la contractilité cardiaque. Ces réponses inotrope et chronotrope atteignent toutefois rapidement leurs valeurs maximales au cours d'une stimulation vagale continue et tend à disparaître graduellement en retournant à leur valeur contrôle malgré la stimulation vagale toujours présente [124]. La disparition de l'effet chronotrope et inotrope vagal serait principalement causée par la réduction graduelle du taux de relâche de l'acétylcholine aux terminaisons nerveuses parasympathiques, spécialement à des fréquences de stimulation élevées [124]. L'augmentation du courant  $I_{KACH}$  par la stimulation vagale ou l'administration d'acétylcholine va réduire significativement la DPA des fibres myocardiques auriculaires et ainsi raccourcir la période réfractaire des cardiomyocytes auriculaires. Cet effet sera plus intense sur les cellules automatiques du nœud sinusal entraînant un raccourcissement plus important, durant la stimulation vagale, qu'à d'autres sites auriculaires. Enfin, on peut observer une latéralisation de l'effet parasympathique où la stimulation du vague droit produit un effet plus important sur la période réfractaire auriculaire droite que sur la gauche. Cet effet se traduira par un raccourcissement plus marqué de la période réfractaire que lors d'une stimulation du vague gauche [124] ce qui augmentera du même coup l'hétérogénéité du tissu.

Les neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque possèdent des récepteurs cholinergiques nicotiques et muscariniques [176]. L'activation des récepteurs nicotiques de ces neurones altère leurs propriétés membranaires de telle façon qu'ils génèrent des potentiels d'action [177]. L'administration locale de la nicotine via le sang de la racine aortique dorsale activera les neurones efférents post-ganglionnaires du système nerveux cardiaque intrinsèque résultant en un effet cardiaque chronotrope et inotrope négatif [178, 179]. Cependant, des neurones adrénérgiques pouvant être activée par l'application locale de nicotine ont été identifiés dans le système nerveux cardiaque intrinsèque. Lorsque stimulés par la nicotine, ces neurones entraîneront l'augmentation de la fréquence et de la force cardiaque [180]. Ainsi, à l'injection de nicotine il est possible d'observer des réponses en deux phases : 1) une bradycardie et une diminution de la

contractilité puis 2) une tachycardie et un effet inotrope positif [181]. Finalement, l'activation de neurones d'un plexus ganglionnaire auriculaire par injection locale de nicotine peut augmenter l'activité d'un plexus ganglionnaire ventriculaire [182]. La stimulation des récepteurs muscariniques des neurones intracardiaques semble diminuer leur excitabilité. Cet effet semble être causé par une dépolarisation lente des neurones, correspondant à une diminution d'un courant similaire à  $I_{KACH}$ , qui augmentera graduellement la résistance membranaire des neurones [183].

Des études de localisation de l'innervation cholinergique chez le cochon d'inde [184] et le porc [185] ont démontré que l'innervation parasympathique la plus dense semble être au niveau des nœuds sinusal et AV. Du côté de l'oreillette droite, la paroi postérieure, entre la veine cave inférieure et l'anneau du feuillet tricuspide postérieur, semble avoir une innervation cholinergique importante. L'appendice auriculaire droit semble être moyennement innervé tout comme l'oreillette gauche. En général, l'innervation cholinergique de l'oreillette gauche est beaucoup moins dense que celle de l'oreillette droite, son appendice auriculaire ayant une innervation cholinergique faible. Cependant, la densité des récepteurs muscariniques semble être égale dans les deux oreillettes [186]. Le septum interauriculaire est moyennement innervé par les fibres cholinergiques, cette innervation étant concentrée essentiellement au niveau inférieur près du nœud AV [184]. Des études d'innervation fonctionnelle, où plusieurs électrodes réparties sur les deux oreillettes permettent d'enregistrer plusieurs électrogrammes simultanément, abondent dans le même sens que les études de localisation. Ainsi, lors de stimulations du vague droit, les électrogrammes montrant les changements les plus importants étaient majoritairement situés sur l'oreillette droite et le septum interauriculaire (au niveau du faisceau de Bachmann) [171, 187]. La stimulation du vague gauche a entraîné des changements importants sur les électrogrammes près de la région sinusale. Des changements moyennement importants furent également induits sur le reste de l'oreillette droite, le septum interauriculaire et sur une partie de l'appendice auriculaire gauche [171]. Il est

connu depuis longtemps que la distribution de l'effet nerveux vagal sur les oreillettes n'est pas uniforme [188, 189].

### **I.3.2.3. Interaction entre les deux composantes**

Un chevauchement important existe entre les fibres sympathiques et parasympathiques dans le cœur. Ainsi une série d'interactions complexes existent entre ces deux composantes et ce à trois niveaux : 1) à l'intérieur et entre les ganglions cardiaques; 2) aux terminaisons nerveuses de leurs projections cardiaques; 3) via le système de second messenger dans les cardiomyocytes innervés.

On a traité du premier niveau précédemment lorsque nous avons mentionné que les influx efférents sympathiques et parasympathiques traversent une série de boucle de contrôle au niveau cardiaque intrinsèque. À travers ces boucles de contrôle les efférences sympathiques et parasympathiques sont évaluées en fonction des afférences cardiaques reçues et l'une ou l'autre des composantes pourrait être favorisée au besoin. Il existe également une interaction à la terminaison nerveuse présynaptique, i.e. juste avant d'aller influencer les cardiomyocytes. À ce niveau, les terminaisons nerveuses sympathiques peuvent inhiber la relâche d'acétylcholine par l'intermédiaire du neuropeptide Y. L'effet inhibiteur sympathique pourrait également être réalisé par les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques mais les avis sont partagés à ce sujet [190]. À l'opposé, la relâche d'acétylcholine des fibres nerveuses vagales pourra également inhiber la relâche de norépinephrine des terminaisons nerveuses sympathiques. Finalement, comme nous l'avons vu au cours des dernières pages, les composantes sympathiques et parasympathiques interagissent également via le système de seconds messagers dans les cardiomyocytes innervés. Via leurs protéines G respectives, chaque composante tentera de réguler l'AMPC, un effecteur majeur des cardiomyocytes.

En temps normal, le tonus parasympathique domine le tonus sympathique. L'effet vagal dépresseur sera plus prononcé si le tonus sympathique initialement présent est élevé [191]. Cet antagonisme vagal de l'effet sympathique a été nommé antagonisme accentué [192] et peut avoir lieu tant au niveau pré- que post-synaptique. À l'inverse, si le tonus parasympathique est élevé, l'effet chronotrope et inotrope positif sera fortement diminué [191]. Sur le nœud AV, l'effet de l'interaction vagale-sympathique est différent. L'effet antagonistique produit par la stimulation des deux composantes autonomes est additif contrairement à l'antagonisme accentué observé dans le nœud sinusal. L'effet inhibiteur vagal se manifeste principalement en s'opposant à l'effet concomitant sympathique. Ainsi, l'effet des deux composantes autonomes semble affecter la conduction nodale AV indépendamment l'une de l'autre [124].

#### **I.4. Contribution du système nerveux autonome dans le déclenchement de la fibrillation auriculaire**

Le rôle du système nerveux autonome dans certains troubles du rythme cardiaque est connu depuis longtemps. Déjà à la fin du 19<sup>e</sup> et au début du 20<sup>e</sup> siècle plusieurs scientifiques connaissaient l'effet du nerf vague sur le tissu auriculaire et certains suspectaient ce dernier d'être à l'origine de certains cas de fibrillation auriculaire [54]. Ce fut Coumel et al. qui obtinrent les premières preuves cliniques du rôle du système nerveux autonome dans les arythmies cardiaques [193]. À partir de leurs observations ils catégorisèrent en deux types les épisodes de FA d'origine nerveuse observés : 1) Les FA d'origine vagale; 2) Les FA d'origine adrénérergique.

Selon cette équipe, les épisodes de FA d'origine vagale ont été surtout observés chez des patients jeunes (30-50 ans), la majorité était des hommes dont le cœur n'avait pas de désordre organique ou structurel. Leurs épisodes de FA survenaient surtout la nuit et se



convertissaient en rythme sinusal au matin. Le stress ou l'émotion ne semblent pas être à l'origine du déclenchement de FA, toutefois les périodes de relaxation suivant une émotion forte ou un stress pouvaient initier une FA. Chez les FA d'origine adrénérgique, la présence d'un désordre structurel ou organique du cœur semblait être une condition importante à leur manifestation. L'implication de la composante sympathique dans l'initiation d'une FA suggère que ses épisodes surviennent surtout le jour et peuvent être associés au stress émotionnel ou physique.

Chez d'autres types de population humaine, la fibrillation auriculaire peut faire une apparition précoce. Parmi celles-ci, on retrouve les athlètes et les personnes ayant une prédisposition génétique à développer la maladie. Chez les athlètes et plus spécifiquement les athlètes d'élite, la pratique intensive et prolongée d'un sport a été associée à une augmentation de la prévalence à développer des épisodes de fibrillation auriculaire idiopathique. Ce type de fibrillation est caractérisé par la présence de fibrillation auriculaire en l'absence de désordre structural du cœur ou d'autres causes identifiables d'arythmie [194]. L'apparition de cette pathologie est attribuée essentiellement à certaines conséquences physiologiques et neuro-cardiologiques de la pratique intensive et prolongée d'un sport. D'abord au niveau physiologique, les athlètes d'élite, surtout dans les sports d'endurance, ont un diamètre plus important de la partie inféro-supérieure de l'oreillette gauche [195]. On leur associe également une augmentation du volume des cavités auriculaires et ventriculaires de même qu'une masse ventriculaire plus importante, ce qui peut mener à une prédisposition à la fibrillation [195, 196]. Au niveau neuro-cardiologique, la pratique intensive d'un sport peut modifier le contrôle de la fréquence cardiaque grâce aux mécanismes neuro-cardiaques qui la régit aux niveaux auriculaire et ventriculaire [197, 198]. Ainsi, des processus adaptatifs peuvent s'activer, pour faire face à un entraînement à long terme, et qui mèneront à l'augmentation de l'activité vagale. Cette adaptation sera particulièrement visible au cours de la phase de récupération suivant un entraînement intensif [199]. L'entraînement de haut niveau chez les athlètes peut même provoquer un

dérèglement de l'interaction sympatho-vagale menant à une prédominance de l'activité parasympathique (i.e. une augmentation de l'activité vagale/une diminution du tonus sympathique), ce qui pourrait ainsi contribuer au rythme bradycardique au repos et à l'augmentation de la sensibilité du baroréflexe spontané chez l'athlète [200].

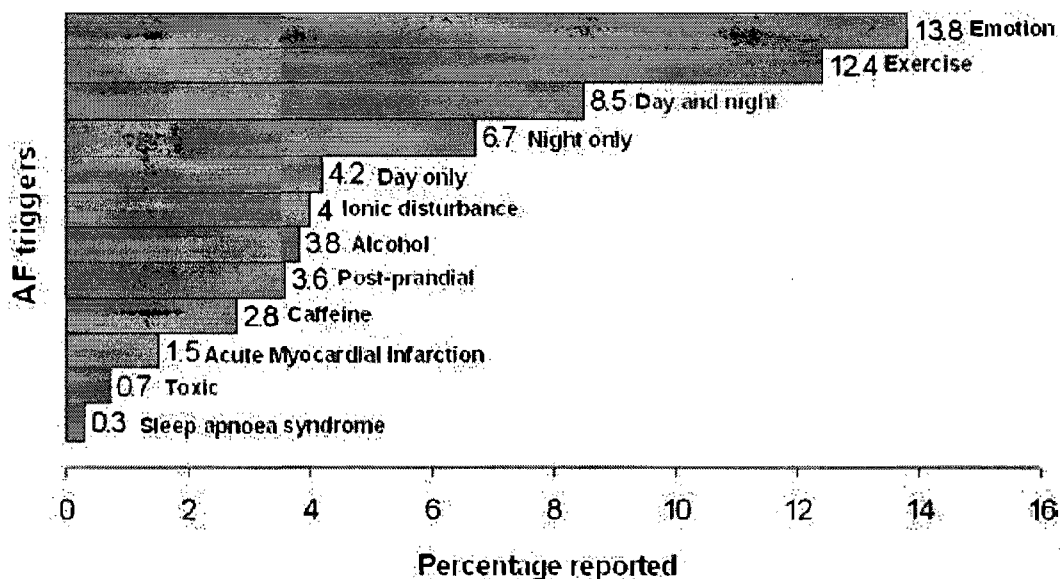
L'apparition de la fibrillation auriculaire idiopathique a été observé tant chez les jeunes athlètes (entre 14-30 ans) que chez les athlètes plus âgés (> 50 ans). Une étude aurait réussi à faire un parallèle entre l'âge de l'athlète lors de l'apparition de la pathologie et l'origine nerveuse de cette dernière. Ainsi, il semblerait que la première attaque de fibrillation auriculaire paroxystique d'origine adrénérergique serait plus fréquente chez les jeunes athlètes alors que celles d'origines vagales seraient beaucoup plus fréquente chez les athlètes plus âgés [201]. Une étude a démontrée que la présence de tachyarythmie chez les jeunes athlètes semble bien souvent due à la présence d'un tissu cardiaque anormal (15/19 sujets) et que les tachyarythmies surviendraient fréquemment durant l'exercice [202]. Les athlètes de plus âgés ont souvent leur premier épisode de FA plus jeune (< 65 ans), mais ils sont moins sujets à faire de l'hypertension. L'origine de leurs épisodes de FA est essentiellement vagale lorsque comparé à un groupe plus sédentaire [196]. Bref, chez les athlètes en générale, la pratique intensive et prolongée d'un sport mène habituellement à une augmentation des cavités auriculaires et ventriculaires, à une prédominance du système parasympathique sur le système sympathique de même qu'à l'augmentation de la masse du tissu cardiaque. Au niveau cellulaire, les athlètes pratiquant des sports d'endurance impliquant un effort soutenu sur une longue période de temps (ex : marathon) exposeront leurs cellules cardiaques à un tonus adrénérergique élevé tout au long de l'exercice. Cette exposition prolongée pourra entraîner la désensibilisation simultanée d'un nombre important de récepteurs  $\beta$ -adrénérergiques. Cette désensibilisation pourrait augmenter d'autant plus le retrait sympathique à la récupération de l'exercice et ainsi potentialiser l'apparition de fibrillation auriculaire d'origine vagale.

Une autre partie de la population a une prédisposition génétique à développer la FA. Des études faites chez des familles ciblées, où l'occurrence de FA était supérieure à la moyenne, ont indiqué une possible implication de locus sur les chromosomes 5 [203], 6 [204] ou 10 [205]. Ces études et d'autres plus récentes (ex : locus sur chromosome 4 [206] ont prouvé que la FA pouvait être considérée comme une maladie transmissible génétiquement de même que la grande hétérogénéité de l'origine génétique de cette arythmie. On ignore les conséquences exactes des déficiences au niveau des locus identifiés sur le tissu cardiaque. On sait toutefois qu'ils sont reliés à différentes pathologies cardiaques telles que la FA, le syndrome du QT long, la prolongation de la durée de l'onde P et la mort subite. Certains auteurs suggèrent un lien entre les défauts génétiques hérités et la mauvaise synthèse de certains types de canaux ioniques [207] ou de canaux de connections entre les cellules [208] (annexe II pour plus de détails). Il est évident que cibler les gènes défectueux sur ces chromosomes nous permettrait d'en apprendre plus sur le fonctionnement moléculaire de cette maladie. Toutefois, des gènes défectueux ont déjà été identifiés dans la synthèse des canaux ioniques potassique (KCNQ1 (S140G) [209], KCNE2(R27C) [210], KCNJ2 (V93D)[211], sodique (SCN5A [212]) et calcique [213]. Chez les modèles animaux où la FA était développée par stimulation rapide, la diminution du canal ionique  $I_{Ca^{2+L}}$  était attribuable à une réduction du niveau d'ARNm codant pour la sous-unité  $\alpha_{1c}$  du canal.

#### **I.4.1. Rôle des composantes nerveuses autonomes dans l'initiation de la FA**

Plusieurs études ont montré une fluctuation du tonus autonome avant le déclenchement d'épisodes de FA [214]. L'indice principalement utilisé pour mesurer ce tonus est la variabilité de la fréquence cardiaque (ou HRV) [215]. Utilisé au cours de plusieurs études cliniques cet indice a toutefois mené à des conclusions conflictuelles à travers les différentes études. Ainsi, Zimmermann et al. [216] ont pu observer une séquence

caractéristique d'événements précédant l'initiation d'une FA. Cette séquence comprenait une période d'augmentation du tonus adrénergique suivie d'un changement rapide et abrupt vers une prédominance vagale. Dans une autre étude, Tomita et al. [217] ont utilisé l'indice HRV dans deux groupes de patients dont le classement était effectué en fonction du mode de déclenchement de l'arythmie, i.e. adrénergique ou vagal. Les résultats suggéraient une prédominance du tonus vagal la nuit et adrénergique le jour. Dans une troisième étude, Klingenheben et al. [218] ont observé plutôt une augmentation du tonus adrénergique avant le déclenchement d'un épisode de FA. Enfin, au cours de l'étude Framingham Heart les scientifiques n'identifièrent aucune association entre le dérèglement autonome, sous-entendu par un indice HRV altéré, et le risque de FA [219]. Malgré les conclusions de cette étude, il existe assez de preuves cliniques démontrant le rôle important du tonus autonome dans la genèse d'arythmie auriculaire. Au cours d'une étude clinique, différents types d'événements déclencheurs ont été identifiés chez des patients atteints de FA d'origine autonome (voir Figure 12).



**Figure 12** : Statistique sur le type de déclencheur pour les FA d'origine autonome. (Tiré de de Vos et al. Eur H Jour, 2008. 29: p. 632-639 réimprimé avec la permission de Oxford University Press [220]).

L'expérimentation a également démontré la capacité des composantes sympathiques et vagales de pouvoir initier une FA. Dans un cœur sain, cette dernière sera nettement plus facile à induire par la stimulation vagale soulignant ainsi l'importance de l'hétérogénéité spatiale des périodes réfractaires dans l'initiation et le maintien de la FA. L'efficacité de la composante vagale à produire cette hétérogénéité peut être attribuée à la dispersion de son innervation dans le tissu auriculaire [221]. Comme nous l'avons vu précédemment, le degré d'hétérogénéité de l'innervation vagale auriculaire est beaucoup plus important que celui de la composante sympathique [222]. Quoique très important, le degré d'hétérogénéité de l'innervation n'est pas l'unique facteur. Par exemple, l'effet du tonus autonome sur l'élément déclencheur de la FA peut être différent de son effet sur le reste du substrat auriculaire. Nous verrons donc au cours des prochaines lignes que la capacité du système nerveux autonome à déclencher des FA sera le résultat de son influence sur la zone initiatrice et sur le substrat pour l'entretien de cette FA.

#### **I.4.1.1. FA d'origine vagale**

Comme l'effet vagal provoque une repolarisation plus rapide diminuant ainsi la période réfractaire, son activation entraînera la création de petits îlots de tissus auriculaires aux périodes réfractaires très courtes [223]. L'augmentation marquée de la dispersion des périodes réfractaires auriculaires ainsi créée établira des conditions idéales au déclenchement d'une FA [214]. L'initiation de celle-ci peut être due, par exemple, à un groupe de cellules automatiques présentes dans le tissu auriculaire, dont la fréquence d'activation est plus lente que celle du nœud sinusal. En temps normal, la fréquence d'activation du nœud sinusal dictera la fréquence d'activation au petit groupe de cellules automatiques, ce dernier devenant donc latent. De par la densité de son innervation, l'influence vagale entraînera un ralentissement important de la fréquence d'activation du nœud sinusal, cette dernière pouvant même devenir inférieure à celle du groupe de cellules automatiques latent. La bradycardie induite ouvrira une fenêtre de temps où le groupe latent

aura l'opportunité de prendre le relais dans l'activation du tissu auriculaire. Ainsi cette nouvelle source d'activation sera ectopique et produira des battements ectopiques. Si ces derniers tombent dans une période de vulnérabilité auriculaire, i.e. où il y a une dispersion importante des périodes réfractaires, alors ils pourront initier une FA grâce à la manifestation d'un foyer ectopique par exemple [224]. Cependant, la promotion vagale du battement ectopique prématuré dépendra de la diminution et de l'hétérogénéité des périodes réfractaires dans la zone source de l'activation. Cette hétérogénéité est importante car elle permettra de créer un gradient entre deux régions auriculaires aux durées de potentiel d'action différentes permettant ainsi l'initiation du foyer ectopique.

Plusieurs modèles expérimentaux d'initiation vagale de la FA ont été mis au point. Les méthodes plus classiques comprennent : la stimulation intense vagale combinée à la stimulation auriculaire rapide, l'injection d'acétylcholine et la stimulation auriculaire rapide et l'application locale d'acétylcholine ou d'aconitine [225]. D'autres modèles expérimentaux, moins répandus, utilisent des techniques particulières pour induire des FA d'origine vagale. Par exemple, Armour et al. pouvaient initier une FA par la stimulation de petits nerfs thoraciques cardiaques [2]. Ce modèle fut repris en 2001 par Schauerte et al. [226] afin d'étudier les FA d'origine nerveuse. Peu importe le modèle utilisé, le but premier est d'augmenter l'hétérogénéité du tissu auriculaire, une condition essentielle pour augmenter les chances d'initier une FA [227].

#### **I.4.1.2. FA d'origine adrénergique**

En rythme sinusal, la réduction de la période réfractaire effective auriculaire par la stimulation sympathique est inférieure à celle produite par la composante vagale [224, 228]. De plus, l'innervation adrénergique des oreillettes d'un cœur sain est spatialement plus homogène que sa contrepartie parasympathique [229]. Ainsi, le degré d'hétérogénéité induit par une stimulation adrénergique dans le tissu auriculaire est donc inférieur à sa

contrepartie vagale. Il sera donc plus difficile d'induire une arythmie par la stimulation sympathique [227]. La stimulation sympathique peut toutefois entraîner de l'alternance dans la durée du potentiel d'action à chaque battement, un effet potentiellement pro-arythmique.

La composante adrénergique pourra devenir pro-arythmique à la suite d'un désordre structurel ou organique du cœur. Ce désordre peut être créé par l'âge (augmentation de la fibrose dans le tissu), par une intervention chirurgicale ayant laissé trop de cicatrices ou par un remodelage tissulaire entraîné par un rythme cardiaque rapide, un épisode d'ischémie auriculaire, ou une pression intraauriculaire élevée. Bref, ce désordre du cœur pourra endommager les fibres nerveuses du cœur et entraîner un remodelage sympathique. Ce remodelage se fera par un phénomène appelé 'nerve sprouting' que l'on pourrait traduire par bourgeonnement nerveux. Ainsi, suite au trauma provoqué sur les nerfs, les neurones cardiaques toujours vivant réémettront de petits bourgeons qui deviendront éventuellement des axones. Au départ, plusieurs petits bourgeons axonaux existent mais, avec le temps, seuls ceux qui auront pu effectuer un contact synaptique avec une cible persisteront. Toutefois, la réinnervation du tissu cardiaque à la suite du trauma, par exemple un épisode d'ischémie, sera complètement différente. Les zones fortement touchées par le trauma deviendront presque complètement dénervées alors que les zones adjacentes deviendront significativement hyper-innervées [230]. Ce nouveau patron favorisera ainsi l'augmentation de l'hétérogénéité de l'innervation. Ce phénomène semble plus important dans l'oreillette droite par rapport à l'oreillette gauche [231] et entraînera un déséquilibre dans l'innervation des oreillettes. Ainsi, l'activation sympathique amènera une augmentation de l'hétérogénéité des périodes réfractaires auriculaires favorisant ainsi l'initiation de FA. Il peut également y avoir une hyperactivité des fibres nerveuses sympathiques pouvant mener au déclenchement d'une activité focale [231].

Le modèle animal de FA d'origine adrénergique le plus commun implique la stimulation rapide des oreillettes durant une période prolongée (environ 6 semaines) [231, 232]. Suite à ces périodes de stimulations prolongées, des équipes de scientifiques ont pu observer un remodelage sympathique par bourgeonnement nerveux favorisant un substrat auriculaire arythmogène. Dans un second modèle, des chercheurs ont effectué des applications locales de phénol sur le tissu auriculaire provoquant ainsi une dénervation sympathique locale [233]. Par la suite, de brèves stimulations rapides focales du tissu auriculaire pendant 10 sec ont permis de faire ressortir l'hétérogénéité du tissu créée par le phénol ce qui a suffi à induire la FA.

Enfin, Sharifov et al. ont observé que l'injection de cathécholamine facilitait l'induction d'une FA d'origine vagale, suggérant la possibilité d'une interaction positive entre les composantes sympathique et parasympathique [222]. À l'opposé, dans le cas d'une FA d'origine focale des études ont démontré qu'une activation vagale pouvait supprimer l'effet déclencheur de FA de la composante adrénergique sur la musculature entourant les veines cave supérieure et pulmonaire [234]. Bien qu'un effet anti-arythmique initié par une stimulation vagale semble contre-intuitif, il résulterait de la prééminence de son effet inhibiteur sur le déclencheur de la FA plutôt que de son effet hétérogène sur le tissu auriculaire [219].

#### **I.4.2. Contribution des composantes autonomes dans le maintien de la FA**

L'état du substrat sera le principal responsable du maintien de la FA. Cependant, comme le système nerveux autonome influence le tissu auriculaire à plusieurs niveaux, il pourra favoriser le maintien ou non de la FA. Par exemple, son innervation lui permet d'avoir un effet spatial sur le tissu et ainsi d'augmenter ou réduire le nombre d'ondelettes



critique au maintien de la FA. Ensuite, son influence sur les canaux ioniques des cardiomyocytes lui permet de moduler la durée de la période réfractaire et ainsi créer ou abolir les obstacles anatomiques. Ces obstacles sont nécessaires au maintien d'une FA en préservant l'hétérogénéité du tissu auriculaire et ainsi favoriser une augmentation du nombre d'ondelettes présent simultanément. Le maintien de la FA pourra entraîner l'altération des propriétés électriques et structurales du tissu auriculaire afin de favoriser son maintien et faciliter son déclenchement. Ces modifications pourront même altérer la réponse aux anti-arythmiques.

#### **I.4.2.1. Contribution de la composante vagale**

La stimulation vagale va entraîner l'augmentation du nombre d'obstacles fonctionnels dans le tissu et favoriser le fractionnement des ondes en ondelettes. La théorie des ondelettes multiples établie par Moe et al. souligne l'importance de celles-ci dans le maintien de la FA [70]. Cette théorie prévoit entre autres un nombre critique d'ondelettes nécessaire au maintien d'épisode de FA. Le tonus vagal peut être maintenu ou augmenté tout au long d'arythmies telles que la FA. Par exemple, des expériences ont démontré une intensification de l'activité vagale, au cours de tachycardie auriculaire, causée par l'augmentation de la pression auriculaire activant les mécanorécepteurs cardiaques [235]. De la même façon, une FA entraîne une baisse importante de l'efficacité de contraction des oreillettes augmentant ainsi la pression auriculaire. Cette augmentation activera les mécanorécepteurs cardiaques provoquant l'intensification du tonus vagal. Cet effet pourrait favoriser l'entretien de la FA.

La stimulation vagale pourrait également jouer un rôle important dans le développement et la récupération du remodelage électrique auriculaire. Toutefois, les différentes études à ce sujet semblent arriver à des conclusions opposées. Les résultats de Takei et al. [236] démontrent qu'une stimulation vagale précédant la stimulation auriculaire

rapide pourrait prévenir le remodelage électrique. Ces résultats expliqueraient pourquoi les FA déclenchées par stimulation vagale tendent à être non-persistantes. À l'opposé, Blaauw et al. [237] ont produit une étude concluant à la possibilité d'un effet synergique entre le tonus vagal et le remodelage électrique qui favoriserait la FA. Ces conclusions iraient dans la même direction que celles issues de l'étude de Miyauchi et al. [238]. Selon ces derniers, un bloqueur parasympathique, l'atropine, favoriserait la récupération du remodelage électrique produit par la stimulation auriculaire rapide chez l'humain. Quoique conflictuels ces différentes études suggèrent toutes un rôle important pour le système parasympathique dans le remodelage électrique qui, ultimement, pourrait favoriser ou non l'initiation et le maintien de la FA.

#### **I.4.2.2. Contribution de la composante adrénérurgique**

Tout comme la composante vagale, l'hétérogénéité causée par le remodelage de l'innervation sympathique peut servir la FA (obstacles fonctionnels, fractionnement des ondes en ondelettes, etc.). De plus, le désordre structurel ou organique, à l'origine du remodelage sympathique, peut augmenter l'hétérogénéité du tissu auriculaire favorisant également la FA.

L'influence adrénérurgique constante au cours d'un épisode de FA peut avoir des conséquences au niveau cellulaire qui seraient favorable à la FA. En effet, une étude a démontré que la stimulation bêta-adrénérurgique intense pouvait entraîner une fuite de calcium du réticulum sarcoplasmique et produire des post-dépolarisations retardées menant à l'activité déclenchée [239, 240]. On pourrait supposer que la présence constante et hétérogène du tonus sympathique en FA pourrait entraîner l'apparition de fuite de calcium similaire chez les îlots de cardiomyocytes auriculaires sous influence adrénérurgique. Ainsi, la production de post-dépolarisations retardées ou d'activité déclenchée (dont le

déclenchement anormal de foyers ectopiques) pourrait apparaître dans ces îlots et ainsi participer au maintien de la FA.

La surcharge de calcium dans les cardiomyocytes de ces îlots pourrait également représenter un danger à la survie de ces dernières. Un tel danger pourrait accélérer le remodelage électrique chez ces cellules (par exemple une diminution du nombre de canaux calciques à la surface de la membrane) augmentant du même coup l'hétérogénéité du tissu. Ceci aurait pour conséquence la distribution hétérogène de cellules ayant moins de canaux calciques à leur surface et donc plus difficile à activer. Ces cellules représenteraient des candidates parfaites à la formation d'obstacles fonctionnels couplés à d'autres endroits avec une activité automatique exacerbée. En effet, certains épisodes de FA sont déclenchés par un foyer ectopique dont l'automatisme, normalement latente, peut être augmentée par le système nerveux sympathique (par exemple : les couches de muscle entourant les veines pulmonaires) [66, 241]. Cette automatisme exacerbée pourrait même être considérée comme la principale responsable du maintien d'une FA.

#### **I.4.2.3. Autres réflexes autonomes**

Certains réflexes du système nerveux autonome extracardiaque tels que le baroréflexe peuvent également participer au maintien de la FA. Ils jouent un rôle important dans l'initiation des changements hémodynamiques associés avec la FA. Cependant, des chercheurs soupçonnent que certains cas de FA pourraient être liés à un mauvais fonctionnement des baroréflexes. En clinique, plusieurs patients avec cette arythmie ont été identifiés comme ayant des baroréflexes anormaux soit exagérés [242] ou inférieurs à la normale [243]. Les chercheurs ignoraient toutefois, si le mauvais fonctionnement des baroréflexes était attribuable à l'arythmie ou s'il permettait d'initier cette dernière.

On peut penser qu'un épisode de FA pourrait mener à une augmentation de l'activité vagale étant donné le rythme irrégulier qu'elles confèrent aux ventricules. La variation du rythme ventriculaire entraînera des variations importantes dans le débit cardiaque provoquant du même coup l'activation des barorécepteurs suscitant une réponse réflexe. Ainsi, la diminution ou l'augmentation du débit cardiaque provoquera respectivement un réflexe sympathoexcitateur ou sympathoinhibiteur. Le réflexe déclenché affectera la durée des potentiels d'action auriculaire dans un court intervalle de temps. Les changements induits par ces réflexes seront donc propices au maintien de circuits multiples de réentrée favorisant la FA.

À l'inverse, une FA persistante et mal contrôlée peut mener à une cardiomyopathie qui affectera les barorécepteurs aortiques et carotidiens résultant par la suite en une altération du contrôle des barorécepteurs. De la même façon, la FA récurrente peut également être associée à la dilatation auriculaire qui peut affecter le baroréflexe cardiopulmonaire.

Finalement, on ignore présentement le degré réel de contribution des baroréflexes à la récurrence, le maintien ou la terminaison de l'arythmie.

### **I.4.3. Terminaison de FA d'origine nerveuse**

Tomita et al. [217] ont démontré que les changements autonomiques précédant le début d'une FA retournaient à des valeurs normales immédiatement après la terminaison d'une FA. Toutefois, on connaît peu de choses sur le rôle que peut avoir le système nerveux autonome dans la terminaison d'une FA. À partir d'enregistrements de cartographie optique on sait toutefois que la terminaison d'une FA est associée avec l'annihilation mutuelle et la

collision de multiples ondelettes qui étaient capitales au maintien de la FA [244]. Ainsi, tout facteur diminuant le nombre total d'ondelettes, peut mener à la terminaison de la FA.

Les composantes sympathique et parasympathique peuvent être impliquées dans la terminaison d'une FA. Il a été mentionné plus tôt que la stimulation vagale pouvait empêcher la composante sympathique de stimuler excessivement un foyer ectopique (par exemple au niveau des veines pulmonaires) et ainsi empêcher son apparition. Dans ce cas, l'effet inhibiteur sur le foyer ectopique dépassait l'effet pro-arythmique sur le tissu résultant en un effet dominant anti-arythmique. De la même façon, dans le cas d'une FA d'origine vagale, donc dans un cœur sain, une stimulation adrénergique pouvait, de par son innervation plus homogène, avoir un effet homogénéisant sur les périodes réfractaires du tissu. De plus la stimulation sympathique va augmenter l'automaticité du nœud sinusal ce qui réduira la fenêtre d'opportunité pour qu'un foyer ectopique déclenche une FA.

Présentement il existe en clinique très peu d'avenues thérapeutiques impliquant l'une ou l'autre des composantes autonomiques. Différentes stratégies de traitement sont toutefois étudiées ayant pour but de diminuer l'influence du système nerveux autonome dans le déclenchement des FA. Ces différentes thérapies peuvent être regroupées en deux types de thérapies : 1) procédures d'ablations par cathéter; 2) agents pharmacologiques. Bien évidemment, ces deux groupes sont généraux et peuvent être utilisés en combinaison selon les patients.

#### **I.4.3.1. Procédures complémentaire d'ablation visant le système nerveux autonome**

Dans le traitement des FA, les procédures d'ablation ont d'abord eu pour but d'éliminer le foyer ectopique (source des FA) ou de modifier le substrat auriculaire si celui-ci était pro-arythmique [245]. Dans cette optique, Haïssaguerre et al. furent les premiers à

proposer l'isolation des veines pulmonaires par une procédure d'ablation. Cette procédure s'appuyait notamment sur la démonstration par ce groupe de l'importance des veines pulmonaires dans le déclenchement et le maintien d'une FA [66]. Elle se basait également sur une série de travaux antérieurs démontrant que les veines pulmonaires étaient non seulement entourées de couches musculaires mais également innervées par des fibres parasympathiques [246], et sur des études qui établissaient les connaissances de base concernant l'importance de ces veines dans la génération de l'activité électrique [18, 247]. Les feuillettes de cellules musculaires peuvent entourer les veines pulmonaires sur des distances variant entre 1 et 4 cm. Cette musculature est hautement anisotrope et composée de changements d'orientation abruptes dans les fibres musculaires et d'encapsulation fibreuse de paquets de muscle [140]. Il serait même possible de retrouver des cellules à déclenchement automatique latentes [241]. En 2001, Schauerte et al. ont effectué la stimulation électrique à haute fréquence de nerfs autonomes durant la période réfractaire auriculaire. Grâce à ces stimulations, ils ont pu provoquer des battements ectopiques rapides surgissant des veines pulmonaires et de la veine cave supérieure [226]. Ces battements ectopiques induisaient par la suite de la FA. Au cours de la procédure d'ablation de foyers ectopiques dans les veines pulmonaires Hsieh et al. [248] ont pu induire des variations transitoires du rythme cardiaque suggérant une innervation autonome significative autour des veines pulmonaires.

En 2004, Pappone et al. ont démontré que la dénervation autonome effectuée à la suite de la procédure d'isolation des veines pulmonaires pouvait entraîner une diminution des récurrences de FA [249]. Ainsi au cours de la procédure d'isolation, Pappone et al. trouvaient des sites sur le tissu auriculaire où à l'application de radiofréquences, ils obtenaient une réponse vagale. Lorsqu'une telle réponse était observée, l'équipe procédait à l'ablation de ce site entraînant ainsi une certaine dénervation du tissu auriculaire gauche. Cette équipe a testé l'hypothèse selon laquelle l'induction de bradycardie par leurs stimulations autour des veines pulmonaires était probablement due à la présence de branches ou synapses ganglionnaires vagues. L'ablation aux endroits où les bradycardies

sont induites entraînera probablement une dénervation partielle vagale. Ainsi, la combinaison entre l'isolation des veines pulmonaires et la dénervation des veines pulmonaires diminuerait les chances de récurrence de FA. Cette étude est très importante car elle montrait pour la première fois l'importance du système nerveux autonome dans le traitement d'arythmie.

Bien que prometteuse, l'efficacité de la modulation autonome par ablation, comme stratégie thérapeutique, a produit des résultats contradictoires chez l'humain. Des équipes telles que Pappone et al. [249] et Nakagawa et al. [250] ont obtenu des résultats favorables alors que d'autres ont observé aucun effet bénéfique [251] ou même une augmentation des effets nuisibles [252]. Hirose et al. [253] ont rapporté avoir observé une augmentation des récurrences de FA à la suite de la dénervation vagale partielle de la partie supérieure de l'oreillette droite.

D'autres avenues ont été explorées afin d'optimiser l'efficacité des procédures d'ablation. Une des stratégies a fait appel à la notion d'électrogramme auriculaire complexe fractionné. Cette notion a été introduite pour identifier les zones auriculaires où pouvait survenir de la conduction lente ou des endroits où les ondelettes pouvaient tourner autour d'arcs de bloque fonctionnels [77]. Nademanee et al. [254] ont observé que l'ablation de sites auriculaires où des électrogrammes rapides, irréguliers et fractionnés surviennent permettait de diminuer les risques de récurrence de FA. Ce qui se passe vraiment à ces sites est encore inconnu mais on peut supposer que ces électrogrammes traduisent des sites auriculaires ayant des anomalies structurelles spécifiques [224] ou une innervation autonome importante [255]. Cette approche visait donc à changer ou éliminer le substrat pro-fibrillatoire. Toutefois, Nademanee et al. [254] ont rapporté quelques limitations de cette technique, tel l'étendue importante des ablations et le nombre de complications sérieuses.

Lemery et al. [256] ont effectué une étude de faisabilité liant la notion d'électrogramme auriculaire complexe fractionné à la localisation endocardique de plexus ganglionnaires. Cette étude stipule que la relâche locale d'acétylcholine par les plexus ganglionnaires peut contribuer aux électrogrammes auriculaires complexes fractionnés [256]. Selon Scherlag et al. [257] la relâche locale pourrait établir le substrat nécessaire à un battement ectopique prématuré issu des veines pulmonaires menant au déclenchement d'une FA. Au cours de ses études, Lemery et al. [256] ont pu associer des électrogrammes auriculaires complexes fractionnés au tissu auriculaire correspondant à l'emplacement des plexus ganglionnaires. Lorsqu'identifiés les sites d'électrogrammes fractionnés étaient détruits par cathéter, permettant ainsi à l'équipe d'effectuer une dénervation du tissu entourant l'entrée des veines pulmonaires. Cette procédure a permis de réduire l'influence autonome auriculaire et, du même coup, les récurrences de FA. En ciblant les électrogrammes complexes auriculaires associés aux plexus ganglionnaires, Lemery souligne que le ciblage des somas cardiaques pourrait améliorer l'efficacité des procédures de dénervation plutôt que de cibler uniquement les axones. Cette suggestion a été reprise par Scherlag et al. [258]. Bien qu'encore expérimentale, cette stratégie d'ablation semble prometteuse car le nombre de récurrences de FA a diminué de façon importante avec des taux de succès oscillant entre 85-95% [258].

Toutefois, comme ces stratégies de dénervation sont appliquées en complément à des procédures normales d'ablation de foyer ectopique ou d'isolation de veines pulmonaires, elles peuvent entraîner la destruction d'une quantité importante de tissu auriculaire. Afin de contourner ce problème, Tan et al. ont récemment suggérés d'effectuer l'ablation des nerfs cardiaques extrinsèques sympathovagaux ou même des structures nerveuses telles que les ganglions stellaires ce qui permettrait de prévenir des tachyarythmies auriculaires [259]. En plus de son effet anti-arythmie présumé, cette méthode, présentement étudié chez le modèle canin d'oreillette remodelée, aurait l'avantage de laisser intact le tissu auriculaire [259].



Ces différents résultats, quelquefois opposés, démontrent la grande complexité des interactions entre le système nerveux autonome et la FA. Par ailleurs, la variabilité importante entre les patients peut expliquer en partie le grand éventail de réponses à ce type de traitement. De plus, le suivi postopératoire de patient a indiqué que l'effet de la dénervation pouvait être transitoire. Ainsi dans l'étude de Pappone, les patients ayant subi une dénervation par ablation ont eu un effet sur la variabilité cardiaque transitoire, revenant au niveau de base après 6 mois [260]. L'effet transitoire de la dénervation autonome a également été observé par Oh et al. [260] qui ont vu leur procédure de dénervation réduire considérablement l'inductibilité de la FA avant de voir une réinnervation complète des sites ablatés quatre semaines plus tard. En considérant ces résultats les auteurs ont émis des doutes sur la possibilité d'éliminer à long terme l'induction des FA par l'ablation de plexus ganglionnaires. Enfin, les procédures chirurgicales par cathéter comporte leur part de danger notamment en entraînant des complications au niveau du tractus gastro-intestinal telles que la perforation de l'œsophage [261, 262].

Différents processus mènent à la réinnervation de sites détruits par cathéter. Ces processus affectent les composantes sympathiques et parasympathiques et ne sont pas très bien compris encore. Le bourgeonnement neural (neural sprouting) représente l'un des principaux responsables de la réinnervation du tissu auriculaire [263, 264]. Il pourrait également y avoir un recrutement de cellules souches nerveuses dans les régions détruites par cathéter. Ce phénomène de recrutement a été observé chez des cœurs de rats où, à la suite d'un infarctus du myocarde, des cellules souches nerveuses ont été recrutées dans la région infarctiée [265].

#### **I.4.3.2. Recommandations pharmacologiques face aux arythmies d'origines nerveuses**

Même si les arythmies d'origine purement arythmique sont rares des recommandations ont été émises afin de faciliter leurs traitements. Certains de ces agents sont déjà utilisés dans le traitement des FA conventionnelles. Chez les FA d'origine vagale, les anti-arythmiques de classe II ( $\beta$ -bloqueurs) peuvent être éliminés d'emblée car ils ne feraient qu'aggraver la FA [96]. Les anti-arythmiques de classe IA (procainamide et disopyramide) produisent des effets anti-cholinergiques et augmentent la réponse ventriculaire en FA. On ignore encore si cet effet antivagal pourrait prévenir efficacement la FA. La disopyramide produit les effets anti-cholinergiques les plus importants et pourrait amener certains bénéfices thérapeutiques dans le traitement des FA initié par stimulation vagale intense [96, 224]. Toutefois, le recours à ces agents s'effectue avec grande précaution étant donné qu'ils peuvent entraîner des effets proarythmiques très importants au niveau ventriculaire.

Des données suggèrent que le déclenchement répétitif d'un foyer auriculaire pourrait être bloqué par deux mécanismes en opposition à l'aide de la disopyramide et de l'isoprotérénol [266]. Le probanthène semble avoir été utilisé pour les FA initiées par stimulation vagale et ce même si aucune donnée clinique n'existe pour supporter son utilisation [224]. Les agents de la classe IC semblent être efficaces dans la prévention des FA initiées par stimulation vagale mais les données cliniques manquent et le mécanisme d'action est inconnu. Toutefois, la propafenone et le flecainide sont très utiles dans la conversion et la prévention de FA d'origine vagale par leurs effets anticholinergiques et l'augmentation de la durée du potentiel d'action auriculaire. Les anti-arythmiques de classe III, amiodarone et sotalol, semblent avoir des effets inhibiteurs sur le courant  $I_{K_{ACH}}$ . L'amiodarone inhibera directement  $I_{K_{ACH}}$  en agissant directement la fonction de son canal ou de sa protéine G associée [267]. L'effet inhibiteur du sotalol sur  $I_{K_{ACH}}$  sera indirect en bloquant les récepteurs  $M_2$  auriculaires [268]. Toutefois, malgré cet effet apparemment bénéfique dans le traitement de la FA d'origine vagale les propriétés  $\beta$ -bloquantes de cet agent pharmacologique ont un effet plus important aggravant la FA d'origine vagale. Pour cette raison le sotalol serait à éviter dans le traitement de ce type d'arythmie [96, 220]. Une

autre thérapie ciblant les canaux  $I_{KACH}$  a récemment été proposé dans le but de réduire l'influence parasympathique sur l'oreillette gauche [269]. Basé sur de précédent travaux démontrant une correspondance entre le patron de distribution des canaux  $I_{KACH}$  et la réponse vagale dans la paroi postérieure de l'oreillette gauche, Arora et al. propose maintenant une approche génomique ciblant la protéine  $G_i$  associée aux système parasympathique [269, 270]. Cette thérapie permettrait donc de réduire l'influence vagale sur l'oreillette gauche diminuant du même coup l'arythmogénéité du substrat auriculaire.

La digoxine semble augmenter la durée des épisodes de FA dû à l'effet de cette drogue sur les vagues centraux, elle serait donc à proscrire pour les arythmies d'origine vagale [220, 224].

Chez les FA d'origine adrénergique, les  $\beta$ -bloqueurs semblent être les agents pharmacologiques de choix dans le traitement de ces arythmies [220]. De la même façon, les effets  $\beta$ -bloquants non-compétitifs de l'amiodarone et compétitifs du sotalol pourraient également s'avérer utiles chez ce type d'arythmie. Toutefois, aucune étude clinique n'a été effectuée à ce sujet.

Les recommandations pharmacologiques dans le traitement des FA d'origines nerveuses sont basées sur des suppositions étant donné que les études de contrôle manquent à ce sujet [220].

## I.5. Hypothèses

L'innervation hétérogène et l'action rapide, par son effet sur le canal  $I_{KACH}$ , de la composante parasympathique entraînent un raccourcissement marqué du potentiel d'action auriculaire lui permettant d'initier des arythmies auriculaires. Des observations expérimentales ont démontré la possibilité d'induire des arythmies chez le modèle canin par l'application de stimuli électriques sur de petits nerfs médiastinaux du complexe vago-sympathique [1, 2] ou de nerfs médiastinaux associés aux veines pulmonaires [3, 4]. Toutefois peu d'études épidémiologiques existent sur les arythmies d'origine vagale.

De nouvelles stratégies ont été proposées pour raffiner les méthodes d'ablation en accordant une importance accrue au système nerveux [245, 254]. Les stratégies de traitement pharmacologique sont encore peu adaptées aux arythmies dont l'origine comporte une influence nerveuse importante. Le rapport de la réunion regroupant le 'American College of Cardiology', 'American Heart Association', 'European Society of Cardiology', tenu à chaque année émet des recommandations sur les agents pharmacologiques recommandés pour le traitement de patients aux prises avec des arythmies d'origine nerveuse [96].

Par les différentes séries d'expériences que nous avons réalisées, nous voulions approfondir nos connaissances sur les arythmies induites par stimulations nerveuses. Pour ce faire, nous utilisons le modèle expérimental mis au point par Armour et al. dans lequel ils pouvaient induire des arythmies cardiaques par la stimulation d'éléments nerveux adjacents au cœur [1, 2]. Il s'agit d'un modèle où l'induction de l'arythmie n'a pas besoin d'un protocole de stimulation électrique du tissu auriculaire de type S1-S2, c'est-à-dire de deux rythmes de stimulation : un constant (S1) et un prématuré (S2). Dans le modèle utilisé, le battement prématuré est créé par les éléments nerveux stimulés. Nous avons

également eu recours aux agents pharmacologiques dans le but : 1) d'étudier le phénomène arythmique; 2) de trouver un moyen de prévenir l'initiation de fibrillation auriculaire.

### **I.5.1. Études expérimentales**

Nous stimulions les nerfs médiastinaux situés sur les faces ventraux et ventro-latérale de la région la plus caudale de la veine cave supérieure. Comme cette région était la plus accessible à la suite des chirurgies nécessaires à l'installation de notre système de cartographie cardiaque l'application de stimulations nerveuses y était facilitée. Le système de cartographie que nous employions était constitué de 191 électrodes unipolaires distribuées sur : les oreillettes gauche et droite, le faisceau interauriculaire (le faisceau de Bachmann) et entre les veines pulmonaires. Grâce à ce système nous pouvions étudier l'induction de l'arythmie et suivre les variations de l'activation et de la repolarisation auriculaire à la suite de l'application de stimuli électrique. Nous déterminions également l'origine du battement initiant la tachyarythmie auriculaire et réalisions une carte précise de la séquence d'activation auriculaire de ce battement. Si possible nous pouvions même suivre l'origine et la séquence d'activation des battements de tachyarythmies suivant avant leur dégénérescence en fibrillation. Cette possibilité était intéressante car elle nous permettait de confirmer le mécanisme d'initiation de la FA (foyer ectopique local, présence ou absence de ligne de bloc, etc.).

Les nerfs médiastinaux stimulés à la surface de la veine cave supérieure émanent du complexe vago-sympathique et sont donc constitués de fibres sympathiques et parasympathiques [132]. L'application de nos stimulations électriques activait les deux types de fibres. Cependant, comme la vitesse d'action des fibres parasympathiques est supérieure à celle des fibres sympathiques nos stimulations devaient entraîner d'abord une bradycardie. La stimulation électrique appliquée durant la période réfractaire auriculaire

permettait d'initier éventuellement de l'activité focale qui pouvait dégénérer en tachyarythmie auriculaire. Comme l'application de nos stimuli électriques était effectuée sur des nerfs locaux nous nous attendions à voir le foyer près du lieu de stimulation. C'est ce modèle, que nous entendions valider et détailler à l'aide de notre système de cartographie. Nous avons également eu recours à différents agents pharmacologiques pour déterminer la contribution apportée par chaque type de neurones (adrénergique, cholinergique, réseaux de neurones locaux, effet des neurones centraux) dans l'initiation de la tachyarythmie auriculaire. Pour ce faire, nous avons utilisé l'atropine (bloqueur parasympathique), le timolol (bloqueur sympathique), l'hexamethonium (bloqueur ganglionnaire) et la décentralisation aigue (sectionner les réflexes initiés par le système nerveux central).

Les résultats de la première série d'expériences nous ont amenés à poser l'hypothèse que la stimulation des nerfs médiastinaux entraînait un débalancement dans le système nerveux cardiaque intrinsèque. La création de ce débalancement rendrait le cœur plus susceptible au déclenchement d'arythmie [6]. Ainsi, dans une deuxième série d'expériences nous avons voulu vérifier si l'action d'agent pharmacologique bloquant la transmission synaptique pourrait prévenir ce débalancement en stabilisant les différentes composantes du système nerveux cardiaque intrinsèque. Nous espérons que cette stabilisation produirait un effet anti-arythmique dans notre modèle expérimental. Nous avons donc constitué un plan expérimental comprenant d'un groupe ne recevant aucune drogue et d'un second groupe qui recevrait de l'hexamethonium, un bloqueur nicotinique. Outre le mécanisme nicotinique classique, plusieurs autres types de récepteurs peuvent être impliqués dans la neurotransmission au niveau du système nerveux cardiaque intrinsèque. Les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques font partie de ces types. En effet, ces récepteurs ont été associés avec les neurones des circuits locaux, des neurones efférents. Ainsi, l'injection d'agoniste et antagoniste des  $\alpha$ -adrénocepteurs peut influencer l'activité de ces neurones. Nous avons donc décidé de constituer trois autres groupes expérimentaux dans notre plan

(bloqueur  $\alpha_1$ -adrénergique seul, bloqueur  $\alpha_2$ -adrénergique seul et bloqueur  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergique en combinaison). Ce groupe nous permettra d'étudier l'effet de bloqueurs  $\alpha$ -adrénergique afin de vérifier si leurs actions sur la transmission synaptique pourraient produire des effets similaires à ceux de l'hexamethonium.

Jusqu'à présent peu d'études ont porté sur la modification de la repolarisation par le système nerveux cardiaque intrinsèque et de son implication dans le déclenchement de tachyarythmie [187]. Pourtant la repolarisation est la phase du potentiel d'action auriculaire sur laquelle le système nerveux cardiaque produit les changements les plus évidents. La résolution de notre système de cartographie nous permettait d'effectuer une étude détaillée de l'état de la repolarisation sur les deux oreillettes. Ainsi, dans une troisième série d'études nous avons voulu vérifier comment l'activation des nerfs médiastinaux modifiait la repolarisation du tissu auriculaire pour en faire un substrat arythmogène. Nous attendions donc, sous stimulation de nerfs médiastinaux, à une augmentation de l'hétérogénéité de la repolarisation auriculaire initiant une arythmie. L'injection d'agents pharmacologiques (bloqueur  $\alpha$ -adrénergique ou hexamethonium) stabilisant le système nerveux cardiaque intrinsèque nous permettrait de voir un changement de l'effet de la stimulation des nerfs médiastinaux sur la repolarisation du tissu auriculaire. Ce changement engendrerait ainsi un effet anti-arythmique par les agents pharmacologiques étudiés.

**CHAPITRE II: ORIGIN AND  
PHARMACOLOGICAL RESPONSE OF ATRIAL  
TACHYARRHYTHMIAS INDUCED BY  
ACTIVATION OF MEDIASTINAL NERVES IN  
CANINES**

**Contribution de l'étudiant:**

Le candidat a exécuté une partie des chirurgies expérimentales, a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et la révision de l'article.



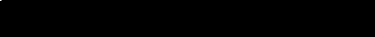
**ORIGIN AND PHARMACOLOGICAL RESPONSE OF ATRIAL  
TACHYARRHYTHMIAS INDUCED BY ACTIVATION OF  
MEDIASTINAL NERVES IN CANINES**

J. Andrew Armour <sup>a,b</sup>, Louis-Philippe Richer <sup>a,b</sup>, Pierre Pagé <sup>a,c</sup>, Alain Vinet <sup>a,d</sup>,  
Teresa Kus <sup>a,b</sup>, Michel Vermeulen <sup>a,b</sup>, Réginald Nadeau <sup>a</sup>, René Cardinal <sup>a,b</sup>

*<sup>a</sup>Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada H4J 1C5  
and the Departments of Pharmacology, Surgery and Physiology, Faculty of Medicine,  
Université de Montréal, Montréal, Canada H3C 3J7*

*Brief title: Atrial tachyarrhythmias induced by activating mediastinal nerves*

*Correspondence: René Cardinal, Ph.D.*

Centre de recherche  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400 Gouin Blvd. West  
Montréal, Québec, Canada H4J 1C5  
Telephone: (514) 338-2222, ext. 3180  
Fax: (514) 338-2694  
e-mail: 

## Abstract

We sought to determine the sites of origin of atrial tachyarrhythmias induced by activating mediastinal nerves, as well as the response of such arrhythmias to autonomic modulation. Under general anaesthesia, atrioventricular block was induced after thoracotomy in 19 canines. Brief trains of 5 electrical stimuli were delivered to right-sided mediastinal nerves during the atrial refractory period. Unipolar electrograms were recorded from 191 right and left atrial epicardial sites under several conditions, *i.e.* *i*) with intact nervous systems and following *ii*) acute decentralization of the intrathoracic nervous system or administration of *iii*) atropine, *iv*) timolol, *v*) hexamethonium. Concomitant right atrial endocardial mapping was performed in 7 of these dogs. Mediastinal nerve stimulation consistently initiated bradycardia followed by atrial tachyarrhythmias. In the initial tachyarrhythmia beats, early epicardial breakthroughs were identified in the right atrial free wall (28/50 episodes) or Bachmann bundle region (22/50), which corresponded to endocardial sites of origin associated with the right atrial subsidiary pacemaker complex, *i.e.* the crista terminalis and dorsal locations including the right atrial aspect of the interatrial septum. Neuronally induced responses were eliminated by atropine, modified by timolol and unaffected by acute neuronal decentralization. After hexamethonium, responses to extra-pericardial but not intra-pericardial nerve stimulation were eliminated. It is concluded that concomitant activation of cholinergic and adrenergic efferent intrinsic cardiac neurons induced by right-sided efferent neuronal stimulation initiates atrial tachyarrhythmias that originate from foci anatomically related to the right atrial pacemaker complex and tissues underlying major atrial ganglionated plexuses.

**Key words:** adrenergic efferent neuron; atrial tachyarrhythmias; cholinergic efferent neuron; epicardial and endocardial atrial mapping; intrinsic cardiac ganglionated plexus

## **II.1. Introduction**

Recent clinical evidence implicates the destruction of distal branches of the thoracic vagosympathetic nerve complex in the therapy of paroxysmal atrial fibrillation involving circumferential pulmonary vein ablation (Pappone et al., 2004). This is in agreement with experimental observations indicating that atrial arrhythmias can be induced in anesthetized canines by localized electrical stimuli delivered to small mediastinal nerve branches of the thoracic vagosympathetic complex (Armour et al., 1972, 1975; Hageman et al., 1973) or mediastinal nerves associated with pulmonary veins (Schauerte et al., 2001; Scherlag et al., 2002). It has, in fact, been suggested many years ago that specific “atrial fibrillatory nerves” exist adjacent to cardiac tissues (Armour et al., 1975). However, the loci from which focal electrical activity arises during neurally induced atrial tachyarrhythmias remain unknown.

Therefore, a primary goal of the present study was to determine, by electrophysiologic mapping, the sites of origin of the initiating beats at the onset of atrial tachyarrhythmia/fibrillation induced by discrete activation of individual right-sided mediastinal nerves that course over the ventral and ventrolateral surfaces of the caudal-most superior vena cava. We selected these right-sided nerves because they are readily accessible after thoracotomy, rather than the less accessible dorsal left-sided ones.

Normally, the pacemaker site is located in the sinus node region. But, under the influence of autonomic nerves, it shifts to locations within the right atrial subsidiary pacemaker complex which extends craniocaudally from the anterior superior vena cava-right atrial junction near the Bachmann bundle insertion along the crista terminalis and mediolaterally over a width of ~15 mm (Boineau et al., 1985). Tachycardic responses to sympathetic efferent nerve stimulation are associated with pacemaker shifts to cranial areas of the complex, whereas bradycardic responses to parasympathetic efferent nerve

stimulation are associated with shifts towards the inferior right atrium (Schuessler et al., 1986). We therefore investigated the spatial relationships between the sites of origin in the initiating beats of neurally induced atrial tachyarrhythmias and the sites of origin identified during rhythms that arise from the sinus node region and right atrial subsidiary pacemaker complex.

Mediastinal nerves contain 1) parasympathetic preganglionic efferent axons (arising from medullary parasympathetic efferent preganglionic neurons) that innervate intrinsic cardiac cholinergic efferent postganglionic neurons, 2) sympathetic efferent axons that arise from adrenergic somata in stellate, middle cervical and mediastinal ganglia to innervate intrinsic cardiac adrenergic efferent postganglionic neurons and cardiac tissues, and 3) afferent axons connecting cardiac sensory neurites with somata in the middle cervical, stellate, dorsal root and nodose ganglia. Thus, when electrical stimuli are applied to individual mediastinal nerves, cholinergic and adrenergic efferent axons are activated directly as well as indirectly as a consequence of reflexes initiated by central afferent neuronal excitation (Brandys et al., 1986).

For that reason, a further aim of this study was to investigate the respective involvement of the different neuronal types in the genesis of neuronally induced atrial arrhythmias by studying the effects of atropine (parasympatholytic), timolol (sympatholytic), hexamethonium (ganglioplegic) or acute decentralization (disrupting centrally-mediated reflexes).

## **II.2. Materials and methods**

### **II.2.1. Animal preparation**

A total of 19 adult mongrel canines (either sex), weighing 15-40 kg, were employed in this study. Experiments were performed in accordance with guidelines for animal experimentation (World Medical Association - American Physiological Society, 2002) and approved by an institutional animal care committee. Animals were anaesthetized with Na thiopental (25 mg/kg iv, supplemented as required), intubated and maintained under positive-pressure ventilation. After surgery, anaesthetic was changed to  $\alpha$ -chloralose (25-50 mg/kg iv bolus supplemented with 25 mg/kg iv as required). Following transthoracic incision, the pericardium was incised exposing the heart. Left ventricular and aortic pressures (Millar electronic pressure sensors) and a lead II ECG were recorded on a rectilinear pen recorder (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Atrio-ventricular block was induced by formaldehyde injection (37%, 0.1 ml) into the AV node to separate atrial from ventricular electrical events. Right ventricular pacing (60 beats/min) was instituted to maintain ventricular contractile rates in order to assure adequate cardiac output.

### **II.2.2. Atrial epicardial mapping**

Five silicone plaques carrying a total of 191 unipolar recording contacts (4.6-5.9 mm spacing) were positioned on 1) Bachmann bundle (between broken lines) and adjacent base of the medial atrial appendage on the right and the left side (Fig. 1, inset diagram: green plaque), 2) the right atrial free wall and lateral right atrial appendage (yellow), 3) the left atrial free wall (orange), 4) the lateral left atrial appendage (pink), 5) the dorsal left atrial wall between the pulmonary veins (blue). Unipolar electrodes and lead II ECG were connected to a multi-channel recording system (EDI 12/256, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal) controlled by custom-made software (Cardiomap III: [www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap](http://www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap)) using a PC-computer. Unipolar electrograms

(measured with reference to Wilson's central terminal derived from the 4 limb leads) were amplified by programmable-gain analog amplifiers (0.05-450 Hz) and converted to digital format at 1000 samples/s/channel. Data were stored on hard disk from which files were retrieved for detailed analysis.

### **II.2.3. Right atrial endocardial mapping**

In 7 animals, right atrial mapping was performed using a non-contact, endocardial balloon catheter (EnSite 3000, Endocardial Solutions, Saint Paul, MN) (Schilling et al., 1998, 2001, Liu et al., 2003) concomitantly with biatrial epicardial mapping. Using inverse problem calculations from the intracavity multielectrode array potentials, this computerized system reconstructs 2048 unipolar electrograms simultaneously and superimpose them onto the virtual endocardium. Rather than displaying EnSite data in the form of sequential isopotential maps, we analyzed the reconstructed unipolar electrograms using Cardiomap III software to generate isochronal maps.

### **II.2.4. Electrical stimulation of mediastinal nerves**

Atrial tachyarrhythmias were induced by delivering electrical stimuli to individual right-sided mediastinal nerves that course over the ventral and ventrolateral surfaces of the caudal-most superior vena cava. These small-diameter nerves that arise from the right vagosympathetic nerve complex, can be identified by their accompanying vessels (Armour et al., 1975). Active sites were identified such that when stimulated electrically atrial arrhythmias occurred. Once identified, each active locus was marked with ink for repeat stimulation. Electrical stimuli were applied to neuronal elements located in *i*) the most cranial region of the intra-pericardial superior vena cava and *ii*) the first 1-2 cm of the superior vena cava craniad to pericardial reflection (extra-pericardial nerves). Electrical stimuli were delivered focally via bipolar electrodes (1.5 mm spacing) mounted on a roving probe and connected to a battery-driven current source controlled by programmable stimulator (Bloom Associates, Philadelphia, Penn). Trains of 5 electrical stimuli (1-2 mA, 1

ms duration; 5 ms pulse interval) were delivered during the refractory period of the closest atrial regions (*i.e.* ~30 ms after excitation of a reference electrogram) to avoid atrial muscle capture.

## **II.2.5. Interventions**

### **II.2.5.1. Acute decentralization.**

In 5 dogs, the cervical vagosympathetic nerve complexes and the subclavian ansae were sectioned. Thereafter, right-sided mediastinal nerve stimulations were repeated.

### **II.2.5.2. Cryothermia application.**

In 3 experiments, a right-sided mediastinal nerve was stimulated before and after applying local cryothermia (Frigitronics, probe temperature of 0° C for 3 min) to tissue located caudal to sites previously shown to be active in eliciting atrial arrhythmias.

### **II.2.5.3. Pharmacological blockade.**

After identifying consistently active right-sided mediastinal nerve sites, one of the following pharmacological agents was administered systemically: timolol maleate (1 mg/kg), hexamethonium chloride (1 mg/kg), or atropine maleate (1 mg/kg).

## **II.2.6. Data analysis.**

Activation times were identified as the moment in the activation complex of unipolar electrograms at which the slope of the negative potential displacement ( $-dV/dt_{\max}$ ) was maximal (Hélie et al., 2000), displaying a QS morphology at the site of origin and rS morphology at sites activated later. Computer-selected events were verified on a video screen using the Cardiomap III software interactive capabilities. Isochronal maps (10-ms interval) were computed automatically by linear interpolation. The sites of earliest activation and the area of earliest-10 ms activation on the epicardial surface (and

endocardial surface, when available) were determined in basal beats (“sinus” rhythm) and neurally induced bradycardia beats. These activation patterns, which are known to be generated by impulse formation within the right atrial subsidiary pacemaker complex (Schuessler et al., 1986), were used as references with which to compare the sites of origin of atrial tachyarrhythmias induced by activating right-sided close cardiac nerves.

Other variables extracted from atrial tachyarrhythmia episodes included: latency defined as the interval from the first applied stimulus train to tachyarrhythmia initiation, tachyarrhythmia duration, coupling interval measured between the earliest activation in the first tachyarrhythmia beat and the latest activation in the preceding beat. Comparisons were made between measurements made prior to and after drug administration using paired t-test analysis. The level of certainty for rejecting the null hypothesis was of  $P < 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SD.



## II.3. Results

### II.3.1. Arrhythmia induction

Atrial arrhythmias were induced in every animal when focal electrical stimuli were applied to right-sided mediastinal nerves coursing on the surface of the caudal part of the superior vena cava (5-7 active neural sites were identified *per* preparation). During basal states (*i.e.* "sinus" rhythm), atrial cycle length was  $521 \pm 103$  ms. When electrical stimuli were applied to these mediastinal nerves, a typical sequence of atrial events occurred in every animal. Initially, there was a bradycardic response (atrial cycle length increased to  $628 \pm 135$  ms). That was followed by atrial premature depolarization (coupling interval to the preceding beat of  $128 \pm 36$  ms) and subsequently the initiation of atrial tachyarrhythmia and a paroxysm of atrial fibrillation (Fig. 1, upper trace).

Nerve stimulations were confined to short periods of time (latency of  $2.8 \pm 3.1$  s from the first applied stimulus train to arrhythmia initiation, corresponding to  $\sim 6$  trains). Thus, stimulus application was stopped immediately after the onset of the atrial tachyarrhythmia. Once the stimulus was removed these tachyarrhythmias lasted for, on average,  $5 \pm 7.4$  s before terminating spontaneously. The atrial tachyarrhythmias were always preceded by a period of bradycardia. However, bradycardia without an associated episode of atrial tachyarrhythmia occurred when other sites were stimulated.

When trains of electrical stimuli were delivered during the atrial refractory period to other loci on the superior vena cava (nonactive sites) or directly on the right atrial epicardium, neither atrial capture nor change in atrial rate occurred. In the 3 animals in which the region immediately caudal to a superior vena cava locus previously shown to be arrhythmogenic was cooled by application of a cryosurgical probe ( $0^\circ\text{C}$  for 3 min), the neuronally induced bradycardia and tachyarrhythmias were no longer elicited. This capacity was restored within minutes after removal of the cooling probe. In these instances,

responses to electrical stimulation of sites distal to the cryoprobe application were unaffected by cooling.

### **II.3.2. Epicardial mapping**

In basal beats ("sinus" rhythm), atrial epicardial maps displayed monofocal patterns in which the site of earliest epicardial activation (asterisk) and area of earliest-10 ms activation (thick isochronal line) occurred in the superior portion of the right atrial free wall in the vicinity of the root of the superior vena cava (Fig.1,A). During neuronally induced bradycardic responses, epicardial maps showed a displacement of the site of earliest epicardial activation and area of earliest-10 ms activation towards the inferior right atrial regions (Fig. 1,B) in accordance with known parasympathetic influences on pacemaker location within the right atrial subsidiary pacemaker complex (Schuessler et al., 1986). In the early beats of the tachyarrhythmias, the site of earliest epicardial activation and area of earliest-10 ms activation were identified either in the right atrial free wall as occurred in basal states (Fig. 1,C) or in the region of the Bachmann bundle and adjacent base of the medial right atrial appendage (Fig. 1,D). Similar responses were obtained whether electrical stimuli were applied to extra- or intra-pericardial neural elements.

When the first beat was analysed in 50 tachyarrhythmia episodes (from 12 preparations in which mapping was restricted to the epicardial surface), a right atrial free wall breakthrough pattern (similarly to Fig. 1,C) was identified in 28 episodes whereas a Bachmann bundle region pattern (similarly to Fig. 1,D) was identified in 22 episodes. In beats displaying the earliest epicardial activation in the right atrial free wall, the Bachmann bundle region was activated only  $11 \pm 13$  ms later whereas the dorsal left atrial wall between the pulmonary veins was activated  $58 \pm 21$  ms later and the latest activation occurred at  $82 \pm 25$  ms in the left atrial appendage (Fig. 2,A). In beats displaying the earliest epicardial activation in the Bachmann bundle region, the right atrial free wall was activated only  $6 \pm 6$  ms later whereas the dorsal left atrial wall between the pulmonary veins was activated  $46 \pm 13$  ms later and the latest activation occurred at  $68 \pm 17$  ms in the left atrial appendage

(Fig. 2,B). These breakthrough regions are consistent with the involvement of the right atrial subsidiary pacemaker complex and interatrial septum in arrhythmia formation (*vide infra*, Endocardial mapping).

In later beats of the tachyarrhythmias, irregular isochronal activation patterns were identified in which early activation occurred at some sites whereas activation was greatly delayed at neighbouring sites (Fig. 1,E); this was designated as the fibrillatory phase of the tachyarrhythmias. In contrast to the early beats of the atrial tachyarrhythmias in which coordinated regional atrial activation occurred, no period of atrial electrical quiescence was identified during the fibrillatory phase (Fig. 3). Organized wave fronts were identified in some atrial regions as the fibrillation subsided. In all cases, after tachyarrhythmia termination the areas of earliest activation shifted back to locations in the right atrial free wall.

### **II.3.3. Endocardial and epicardial mapping**

Among the 7 canines examined during basal states with concomitant endocardial and epicardial mapping, endocardial sites of origin were identified in the cranial portion of the right atrial free wall in the vicinity of the root of the superior vena cava (*i.e.* in the vicinity of the sinus node) or caudal extension of the right atrial subsidiary pacemaker complex (Figs. 4,A and 5, Basal). The earliest activation detected from the epicardial surface occurred  $12\pm 8$  ms later than the onset of endocardial activation, identified as the earliest QS deflections in unipolar electrograms reconstituted from the non-contact balloon electrode. Atrial electrical wave fronts propagated thereafter from superior atrial regions towards the inferior right atrium. During the bradycardia phase, the site of origin of the impulse shifted caudally along the crista terminalis axis in many instances (Fig. 5, middle).

In 6 of the 7 animals so studied, beats of neurally-induced atrial tachyarrhythmias originated from endocardial locations associated with the right atrial subsidiary pacemaker complex (crista terminalis) or more dorsally in areas that include the right atrial aspect of the interatrial septum (Fig. 4,B and 5, bottom panel: episodes B-F ). These endocardial

areas underlie the dorsal component of the right atrial ganglionated plexus (see anatomic cartoons in the upper panel of Fig. 5). The earliest activation concomitantly detected with epicardial electrodes occurred in those animals  $13 \pm 9$  ms later than the onset of endocardial activation. These epicardial breakthroughs were identified in the Bachmann bundle region (Fig. 4,B and 5, bottom). During the tachyarrhythmias analysed in the seventh animal (identified as G in Fig. 5), the endocardial site of origin and the earliest epicardial breakthrough (identified in the right atrial free wall) occurred at the same electrode site as in basal states.

#### **II.3.4. Acute decentralization of the intrathoracic nervous system**

Induction of atrial arrhythmias persisted when the same nerve sites were re-stimulated following acute decentralization of the intrathoracic autonomic nervous system in the 5 dogs so tested.

#### **II.3.5. Timolol administration**

When timolol was administered intravenously alone to 6 animals, both the basal atrial cycle length as well as the cycle length of neuronally induced bradycardias increased significantly (Table 1, Fig. 6). In such a state, atrial tachyarrhythmias still displayed patterns of atrial premature depolarization followed by atrial tachycardia/fibrillation. However, their electrical characteristics were altered. 1) The latency from the first stimulus application to the induction of tachyarrhythmia was prolonged. 2) The coupling interval of the first tachycardia beat and the tachycardia cycle length were both prolonged significantly. Although the duration of the arrhythmias so induced was not significantly affected overall, this variable was reduced in some instances (Fig. 6).

### **II.3.6. Hexamethonium administration**

In the 2 dogs in which only hexamethonium was administered intravenously, atrial arrhythmias were induced when intrapericardial sites were stimulated. Neither bradycardia nor any arrhythmias were induced when extrapericardial sites were stimulated in that state.

### **II.3.7. Atropine administration**

Following administration of atropine in 6 dogs, the bradycardic responses were completely eliminated and the cycle length was, in fact, shortened significantly (to  $395 \pm 78$  ms). Arrhythmias were no longer elicited when previously active intra-pericardial or extra-pericardial sites were re-stimulated following atropine administration (no arrhythmic response was induced even when nerve stimulation was maintained for up to 1 min). The tachycardic responses seen following atropine administration were abolished when timolol was administered subsequently. Thus, basal cycle length was completely unaffected by nerve stimulation after combined atropine and timolol treatment.

## **II.4. Discussion**

This study confirms previous findings that atrial tachyarrhythmias can be induced by localized electrical stimulation of small right-sided mediastinal nerves (Armour et al., 1972, 1975; Hageman et al., 1973). When discrete mediastinal nerves that course over the extra- or intrapericardial portion of the superior vena cava were briefly activated during the atrial refractory period, atrial arrhythmias were consistently elicited. The sequence of events so induced consisted of bradycardia followed by spontaneous atrial premature depolarization, atrial tachycardia and a paroxysm of atrial fibrillation. This sequence is similar to the one previously reported for arrhythmias that are induced, albeit less readily, when the cervical vagosympathetic nerve complex is subjected to continuous, intense electrical stimulation (Sharifov et al., 2000).

### **II.4.1. Sites of origin**

The sites of origin of basal beats (“sinus” rhythm) and neurally induced bradycardia beats were anatomically consistent with locations within the right atrial subsidiary pacemaker complex (Schuessler et al., 1986). These locations were used as references with which to compare the sites of origin of atrial tachyarrhythmias induced by nerve stimulation. We focused on localizing the sites of origin of focal activity in the early tachyarrhythmia beats since this study was not designed to evaluate the relative contributions of focal impulse formation *versus* reentrant mechanisms during the fibrillatory phase of the arrhythmias. In this model of right-sided mediastinal nerve stimulation, activation patterns in the initial tachyarrhythmia beats were consistent with focal activity arising in association with the right atrial subsidiary pacemaker complex, manifested as early epicardial breakthroughs in the right atrial free wall (similarly to basal states) or in Bachmann’s bundle and the adjacent base of the medial right atrial appendage.

When our data were subjected to the anatomical scrutiny provided by right atrial endocardial mapping, the activity breaking through these epicardial regions was found to

originate from endocardial locations associated with the right atrial subsidiary pacemaker complex, *i.e.* the crista terminalis and dorsal locations that include the right atrial aspect of the interatrial septum. Moreover, these areas underlie neurons in the dorsal component of the right atrial ganglionated plexus (Butler et al., 1990; Yuan et al., 1994). Localization of the atrial sites of origin of the tachyarrhythmias in the immediate vicinity of the dorsal component of the right atrial ganglionated plexus raises the possibility that neuronal elements within that plexus were involved in arrhythmia formation.

Since endocardial mapping was performed in the right atrium only, we cannot rule out the possibility that the Bachmann bundle epicardial breakthrough pattern might have been caused by activity propagating from the superior right pulmonary vein. In canines, this vein is, in fact, adjacent to the left atrial aspect of the interatrial septum. In pace mapping experiments (not reported herein), a Bachmann bundle breakthrough pattern was among the multiple breakthrough patterns that we could identify in biatrial epicardial activation maps when atrial pacing was performed from the superior right pulmonary vein. However, the epicardial activation times that were detected in the dorsal left atrial area next to pulmonary veins occurred relatively late in all tachyarrhythmia beats. In contrast, epicardial activation times in the right atrial free wall and Bachmann bundle region occurred early, whether the earliest was identified in the right atrial free wall or Bachmann bundle region (Fig.2). We therefore conclude that, in this model of right-sided mediastinal nerve stimulation, the endocardial sites of origin of the tachyarrhythmias are primarily associated with the right atrial subsidiary pacemaker complex in areas underlying major ganglionated plexuses.

#### **II.4.2. Pharmacological responses**

The mediastinal nerves that were stimulated electrically are mixed autonomic ones that contain cholinergic and adrenergic efferent axons and/or somata, as well as afferent axons (Blomquist et al., 1987; Butler et al., 1990; Yuan et al., 1994). The fact that the bradycardia and subsequent tachyarrhythmia responses were completely abolished by

atropine is consistent with the view that cholinergic efferent neurons play a predominant role in such atrial arrhythmia formation (Liu and Nattel, 1997; Sharifov et al., 2004). It is classical knowledge that their activation induces bradycardia while concomitantly reducing atrial effective refractory periods in a spatially heterogeneous manner (Alessi et al., 1958; Zipes et al., 1974; Takei et al., 1991, Wang et al., 1996). It is noteworthy that the tachyarrhythmias appeared after several bradycardia cycles, consistent with the involvement of more slowly developing adrenergic efferent neuronal influences on cardiac indices (Olgin et al., 1998; Sharifov et al., 2004). Accordingly, the neurally induced tachyarrhythmias were modulated, but not abolished, by  $\beta$ -adrenoceptor blockade.

Following hexamethonium administration, electrical stimulation of extrapericardial (cranial most sites studied) neuronal elements failed to elicit atrial arrhythmias whereas arrhythmic responses elicited by the more caudal intrapericardial nerves were not affected. Nicotinic receptor blockade eliminated pre- to post-ganglionic efferent neuronal synaptic interactions. This is consistent with the fact that the more cranial extrapericardial nerves contain a mixture of efferent preganglionic axons that input to the intrinsic cardiac nervous system, whereas intrapericardial ones primarily contain efferent postganglionic neuronal elements (Butler et al., 1990). The intrinsic cardiac nervous system contains afferent neurons (Yun et al., 1994), some of which project axons centrally via mediastinal nerves (Brandys et al., 1986). The fact that the atrial arrhythmias were not modified detectably after sectioning all connections between activated mediastinal nerves and the central nervous system indicates that centrally projecting cardiac afferent neurons were not major contributors to arrhythmia formation in this paradigm.

Several lines of evidence argue against the possibility that direct current spread to adjacent atrial muscle might have caused the atrial arrhythmias: 1) their responsiveness to autonomic receptor blockers, 2) their reversible inhibition by transiently cooling sites immediately distal to sites of neuronal stimulation, 3) the distance between the sites of origin of the atrial tachyarrhythmias and the loci of targeted nerve stimulation, 4) the fact that, when atrial ectopic foci were elicited by nerve stimulation, electrical activity radiated



cranially as well as caudally from that focus of excitation such that the atrial electrical wave front spread towards the nerve stimulation site rather than arising from it.

### **II.4.3. Clinical correlates and perspective**

In the clinical setting, focal activity at the onset of paroxysmal atrial fibrillation arise most frequently from myocardial sleeves lining the pulmonary veins at their insertion into the left atrium (Haissaguerre et al., 1998, Chen et al., 1999, Mangrum et al., 2002). However, it is important to emphasize that the initiating beats of atrial tachyarrhythmia / fibrillation can be, albeit less frequently, localized to non-pulmonary vein sites of origin that include the superior vena cava, crista terminalis, coronary sinus ostium, interatrial septum as well as the left atrial posterior free wall and ligament of Marshall (Lin et al., 2003).

As discussed above, in the experiments reported herein the involvement of the interatrial septum (and perhaps that of the superior right pulmonary vein) should be considered when tachyarrhythmia beats display a Bachmann bundle epicardial breakthrough pattern. Moreover, it should be recalled that activation of left-sided mediastinal nerves that course adjacent to pulmonary veins also elicits atrial arrhythmias (Armour et al., 1975; Brandys et al., 1986). Preliminary data (not included herein) indicate that the sites of origin of those atrial arrhythmias sometimes originate from dorsal atrial tissue adjacent to pulmonary vein ostia (as determined from epicardial recordings) *i.e.* in tissues underlying the dorsal atrial ganglionated plexuses. More research will be required to elucidate the anatomical-functional relationships in arrhythmia formation in the experimental setting. In interpreting differences between our animal model and clinical data, it must also be borne in mind that in the clinical setting the relative contributions of neural influences *versus* other mechanisms (*e.g.* tissue remodeling) remain unknown.

This study indicates that adrenergic and cholinergic efferent neural elements in mediastinal nerves, when activated concomitantly, contribute to the electrophysiological substrates of atrial tachyarrhythmias. Moreover, the regional anatomical and functional

properties of such neural elements should be taken into consideration when devising neurocardiological strategies to manage such untoward atrial electrical events. The proximity of these mediastinal nerves to major intrathoracic vessels and atrial tissues may make it possible to target them transvenously or intrapericardially for ablative therapy.

**Acknowledgments.**

The Canadian Institutes of Health Research supported this work. The authors gratefully acknowledge the technical assistance of Ms. Caroline Bouchard.

## References

- Alessi, R., Nusynowitz, M., Abildskov, J.A., Moe, G.K., 1958. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am. J. Physiol.* 194, 406-410.
- Armour, J.A., Hageman, G.R., Randall, W.C., 1972. Arrhythmias induced by local cardiac nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* 223, 1068-1075.
- Armour, J.A., Randall, W.C., Sinha, S., 1975. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus. *Am. J. Physiol.* 228, 141-148.
- Blomquist, T.M., Priola, D.V., Romero, A.M., 1987. Source of intrinsic innervation of canine ventricles: a functional study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 252, H638-H644.
- Boineau, J.P., Schuessler, R.B., Roeske, W.R., Miller, C.B., Wylds, A.C., Hill, D.A. 1985. Autonomic organization of the atrial pacemaker complex. In: Zipes, D.P., Jalife, J. (Eds.), *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Grune & Stratton, Orlando, pp. 151-158.
- Brandys, J.C., Randall, W.C., Armour, J.A., 1986. Functional anatomy of the canine mediastinal cardiac nerves located at the base of the heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64, 152-162.
- Butler, C.K., Smith, F.M., Cardinal, R., Murphy, D.A., Hopkins, D.A., Armour, J.A., 1990. Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial or ventricular ganglionated plexi. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 259, H1365-H1373.
- Chen, S.A., Hsieh, M.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Prakash, V.S., Yu, W.C., Hsu, T.L., Ding, Y.A., Chang, M.S., 1999. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100: 1879-1886.
- Hageman, G.R., Goldberg, J.M., Armour, J.A., Randall, W.C., 1973. Cardiac dysrhythmias induced by autonomic nerve stimulation. *Am. J. Cardiol.* 32, 823-830.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., Clementy, J., 1998. Spontaneous initiation of

- atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Engl. J. Med.* 339, 659-666.
- Hélie, F., Vinet, A., Cardinal, R., 2000. Cycle length dynamics at the onset of postinfarction ventricular tachycardias induced in canines: dependence on interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 11, 531-544.
- Lin, W.S., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Lin, Y.K., Tsao, H.M., Huang, J.L., Yu, W.C., Yang, S.P., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A., 2003. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107, 3176-3183.
- Liu, L., Nattel, S., 1997. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am. J. Physiol.* 273, H805-H816.
- Liu, T.Y., Tai, C.T., Lee, P.C., Hsieh, M.H., Higa, S., Ding, Y.A., Chen, S.A., 2003. Novel concept of atrial tachyarrhythmias originating from the superior vena cava: insight from noncontact mapping. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 14, 533-539.
- Mangrum, J.M., Mounsey, J.P., Kok, L.C., DiMarco, J.P., Haines, D.E., 2002. Intracardiac echocardiography-guided, anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1964-1972.
- Olgin, J.E., Sih, H.J., Hanish, S., Jayachandran, J.V., Wu, J., Zheng, Q.H., Winkle, W., Mulholland, G.K., Zipes, D.P., Hutchins, G., 1998. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation. *Circulation* 98, 2608-2614.
- Pagé, P.L., Dandan, N., Savard, P., Nadeau, R., Armour, J.A., Cardinal, R., 1995. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 109, 377-388.
- Pappone, C., Santinelli, V., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Augello, G., Mazzone, P., Tortoriello, V., Landoni, G., Zangrillo, A., Lang, C., Tomita, T., Mesas, C., Mastella, E., Alfieri, O., 2004. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 109, 327-334.

- Schauerte, P., Scherlag, B.J., Patterson, E., Scherlag, M.A., Matsudaria, K., Nakagawa, H., Lazzara, R., Jackman, W.M., 2001. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 12, 592-599.
- Scherlag, B.J., Yamanashi, W.S., Schauerte, P., Scherlag, M., Sun, Y.X., Hou, Y., Jackman, W.M., Lazzara, R., 2002. Endovascular stimulation within the left pulmonary artery to induce slowing of heart rate and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 54, 470-475.
- Schilling, R.J., Peters, N.S., Davies, D.W., 1998. Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. *Circulation* 98, 887-898.
- Schilling, R.J., Peters, N.S., Goldberger, J., Kadish, A.H., Davies, D.W., 2001. Characterization of the anatomy and conduction velocities of the human right atrial flutter circuit determined by noncontact mapping. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 385-393.
- Schuessler, R.B., Boineau, J.P., Wylds, A.C., Hill, D.A., Miller, C.B., Roeske, W.R., 1986. Effect of canine cardiac nerves on heart rate, rhythm, and pacemaker location. *Am. J. Physiol.* 250, H630-H644.
- Sharifov, O.F., Fedorov, V.V., Beloshapko, G.G., Glukhov, A.V., Yushmanova, A.V., Rosenshtraukh, L.V., 2004. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 483-490.
- Sharifov, O.F., Zaitsev, A.V., Rosenshtraukh, L.V., Kaliadin, A.Y., Beloshapko, G.G., Yushmanova, A.V., Schuessler, R.B., Boineau, J.P., 2000. Spatial distribution and frequency dependence of arrhythmogenic vagal effects in canine atria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 11, 1029-1042.
- Takei, M., Furukawa, Y., Narita, M., Ren, L.M., Karasawa, Y., Murakami, M., Chiba, S., 1991. Synergistic nonuniform shortening of atrial refractory period induced by autonomic stimulation. *Am. J. Physiol.* 261, H1988-H1993.

- Wang, J., Liu, L., Feng, J., Nattel, S., 1996. Regional and functional factors determining the induction and maintenance of atrial fibrillation in dogs. *Am. J. Physiol.* 271, H148-H158.
- World Medical Association, American Physiological Society, 2002. Guiding principles for research involving animals and human beings. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283, R281-R283.
- Yuan, B.X., Ardell, J.L., Hopkins, D.A., Armour, J.A., 1994. Gross and microscopic anatomy of canine intrinsic cardiac neurons. *Anat. Rec.* 239, 75-87.
- Zipes, D.P., Mihalick, M.J., Robbins, G.T., 1974. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc. Res.* 8, 647-655.

## Legends

**Figure 1.** Typical arrhythmia response to electrical stimulation of a mediastinal nerve coursing over the superior vena cava. The unipolar electrogram (upper tracing, recorded at the site identified by an asterisk) illustrates the bradycardic response (cycle length, CL, increased from 379 to 552 ms) followed by spontaneous atrial premature depolarization (APD), atrial tachycardia (AT) and paroxysmal atrial fibrillation (AF). Electrical stimuli (blue arrows) were applied to a right-sided, extrapericardial mediastinal nerve. Deflections corresponding to dissociated ventricular depolarizations are identified (V). The upper right hand diagram illustrates the 5 plaques carrying 191 unipolar recording contacts distributed over the entire biatrial epicardial surface seen unfolded from a dorsal view (SVC, IVC = superior and inferior vena cava, LAA, RAA = left and right atrial appendage, LAFW, RAFW = left and right atrial free wall, BB = Bachmann bundle, PV = pulmonary veins). Color-coded maps show isochronal activation patterns of selected beats (isochronal lines drawn at 10 ms intervals). The site of earliest epicardial activation (asterisk) and region of earliest 10-ms activation (delimited by the thick isochronal line) shifted from a superior right atrial location in basal (“sinus”) beats (A) towards inferior regions during bradycardia (B). The region of earliest 10-ms activation was localized similarly to A in the first beat of the tachyarrhythmia (C) but it shifted to the Bachmann bundle region in subsequent AT beats (D). Map E illustrates the difficulty of defining complete activation cycles during AF in the presence of multiple breakthrough areas (LAA and BB areas) and lines of dissociation (>40 ms between excitations at neighboring sites); no activation could be ascribed to some sites in the inferior LAFW within this arbitrarily defined AF cycle.

**Figure 2.** Epicardial breakthrough patterns in the initial beat of neurally induced atrial tachyarrhythmias. In each panel, a diagram of the biatrial epicardial surface is shown and mean activation times ( $\pm$ SD, in ms) are indicated for selected sites: LAA, RAA = left and right atrial appendage, BB = Bachmann bundle region, RAFW = right atrial free wall,

PV = pulmonary veins. In panel A, the sites of earliest epicardial activation (0 timing) occurred in the RAFW (n=28 tachyarrhythmia episodes) whereas in panel B, they were identified in the BB region (n=22). Electrode sites at which the earliest epicardial activation occurred are indicated by dots (each of which summarizes several tachyarrhythmia episodes). Note that, in either situation, 1) the BB region and RAFW were activated after a relatively short delay, suggesting that they represent epicardial breakthroughs from common endocardial sites of origin, and 2) in contrast, the PV region and LAA were activated with marked delay. SVC, IVC = superior and inferior vena cava.

**Figure 3.** Disorganized beat distribution during a paroxysm of atrial fibrillation (upper tracing) induced following mediastinal nerve stimulation (arrows). Activation time at each atrial epicardial recording site is represented by a dot during the arrhythmia shown in the upper trace (horizontal color fields represent each of the 4 plaques indicated in the upper right hand diagram in Fig. 1). Note that activations at all sites could be clustered into distinct beats in the first two cycles and in the last 6 cycles of the tachyarrhythmia. Disorganized and overlapping activation patterns were seen during the fibrillatory phase of neuronally-induced arrhythmias.

**Figure 4.** Epicardial (batrial) and endocardial (right atrial) mapping in basal beats (A) and in the first beat of atrial tachycardia (B) subsequently degenerating into fibrillation. Selected epicardial electrograms shown in panel C (left hand) were recorded from the right atrial appendage (1), Bachmann Bundle (2) and left atrial wall between the pulmonary veins (3). Endocardial electrograms (right hand) are reconstituted signals (EnSite 3000) extrapolated by inverse problem calculation to the cranial (4), caudal (5) and ventral right atrial sites (6). The site of origin of epicardial and endocardial activation shifted from a superior right atrial location caudal to the origin of the superior vena cava in basal beats (A) to a dorsolateral endocardial location breaking through at the epicardial level (10 ms



later) in the Bachmann bundle region in the first tachyarrhythmia beat (B). The virtual endocardial surface is represented as dorsal and ventral halves unfolded after imaginary cuts along the tricuspid annulus (TC) and lateral wall (midline).

**Figure 5.** Summary of epicardial/endocardial sites of origin (dots) in basal rhythm (upper), bradycardia (middle) and early beats of atrial tachycardia (bottom) induced by electrical stimulation of right-sided mediastinal nerves in 7 animals (A-G). In 3 animals (C,E,F), distinct sites of origin of the last bradycardia and the first tachycardia beat were determined as indicated by numbers (C1,C2,C3, *etc*). Red shading indicates the average location of regions of earliest 10-ms activation. The blue broken line indicates the approximate crista terminalis (CT) craniocaudal axis. Epicardial (left) and endocardial (right) layouts are as described in Fig. 4. LA, RA = left and right atrium; LAA, RAA = left and right atrial appendage; SVC, IVC = superior and inferior vena cava; TA= tricuspid annulus. MNB = mediastinal nerve branch (green). The dorsal atrial ganglionated plexus (DAGP) and right atrial ganglionated plexus (RAGP) locations are also indicated in green.

**Figure 6.** Modulation by timolol of tachyarrhythmias induced by electrical stimulation of a mediastinal nerve. The latency from the first stimulus application to the arrhythmia as well as the coupling interval of the first tachycardia beat and the tachycardia cycle length were all significantly prolonged under timolol (lower panel) in comparison with control (upper panel).

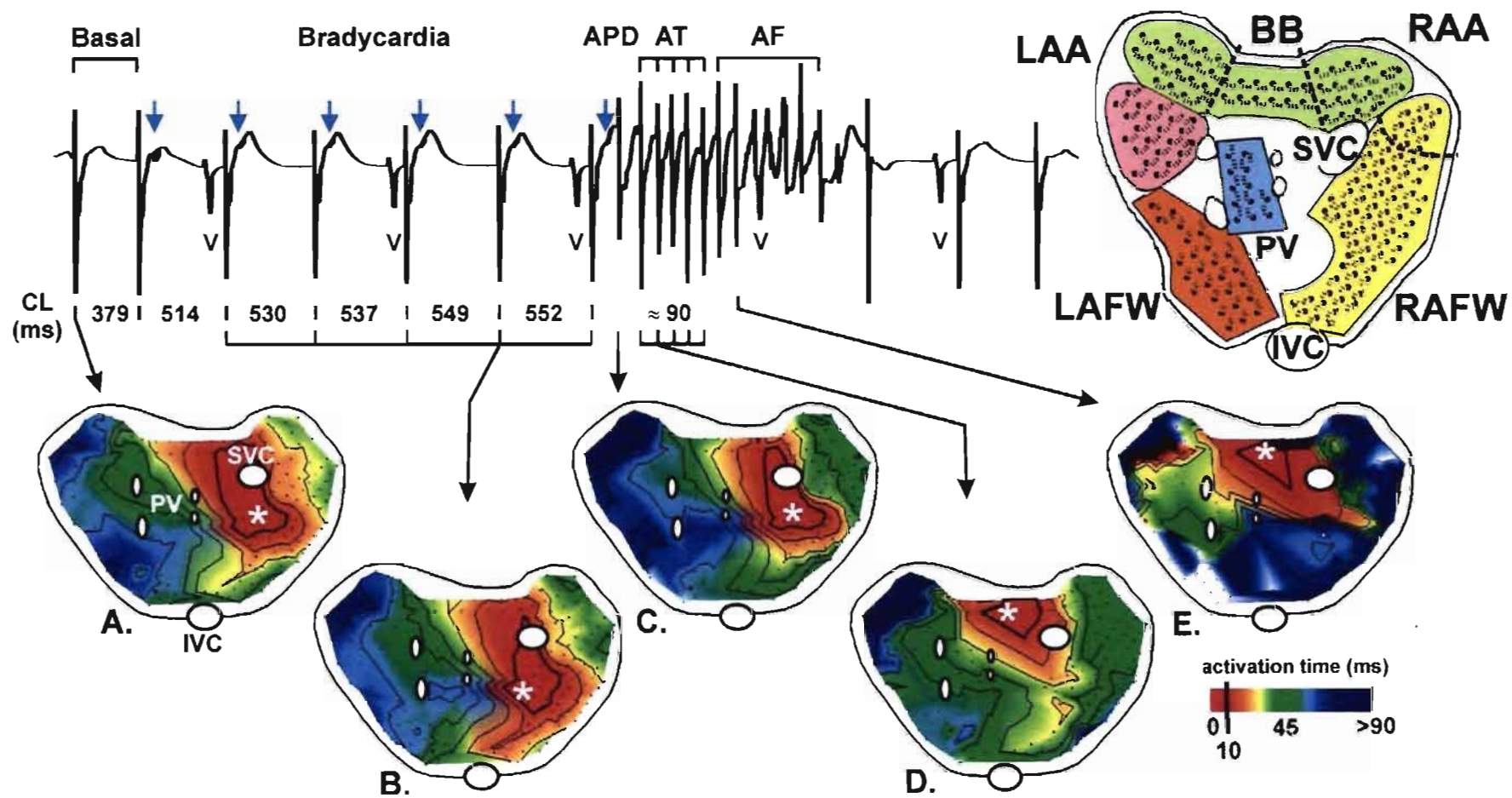
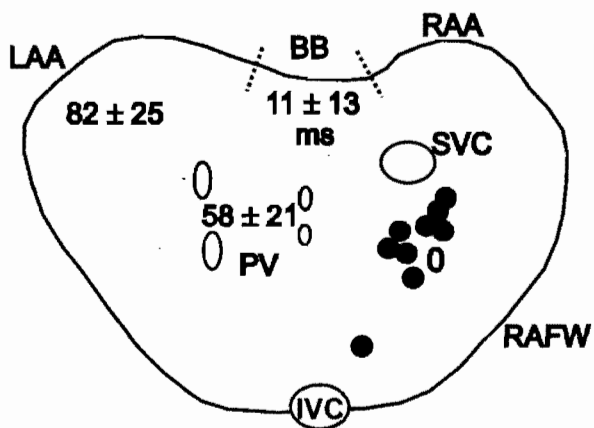


Figure 1

**A. Earliest epicardial breakthrough:  
RA free wall**



**B. Earliest epicardial breakthrough:  
Bachmann bundle region**

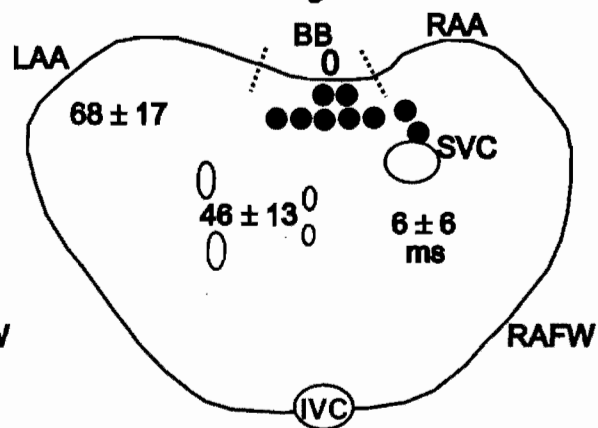


Figure 2

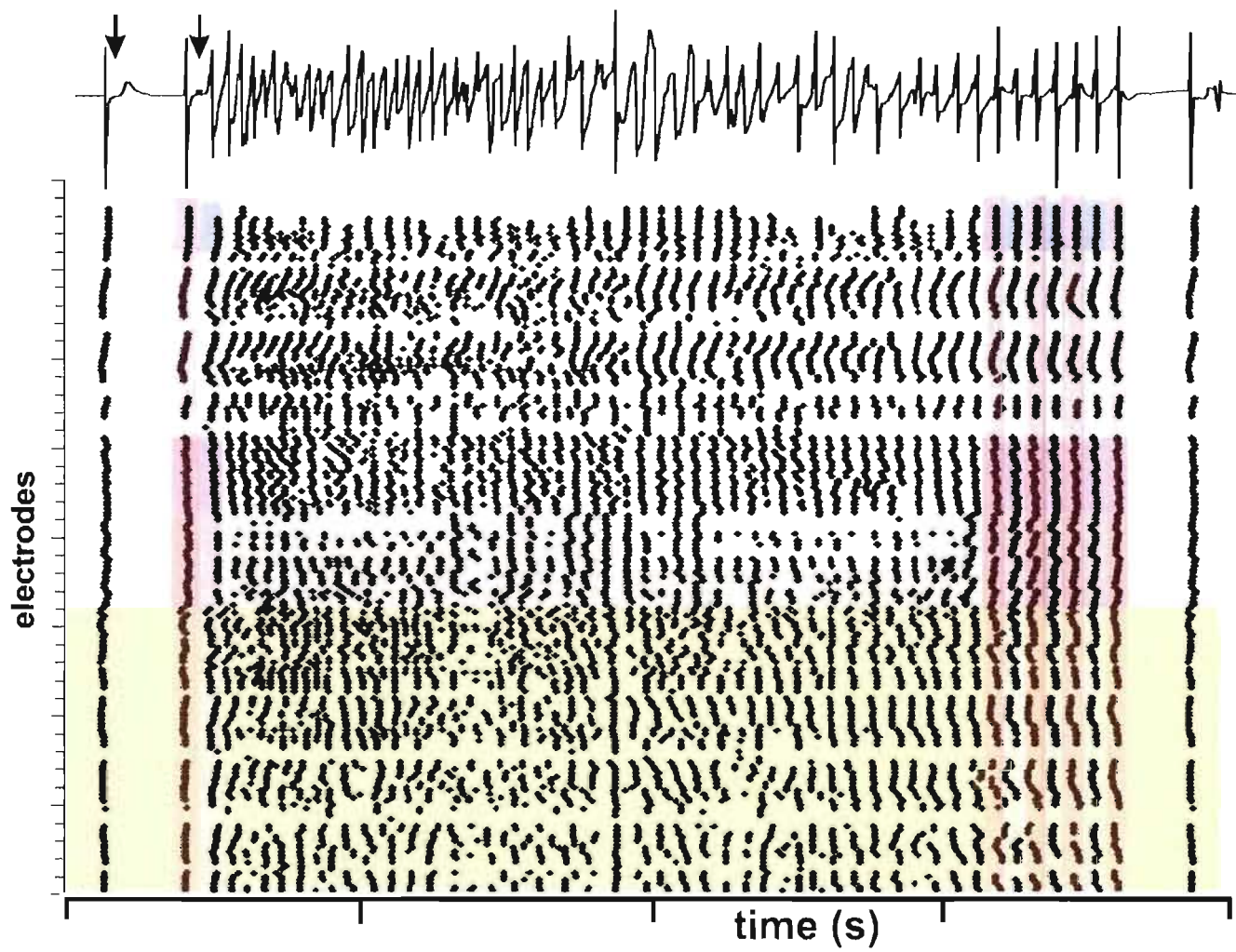


Figure 3

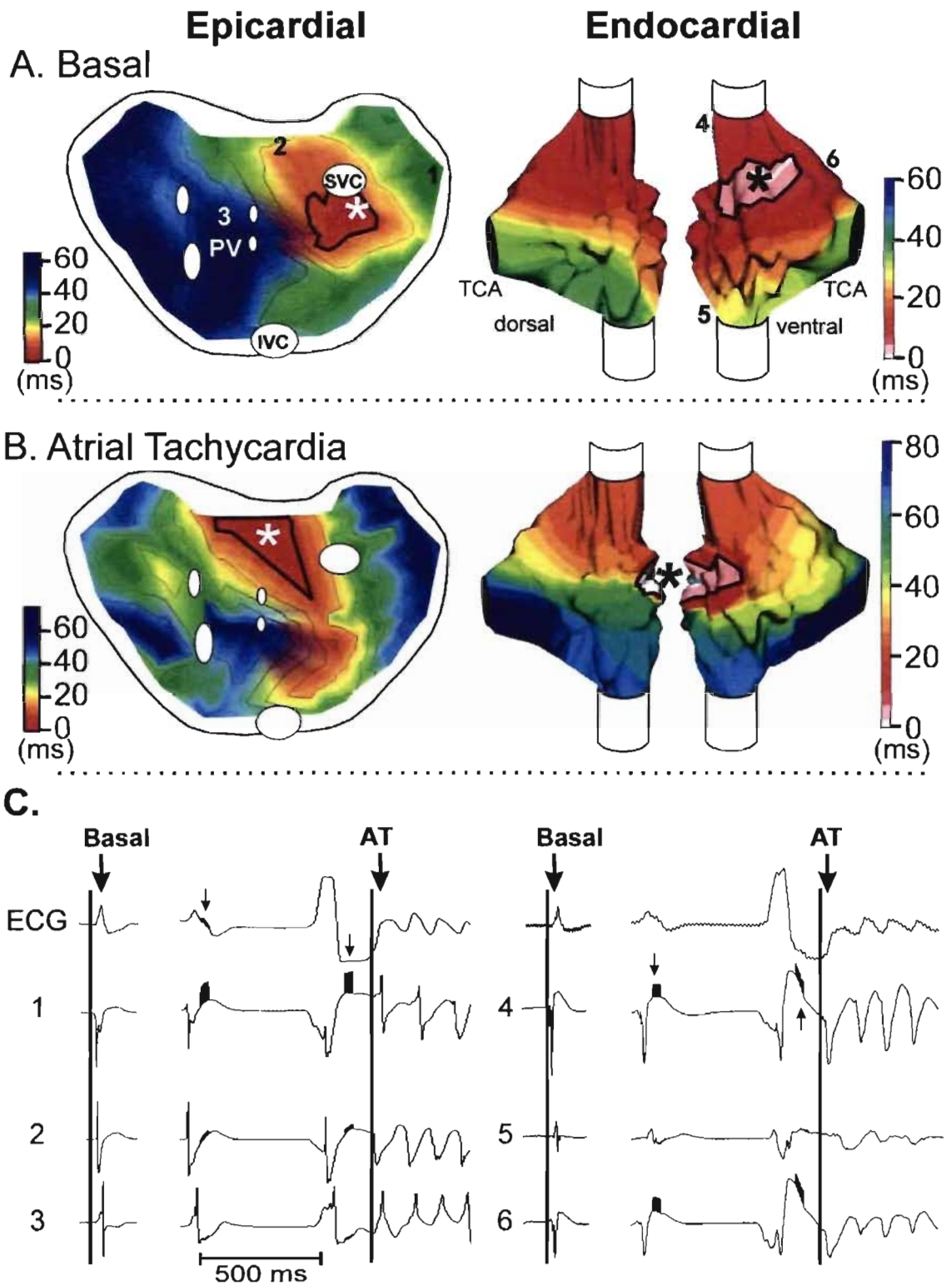


Figure 4

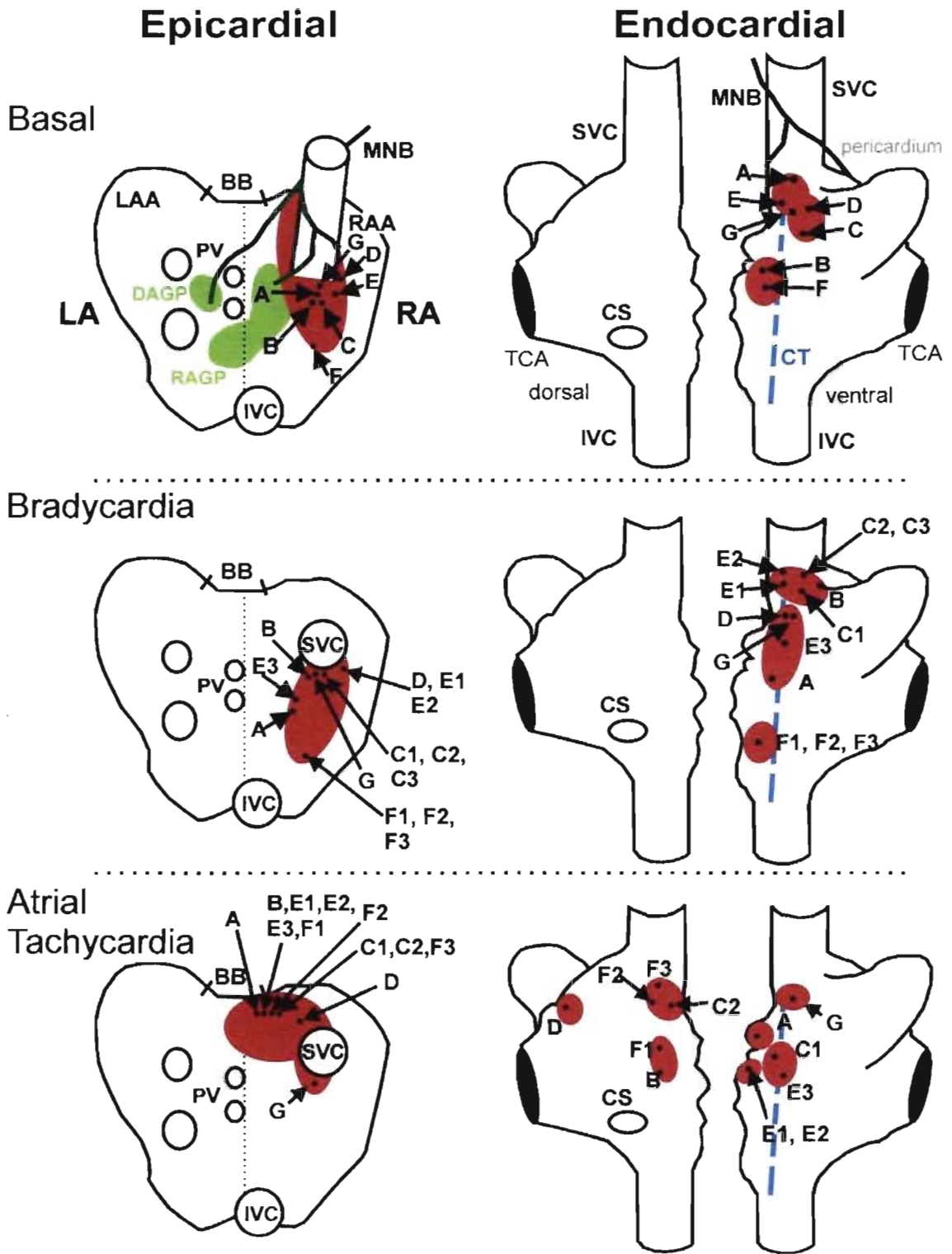


Figure 5

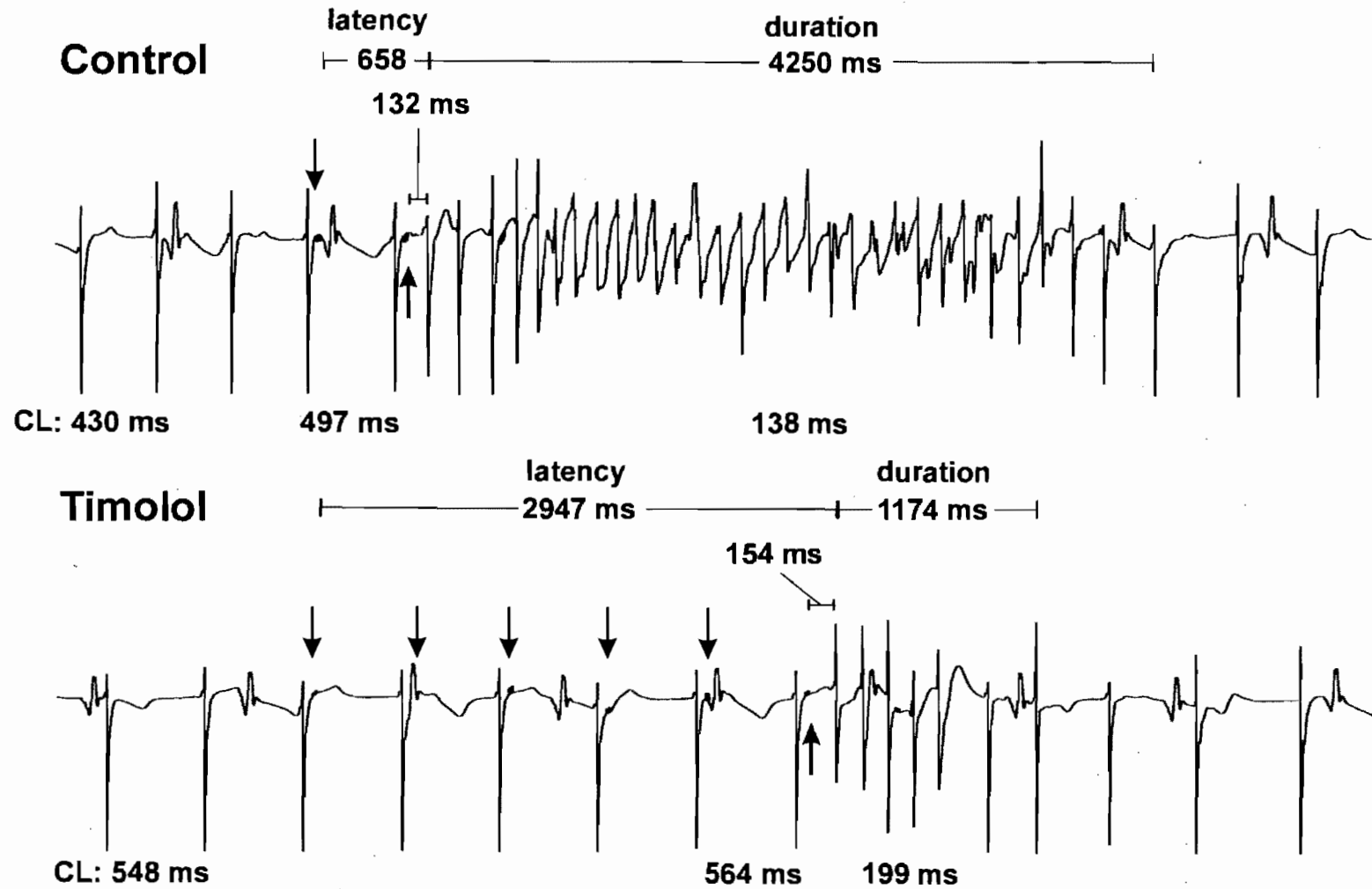


Figure 6

Table 1: Timolol effects on neuronally-induced atrial arrhythmias

	Control	Timolol	$\Delta$	<i>P</i>
Basal CL (ms)	444±46	550±65	106±71	<0.001
Bradycardia CL (ms)	523±54	633±128	109±110	<.01
Latency (s)	2.05±0.57	6.24±7.21	4.20±6.04	<.05
Coupling interval (ms)	103±24	120±33	17±26	<.05
Duration (s)	6.0±4.6	5.0±3.3	-1.0±3.7	0.45
Tachyarrhythmia CL (ms)	127±18	147±25	20±11	<.001

Data (mean ± SD) were measured in 19 paired trials, stimulating the same nerves prior to (Control) and following timolol administration (Timolol) in 6 animals. CL = cycle length;  $\Delta$  = mean paired difference; *P* = probability of error in rejecting the null hypothesis.



**CHAPITRE III:      $\alpha$ -ADRENOCEPTOR  
BLOCKADE MODIFIES NEURALLY INDUCED  
ATRIAL ARRHYTHMIAS**

**Contribution de l'étudiant:**

Le candidat a exécuté une partie des chirurgies expérimentales, a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et la révision de l'article.

**$\alpha$ -ADRENOCEPTOR BLOCKADE MODIFIES NEURALLY INDUCED ATRIAL  
ARRHYTHMIAS**

Louis-Philippe Richer<sup>1,2</sup>, Alain Vinet<sup>1,3</sup>, Teresa Kus<sup>1,2</sup>, René Cardinal<sup>1,2</sup>, Jeffrey L. Ardell<sup>4</sup>  
and John Andrew Armour<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> *Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada H4J 1C5*

<sup>2</sup> *Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada H3C 3J7*

<sup>3</sup> *Department of Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada H3C 3J7*

<sup>4</sup> *Department of Pharmacology, East Tennessee State University, James H. Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee 37614*

*Correspondence:* Jeffrey L. Ardell, Ph.D.  
Department of Pharmacology  
East Tennessee State University  
PO Box 70577  
Johnson City, TN 37614-0577  
Telephone : (423) 439-8866  
Fax : (423) 439-8773  
e-mail XXXXXXXXXX

## Abstract

Our objective was to determine whether neuronally induced atrial arrhythmias can be modified by  $\alpha$ -adrenergic receptor blockade. In 30 anaesthetized dogs, trains of 5 electrical stimuli (1 mA; 1 ms) were delivered immediately after the P wave of the ECG to mediastinal nerves associated with the superior vena cava. Regional atrial electrical events were monitored with 191 atrial unipolar electrodes. Mediastinal nerve sites were identified that reproducibly initiated atrial arrhythmias. These sites were then re-stimulated following: 1h (time-control, n=6), or the i.v. administration of naftopidil ( $\alpha_1$ -adrenergic blocker: 0.2 mg/kg, n=6), yohimbine ( $\alpha_2$ -adrenergic blocker: 1 mg/kg, n=6) or both (n=8). A ganglionic blocker (hexamethonium: 1 mg/kg) was tested in 4 dogs. Stimulation of mediastinal nerves sites consistently elicited atrial tachyarrhythmias. Repeat stimulation after 1 h in the time-control group exerted a 19% decrease of the sites still able to induce atrial tachyarrhythmias. Hexamethonium inactivated 78% of the previously active sites. Combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade inactivated 72% of the previously active sites. Bradycardia responses induced by mediastinal nerve stimulation were blunted by hexamethonium, but not by  $\alpha_{1,2}$ -adrenergic blockade. Naftopidil or yohimbine alone eliminated atrial arrhythmia induction from 31% and 34% of the sites (similar to time control). We conclude that heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system results in atrial arrhythmias that involve intrinsic cardiac neuronal  $\alpha$ -adrenoceptors. In contrast to the global suppression exerted by hexamethonium, we conclude that  $\alpha$ -adrenoceptor blockade targets intrinsic cardiac local circuit neurons involved in arrhythmia formation and not the flow-through efferent projections of the cardiac nervous system.

### **III.1. Introduction**

Mediastinal nerves that are associated with pulmonary veins (20) and superior vena cava (7;22) represent the caudal-most inputs from thoracic vagosympathetic nerves to the intrinsic cardiac nervous system (8;17). These inputs to the intrinsic cardiac nervous system are involved in regulating cardiac electrical and mechanical indices (2). It has been demonstrated that atrial tachyarrhythmias can be reproducibly induced in the normal canine heart by delivering electrical stimuli to select mediastinal nerves (5-7). Atrial fibrillation (AF) so induced can be modified by pharmacological means (21). For instance, the induction of such AF can be blunted by  $\beta$ -adrenoceptor blockade (5;7) and abolished by muscarinic receptor blockade (7). Multiple lines of evidence indicate that one preferential target for exogenously administered chemicals is the intrinsic cardiac nervous system, with subsequent effects on regional cardiac function (2).

Beyond the classical recognized nicotinic mechanisms, many other receptor systems are involved in intrinsic cardiac neurotransmission (1). In particular,  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenoceptors have been associated with the local circuit (4) and efferent neurons (29) within the intrinsic cardiac nervous system (1;4). In accord with that,  $\alpha$ -adrenoceptor agonists and their antagonists influence the electrical activity of such neurons (14), their synaptic transmission (27;30) as well as their capacity to regulate cardiac electrical and mechanical function (3;4).

The coordination of regional cardiac function is dependent upon extrinsic inputs to and interactions within the intrinsic cardiac nervous system (2;28). We hypothesize that heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system may predispose the heart to arrhythmias. That is to say, imbalances in nerve inputs to or outputs from discrete elements of the intrinsic cardiac nervous system may create asymmetric efferent outflows to cardiac tissues thereby eliciting regional electrical instability. As a corollary, stabilization of any imbalance that occurs within that component of the cardiac neuronal hierarchy would be expected to reduce that arrhythmic substrate. Therefore, the objective

of this study was to determine whether  $\alpha$ -adrenoceptor blockade can reduce the functional substrate for neurally-induced atrial tachyarrhythmias.

## **III.2. Materials and methods**

### **III.2.1. Animals.**

A total of 30 adult mongrel canines (either sex), weighing 15-40 kg, were used in this study. Experiments were performed in accordance with guidelines for animal experimentation (World Medical Association - American Physiological Society, 2002) and approved by the institutional animal care committee of the University of Montreal. Animals were anesthetized with sodium thiopental (25 mg/kg iv, supplemented as required), intubated and maintained under positive-pressure ventilation. After all surgical procedures had been completed, the anaesthetic agent was changed to  $\alpha$ -chloralose (50 mg/kg iv bolus, supplemented with 25 mg/kg iv as required).

### **III.2.2. Surgical Preparation.**

Following a transthoracic incision, the pericardium was incised to expose the heart. Left ventricular and aortic pressures (Millar electronic pressure sensors) and a lead II ECG were recorded on a rectilinear pen recorder (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Atrio-ventricular blockade was induced by formaldehyde injection (37%; 0.1 ml) into the AV node to isolate atrial from ventricular electrical events. Right ventricular pacing (60 beats/min) was instituted to maintain adequate cardiac output.

### **III.2.3. Atrial epicardial mapping.**

Multiple silicone plaques carrying 191 unipolar recording electrodes (4.6-5.9 mm spacing) were positioned on the ventral, lateral and dorsal surfaces of the right and left atrium (7). The unipolar leads and a lead II ECG were connected to a multi-channel recording system (EDI 12/256, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de

Montréal) controlled by custom-made software (Cardiomap III: [www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap](http://www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap)) using a PC-computer. The 191 unipolar electrograms (measured with reference to Wilson's central terminal derived from the 4 limb leads) were amplified by programmable-gain analog amplifiers (0.05-450 Hz) and converted to digital format at 1000 samples/s/channel. Data were stored on hard disk and retrieved for detailed analysis.

#### **III.2.4. Electrical stimulation of mediastinal nerves.**

Atrial tachyarrhythmias were induced in each animal by delivering electrical stimuli to individual right-sided mediastinal nerves that course over the ventral and ventrolateral surfaces of the caudal-most part of the superior vena, as identified by their accompanying vessels (6). Active sites were identified that, when stimulated electrically, immediately induced atrial arrhythmias. The most frequently identified response consisted of a bradycardia followed by an episode of spontaneous and self-terminating atrial tachyarrhythmia/fibrillation (7). Once identified, each active locus was marked with ink for repeated stimulations. Electrical stimuli were applied to neuronal elements located on the intra-pericardial portion of the superior vena cava on *i*) the first 1-2 cm cranial to its junction with the right atrium and *ii*) the first 1-2 cm caudal to that same anatomical landmark. Electrical stimuli were delivered focally via a bipolar electrode (1.5 mm spacing) mounted on a roving probe that was connected to a battery-driven current source controlled by a programmable stimulator (Bloom Associates, Philadelphia, Penn). Trains of 5 electrical stimuli (1 mA, 1 ms duration; 5 ms pulse interval) were delivered during the refractory period of the closest atrial regions (beginning 30 ms after excitation of a reference electrogram). This was done to avoid atrial muscle capture. Stimulations were interrupted immediately after the onset of tachycardia prior to AF. If no sites were identified at 1 mA, the intensity of the stimulation was increased gradually to 1.5 and 2 mA such that 3-5 active neural sites could be identified prior to repetition (time-control group) or pharmacological treatment. Following the administration of drugs, if a previously

identified active site no longer induced AF at the control stimulation intensity, the intensity was increase up to 2 mA.

### **III.2.5. Experimental design.**

After identifying 3-5 active right-sided mediastinal nerve sites, animals were randomized to one of 5 treatment groups. Pharmacological agents were administered within 5 minutes of completing active site identification. Group 1 (n=6) evaluated the effects of time. In this group, active sites identified at baseline were re-stimulated 1 and 2 hours later. Group 2 consisted of 4 dogs whose mediastinal nerves were stimulated before and after administrating the ganglionic blocker hexamethonium (1 mg/kg, i.v.). In Group 3 (n=8), the  $\alpha_1$ -adrenergic blocking agent naftopidil (0.2 mg/kg, i.v.) and  $\alpha_2$ -adrenergic blocking agent yohimbine (1 mg/kg, i.v.) were administered in combination and the active sites re-stimulated with the whole procedure being completed within 1 hour. In groups 4 and 5 (n=6 each) respectively, the  $\alpha_1$ -blocking agent naftopidil or the  $\alpha_2$ -blocking agent yohimbine were administered and previously identified active sites re-stimulated. Since each agent was administered systemically, we allow 20 minutes to elapse after each injection prior to nerve re-stimulation.

### **III.2.6. Data analysis.**

Analyzing unipolar atrial electrograms with Cardiomap III software, activation times were identified as the moment in the activation complex when the negative slope of potential ( $-dV/dt_{max}$ ) was maximal (12). This permitted identifying a QS morphology at sites of atrial origin and RS morphology at sites that were activated later. With respect to neurally-induced bradycardia responses, the atrial cycle length was assessed as the maximum interval recorded from two consecutive atrial electrograms and compared to 10 consecutive basal cycle lengths obtained immediately prior to stimulation. The following response characteristics were determined during the atrial tachyarrhythmias: latency (defined as the interval from the first applied stimulus train to tachyarrhythmia initiation);

tachyarrhythmia (sinus tachycardia) duration; tachyarrhythmia interbeat intervals; and duration of atrial flutter/fibrillation. Induced-rhythm types were classified based on information obtained from the biatrial epicardial recording plaques. Classes included: atrial fibrillation (disorganized beats), atrial flutter (organized beats *without* a pause between them), atrial tachycardia (organized beat *with* a pause between beats) or sinus rhythm.

Data collected prior to and after drug administration were subjected to paired t-test analysis and chi-squared testing. Comparisons between experimental groups were made using univariate (for individual variables) and multivariate two-way ANOVA. The level of certainty for rejecting the null hypothesis was of  $P \leq 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SD.



### **III.3. Results**

#### **III.3.1. Select mediastinal nerve response characteristics.**

Among the 30 dogs, a total of 150 active mediastinal neuronal projection sites were identified adjacent to the superior vena cava that, when stimulated, consistently elicited atrial tachyarrhythmias. A typical response consisted of an immediate bradycardia that reached its maximum (17% change) within  $1.3 \pm 0.7$ s of the initial stimulus application, followed by a spontaneous premature atrial depolarization initiating a tachyarrhythmia that terminated spontaneously within seconds to minutes (median duration of 8.7s; min = 0.3s; max = 2158 s) of stimulus cessation (Fig 1). The majority of the tachyarrhythmias were classified as atrial fibrillation (AF) or atrial flutter (AFl) with early epicardial breakthroughs primarily localized to the sinoatrial nodal pacemaker complex, right atrial appendage or Bachmann's Bundle. No atrial response was elicited when the electrode was moved to immediately adjacent non-neural sites, even at the highest stimulation intensity tested (2 mA).

#### **III.3.2. Time control (Group 1, n= 6 animals).**

To assess the temporal stability of bradycardia and tachyarrhythmia induction, a total of 28 active neural sites were subjected to repeat stimulation at hourly intervals for 2 hours in 6 separate animals. Throughout this period, sinus rate remained stable and bradycardias were reproducibly induced at all neural sites (Fig. 2, A: left hand panels). However, after each subsequent hour AF or AFl was no longer inducible from ~20% of the previously responsive sites in spite of the fact that the magnitude of the induced bradycardias was similar (Fig. 2, A: right hand bar graphs). Increasing the intensity of the electrical stimuli at the unresponsive sites did not restore arrhythmia induction. Consequently, all subsequent treatment protocols (groups 2-5) were performed within one hour of identifying active neural sites.

### **III.3.3. Hexamethonium (Group 2, n=4 animals).**

Hexamethonium increased basal atrial cycle lengths (Fig. 2B, left hand panels). It also blunted the initial bradycardias elicited by mediastinal nerve stimulation (Fig. 2B, left hand panels). Comparing sites where hexamethonium eliminated atrial fibrillation/flutter induction to those in which it was maintained, there was no difference in induced changes in basal heart rate or the residual bradycardia response elicited by nerve stimulation (Fig. 2,B, right hand panels).

In control states, the principal mediastinal nerve-induced arrhythmias were atrial tachyarrhythmias or flutter (Fig. 3, control) with early epicardial breakthroughs located primarily to the SA nodal pacemaker complex, right atrial appendage or Bachmann's bundle (Fig. 4, control). Following hexamethonium, mediastinal nerve-induced tachydysrhythmias were eliminated from 78% of the previously active sites (Fig 1B; Fig 3, hexameth). Pacemaker activity remained localized primarily within the SA nodal pacemaker complex (Fig. 4, hexameth). For residual tachyarrhythmia, latency (+46%) and duration (-85%) were altered after hexamethonium.

### **III.3.4. Combined $\alpha_{1&2}$ -adrenoceptor blockade (Group 3, n=8 animals).**

Averaged across animals, the number of mediastinal nerve sites at which tachyarrhythmias were induced by electrical stimulation was reduced by  $72\pm 15\%$  following the combined administration of naftopidil and yohimbine (Fig 5 and Fig 3, bottom panels). This was significantly greater than that identified in time controls ( $19\pm 11\%$ ). The elimination of mediastinal-induced tachyarrhythmias by combined adrenergic blockade was accompanied by less dispersion of the primary pacemaker location compared to control conditions (Fig. 4,  $\alpha$ -block sensitive). For the stimulation sites that maintained tachyarrhythmias post-combined alpha blockade (Fig. 3,  $\alpha$ -block resistant), the rhythm type and early epicardial breakthrough points remained similar to control (Fig. 4,  $\alpha$ -

block resistant). For all sites, there was no significant difference in the magnitude of mediastinal nerve induced bradycardia, comparing pre- to post combined alpha blockade (Fig 2., bottom panel). Moreover, there was no difference in tachyarrhythmia latencies, cycle lengths or durations under control conditions, among the AF/AFI- and AF/AFI+ subgroups, nor between responses for those sites with residual tachyarrhythmias post-blockade (Fig 6). Arterial blood pressure was reduced by combined alpha blockade (Systolic/Diastolic pressure, mmHg; control 138±30 / 93±21;  $\alpha_{1&2}$ -adrenoceptor blockade 111±22 / 76±8;  $p<0.05$ ). Heart rate was unaffected by combined alpha blockade (151±23 beats/min, control; 142±25 beat/min,  $\alpha_{1&2}$ -adrenoceptor blockade;  $p=.48$ ).

### **III.3.5. Single $\alpha$ -adrenoceptor subtype blockade (naftopidil - group 4, n=6 animals, or yohimbine, group 5, n=6 animals).**

When administered alone, naftopidil or yohimbine respectively induced a 31% (11/36) or 34% (11/32) reduction in the number of active neural sites at which atrial tachyarrhythmias were induced by electrical stimulation. Such reductions were not significantly different from the 19±11% reduction (6/28 sites) identified in the time control group (Group 1).

### III.4. Discussion

Previous findings indicated that neuronal imbalances within discrete elements of the intrinsic cardiac nervous system augments the atrial arrhythmogenic substrate (2;7). They also indicate the possibility of effectively targeting select intrinsic cardiac neuronal populations, in this instance one possessing alpha-adrenoceptors, to stabilize such imbalance in the suppression of atrial arrhythmia formation. The latter is in accord with the fact that atrial tachyarrhythmias of neural origin can be suppressed by hexamethonium (7).

There are multiple targets of alpha blockade that could potentially impact upon atrial electrical stability, including cardiac-related neurons, cardiomyocytes and vascular smooth muscle. In that regard, the stabilization of atrial electrical activity occurred even though heart rate and blood pressure remained close to control values, indicating that overall autonomic neural status and vascular tone was largely unaltered by the blocking doses utilized herein. With respect to cardiomyocytes, the electrophysiological properties of atrial muscle, including the sinus node, can be directly affected by alpha adrenoceptor blockade, albeit such effects are minor in nature (9;26). Because of these considerations and the location of neural elements activated, we propose that any tachyarrhythmia suppression initiated by  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade involves alpha-adrenergic mediated neurotransmission within the intrinsic cardiac nervous system. While the effects of single  $\alpha_1$  or  $\alpha_2$  alpha blockade by themselves may impact to some degree on the atrial arrhythmogenic potential, the data presented herein suggests that the effects of combined blockade may act in a synergistic manner to exert their influence.

In the past, we have indicated that electrical stimulation of select mediastinal nerve inputs to discrete elements of the intrinsic cardiac nervous system can lead to excessive and heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system that increases the arrhythmogenic substrate for atrial tachyarrhythmias (7;19). The suppression of such events by combined  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade identified in this work may reside in its stabilizing effects on select neuronal elements of the intrinsic cardiac nervous system.

### **III.4.1. $\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenoceptors and autonomic neurons.**

$\alpha$ -adrenoceptors have been identified on intrinsic cardiac parasympathetic efferent neurons (29). Activation of  $\alpha_1$ -adrenoceptors associated with intrinsic cardiac parasympathetic neurons induces a two step response (16): an initial inhibitory response (18) followed by a longer lasting excitatory phase in which parasympathetic intrinsic cardiac neurons fire repetitively (15). Although *in vitro* studies have failed to demonstrate modulation of sympathetic efferent neurons by  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonists (24;25), select populations of intrinsic cardiac neurons can be activated *in situ* by locally applied  $\alpha_1$ - or  $\alpha_2$ -adrenergic agonists (4). In fact, alpha adrenergic activation of intrinsic cardiac local circuit neurons enhances regional cardiac electrical and mechanical function (4). Furthermore, it is known that  $\alpha_2$ -adrenoceptors on parasympathetic and sympathetic efferent nerve terminals (29) act to inhibit neurotransmitter release (1). Taken together, these data suggest the potential for  $\alpha$ -adrenoceptor blockade to modify intrinsic cardiac local circuit and efferent neuronal function.

### **III.4.2. Hexamethonium versus combined $\alpha_1$ - and $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade.**

Although targeting neural elements within the intrinsic cardiac nervous system with either hexamethonium or  $\alpha_{1,2}$ -adrenergic blockade was effective in suppressing tachyarrhythmia formation, bradycardia responses were blunted by hexamethonium but not by  $\alpha_{1,2}$ -adrenergic blockade. In fact, combined  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade minimally affected the initial bradycardia induced by mediastinal nerve stimulation regardless of whether or not subsequent atrial tachyarrhythmias were suppressed (Figure 2). These data indicate that the primary throughput of parasympathetic efferent neuronal projections were maintained post alpha adrenoceptor blockade.

Pre- and post-ganglionic neuronal elements within the intrinsic cardiac nervous system play a major role in the induction of atrial tachyarrhythmias when excessively and heterogeneously activated. Targeting of neural elements within the intrinsic cardiac nervous system with systemic hexamethonium or  $\alpha_{1,2}$ -adrenergic blockade stabilized atrial pacemaker function and location in response discrete stimulation of efferent inputs to its ganglia. In the case of alpha blockade, this occurred without interfering with local autonomic control of chronotropic function (Fig. 1 and Fig. 4, lower panel). In addition to sympathetic and parasympathetic efferent postganglionic neurons, the intrinsic cardiac nervous system contains local circuit neurons (2). It has been proposed that this population functions as interneurons coordinating intra- and interganglionic neuronal interactions (11). As such, this system represents an interactive network coordinating sympathetic and parasympathetic efferent neuronal outflows at the level of the target organ (4). Some of these local circuit neurons possess  $\alpha$ -adrenoceptors (4). As such,  $\alpha$ -adrenoceptors may be involved not only as feedback mediators at the terminals of efferent postganglionic neurons (30) but also as processors of information analogous to what is observed in the central nervous system (13). Our knowledge of the role that local circuit neurons play in cardiac control remains limited. Data obtained from this study indicate that combined  $\alpha_{1&2}$ -adrenoceptor blockade may not only target such neurons (4) but also modifies/stabilizes information processing within the intrinsic cardiac nervous system to reduce the neuronal component of the arrhythmogenic substrate. In contrast, hexamethonium exerts a more global suppression, impacting not only local circuit neurons but also neurotransmission in the sympathetic and parasympathetic efferent limbs of the cardiac nervous system.

### **III.4.3. Perspective.**

Current pharmacological or physical (i.e., ablation) management of atrial fibrillation targets atrial myocytes as well as regional cardiac neural tissue that is concentrated around the pulmonary vein orifices (22;23). The results of this study indicate that intrinsic cardiac local circuit neurons may also be regarded as a potential therapeutic target in arrhythmia suppression. Notably, pharmacological therapy would act to spare atrial tissue, something

that ablation of regional intrinsic cardiac neural tissue does not accomplish (23). Such targeted drug therapy has the potential to stabilize the multiple components within the intrinsic cardiac nervous system, rather than destroying critical elements of a system that are essential for coordinating regional cardiac indices (2;4). Taken together, these data support the concept that stabilization of the intrinsic cardiac nervous system in the presence of excessive inputs may affect the latter's involvement in atrial arrhythmia formation.

*Acknowledgments.* The authors gratefully acknowledge the support of the Canadian Institutes of Health Research, the National Institutes of Health (JLA, HL71380) and the Quebec Heart and Stroke Foundation.

## Reference List

1. Adams, D. J. and J. Cuevas. Electrophysiological Properties of Intrinsic Cardiac Neurons. In Armour, J. A. and J. L. Ardell, eds. *Basic and Clinical Neurocardiology*. New York, Oxford University Press. 2004, 1-60.
2. Ardell, J. L. Intrathoracic Neuronal Regulation of Cardiac Function. In Armour, J. A. and J. L. Ardell, eds. *Basic and Clinical Neurocardiology*. New York, Oxford University Press. 2004, 118-152.
3. Armour, J. A. Synaptic transmission in thoracic autonomic ganglia of the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 61: 793-801, 1983.
4. Armour, J. A. Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-adrenoceptors. *Can J Cardiol* 13: 277-84, 1997.
5. Armour, J. A., G. R. Hageman, and W. C. Randall. Arrhythmias induced by local cardiac nerve stimulation. *Am J Physiol* 223: 1068-75, 1972.
6. Armour, J. A., W. C. Randall, and S. Sinha. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus. *Am J Physiol* 228: 141-8, 1975.
7. Armour, J. A., L. P. Richer, P. Page, A. Vinet, T. Kus, M. Vermeulen, R. Nadeau, and R. Cardinal. Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines. *Auton Neurosci* 118: 68-78, 2005.
8. Brandys, J. C., W. C. Randall, and J. A. Armour. Functional anatomy of the canine mediastinal cardiac nerves located at the base of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 64: 152-62, 1986.
9. Brown, R. A. and R. G. Carpentier. Alpha-adrenoceptor-mediated effects of norepinephrine on the guinea pig sinus node. *J Electrocardiol* 21: 213-7, 1988.
10. Cardinal, R., P. Page, M. Vermeulen, C. Bouchard, J. L. Ardell, R. D. Foreman, and J. A. Armour. Spinal cord stimulation suppresses bradycardias and atrial tachyarrhythmias induced by mediastinal nerve stimulation in dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R1369-75, 2006.



11. Gray, A. L., T. A. Johnson, J. L. Ardell, and V. J. Massari. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J Appl Physiol* 96: 2273-8, 2004.
12. Helie, F., A. Vinet, and R. Cardinal. Cycle length dynamics at the onset of postinfarction ventricular tachycardias induced in canines: dependence on interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 531-44, 2000.
13. Hirono, M. and K. Obata. Alpha-adrenoceptive dual modulation of inhibitory GABAergic inputs to Purkinje cells in the mouse cerebellum. *J Neurophysiol* 95: 700-8, 2006.
14. Horackova, M. and J. A. Armour. Role of peripheral autonomic neurones in maintaining adequate cardiac function. *Cardiovasc Res* 30: 326-35, 1995.
15. Ikeda, S. R. Voltage-dependent modulation of N-type calcium channels by G-protein beta gamma subunits. *Nature* 380: 255-8, 1996.
16. Ishibashi, H., M. Umezu, I. S. Jang, Y. Ito, and N. Akaike. Alpha 1-adrenoceptor-activated cation currents in neurones acutely isolated from rat cardiac parasympathetic ganglia. *J Physiol* 548: 111-20, 2003.
17. Janes, R. D., D. E. Johnstone, J. C. Brandys, and J. A. Armour. Functional and anatomical variability of canine cardiac sympathetic efferent pathways: implications for regional denervation of the left ventricle. *Can J Physiol Pharmacol* 64: 958-69, 1986.
18. Jeong, S. W., S. R. Ikeda, and R. D. Wurster. Activation of various G-protein coupled receptors modulates Ca<sup>2+</sup> channel currents via PTX-sensitive and voltage-dependent pathways in rat intracardiac neurons. *J Auton Nerv Syst* 76: 68-74, 1999.
19. Page, P., J. Andrew Armour, Y. Yin, M. Vermeulen, R. Nadeau, and R. Cardinal. Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs. *Auton Neurosci* 128: 9-18, 2006.
20. Po, S. S., B. J. Scherlag, W. S. Yamanashi, J. Edwards, J. Zhou, R. Wu, N. Geng, R. Lazzara, and W. M. Jackman. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 3: 201-8, 2006.

21. Randall, W. C. and J. A. Armour. Complex cardiovascular responses to vagosympathetic stimulation. *Proc Soc Exp Biol Med* 145: 493-9, 1974.
22. Schauerte, P., B. J. Scherlag, E. Patterson, M. A. Scherlag, K. Matsudaria, H. Nakagawa, R. Lazzara, and W. M. Jackman. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 592-9, 2001.
23. Scherlag, B. J., H. Nakagawa, W. M. Jackman, W. S. Yamanashi, E. Patterson, S. Po, and R. Lazzara. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 13 Suppl 1: 37-42, 2005.
24. Schofield, G. G. Norepinephrine blocks a calcium current of adult rat sympathetic neurons via an alpha 2-adrenoceptor. *Eur J Pharmacol* 180: 37-47, 1990.
25. Song, S. Y., K. Saito, K. Noguchi, and S. Konishi. Adrenergic and cholinergic inhibition of Ca<sup>2+</sup> channels mediated by different GTP-binding proteins in rat sympathetic neurones. *Pflugers Arch* 418: 592-600, 1991.
26. Talajic, M., C. Villemaire, and S. Nattel. Electrophysiological effects of alpha-adrenergic stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 13: 578-82, 1990.
27. Thompson, G. W., M. Horackova, and J. A. Armour. Ion channel modifying agents influence the electrical activity generated by canine intrinsic cardiac neurons in situ. *Can J Physiol Pharmacol* 78: 293-300, 2000.
28. Waldmann, M., G. W. Thompson, G. C. Kember, J. L. Ardell, and J. A. Armour. Stochastic behavior of atrial and ventricular intrinsic cardiac neurons. *J Appl Physiol* 101: 413-9, 2006.
29. Xu, Z. J. and D. J. Adams. Alpha-adrenergic modulation of ionic currents in cultured parasympathetic neurons from rat intracardiac ganglia. *J Neurophysiol* 69: 1060-70, 1993.
30. Yamaguchi, N., J. de Champlain, and R. A. Nadeau. Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic fibers in the dog by presynaptic alpha- and beta-receptors. *Circ Res* 41: 108-117, 1977.

## Legends

**Figure 1.** Atrial arrhythmia induction in response to electrical stimuli applied to a mediastinal nerve. Atrial recordings derived from a unipolar electrode on the ventral right atrial free wall shows dissociated of atrial and ventricular (v) complexes in a canine preparation with atrioventricular block. Intermittent application of bursts of electrical stimuli (1 mAmp, 1 ms duration, 5 ms pulse interval) to a cranial right-sided mediastinal nerve (arrows) during the atrial refractory period in control states (A) typically evoked a bradycardia (cycle length prolongation from 366 to 494 ms), followed by rapid transition to atrial tachyarrhythmia (here, atrial fibrillation) that self-terminated after 3.3 s. Similar responses to repeat stimulation were induced in control states. Following nicotinic ganglionic blockade (B: hexamethonium), atrial cycle length increased to 477 ms, with a residual, but blunted, bradycardia being induced when electrical stimuli were applied to the same mediastinal nerve site. In this state atrial tachyarrhythmia did not occur, even when the stimuli were applied for prolonged periods of time (21s). Numbers in bold represent atrial cycle lengths.

**Figure 2.** Mediastinal nerve-induced atrial bradycardia in time control animals (A) and in animals prior to and following ganglionic blockade (B, hexamethonium) or combined  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  blockade (C, naftopidil and yohimbine). Bars indicate P-P interval at basal rhythm (grey shaded bar) and at the maximal stimulation induced bradycardia (black shaded bar). Following the repeated stimulation (time control), hexamethonium or combined  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  blockade, mediastinal nerve stimulation sites were subgrouped into those with persistent atrial tachyarrhythmia (AF/AFl+) as compared to those in which they were abolished (AF/AFl-). \*  $p \leq 0.05$  baseline to stimulation; +  $p \leq 0.05$  control versus post-Rx.

**Figure 3.** Types of atrial rhythms induced during mediastinal nerve stimulation prior to (pre-block, control) and following treatment with hexamethonium or combined  $\alpha_{1\&2}$  blockade. Rhythm types were classified as atrial fibrillation/flutter (AF/AFL), sinus tachycardia, sinus rhythm/bradycardia and other (3-4 beat salvos). Rhythm types post  $\alpha_{1\&2}$  blockade were sub-grouped based upon those in which atrial tachyarrhythmias (including AF/AFL) were extinguished ( $\alpha$ -block sensitive; 71.9% of sites) and those in which tachyarrhythmias were maintained ( $\alpha$ -block resistant; 28.1% of sites). The number of stimulation sites for each group is indicated above each chart as well as numbers for each sub-grouping of induced atrial rhythms.

**Figure 4.** Distribution of early epicardial breakthrough during mediastinal nerve stimulation prior to (control) and following treatment with hexamethonium or combined  $\alpha_{1\&2}$  blockade. Epicardial breakthrough sites post  $\alpha_{1\&2}$  blockade were sub-grouped based upon those in which atrial tachyarrhythmias (including AF/AFL) were extinguished ( $\alpha$ -block sensitive) and those in which tachyarrhythmias were maintained ( $\alpha$ -block resistant). RAA = right atrial appendage; BB = Bachmann's bundle; LA = left atrium.

**Figure 5.** Combined alpha blockade modifies neurally induced atrial arrhythmias. A. In control states, mediastinal nerve stimulation induced a bradycardia immediately followed by a tachyarrhythmia (atrial flutter) which persisting for 5.2s. B. After drug treatment the tachyarrhythmia induction was abolished even with repeated stimulus applications over periods of 15-20s.

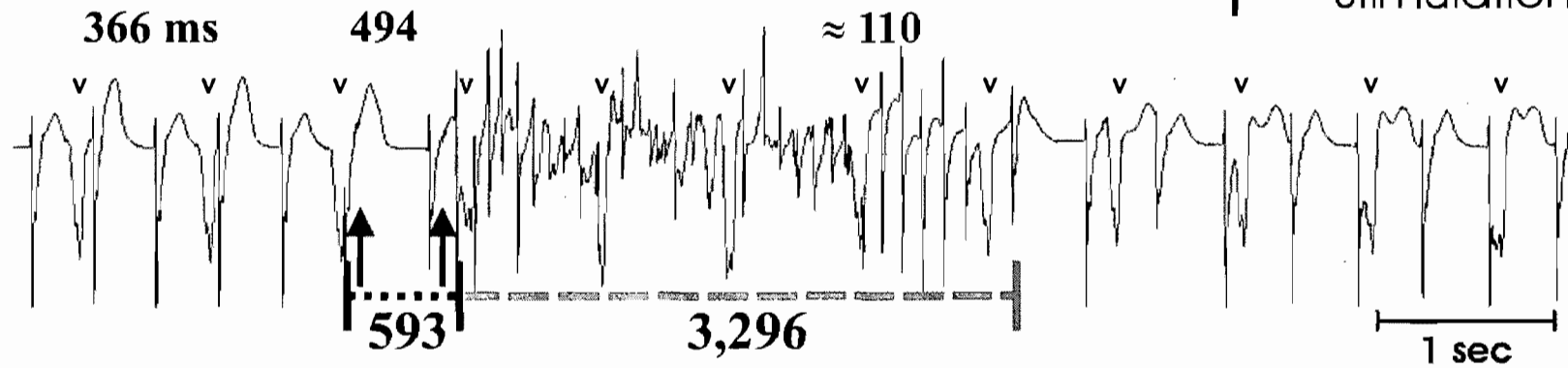
**Figure 6.** Persistence of tachyarrhythmia characteristics in AF-alpha block resistant stimulation sites. Shown are latency (ms), cycle length (ms) and duration (ms) of atrial fibrillation/flutter prior to and after treatment with combined  $\alpha_{1\&2}$  blockade. Mediastinal

nerve stimulation sites are sub-grouped into those with persistent atrial tachyarrhythmia (AF/AFI+) as compared to those which were abolished (AF/AFI-) post treatment.

Figure 1.

..... = Latency  
----- = AF duration  
↑ = Stimulation

A. Control



B. Hexamethonium

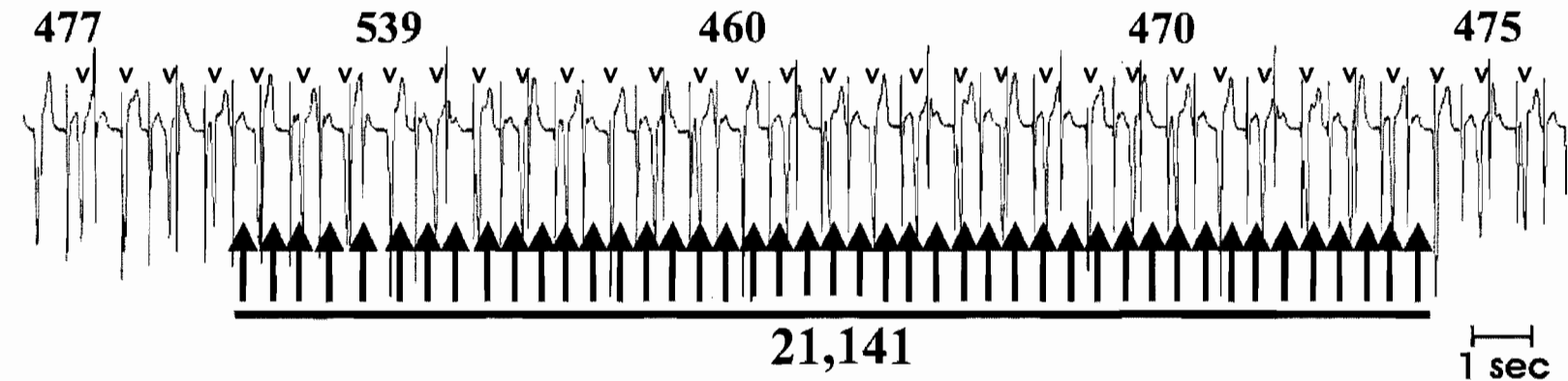
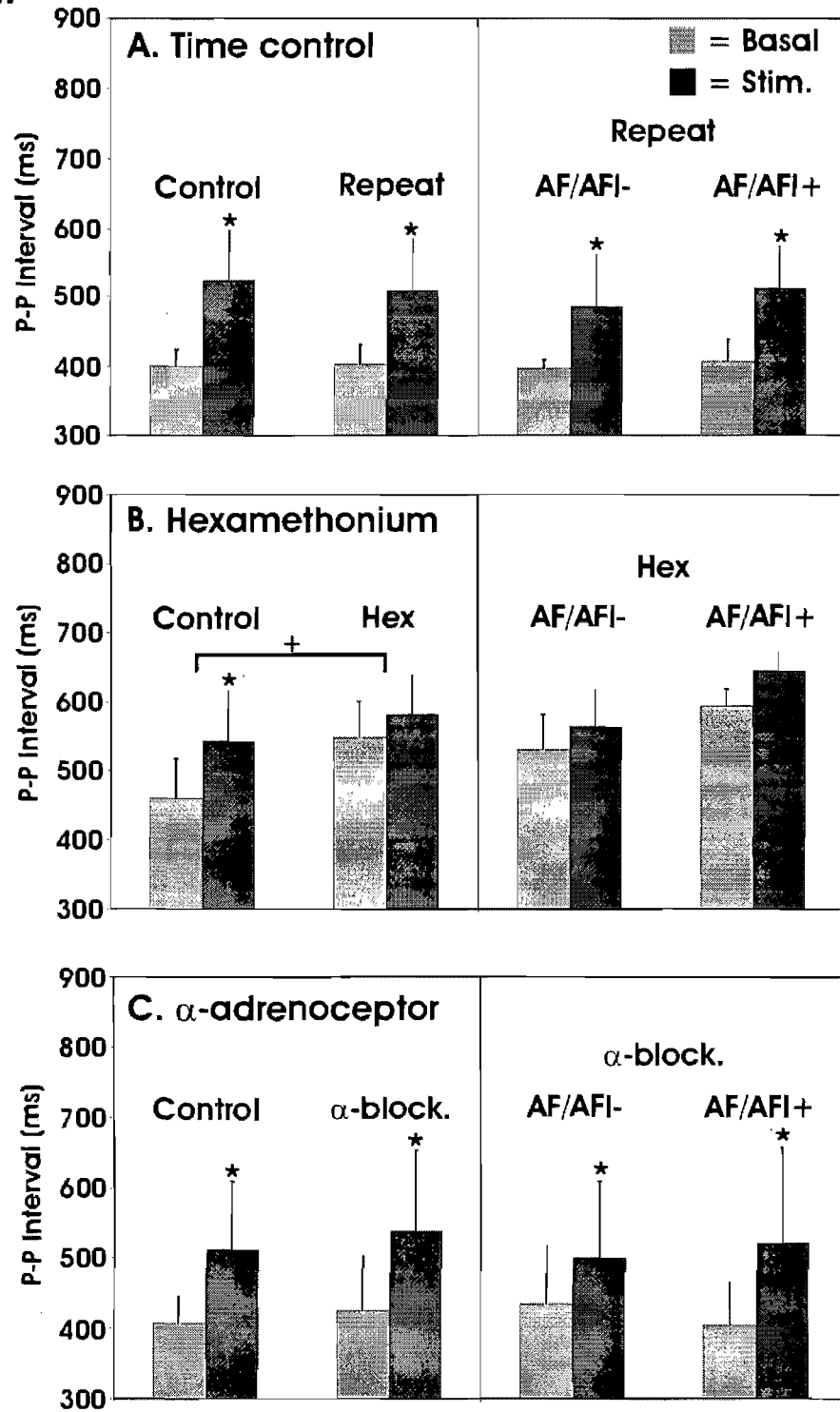
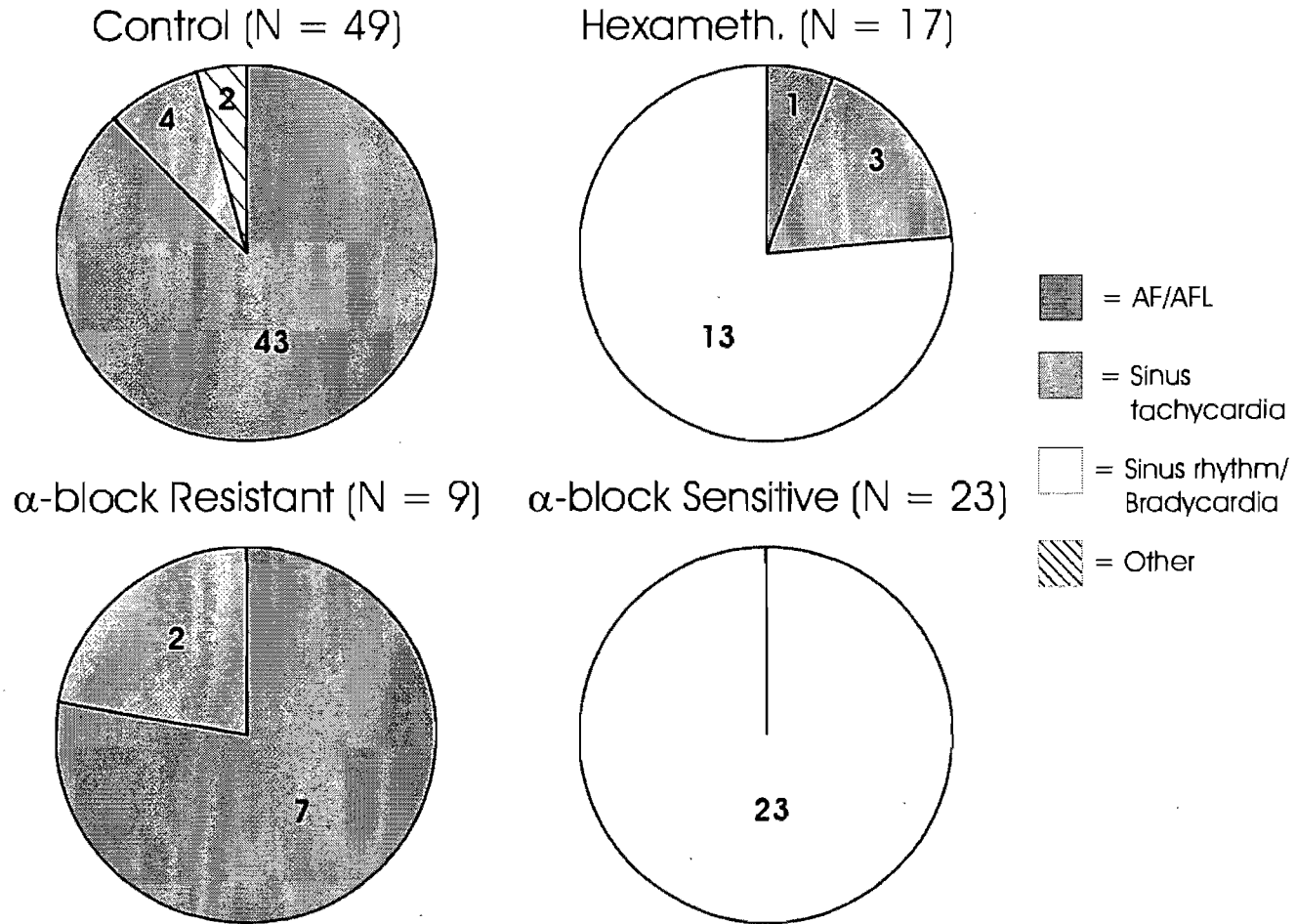


Figure 2.



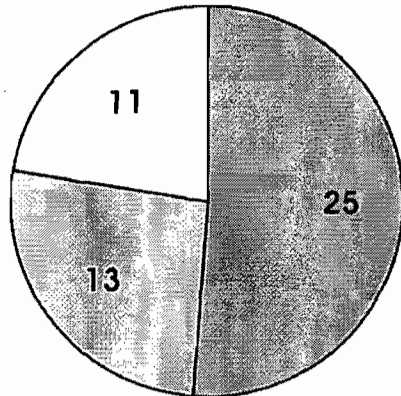
**Figure 3.** Atrial rhythms



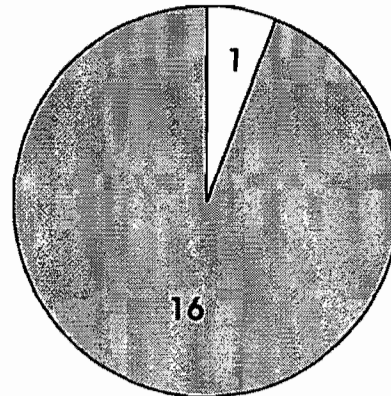


**Figure 4.** Epicardial sites of origin

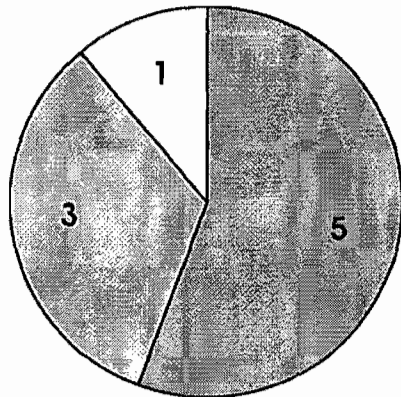
Control (N = 49)



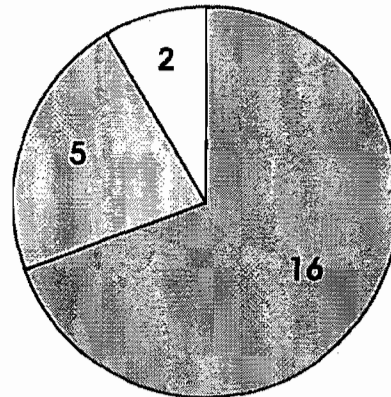
Hexameth. (N = 17)






$\alpha$ -block Resistant (N = 9)



$\alpha$ -block Sensitive (N = 23)



-  = SA node and pacemaker complex
-  = RAA
-  = BB + LA loci

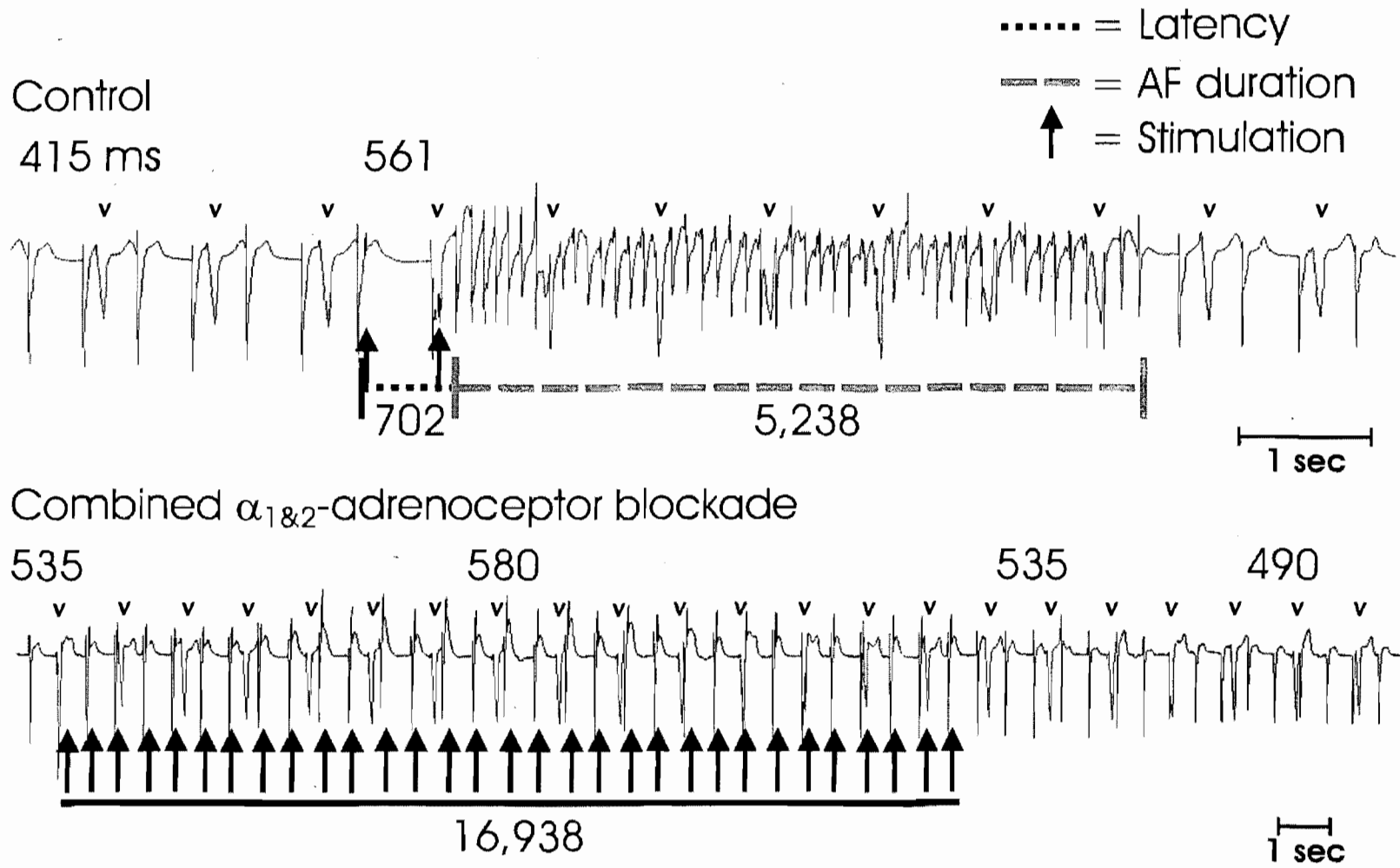
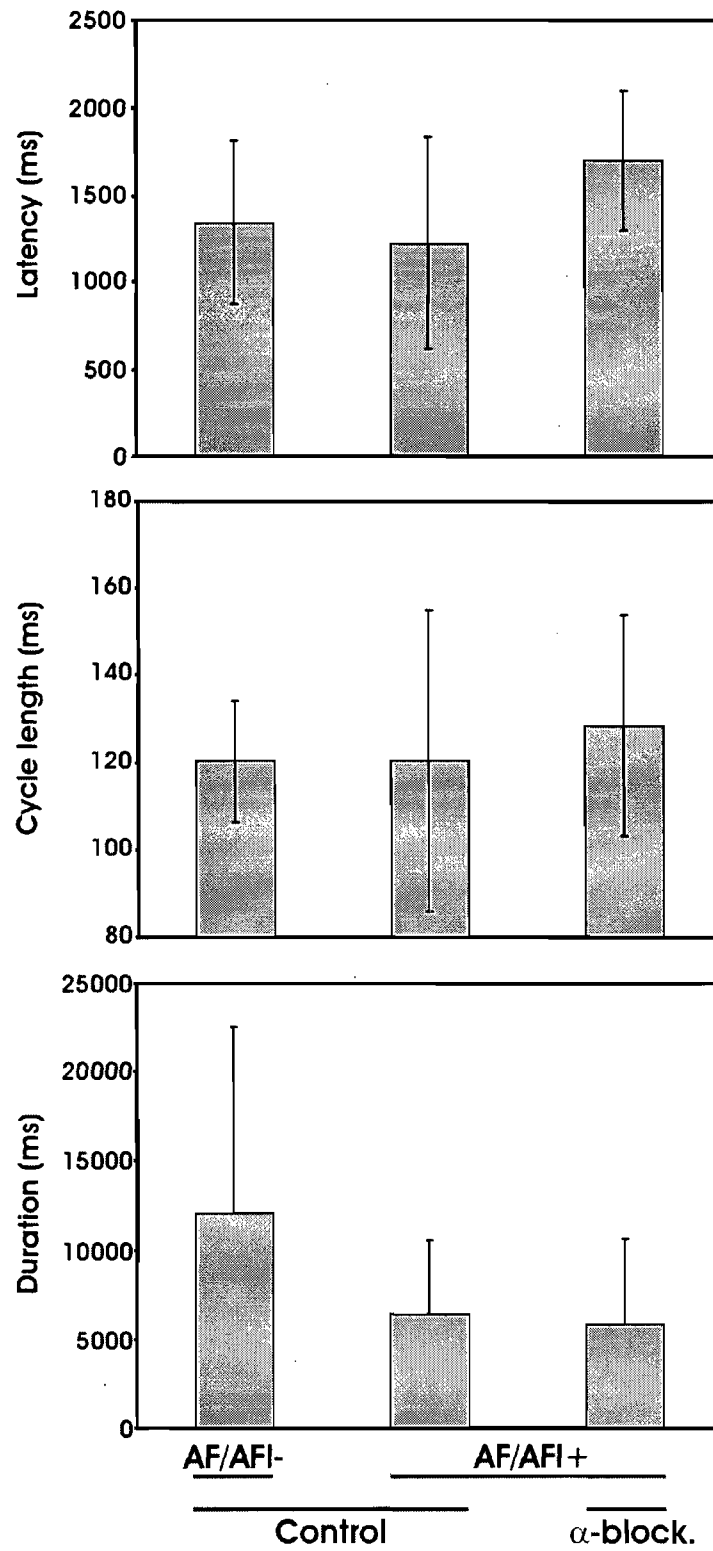


Figure 5

Figure 6.



**CHAPITRE IV: MODULATION OF  
MEDIASTINAL NERVE INFLUENCE ON  
ATRIAL SPATIO-TEMPORAL ELECTRICAL  
DYNAMICS BY  $\alpha$ -ADRENOCEPTOR  
BLOCKADE**

**Contribution de l'étudiant:**

Le candidat a exécuté une partie des chirurgies expérimentales, a contribué à l'analyse des données, à la rédaction et la révision de l'article.

**MODULATION OF MEDIASTINAL NERVE INFLUENCE ON ATRIAL  
SPATIO-TEMPORAL ELECTRICAL DYNAMICS  
BY  $\alpha$ -ADRENOCEPTOR BLOCKADE.**

Louis-Philippe Richer<sup>1,2</sup>, Alain Vinet<sup>1,3</sup>, Edward Vigmont<sup>4</sup>, Teresa Kus<sup>1,2</sup> and John Andrew  
Armour<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada H4J 1C5

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal,  
Canada H3C 3J7

<sup>3</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal,  
Canada H3C 3J7

<sup>4</sup> Department of Electrical and Computer Engineering, University of Calgary, Calgary,  
Alberta, Canada T2N 1N4

*Correspondence:* Teresa Kus, M.D., Ph.D.

Centre de recherche  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400 Gouin Blvd. West  
Montréal, Québec, Canada H4J 1C5  
Telephone: (514) 338-2222, ext. 2571  
Fax: (514) 338-2694  
e-mail : XXXXXXXXXX

## Abstract

Our objective was to determine whether the intrinsic cardiac nervous system affects the heterogeneity of atrial tissue repolarization and, if such was the case, whether  $\alpha$ -adrenoceptor blockade can modify such heterogeneity thereby reducing the arrhythmogenicity of the atrial substrate. In 17 anaesthetized dogs, trains of 5 electrical stimuli (1 mA; 1 ms) were delivered immediately after the maximal potential of the negative slope in the activation complex to mediastinal nerves associated with the superior vena cava. Regional atrial electrical events were monitored with 191 atrial unipolar electrodes. Mediastinal nerve sites were identified that reproducibly initiated atrial arrhythmias. These sites were then re-stimulated following: 1) i.v. administration of naftopidil ( $\alpha_1$ -adrenergic blocker: 0.2 mg/kg) and yohimbine ( $\alpha_2$ -adrenergic blocker: 1 mg/kg) (n=8), 2) a ganglionic blocker (hexamethonium: 1 mg/kg, n=4) or 3) after 1h (time-control, n=5). Stimulation of mediastinal nerves sites consistently elicited atrial tachyarrhythmias. Such stimulation produced an increase in spatial heterogeneity of atrial repolarization differences. The atrial region primarily affected was located adjacent to the sinus node. Mediastinal nerves sites no longer able to induce atrial tachyarrhythmia (AT-) exert significantly less heterogeneity in the repolarization changes compared to mediastinal nerves sites still able to induce atrial tachyarrhythmia (AT+) following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. Administration of  $\alpha$ -adrenoceptor blockade was able to prevent heterogeneity in the repolarization changes induced by the stimulation of AT- mediastinal nerves. We conclude that heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system results in atrial arrhythmias that involve intrinsic cardiac neuronal  $\alpha$ -adrenoceptors. Administration of  $\alpha$ -adrenoceptor blockade can prevent triggering of the ectopic focus notably by reducing the gradient in atrial repolarization changes normally induced upon mediastinal nerve stimulation.

## IV.1. Introduction

Parasympathetic efferent neuronal stimulation markedly accelerates atrial action potential repolarization and shortens atrial action potential duration [1]. Its rapid action as well as the heterogeneous distribution of its effects on atrial tissue can lead to a rapid increase in the heterogeneity of atrial repolarization [2, 3] and transform normally beating atria into a highly arrhythmogenic substrate [4]. In fact, atrial tachyarrhythmias can be reproducibly induced in the normal canine heart by delivering electrical stimuli to select mediastinal nerves [5-7], presumably the result of an imbalance within the intrinsic cardiac nervous system [8].

A typical response to neural stimulation in this model involves a transient bradycardia before the onset of the atrial fibrillation [5] attesting to a cholinergic role in the mechanism of this effect. Indeed, pharmacological blockade of cholinergic synapses with the muscarinic receptor blocking agent atropine eliminates such neurally induced atrial tachyarrhythmias [5]. However, blocking the vagal component alone could increase the neural imbalance between the sympathetic and parasympathetic systems as opposed to achieving a stabilizing effect on the intrinsic cardiac nervous system. In fact, the prevention of neurally induced atrial tachyarrhythmias by hexamethonium (a ganglionic blocking agent which therefore affects both the sympathetic and parasympathetic systems) suggests that a more global effect on the intrinsic cardiac nervous system (which could be considered a stabilization) could be useful in preventing arrhythmia initiation.

$\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors also play a role in modifying the parasympathetic tone.  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonists can reduce the bradycardia induced by vagal stimulations [9], whereas injection of an  $\alpha_2$ -adrenoceptor blocker has been shown to increase the sympathetic tone [10, 11].  $\alpha_2$ -adrenergic receptors have been identified on both noradrenergic and cholinergic autonomic nerve endings [11]. In the intrinsic cardiac nervous system,  $\alpha$ -adrenoceptors have been associated with local circuit [12] and efferent

neurons [13, 14]. Agonists and antagonists of the  $\alpha$ -adrenoceptor may therefore affect cardiac neurons on many levels: electrical [15], synaptic [16, 17] and regulatory with respect to cardiac electrical and mechanical function [12, 18].

This role of  $\alpha$ -adrenoceptors is further supported by observations in animal models of arrhythmias. For example, in a canine model with inherited arrhythmic sudden death,  $\alpha$ -adrenergic stimulation has been linked to an increase of ventricular arrhythmias [19]. As well, it has been shown that heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system can increase atrial arrhythmogenicity [5].

Since modification of neural influence on the atria is reflected by changes in atrial action potential duration [20] neural effects on the atria can be studied by computing regional atrial repolarization changes. By using such an analysis, we sought to determine: 1) if the intrinsic cardiac nervous system affects the heterogeneity of atrial tissue repolarization and, if such was the case, to determine if 2)  $\alpha$ -adrenoceptor blockade can modify the heterogeneity of atrial repolarization that occurs secondary to excessive intrinsic cardiac neuronal activation thereby reducing the arrhythmogenicity of the atrial substrate.

## **IV.2. Materials and methods**

### **IV.2.1. Animals.**

A total of 17 adult mongrel dogs (either sex), weighing 15-40 kg, were used in this study. Experiments were performed in accordance with guidelines for animal experimentation (World Medical Association - American Physiological Society, 2002) and approved by the institutional animal care committee of the University of Montreal. Animals were anesthetized with sodium thiopental (25 mg/kg iv, supplemented as required), intubated and maintained under positive-pressure ventilation. After all surgical procedures



had been completed, the anaesthetic agent was changed to  $\alpha$ -chloralose (50 mg/kg iv bolus, supplemented with 25 mg/kg iv as required).

#### **IV.2.2. Surgical Preparation.**

Following a transthoracic incision, the pericardium was incised to expose the heart. Left ventricular and aortic pressures (Millar electronic pressure sensors) and a lead II ECG were recorded on a rectilinear pen recorder (Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Atrio-ventricular blockade was induced by formaldehyde injection (37%; 0.1 ml) into the AV node to discern atrial from ventricular electrical events. Right ventricular pacing (60 beats/min) was instituted to maintain adequate cardiac output.

#### **IV.2.3. Atrial epicardial mapping.**

Multiple silicone plaques carrying 191 unipolar recording electrodes (4.6-5.9 mm spacing) were positioned on the ventral, lateral and dorsal surfaces of the right and left atrium. These unipolar leads and a lead II ECG were connected to a multi-channel recording system (EDI 12/256, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal) controlled by custom-made software (Cardiomap III: [www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap](http://www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap)) using a PC-computer. The 191 unipolar electrograms (measured with reference to Wilson's central terminal derived from the 4 limb leads) were amplified by programmable-gain analog amplifiers (0.05-450 Hz) and digitized at 1 KHz. Data were stored on hard disk and retrieved for later analysis.

#### **IV.2.4. Isointegral mapping of repolarization changes.**

The spatial distribution of neural effects on atrial repolarization was assessed using isointegral difference maps [21]. Using custom-made computer software, files containing 1 s of data were retrieved from the hard disk and each signal was displayed on a video screen to adjust a baseline joining successive isoelectric segments occurring between the end of the repolarization phase of atrial electrograms and the onset of the following activation

complex. The net area subtended by the repolarization complex of each unipolar electrogram was computed by integrating the signal using a modified Simpson's technique with custom-made software that added the values of sample sectors multiplied by the duration of each sampling period [21, 22]. The difference between the mean of pre-stimulated electrograms integrals values and the value measured during nerve stimulation was calculated at each site and plotted on the atrial grid to generate isointegral distribution maps. Neurally mediated changes in the atrial tissue are related primarily to alterations in the repolarization phase of unipolar electrograms.

#### **IV.2.5. Electrical stimulation of mediastinal nerves.**

Atrial tachyarrhythmias were induced in each animal by delivering electrical stimuli to individual right-sided mediastinal nerves that course over the ventral and ventrolateral surfaces of the most caudal part of the superior vena cava and accompanied by blood vessels [6]. Active sites were identified that, when stimulated electrically, were able to induce atrial arrhythmias. The most frequently induced response consisted of a bradycardia followed by an episode of spontaneous and self-terminating atrial tachyarrhythmia/fibrillation [5]. Once identified, each active locus was marked with ink for repeated stimulations. Electrical stimuli were applied to neuronal elements located on the intra-pericardial portion of the superior vena cava on *i*) the first 1-2 cm cranial to its junction with the right atrium and *ii*) the first 1-2 cm caudal to the pericardial reflection. Electrical stimuli were delivered focally via a bipolar electrode (1.5 mm spacing) mounted on a roving probe that was connected to a battery-driven current source controlled by a programmable stimulator (Bloom Associates, Philadelphia, Penn). Trains of 5 electrical stimuli (1 mA, 1 ms duration; 5 ms pulse interval) were delivered during the refractory period of the closest atrial regions (beginning 30 ms after excitation of a reference electrogram). This was done to avoid atrial muscle capture. Stimulations were interrupted immediately after the onset of tachycardia prior to atrial fibrillation. If no sites were identified at 1 mA, the intensity of the stimulation was increased gradually to 1.5 and 2 mA such that 1-5 active neural sites could be identified prior to repetition (time-control group)

or pharmacological treatment. Following the administration of drugs, if a previously identified active site no longer induced atrial fibrillation at the control stimulation intensity, the intensity was increased to 2 mA.

#### **IV.2.6. Experimental design.**

After identifying 1-5 active right-sided mediastinal nerve sites, animals were randomized to one of 3 treatment groups. In Group 1 (n=8), the  $\alpha_1$ -adrenergic blocking agent naftopidil (0.2 mg/kg, i.v.) and  $\alpha_2$ -adrenergic blocking agent yohimbine (1 mg/kg, i.v.) were administered in combination and the active sites re-stimulated. Group 2 consisted of 4 dogs whose mediastinal nerves were stimulated before and after administering the ganglionic blocker hexamethonium (1 mg/kg, i.v.). Since each agent was administered systemically, we allowed 20 minutes to elapse after each injection prior to nerve re-stimulation, the whole procedure being completed within 1 hour. Group 3 (n=5) evaluated the effects of time. In this group, active sites identified at baseline were re-stimulated 1 hour later.

#### **IV.2.7. Data analysis**

Atrial activation times were identified as the moment in the activation complex when the negative slope of potential ( $-dV/dt_{max}$ ) was maximal [23]. The waveform associated with each activation was examined to discriminate sites of the origin, with QS morphology, from sites activated later with standard QRS deflections. With respect to neurally-induced bradycardia responses, the atrial cycle length was assessed as the maximum interval recorded from two consecutive atrial electrograms and compared to the mean of 10 consecutive basal cycle lengths obtained immediately prior to stimulation. The amount of bradycardia ( $\Delta B$ ) was defined as the difference between the longest bradycardia beat and the reference sinus cycle length.

Atrial repolarization (AR) values were computed in normal sinus rhythm (basal) and during neural stimulation (stimulated) for the control state as well as following combined

$\alpha$ -adrenoceptor blockade, hexamethonium administration or a waiting period of one hour (time effect experimental group). Computations were performed for all beats in which the ventricular activation did not interfere with the atrial repolarisation. For each preparation, AR mean and standard deviation (SD) were calculated for each site in the basal control state to serve as reference. Change of the integral ( $\Delta$ AR) from basal to the stimulated state at each site was calculated as the difference from the reference value divided by 2 SD the accepted threshold for significance. For stimulations inducing an AF, it was taken as the mean value of  $\Delta$ AR of all atrial beats without ventricular activation, starting from the beginning of the stimulation to the manifestation of the first ectopic that will lead to AF. The maximum number of acceptable beats for these cases was 6. Accordingly, for nerves where stimulation was no longer able to induce AF after the treatment,  $\Delta$ AR was taken as the mean of the first 6 acceptable beats after the beginning of stimulation.

In each experimental group, the stimulation of a nerve was associated, for each electrode (E), to a value of  $\Delta$ AR<sub>E,N</sub> both under control conditions and with treatment. This technique is a way to provide a common scaling for all recording sites among all preparations.

*Analysis of the variance in the region adjacent to sinus node*

Left and right atrial electrode plaques were divided into 9 atrial regions (Fig. 1). The variances of  $\Delta$ AR before and after treatment were computed for each atrial region. The variance of  $\Delta$ AR for the atrial region adjacent to the sinus node (region 6 in Fig 1), from which 16 electrodes ( $N_E=16$ ) were recording, was calculated for each nerve ( $\sigma_n^2$ , with  $N_E-1$  degree of freedom, d.f.) in control and post-treatment condition. The variance for each dog was taken as the mean value of  $\sigma_n^2$ . The variance was estimated separately for nerves still inducible (AT+) vs non inducible (AT-) post-treatment. This provided estimates of variance for each dog  $\sigma_D^2$  with  $N_n*(N_E-1)$  d.f. [24], in which  $N_n$  is the number of nerves considered for each specific dog. Finally, the variance was estimated for all dogs as

$$\sigma_f^2 = \frac{\sum_D w_D \sigma_D^2}{\sum_D w_D},$$

in which  $w_D$  is the number of d.f. of each  $\sigma_D^2$ . Values of  $\sigma_f^2$  for AT+ and AT- were compared by an F-test, with  $\sum_D w_D$  d.f.

*Analysis of the surface affected by nerve stimulation*

For each nerve, the total surface significantly affected ( $> 2$  S.D.) by stimulation before and after treatment was taken as the sum of the sites with  $\Delta AR > 1$ , each site being weighted by an estimate of the surface between the site and its neighbours [20]. Values from each weighted  $\Delta AR > 1$  were averaged for all nerves under control conditions and post-treatment for AT+ and AT- mediastinal neural sites. Then a mean value for all dogs in each experimental group was computed in control and post-treatment for AT+ and AT- mediastinal neural sites.

The variance measures the scattering of the data around their mean. The variance of  $\Delta AR$  within each region (ex: sinus node region) was used to assess heterogeneity of the effect of each nerve changes. Therefore, a low variance value in an atrial region was interpreted as a low degree of spatial heterogeneity of the repolarization changes. Moreover, for a given atrial region a decrease of the variance of the repolarization changes observed when comparing the post-therapy situation (ex: drug injection or a waiting period of 1 hour) to control situation could indicate a reduction of the heterogeneity induced when mediastinal neural sites are stimulated. Such reduction of repolarization heterogeneity could indicate a decrease of the arrhythmogenicity of the atrial substrate.

Data collected prior to and after drug administration were subjected to paired t-test, F-test and correlation test analysis. Comparisons between experimental groups were made using univariate (for individual variables) and multivariate two-way ANOVA (pre vs post-

intervention groups). The level of certainty for rejecting the null hypothesis was of  $P \leq 0.05$ . Data are presented as mean  $\pm$  SD.

### **IV.3. Results**

#### **IV.3.1. Atrial repolarization responses initiated by mediastinal nerve stimulation.**

Among the 3 experimental groups, 32 mediastinal nerve sites (15 sites for  $\alpha$ -blockade; 7 for hexamethonium; 10 for testing the time effect) were identified adjacent to the superior vena cava and whose stimulation reproducibly induced atrial tachyarrhythmias. Normalization of the repolarization changes in each atrial beat allowed us to pool the control data of all experimental groups.

Stimulation of some neural sites (18/32 sites) would no longer initiate arrhythmias while stimulation of others (14/32 sites) would continue to initiate arrhythmias with time or following pharmacological intervention. Therefore, following any of the interventions, two outcomes were possible when neural sites were re-stimulated: 1) no atrial tachyarrhythmia induced (AT-); 2) atrial tachyarrhythmia induced (AT+). The pooled control data was therefore sub-grouped according to the two possible outcomes (AT- or AT+).

Figure 1, panel A depicts the mean  $\Delta AR$  for each atrial region under control conditions sub-grouped into AT- or AT+ neural sites in each of the 9 atrial regions pictured in the inset of panel C. The most important changes the repolarization occur essentially in the right atrium which is consistent with stimulation of a right-sided nerve. Moreover, positive variation of the repolarization essentially takes place in region 6 corresponding to atrial tissue adjacent to the sinus node. In panel B, the bar chart indicates an increase of the variance of the repolarization changes, with the most heterogeneous distribution of repolarization changes on mediastinal nerve stimulations, in regions 2 and 6 for the persisting sites (AT+) and in region 6 and 9 on stimulation of neural sites no longer

inducing atrial tachyarrhythmia (AT-). Panels A and B relate the mean of  $\Delta AR$ , with the variance, indicative of the spatial heterogeneity of the  $\Delta AR$ , in each atrial region. Panel C depicts the origins of the ectopic foci. These are confined to atrial regions 5 (37 % of the AT- and 27% of the AT+ sites), 6 (53 and 60%) and 9 (5 and 13%) for both sub-groups of neural sites. The origin of the ectopic focus was usually located adjacent to, if not in, atrial tissue that exhibited the most important variance  $\Delta AR$  with nerve stimulation (figure 1, panel B vs C). We computed the statistical differences of the mean  $\Delta AR$  and the variance for regions 5, 6 and 9 (the principal regions of ectopic foci origin). There was only in region 5 (Bachmann's bundle) were a significant difference between AT+ and AT- neural sites ( $p \leq 0.001$ , for the mean and the variance ( $F_{(1,36)} = 9.21$ )).

The correlation study of the variance of  $\Delta AR$  with  $\Delta B$  (the amount of bradycardia) in each atrial region revealed that 7/9 (AT- neural sites) and 2/9 (AT+ neural sites) regions displayed a significant positive correlation (between 0.5 and 0.7). Atrial region 6, adjacent to the sinus node, is the one depicting the most important variance and the most important source of ectopic focus origin (figure 1, panel B and C).

#### **IV.3.2. Contribution of the atrial repolarization, in response to mediastinal nerve stimulation, in the progression from ectopic focus firing to atrial tachyarrhythmia - A typical case of an AT- neural site (control).**

Stimulation of neural sites under control conditions consistently elicited a bradycardia response (23% increase in cycle length) followed by a spontaneous premature atrial depolarization initiating a tachyarrhythmia (electrogram in figure 2). Even under parasympathetic influence, the activation map of a typical bradycardia beat can remain similar to that of a sinus beat (panel A of the Brady maps). However, the repolarization phase can undergo significant and heterogeneously distributed changes due to the increase in parasympathetic tone (panel B and C of the Brady maps, figure 2). In this example, repolarization changes included the creation of a line of block (B2 white rectangle in the

enlarged right atrium in panel B) in the sinus node region. This line of block is caused by the juxtaposition of a positive (dark blue) and a negative (orange)  $\Delta AR$  under mediastinal nerve stimulation creating an abrupt change (isodifference map, Panel C). Hence, repolarization map of the bradycardic beat and the isodifference map can predict the position of the future block, which was not apparent from the isochronal map.

Other repolarization changes involved a confined slightly positive zone on the right atrial free wall, the right portion of Bachmann's bundle and a portion of the posterior right atrial appendage (B1 (in light and dark blue) and B3 (white ellipse) zone in the enlarged right atrium in panel B). Since, in canine preparation, change in QRST area has been shown to be highly correlated to those of refractory period in the ventricle [25]. This method has also been used to assess the effect of neural stimulation in the atria, associating positive change of area to a shortening of the action potential duration [21]. Modeling study has further suggested that the value of the area was linked to the local gradient of action potential [26].

Presumably, being activated faster than the surrounding tissue, the B3 zone will gradually act as a path of least resistance between two zones of longer refractory period on the right atrial free wall. However, accepting that the B1 zone include a region of faster repolarization than B3, (light and dark blue) the former will allow the reentrant impulse to eventually start to propagate. The spatially heterogeneous and local transformation will become apparent on the activation maps with the manifestation of the ectopic focus. Its increasing firing rate will gradually increase the contrast on the activation maps between atrial regions with shorter vs longer refractory period. Thus, a line of block appears with ectopic beat #1 (white arrow at Ectopic #1) and later the path of least resistance appears (white arrow at Ectopic #4) that will eventually permit reentry.

The repolarization phase of left atrial tissue was less affected by right-sided mediastinal nerve stimulation. Therefore, left atrial tissue had greater homogeneity in its repolarization which could explain the consistent pattern of the activation maps during the ectopic and reentry beats (Panel A).



### **IV.3.3. Instability of the repolarization of the sinus node region with mediastinal nerve stimulation.**

Since panel A, B and C of figure 1 strongly suggested an important role of the atrial region adjacent to the sinus node (region 6), we expand the typical case example by focusing on the repolarization events in that region. In the example displayed in figure 3, repolarization changes in the sinus node could be positive or negative as indicated by the graph in B and the dots in A. Positive and negative changes induced on mediastinal nerve stimulation were anatomically adjacent indicating an increase in heterogeneity of repolarization. Moreover, the transitions from negative to positive  $\Delta AR$  (between E3-E4 and E10-E11) correspond to the line of block identified in the B2 rectangle (panel B, figure 2). The localization of these significant neural effects was stable but the heterogeneity of the local effects became magnified (figure 3, panel B) on a beat-to-beat basis, until a spontaneous premature atrial depolarization arose (yellow asterisk on the electrogram and in the E7 green dot (precise location) figure 3, panel A).

### **IV.3.4. Effects of combined $\alpha$ -adrenoceptor blockade on the heterogeneity of the atrial repolarization-A typical case of an AT- neural sites.**

Following combined  $\alpha_1$ - &  $\alpha_2$ -adrenoceptor administration the activation and repolarization maps of the sinus beat (figure 4, Sinus maps) were different from the ones in control condition (figure 2, Sinus maps). Repolarizations are spatially more homogeneous for the sinus as well as for the bradycardic beats (Brady #1 and #23) having now two major zones: one of fast repolarization in green to dark blue (essentially on the right appendage and on the Bachmann's bundle) and a second one of slower repolarization in orange to red (essentially on the right and left atrial free wall). This spatial homogenization of the repolarization is observed in 11/15 neural sites following  $\alpha_1$ - &  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade administration whereas no homogenization of the repolarization was observed in the time

effect group following a waiting period of 1 hour. The isodifference maps in panel C of figure 4 demonstrate a mild effect of the mediastinal nerve stimulation that is now dispersed over the right and left atrium. The neuronal stimulation created two little island of negative and positive  $\Delta \mathbf{AR}$  (white ellipses) in the sinus node region. Those islands are spatially inverted compared to the isodifference map in control situation (figure 2, panel C). Despite a bradycardia significantly longer compare to control condition, the mediastinal nerve stimulation was not able to induce a significant heterogeneity in the spatial distribution of the repolarizations or to create an ectopic focus.

#### **IV.3.5. Effect of pharmacological interventions on spatial distribution of the repolarization.**

The spatial homogenization of the repolarization and dispersion of the mediastinal nerve effect over both atria following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade resulted in an increase of the number of atrial recording sites with a significant ( $> 2$  S.D.)  $\Delta \mathbf{AR}$ . Such an increase was observed for both mediastinal neural sites where stimulation will continue to (AT+) as well as those where it will no longer (AT-) induce atrial tachyarrhythmias. Notwithstanding the effect on arrhythmia induction,  $\alpha$ -adrenoceptor blockade administration exerted a significant increase of the atrial surface covered by the atrial electrodes that displayed  $\Delta \mathbf{AR} > 2$  SD. This increase, of 977 mm<sup>2</sup> (or 74 %, table I), was especially present on the right atrial free wall.

Hexamethonium administration resulted in an increase of lesser magnitude in the number of atrial recording sites with a significant atrial repolarization change and in the surface area of the atria where repolarization was changed (685 mm<sup>2</sup>, Table I). However, these surface variations as well as those observed in the time effect group were not significant.

These results are in accord with a correlation study between  $\Delta \mathbf{B}$  and the variance of  $\Delta \mathbf{AR}$  for the AT- and AT+ neural site notwithstanding the intervention. From 7/9 atrial

region that depicted a positive and significant correlation under AT- neural site stimulation in control, 8/9 atrial region depicted the same type of correlation post intervention (correlation around 0.7 to 0.8). In the subgroup consisting of AT+ neural sites, number of correlating atrial region with  $\Delta B$  went from 1/9 in control to 4/9 post intervention (correlation around 0.6 to 0.7).

#### **IV.3.6. Pharmacological effects on the gradient of repolarization in the sinus node region.**

Under control conditions (Figure 5, black curves) mediastinal nerve stimulation increased the heterogeneity of  $\Delta AR$  in the sinus node region by significantly affecting some of the recording sites, thus establishing a gradient in repolarization. In the combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade experimental group, under control conditions, the gradient was markedly higher on stimulation of mediastinal nerve sites from which atrial tachyarrhythmia remained inducible despite blockade (AT+, 4/15) compared to that observed on stimulation at sites from which tachyarrhythmia was no longer inducible (AT-, 11/15). Following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade (red curves) there was a significant reduction of the variance of  $\Delta AR$  in the atrial tissue adjacent to the sinus node for both AT+ ( $p=0.02$ ,  $F_{(1,30)} = 5.89$ ) and AT- ( $p=0.017$ ,  $F_{(1,30)} = 6.28$ ) sites. However, the bradycardia response to neural stimulation remained similar to that observed under control condition (15 vs 18% increase of the cycle length control vs post-therapy).

Before hexamethonium administration, the variance of  $\Delta AR$  was similar on stimulation at neural AT+ sites (3/7) to that seen at AT- sites (4/7). Variance of repolarization changes on stimulation of these latter sites was not significantly reduced by hexamethonium ( $p=0.14$ ,  $F_{(1,30)} = 2.28$ ). As in the experimental group with  $\alpha$ -blockade, similar bradycardia was observed following hexamethonium with stimulation of neural sites from which atrial arrhythmias were no longer inducible. Also,  $\Delta AR$  was unchanged by hexamethonium ( $p=0.42$ ,  $F_{(1,26)} = 0.68$ ) for the AT+ neural sites.

As under control conditions in the experimental group of combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade group, stimulation of neural sites in the time effect group mediated a markedly higher repolarization gradient at sites from which atrial arrhythmia remained inducible (7/10) compared to sites (3/10) from which atrial arrhythmias were not inducible with the passage of time. In contrast to the combined  $\alpha$ -blockade group, when re-stimulated after a waiting period of 1hour, a similar level of variance of the repolarization changes ( $p=0.16$ ,  $F_{(1,30)} = 2.06$ ) could be elicited with stimulation at AT+ neural sites. Neural stimulation at AT- sites one hour later also produced similar repolarization changes as in the control situation ( $p=0.32$ ,  $F_{(1,30)} = 1.02$ ). Despite this similar change, no ectopic foci arose.

## **IV.4. Discussion**

The results of this study support the concept that imbalance within the intrinsic cardiac nervous system, the final regulator of cardiac indices, can be reflected in regional changes in atrial repolarization. They also indicate that such regional changes in atrial repolarization may represent an atrial arrhythmogenic substrate [20]. The fact that the origin of the earliest atrial premature depolarization matched the region where neurons induced significant atrial repolarization changes further supports the importance of regional atrial repolarization changes as an arrhythmogenic substrate. As has been reported in the past, both components of the efferent autonomic nervous system apparently are involved in the regional atrial repolarization changes that were identified in this study [20, 21, 27, 28].

### **IV.4.1. Atrial repolarization responses initiated by mediastinal nerve stimulation.**

The high resolution of our epicardial atrial mapping system permits precise monitoring of the evolution of regional repolarization changes in either atrium. Heterogeneous activation of the intrinsic cardiac nervous system secondary to excessive mediastinal nerve inputs consistently induced rapid and localized changes in atrial repolarization [20]. Quan et al. [29] reported that electrical stimuli applied to the right atrial ganglionated plexus induce shortening of the atrial effective refractory period limited to a distance < 3 cm from the fat pad containing that ganglionated plexus. Since the efferent nerve fibers coursing along the ventral and ventro-lateral surface of the superior vena cava primarily target the sinus node and the atrial tissue from the right atrium [30, 31], most of the repolarization changes identified during such nerve stimulations occurred primarily in those atrial regions. The greater mean of value atrial repolarization changes in the right atrium reflects this general pattern of innervation. However, the variance in the repolarization changes induced by stimulation of mediastinal nerves will reflect the spatial heterogeneity of the repolarization changes in each atrial region and thus will be closely

associated with the occurrence of ectopic foci. Spatial heterogeneity of repolarization of atrial tissue is a main key in the initiation of atrial fibrillation [32].

Panels B and C of figure 1 demonstrate the relation between the number of ectopic foci occurrences and the variance in the repolarization changes which seemed to be confined essentially in two atrial regions: 5 (Bachmann's bundle) and 6 (adjacent to the sinus node). These atrial regions have already been identified in a previous publication [20] but our results further demonstrate that those atrial regions can be affected by mediastinal neural sites of different potency. This potency of a neural site, reflected in the variance of the repolarization changes induced, could be a direct indicator of its ability to withstand a pharmacological intervention. Moreover, the correlation study between the R-R interval change in bradycardia and the variance in repolarization effect in an atrial region tend to indicate that AT- neural sites seemed less potent than AT+ neural sites in the atrial region adjacent to the sinus node but can influence a greater number of atrial regions. Thus, stimulation of an AT- neural site may induce less heterogeneity of the atrial repolarization than that of AT+ neural sites which may have a more local action.

Grouping the data according to whether neuronal effects were abolished or persisted post-intervention demonstrated that the variance of the repolarization change in the latter group was larger than that identified in the former (c.f., figure 1). Such data are consistent with the hypothesis that stimulation of neural sites from which arrhythmia was still inducible post-intervention involved activation of post-ganglionic run-through fibers. Those fibers mediate their effects directly on atrial tissue, without involving local circuit neurons, and thus are not affected in their ability to induce an ectopic foci by  $\alpha$ -adrenergic or nicotinic receptor blockade.

A decrease of variance in atrial regional responsiveness, when comparing repolarization changes following administration of a pharmacological agent or a 1 hour period of no intervention (time control comparison) indicated a reduction in atrial heterogeneity secondary to mediastinal nerve activation. Such reduction of atrial electrical

heterogeneity apparently indicates an accompanying reduction in the atrial arrhythmogenic substrate (c.f., figure 5).

#### **IV.4.2. Instability of the atrial tissue and the sinus node repolarization during mediastinal nerve stimulation.**

When maintained, mediastinal nerve stimulation produces an intensity-dependent release of acetylcholine from atrial parasympathetic nerve endings [27, 33]. This concentration-dependent effect of acetylcholine can increase the spatial heterogeneity and widen the window of vulnerability by regionally shortening the refractory period of atrial tissue. This window of vulnerability may be represented by the difference between the longest and shortest atrial premature depolarization coupling, thereby providing a time period during which atrial premature beats will lead to atrial tachyarrhythmias [27]. These allow the formation of a gradient and a path of least resistance in the atrial repolarization. The former increases the chances of triggering an ectopic focus and the latter, eventually permits reentry. However, since stimulation of a mediastinal nerve involve first a bradycardic phase, the repolarization changes in the atrial tissue will not be identifiable in the activation maps because of the decreased heart rate (c.f. figure 2, activation map of the bradycardic beat). The unveiling of the repolarization changes will occur in the activation map only with the manifestation of the closely coupled ectopic focus (c.f. figure 2).

The manifestation of that ectopic focus can be related to the duration of the window of vulnerability since it has been reported to be dependent on the concentration of acetylcholine liberated in atrial tissue [33]. Therefore, successive stimulation of a mediastinal nerve may lead to a local increase in acetylcholine (c.f. figure 3, panel B) resulting in a local widening of the window of vulnerability [27]. Imbalance within the intrinsic cardiac nervous system induced by excessive mediastinal nerve inputs may result in atrial regions of both positive and negative repolarization changes (c.f., green dots vs red dots in panel A, figure 3.). Our data indicate that such islands of atrial electrical change appear soon after nerve stimulation begins. The cumulative effect of our successive

stimulations may increase the gradient between these islands such that heterogeneity within atrial tissue increases markedly in a very confined atrial region (c.f., figure 2, panel B). The demonstrated formation of such isolated regions identified during nerve stimulation is in accord with the computer model of atrial fibrillation developed by Dr. Gordon Moe in 1964 [34]. This could engender the triggering of ectopic foci in an atrial region receiving such neural inputs. Such ectopic foci can act as “drivers” in initiating atrial tachyarrhythmias [35].

The origin of the bradycardic beat already being in the atrial region with the fastest repolarization could explain the localization of the origin of the ectopic focus being in the same area for 6 beats (c.f. figure 2 and 3). Moreover, the mediastinal nerve stimulation creates an area of fast repolarization, in which the ectopic originates, juxtaposed to one of slow repolarization. This implies that the origin of the ectopic beat is in proximity to the border between two contrasting regions of repolarization promoting the apparition of a line of block (c.f. figure 2). With the acceleration of the firing rate of the ectopic focus, the line of block will become more significant and the contrast between the fast and slow region of repolarization will be enhanced thus bringing out the spatial heterogeneity in the repolarization. Therefore, over a short period of time this situation can transform into a reentrant (c.f. figure 2) tachyarrhythmia.

#### **IV.4.3. Effects of combined $\alpha$ -adrenoceptor blockade on the heterogeneity of repolarization in the atrial tissue and sinus node region.**

$\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade administered in combination seemed to have effectively affected most of the components involved in the initiation of the ectopic focus and in the transformation into an atrial reentrant tachyarrhythmia. The most obvious change following  $\alpha_1$ - &  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade administration is the spatial homogenization of the repolarization phase in the right as well as in the left atrium. Upon mediastinal nerve stimulation few drastic changes in repolarization can be noted. Either local liberation of



acetylcholine, present in control, was absent, which is not consistent with the presence of the bradycardia post-intervention, or encounter a more general release thus preventing the establishment of heterogeneity in the atrial tissue (c.f. figure 4). Despite similar bradycardia intensity as in control conditions, mediastinal nerve stimulation was not able to create a significant gradient in the repolarization of the atrial region adjacent to the sinus node. The intensity and spatial organization of the gradient of repolarization created following  $\alpha_1$ - &  $\alpha_2$ -adrenoceptor blockade administration was not able to create a line of block or to widen the window of opportunity that could have lead to the triggering of an ectopic focus.

This result was observed among all AT- neural sites post- $\alpha$ -blockade (c.f. figure 5). With respect to the few neural sites that still induced atrial tachyarrhythmia following  $\alpha$ -adrenoceptor blockade (persistent sites) the regional gradients induce were significantly lower than identified in control states (c.f. figure 5). However, they were still strong enough to affect repolarization changes of the atrial region adjacent to the sinus node in a heterogeneous manner to thereby trigger ectopic foci. The influence of the  $\alpha$ -blockade combination on induction of gradient repolarization could be explained by the fact that  $\alpha_1$ - &  $\alpha_2$ -adrenoceptor are identified on parasympathetic post-ganglionic neurons [9, 36, 37]. Pharmacological blockade of these receptors could influence the AT+ neural sites in their ability to create the gradient of repolarization in the atrial region adjacent to the sinus node but not their ability to trigger the ectopic focus. In the time effect group, the majority of neural sites where stimulation persistently elicited atrial tachyarrhythmias similar gradients in the atrial repolarization changes were identified as in control states.

This gradient induction was abolished from the majority of neural sites by combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. Any hexamethonium effect was not enough to prevent the creation of a gradient in the repolarization of the atrial region adjacent to the sinus node region upon mediastinal nerve stimulation. Any inability to create a gradient in the atrial repolarization change following combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade, for instance, didn't affect the degree of the bradycardia induced by stimulation of the same neural sites. These

data indicate that parasympathetic efferent neural tone as evidenced by its effect on the sinus node is not an indicator of arrhythmia inducibility. Rather, it was the heterogeneity of atrial repolarization changes that was associated with atrial arrhythmia induction. This was prevented by  $\alpha$ -adrenoceptor blockade. These data support the contention that these pharmacological agents target synaptic interactions within the active intrinsic cardiac nervous system. Although stimulation of neural sites in the time effect group from which atrial arrhythmia was no longer inducible still produced some gradient in atrial repolarization changes, it did not appear to be strong enough to trigger atrial ectopic foci. Apart from the reduced neural response to mediastinal nerve stimulation, damage to the atrial tissue could have prevented the induction of an ectopic focus in our experimental model. However, damaged atrial tissue was not considered to be a factor in the inability to induce atrial tachyarrhythmia since abolished and persisting neural sites were identified in each preparation.

#### **IV.4.4. Effect of $\alpha$ -adrenoceptor blockade on spatial distribution of atrial repolarization.**

In contrast to what was observed in the sinus node region after combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade or hexamethonium, the atrial surface area exhibiting significant atrial repolarization changes was greater after pharmacological intervention. The right atrial free wall was the region with the greatest increase.

Combined  $\alpha$ -adrenoceptor blockade administration resulted in a diffusion of mediastinal efferent nerve input effects to a significantly larger atrial surface area. This, combined with the disappearance of significant effect on atrial tissue adjacent to the sinus node region, may be interpreted as a stabilization of the intrinsic cardiac nervous system resulting in an anti-arrhythmic effect of such therapy.

Assuming that  $\alpha$ -adrenoceptor blockade would primarily target select peripheral intrinsic cardiac nerves to mitigate mediastinal nerve effects on atrial tissue is in accord

with studies on such neurons in vitro [13, 38]. Modification of the intrinsic cardiac nervous system following nicotinic ganglionic blocker hexamethonium might be due to the action of acetylcholine on the muscarinic receptor present at synapses and associated with regulation of intrinsic cardiac neurons [39-41]. Allen and colleagues [40] have demonstrated cellular excitation (depolarization) or inhibition (hyperpolarization) by muscarinic receptors, depending on the intrinsic cardiac neurons studied.

#### **IV.4.5. Perspective.**

These data suggest the following sequence of events associated with neurally-induced atrial tachyarrhythmia. Excessive activation of neuronal inputs to the intrinsic cardiac nervous system might create an imbalance within that nervous system that becomes reflected in the target organ by regional atrial repolarization changes. These regional repolarization changes increase the heterogeneity in a relatively restricted atrial region (c.f., figure 1 and 2), which results in the triggering of atrial ectopic foci. Rapid and persistent triggered activity could further increase the heterogeneity of the atrium which now possesses the properties of a substrate capable of maintaining atrial fibrillation. Further study will be needed to confirm such a succession of events. In addition, data derived from the present work support the contention that pharmacological therapy can alter the effects of excessive input to the intrinsic cardiac nervous system and thus obtund the latter's ability to create electrical heterogeneity in different atrial regions. Perhaps that is why such a paradigm of spatially altered atrial repolarization can be modified by  $\alpha$ -adrenoceptor blockade.

*Acknowledgments.* The authors gratefully acknowledge the support of the Canadian Institutes of Health Research and the Quebec Heart and Stroke Foundation.

### Reference List

1. Hoffman, B.F. and E.E. Suckling, *Cardiac cellular potentials: effect of vagal stimulation and acetylcholine*. Am J Physiol, 1953. **173**: p. 312-320.
2. Ninomiya, I., *Direct Evidence of Nonuniform Distribution of Vagal Effects on Dog Atria*. Circ Res, 1966. **19**: p. 576-583.
3. Alessi, R., et al., *Nonuniform Distribution of Vagal Effects on the Atrial Refractory Period*. Am J Physiol, 1958. **194**(2): p. 406-410.
4. Zimmermann, M. and D. Kalusche, *Fluctuation in Autonomic Tone is a Major Determinant of Sustained Atrial Arrhythmias in Patients with Focal Ectopy Originating from the Pulmonary Veins*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**: p. 285-291.
5. Armour, J.A., et al., *Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines*. Auton Neurosci, 2005. **118**: p. 68-78.
6. Armour, J.A., W.C. Randall, and S. Sinha, *Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus*. Am J Physiol, 1975. **228**(1): p. 141-8.
7. Armour, J.A., G.R. Hageman, and W.C. Randall, *Arrhythmias induced by local cardiac nerve stimulation*. Am J Physiol, 1972. **223**(5): p. 1068-1075.
8. Ardell, J.L., *Intrathoracic Neuronal Regulation of Cardiac Function*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 118-152.
9. Chevalier, P., et al., *Interaction between Alpha-1 Adrenergic and Vagal Effects on Cardiac Rate and Repolarization*. J Pharmacol Exp Therap, 1998. **284**(3): p. 832-837.
10. Tank, J., et al., *Yohimbine Attenuates Baroreflex-Mediated Bradycardia in Humans*. Hypertension, 2007. **50**: p. 899-903.

11. Bagheri, H., et al., *Evidence for activation of both adrenergic and cholinergic nervous pathways by yohimbine, an alpha2-adrenoceptor antagonist*. *Fundam Clin Pharmacol*, 1995. **9**: p. 248-254.
12. Armour, J.A., *Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess alpha<sub>1</sub>-, alpha<sub>2</sub>-, beta<sub>1</sub>-, and beta<sub>2</sub>-adrenoceptors*. *Can J Cardiol*, 1997. **13**(3): p. 277-284.
13. Adams, D.J. and J. Cuevas, *Electrophysiological Properties of Intrinsic Cardiac Neurons.*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 1-60.
14. Xu, Z.J. and D.J. Adams, *α-adrenergic modulation of ionic currents in cultured parasympathetic neurons from rat intracardiac ganglia*. *J Neurophysiol*, 1993. **69**: p. 1060-1070.
15. Horackova, M. and J.A. Armour, *Role of peripheral autonomic neurones in maintaining adequate cardiac function*. *Cardiovasc Res*, 1995. **30**: p. 326-335.
16. Thompson, G.W., et al., *Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus*. *J Physiol*, 2000. **528**(Pt 3): p. 561-71.
17. Yamaguchi, N., J. de Champlain, and R.A. Nadeau, *Regulation of norepinephrine release from cardiac sympathetic fibers in the dog by presynaptic alpha- and beta-receptors*. *Circ Res*, 1977. **41**: p. 108-117.
18. Armour, J.A., *Synaptic transmission in thoracic autonomic ganglia of the dog*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1983. **61**: p. 793-801.
19. Sosunov, E.A., et al., *Mechanisms of α-adrenergic potentiation of ventricular arrhythmias in dogs with inherited arrhythmic sudden death*. *Cardiovasc Res*, 2004. **61**: p. 715-723.
20. Pagé, P., et al., *Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs*. *Auton Neurosci*, 2006. **128**: p. 9-18.

21. Pagé, P.L., et al., *Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **109**(2): p. 377-88.
22. Savard, P., et al., *Epicardial distribution of ST segment and T wave changes produced by stimulation of intrathoracic ganglia or cardiopulmonary nerves in dogs*. J Auton Nerv Syst, 1991. **34**(1): p. 47-57.
23. Hélie, F., A. Vinet, and R. Cardinal, *Cycle length dynamics at the onset of post-infarction ventricular tachycardias induced in canine: dependence on interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**: p. 531-544.
24. Snedecor, G.W. and W.G. Cochran, *The random effects model*, in *Statistical Methods*, G.W. Snedecor and W.G. Cochran, Editors. 1980, The Iowa State University Press: Ames. p. 238-254.
25. Abildskov, J.A., et al., *Ventricular recovery properties and QRST deflection area in cardiac electrograms*. Am J Physiol, 1980. **239**(2): p. H227-H231.
26. Vigmond, E.J., V. Tsoi, and P. Pagé, *Atrial action potential heterogeneity measured by unipolar electrograms*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2006. **1**: p. 588-589.
27. Zhou, J., et al., *Gradients of Atrial Refractoriness and Inducibility of Atrial Fibrillation due to Stimulation of Ganglionated Plexi*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**: p. 83-90.
28. Liu, L. and S. Nattel, *Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1997. **273**(42): p. H805-H816.
29. Quan, K.J., et al., *Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999. **10**(8): p. 1060-1065.
30. Pauza, D.H., et al., *Anatomical study of the neural ganglionated plexus in the canine right atrium: implications for selective denervation and electrophysiology of the sinoatrial node in dog*. Anat Rec, 1999. **255**(3): p. 271-94.

31. Bojsen-Moller, F. and J. Tranum-Jensen, *Whole-mount demonstration of cholinesterase-containing nerves in the right atrial wall, nodal tissue, and atrioventricular bundle of the pig heart*. J Anat, 1971. **108**(3): p. 375-386.
32. Nattel, S., *New ideas about atrial fibrillation 50 years on*. Nature, 2002. **415**(6868): p. 219-26.
33. Vigmond, E.J., et al., *The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis*. Heart Rhythm, 2004. **1**(3): p. 334-344.
34. Moe, G.K., W.C. Rheinboldt, and J.A. Abildskov, *A computer model of atrial fibrillation*. Am Heart J, 1964. **67**: p. 200-220.
35. Jalife, J., *Rotors and spiral waves in atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(7): p. 776-80.
36. Pardini, B.J., D.D. Lund, and P.G. Schmidt, *Contrasting preganglionic and postganglionic effects of phenylephrine on parasympathetic control of heart rate*. Am J Physiol, 1991. **1**(Pt 2): p. H118-122.
37. Ishibashi, H., et al., *Alpha 1-adrenoceptor-activated cation currents in neurones acutely isolated from rat cardiac parasympathetic ganglia*. J Physiol, 2003. **548**(Pt 1): p. 111-20.
38. Talajic, M., C. Villemaire, and S. Nattel, *Electrophysiological effects of alpha-adrenergic stimulation*. Pacing Clin Electrophysiol, 1990. **13**(5): p. 578-582.
39. Huang, M.H., F.M. Smith, and J.A. Armour, *Modulation of in situ canine intrinsic cardiac neuronal activity by nicotinic, muscarinic, and  $\beta$ -adrenergic agonists*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1993. **265**(3 Pt 2): p. R659-R669.
40. Allen, T.G. and G. Burnstock, *M1 and M2 muscarinic receptors mediate excitation and inhibition of guinea-pig intracardiac neurones in culture*. J Physiol, 1990. **422**: p. 463-480.
41. Hassall, C.J., N.J. Buckley, and G. Burnstock, *Autoradiographic localisation of muscarinic receptors on guinea pig intracardiac neurones and atrial myocytes in culture*. Neurosci Lett, 1987. **74**(2): p. 145-150.

## Legends

**Figure 1.** Control data of the three experimental groups were pooled and subdivided in two groups: 1) the neural sites where stimulation no longer be able to induce AF post intervention (AT-) and 2) the neural sites where stimulation will still be able to induce AF post intervention (AT+). Following the subdivision of the pooled data we computed the mean (panel A.) and the variance (panel B.) of  $\Delta AR$  in each atrial region indicated on the abscissa and in the upper left corner of panel C. The summation of the origin of the ectopic foci occurrences was computed for each atrial region and displayed in panel C. Atrial regions are displayed in the upper left corner of panel C: 1-posterior surface of the left atrial appendage, 2- anterior surface of the left atrial appendage, 3- left atrial free wall, 4- pulmonary veins, 5-Bachmann's bundle, 6-sinus node region, 7-right atrial free wall, 8- anterior surface of right atrial appendage, 9-posterior surface of the right atrial appendage. SVC = Superior Vena Cava, IVC = Inferior Vena Cava. Blue circles around atrial region 4 represent pulmonary veins. Red dashed line illustrates interatrial septum. \*  $p \leq 0.05$  AT- vs AT+ neural sites for the atrial regions tested (5, 6 and 9).

**Figure 2.** Typical example of a neurally induced atrial tachyarrhythmia in response to right-sided mediastinal nerve stimulation under control conditions. The upper part of the figure shows an electrogram depicting the events leading to the atrial tachyarrhythmia, the numbers are cycle length in ms. The cut indicates an omission of 5 seconds (during neural stimulation) for a better display of events. The blue arrows indicate electrical stimulation to right-sided mediastinal nerves. Panel A. A series of activation maps, with their colorbar in ms, depicting the activation sequence of both atria during: a sinus beat (Sinus), a bradycardic beat (Brady), two ectopic beat (Ectopic #1 and #4) and a reentry beat (Reentry beat #2). The white asterisks indicate the first electrode activated. Panel B depicts two normalized repolarization maps one for the corresponding activation map of a sinus and a bradycardic beat. Normalization was computed for each channel by taking a repolarization value and divide it by the maximal value among all the atrial beats recorded (sinus and



bradycardic beats pre- and post-intervention). Colorbar is normalized between -1 (red = assumed late repolarization) and 1 (dark blue = assumed early repolarization). The right portion of the map, corresponding to the right atrium, of the bradycardic beat is further enlarged to show the location of the zone where the reentry will eventually occur (B1), the presence of a line of block (B2 white rectangle) still invisible in the corresponding activation map (Brady) and of a path of least resistance in the atrial tissue (B3 white ellipse). The repolarization of the atrial tissue in that path is faster than its surrounding atrial tissue (in red). White asterisks indicate the first electrode activated. Panel C. Isodifference map of  $\Delta AR$  values indicating the atrial zone where the most important  $\Delta AR$  are spatially located. Colorbar is showing the scaling of the  $\Delta AR$  values.

**Figure 3.** In the same example as shown in figure 2, the localization of significant atrial repolarization changes in response to right-sided mediastinal nerve stimulation can create an important gradient in the repolarization in the sinus node region. Panel A. The left portion of this panel shows the atrial localization of electrodes from which electrograms were recorded. Numbers on the example electrogram indicate cycle length in ms. The first map from the left represents a sinus beat prior to stimulation of nerve during which we assumed that there were no significant changes of repolarization. The second (Brady 1) and third (Brady 2) map from the left indicate localization of significant change in repolarization ( $\Delta AR > 2$  S.D.) for the sinus node region. In that example, these changes are stable in time. Spatial localization of negative and positive repolarization changes for the electrodes in the sinus node region (white rectangle on the map of Brady 2) are shown on the right portion of panel A. The yellow asterisk on electrode E7 indicates the origin of the first premature atrial depolarization identified with the same asterisk on the electrogram. Panel B. Plot of the significant repolarization changes for the brady 1 and brady 2 beats in panel A. Dashed curve represents the upper (+ S.D. of sinus beats) and lower (- S.D. of sinus beats) boundary of the standard deviation for sinus beats. E1 = electrode 1 on the graph of panel B, RA = right atria, RAA = right atrial appendage, BB =

Bachmann's bundle, LA = left atria, LAA = left atrial appendage, PV = pulmonary vein, SVC = superior vena cava, IVC = inferior vena cava.

**Figure 4.** A typical example of the atrial response to stimulation of a neural site unable to induce atrial tachyarrhythmia following combined injection of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoreceptor blockade. The upper part of the figure show an electrogram depicting the events in response to right-sided mediastinal nerve stimulation (blue arrow); the numbers are cycle length in ms. The cut indicates an omission of 8 seconds in the signal displayed. Panel A. A series of activation maps depicting the activation sequence of both atria during: a sinus beat (Sinus), an early bradycardic beat (Brady #1) and a late bradycardic beat (Brady #23). Colorbar values are in ms and white asterisks indicate the first electrode activated. Panel B depicts three normalized repolarization maps, one for the corresponding activation map of a sinus beat and two for its corresponding bradycardic beats. Colorbar is normalized between -1 (red = assumed late repolarization) and 1 (dark blue = assumed early repolarization). Panel C. Isodifference map of  $\Delta AR$  values indicate the spatial location of the neurally induced changes in atrial repolarization. The white ellipse on the two maps of panel C depicts neurally induced changes that are stable in time (i.e. present in Brady #1 and #23 beats) but not strong enough and not spatially significant enough to initiate an atrial tachyarrhythmia. The colorbar shows the scaling of the  $\Delta AR$  values.

**Figure 5.** Averaged curves of the  $\Delta AR$  in control (black curves) and post intervention (injection of  $\alpha$ -adrenoceptor blockades (panel A) or hexamethonium (panel B) or a waiting period of 1 hour (panel C)) (red curves) situation for the persistent (AT+) and abolished (AT-) neural sites. Each line of graph has the same y-scaling. The abscissa represents the electrodes present in the sinus node region. The electrode numbers and configuration in this atrial region are displayed in figure 3.

**Table I.** Average surface area of atrial tissue where repolarization is significantly affected by neural stimulation of a mediastinal nerve.

<b>Experimental group</b>	<b>Control (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Post-Rx (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Difference (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>P value (t- test)</b>
$\alpha$ -adrenoceptor blockades	327 $\pm$ 121	1304 $\pm$ 845	977	<b>0.05*</b>
Hexamethonium	324 $\pm$ 368	1009 $\pm$ 663	685	0.20
Time effect	473 $\pm$ 381	775 $\pm$ 730	302	0.19

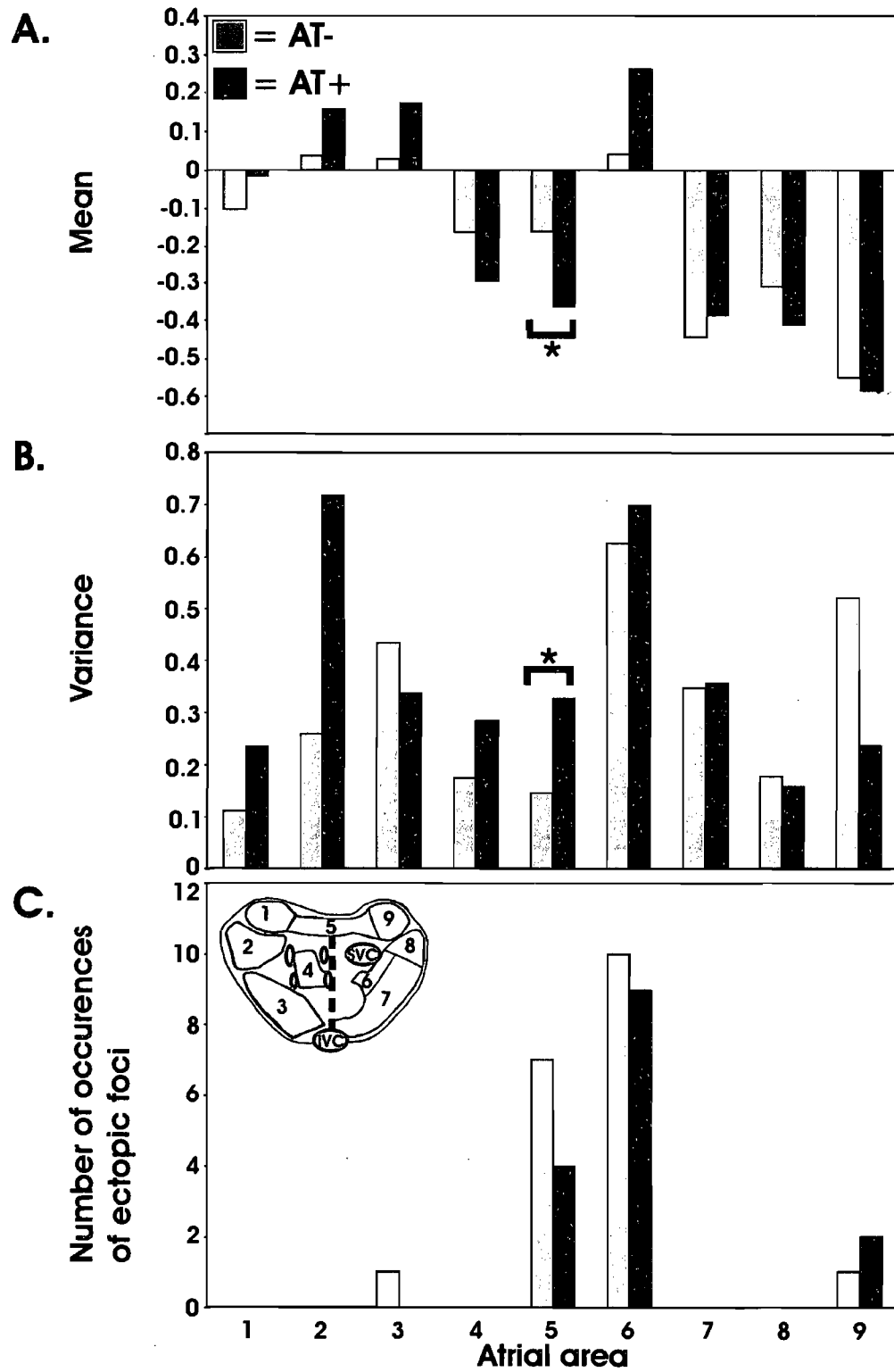


Figure 1



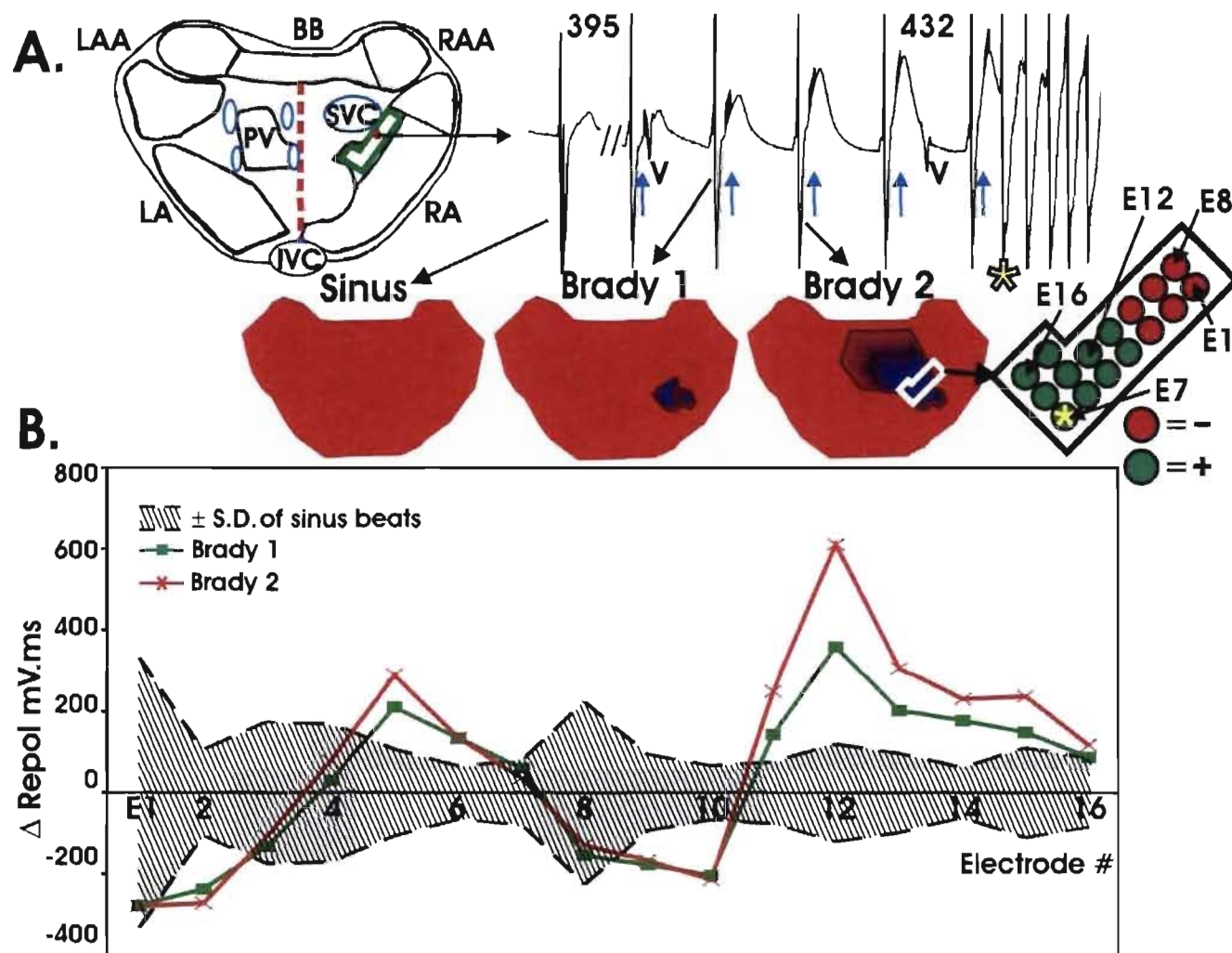


Figure 3

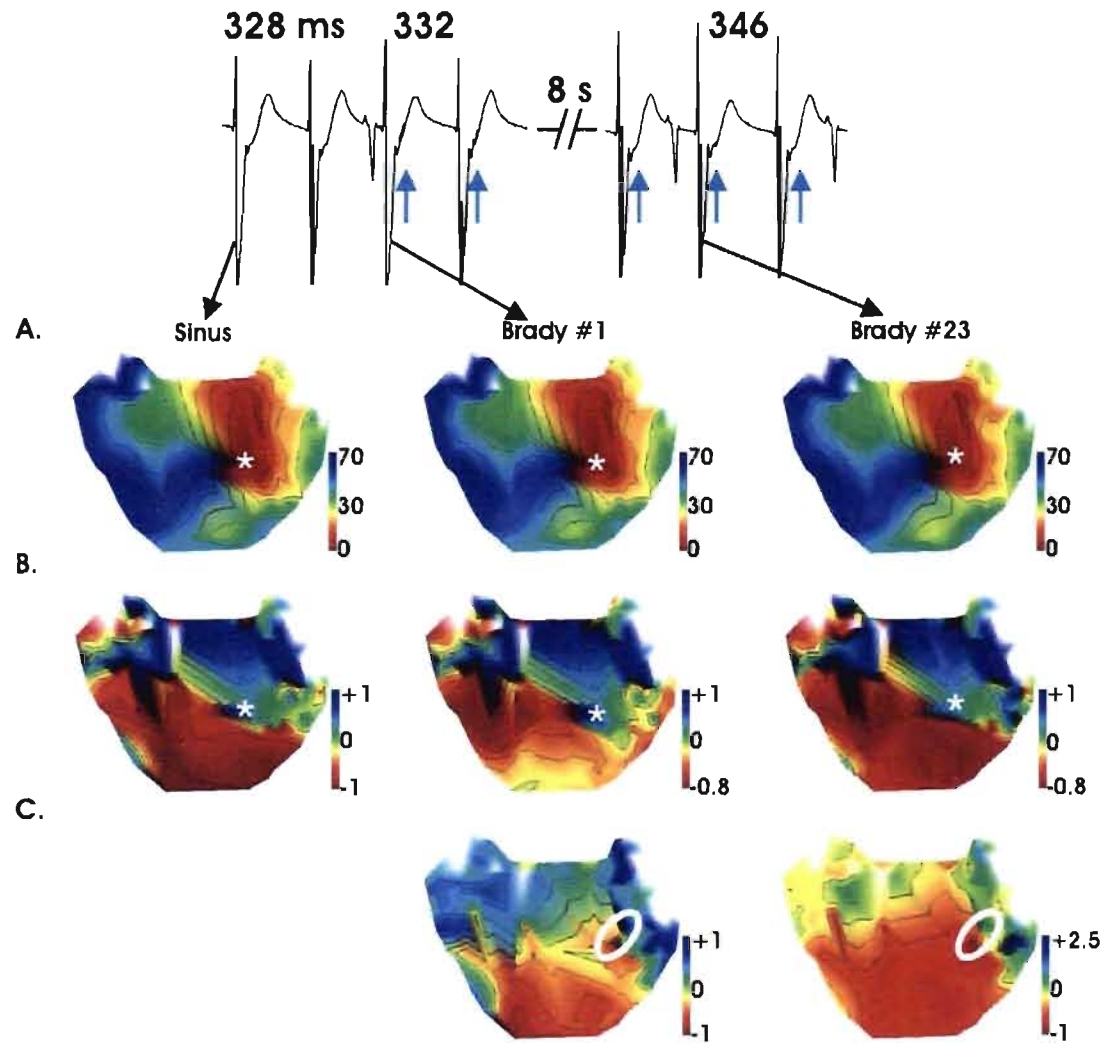


Figure 4





## **CHAPITRE V: DISCUSSION**

La fibrillation auriculaire est une arythmie difficile à prévenir à l'aide d'agent pharmacologique et dont la prévalence est la plus élevée chez les arythmies cardiaques [52]. Même si cette arythmie n'augmente pas directement le taux de mortalité ses conséquences indirectes, i.e. l'augmentation des risques d'accidents vasculaires cérébraux et la diminution de la fonction cardiaque, peuvent altérer de façon importante la qualité de vie des patients [223]. Cette arythmie peut être déclenchée par un foyer ectopique ou par l'établissement d'un ou plusieurs circuits de réentrée. Par leur action sur le tissu auriculaire, ces mécanismes vont entraîner l'augmentation de l'hétérogénéité des repolarisations auriculaires entraînant ainsi de l'activité fibrillatoire. Au cours des dernières années l'importance du système nerveux dans le déclenchement de tachyarythmie auriculaire a été soulignée à maintes reprises. Ce fut particulièrement le cas au cours d'une étude clinique où Pappone et al. ont été les premiers à cibler, au cours de procédure d'ablation dans l'oreillette gauche, les régions évoquant des réponses bradycardiques provoquées par le système parasympathique [249].

### **V.1. Le rôle du système nerveux autonome dans le déclenchement d'arythmie auriculaire**

Les projections du système nerveux cardiaque extrinsèque suivent les vaisseaux sanguins majeurs, dont la veine cave supérieure et les veines pulmonaires, pour aller innover le tissu auriculaire cardiaque [137, 139]. Ces projections nerveuses, constituées d'un mélange de fibres sympathiques et parasympathiques, représentent l'entrée nerveuse la plus caudale des nerfs vago-sympathiques thoraciques allant au système nerveux cardiaque intrinsèque [132]. Comme la vitesse d'action du système parasympathique est

beaucoup plus rapide, la stimulation des projections nerveuses aux surfaces épi- et endovasculaire provoquera d'abord une bradycardie [249]. Il a également été démontré qu'il était possible d'induire des arythmies chez le modèle canin par l'application de stimuli électrique sur ces petits nerfs médiastinaux du complexe vagosympathique [1, 2]. Ces études ont pu prouver l'existence de "nerfs auriculaires fibrillatoires" adjacents au tissu cardiaque [5]. Cependant, plusieurs données quant au mécanisme d'initiation de la FA demeurent encore mal comprises d'où l'importance d'une étude de cartographie auriculaire afin de bien comprendre la séquence menant à l'initiation de la tachyarythmie auriculaire.

Ce fut un des objectifs principaux de la première série d'expériences. D'abord nous avons pu confirmer le modèle d'initiation d'arythmie par la stimulation de nerfs médiastinaux préalablement établi. La caractérisation et la cartographie de la séquence d'événements précédant l'initiation de tachyarythmie auriculaire impliquaient systématiquement une bradycardie suivie d'une tachyarythmie auriculaire. L'arythmie auriculaire étudiée était donc d'origine vagale. Ce modèle expérimental représente bien le modèle clinique de ce type d'arythmie qui a été essentiellement observé chez des patients jeunes (30 à 50 ans) dont le cœur était en bonne santé (habituellement pas de désordre organique ou structurel majeur) [193]. Les préparations canines que nous utilisions avaient, par définition, un cœur en bonne santé c'est-à-dire qu'elles n'étaient soumises à aucun protocole de stimulation rapide ou d'injection de médicament pro-arythmique pour initier l'arythmie. L'application pure et simple de stimulation nerveuse de nerfs médiastinaux était suffisante à l'initiation de l'arythmie.

Le second volet de cette première série d'expérience consistait, à l'aide des systèmes de cartographie auriculaire épi- et endocardique, à cartographier le site d'origine des battements précédant et de ceux initiant la tachyarythmie/fibrillation auriculaire. En rythme sinusal et au cours de la bradycardie induite par stimulation nerveuse, les origines des battements ont été situées dans le complexe de cellules automatiques subsidiaires de

l'oreillette droite. Les origines des battements initiant la tachyarythmie auriculaire ont été localisées sur la paroi libre de l'oreillette droite ou dans la région du faisceau de Bachmann. Les battements ectopiques étaient souvent initiés à proximité de sites contenant beaucoup de neurones du plexus ganglionnaire de l'oreillette droite. Ce dernier aurait donc pu avoir joué un rôle dans l'initiation du battement ectopique étant donné la convergence importante des nerfs médiastinaux, présents sur la veine cave supérieure, vers ce plexus avant d'atteindre le nœud sinusal ou le complexe subsidiaire de cellules automatiques. Selon les résultats de cartographie de battements cardiaques auriculaires obtenus, le mécanisme d'initiation des tachyarythmies semblait être attribuable à un foyer ectopique dont la fréquence de dépolarisation était très rapide et qui dégénérait en fibrillation auriculaire.

Les nerfs médiastinaux stimulés sont constitués d'un amalgame de fibres sympathiques, parasympathiques et afférentes. Nous avons donc eu recours à différents agents pharmacologiques pour connaître la contribution de chaque type de fibre dans l'initiation de la tachyarythmie auriculaire. L'injection d'atropine, un bloqueur muscarinique, a éliminé toute possibilité d'induire une arythmie ou même la bradycardie précédant l'arythmie. Ce résultat indiquait l'importance de la composante parasympathique dans l'initiation de l'arythmie. L'innervation hétérogène de même que la diminution marquée de la repolarisation par cette composante en font un élément pro-arythmique très important. Le bloqueur  $\beta$ -adrénergique timolol, changeant l'influence du système sympathique sur le tissu auriculaire, a modifié l'induction des arythmies induites par stimulation nerveuse sans les abolir. Suite à son administration, le rythme sinusal a ralenti indiquant l'inactivation de la composante sympathique sur le cœur. De plus, les épisodes de bradycardie induite étaient plus intenses, cependant le temps avant d'initier l'arythmie était significativement plus long qu'en contrôle. Ce fut un résultat surprenant car l'inactivation de la composante sympathique devait permettre l'augmentation de l'effet vagal sur le tissu auriculaire et ainsi faciliter l'induction de l'arythmie. Or ce n'était pas le cas, démontrant ainsi que le système sympathique pouvait avoir un rôle potentialisateur dans l'initiation de l'arythmie.

Cette observation rejoignait celles de Sharifov et al. [222] qui stipulaient que si la composante vagale initiait l'arythmie, la composante sympathique, elle, semblait pouvoir moduler l'initiation et le maintien de cette arythmie. Cet effet synergique pourrait s'expliquer notamment par l'effet potentialisateur des deux composantes sur la réduction de la durée de la repolarisation [271]. Ensuite, des périodes de tachycardie de courte durée peuvent réduire la durée du potentiel d'action pour quelque temps facilitant ensuite l'initiation d'une fibrillation auriculaire d'origine vagale [272]. La favorisation de l'initiation d'une FA d'origine vagale a été étudiée par d'autres groupes également qui ont obtenu des résultats similaires à ceux discutés dans les dernières lignes [273, 274]. Par contre, une question demeure dans cette interaction entre les systèmes sympathique et parasympathique et ce spécialement dans notre modèle expérimental : considérant les vitesses d'action différentes entre les deux composantes, comment le système sympathique peut-il influencer significativement la composante vagale si rapidement? Le temps moyen entre la première application de la stimulation nerveuse et l'initiation du premier foyer ectopique entraînant la fibrillation auriculaire est d'environ une seconde. Or, les voies de signalisation connues des récepteurs  $\alpha$ - ou  $\beta$ -adrénergiques impliquent des protéines G et des messagers secondaires intracellulaires qui ralentissent la vitesse d'action de cette composante. Ainsi, il semblerait y avoir peu de chances d'effet synergique entre les systèmes sympathique et parasympathique dans notre modèle de tachyarythmie induite par stimulation nerveuse.

La décentralisation neuronale aigüe, c'est-à-dire la section de toute influence venant du système nerveux central, n'a pas affecté la capacité d'une stimulation de nerf médiastinal à initier une arythmie. Ceci nous a indiqué le rôle majeur que pouvait jouer le système nerveux cardiaque intrinsèque dans l'initiation de l'arythmie. De plus, comme les nerfs médiastinaux contiennent des fibres afférentes retournant au système nerveux central la décentralisation nous a indiqué que ces afférences n'engendraient pas de réponse significative de la part du système nerveux central. Finalement, l'administration d'hexamethonium a éliminé les réponses des sites extra-péricardiques mais pas celles des

sites intra-péricardiques à la stimulation nerveuse. Autrement dit, l'hexamethonium, un bloqueur nicotinique affectant la transmission synaptique, pourra bloquer les sites nerveux séparés par une synapse du tissu auriculaire c'est-à-dire les fibres pré-ganglionnaires impliquées dans des interactions synaptiques. Il y a à la fois des fibres pré- et post-ganglionnaires sur les faces ventrales et ventro-latérales de la veine cave supérieure, les fibres post-ganglionnaires iront innover directement le tissu auriculaire et pourront donc toujours initier des arythmies en présence d'hexamethonium.

Cette première série d'expériences a souligné le rôle du système nerveux cardiaque intrinsèque dans le déclenchement d'arythmie. Ainsi, en provoquant un déséquilibre dans le système nerveux cardiaque intrinsèque le cœur deviendrait plus susceptible au déclenchement d'arythmie [6]. Nous avons également pu montrer l'importance du système parasympathique et la contribution notable de la composante sympathique dans l'initiation de l'arythmie. L'injection d'hexamethonium a semblé produire un effet stabilisant sur le système nerveux cardiaque intrinsèque permettant ensuite de prévenir l'induction d'arythmie par la stimulation de sites neuronaux médiastinaux pré-ganglionnaires. Ainsi, le système nerveux cardiaque intrinsèque peut constituer une cible pharmacologique potentielle dans la prévention de ces arythmies.

## **V.2. Le système nerveux cardiaque intrinsèque comme cible pharmacologique**

Plusieurs types de récepteurs pharmacologiques et de neurotransmetteurs sont associés au système nerveux cardiaque intrinsèque [168, 183]. Parmi ceux-ci les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ont été associés aux neurones des circuits locaux et aux neurones efférents du système nerveux cardiaque. Des agonistes ou antagonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques peuvent modifier le comportement des neurones du système nerveux

cardiaque intrinsèque [168]. Nous avons donc voulu vérifier si, en ciblant des récepteurs impliqués dans la transmission synaptique, nous pourrions influencer le système nerveux cardiaque intrinsèque lorsque ce dernier est soumis à un déséquilibre nerveux.

L'identification des sites nerveux médiastinaux à la surface de la veine cave supérieur s'effectuait dans deux zones précises : 1) à 1 cm de la partie intrapéricardique adjacente à la réflexion péricardique (constituait la zone crâniale) et, 2) dans le premier centimètre avant l'entrée de la veine cave supérieure dans l'oreillette droite (zone adjacente à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite et constituant la zone caudale). L'administration d'hexaméthonium ou de bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés ont entraîné l'abolition d'un nombre supérieur de sites nerveux capables d'induire une tachyarythmie dans la zone crâniale par rapport à la zone caudale. Ce résultat nous a permis d'assumer que les sites nerveux identifiés dans la zone crâniale, étant plus éloignés du système nerveux cardiaque intrinsèque, devaient être composés d'un amalgame de fibres pré- et post-ganglionnaires. De la même façon, les sites nerveux identifiés dans la zone caudale, donc plus près du cœur et du système nerveux cardiaque intrinsèque, devaient contenir une majorité de fibres postganglionnaires. Comme l'hexaméthonium ou les bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés ciblent la transmission synaptique, ils ne pouvaient affecter ces fibres post-ganglionnaires.

La modification de la transmission synaptique dans le système nerveux cardiaque intrinsèque par l'hexaméthonium ou la combinaison de bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques semblait donc prévenir l'initiation de tachyarythmie auriculaire. L'administration de la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques semblait pouvoir cibler les neurones du système nerveux cardiaque intrinsèque. Ils y entraînaient une modification du traitement de l'information réduisant ainsi l'implication du système nerveux cardiaque intrinsèque dans l'établissement du substrat arythmogène lors de la stimulation de nerfs médiastinaux. À l'opposé, l'hexaméthonium, malgré un résultat similaire à celui des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques

combinés, a produit un effet supprimeur plus global en agissant sur les récepteurs nicotiques également impliqués dans la neurotransmission efférente. L'hexaméthonium a donc pu influencer non seulement les neurones des circuits locaux mais également la neurotransmission des composantes efférentes sympathique et parasympathique du système nerveux cardiaque intrinsèque.

L'action de l'hexaméthonium ou de la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques sur le système nerveux cardiaque intrinsèque semble également avoir stabilisé l'effet de ce dernier sur la région auriculaire adjacente au nœud sinusal. Ainsi, alors qu'en contrôle la stimulation de nerfs médiastinaux entraînait l'initiation d'un foyer ectopique, cette même stimulation ou d'intensité plus forte n'était plus en mesure d'initier ce foyer à la suite de l'injection d'un des agents pharmacologiques. Pour un même tonus nerveux l'hexaméthonium ou la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques ont réduit les opportunités d'initiation de foyer ectopique stabilisant du même coup l'origine des battements auriculaires majoritairement à la région du nœud sinusal. Cette stabilisation permettait également de réduire l'hétérogénéité du tissu auriculaire provoqué par le déclenchement du foyer ectopique.

Suite à l'injection de la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques, la stimulation de tous les nerfs médiastinaux continuait à induire la période de bradycardie d'une intensité similaire à celle produite en situation normale. Cependant, même pour une période de stimulation significativement plus longue produisant un tonus nerveux similaire au contrôle l'induction d'épisodes de fibrillation auriculaire était fortement réduite. Les stimulations suivant l'injection d'hexaméthonium entraînaient une bradycardie amortie mais toujours significative par rapport au rythme sinusal post-injection d'hexaméthonium. Lorsque comparé au groupe où l'effet temps était étudié, l'hexaméthonium ou la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques entraînaient une diminution beaucoup plus importante du nombre d'épisodes de tachyarythmie auriculaire. À l'opposé, l'injection des bloqueurs  $\alpha_1$ -

adrénergiques ou  $\alpha_2$ -adrénergiques seuls n'entraînent pas d'effet significativement différent par rapport au groupe effet temps. Ainsi, une action pharmacologique sur un seul des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ne semblait pas être en mesure de prévenir ou neutraliser suffisamment le déséquilibre nerveux induit par nos stimulations électriques.

Une explication possible justifiant l'importance d'agir sur les deux types de récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques pourrait se trouver en dressant un parallèle avec le rôle de ces derniers dans le système nerveux central. À ce niveau, les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques vont activer alors que les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques vont inhiber les interneurons [275]. Les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques activeront les interneurons et permettront la régulation de la relâche de neurotransmetteurs à la terminaison nerveuse et faciliteront l'activité spontanée de ces derniers. À l'opposé, les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques inhiberont l'activité des interneurons. Ainsi, concernant les interneurons du système nerveux central, Hirono et al. [275] ont suggéré que les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques permettraient un réglage du flot de l'information afin d'en optimiser le traitement. Un rôle similaire est attribué aux récepteurs  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergiques dans les plexus ganglionnaires du pancréas [276]. Dans ces plexus ganglionnaires, les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques activent les neurones alors que les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques les inhibent. Ultimement l'activation ou l'inhibition de ces neurones permettront une régulation plus fine des sécrétions du pancréas.

La fonction des récepteurs  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergiques observée chez des réseaux nerveux appartenant à des systèmes physiologiques différents du cœur, semble confirmer le rôle possible de ces récepteurs dans le traitement de l'information nerveuse. En reportant ce rôle au système nerveux cardiaque intrinsèque, il semblerait plausible que ces récepteurs puissent influencer la modulation des composantes sympathique et parasympathique en agissant sur les interneurons. Ainsi, selon ce modèle, l'injection de bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés préviendrait l'activation de même que l'inhibition des



interneurones cardiaques intrinsèques. Chaque composante pourrait toujours influencer le cœur par l'intermédiaire de ses fibres efférentes innervant directement le cœur sans passer par le système nerveux cardiaque intrinsèque. Toutefois, comme les interneurones liant les composantes sympathique et parasympathique sont maintenant inactivés, la stimulation des nerfs médiastinaux ne serait plus en mesure d'initier de foyer ectopique. Toujours selon ce modèle, l'injection d'un seul type de bloqueur  $\alpha$ -adrénergique ne ferait que restreindre le champ d'action des interneurones au récepteur  $\alpha$ -adrénergique toujours fonctionnel sans toutefois prévenir l'induction d'épisode de tachyarythmie. Il serait même possible que la présence d'un des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques dans le système nerveux cardiaque intrinsèque ne fasse qu'augmenter le déséquilibre nerveux causé par la stimulation médiastinale. Bref, ce modèle peut établir les bases d'une explication possible des résultats obtenus.

Cette seconde série d'expériences nous a permis d'établir que l'activation du système nerveux cardiaque intrinsèque par l'intermédiaire des nerfs médiastinaux pouvait impliquer les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques des neurones cardiaques intrinsèques. Contrairement à l'hexamethonium qui produit une suppression globale, les bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques ciblent les neurones des circuits locaux du système nerveux cardiaque intrinsèque impliqué dans l'initiation des arythmies. L'hexamethonium quant à lui peut également affecter les projections qui ne font que traverser le système nerveux cardiaque intrinsèque pour aller au tissu cardiaque.

### **V.3. Du déséquilibre nerveux à l'initiation du foyer ectopique**

Le déséquilibre nerveux dans le système nerveux cardiaque intrinsèque, produit par la stimulation de nerfs médiastinaux, se transmettra ensuite au tissu auriculaire menant éventuellement à l'initiation d'un foyer ectopique. Cette initiation est possible par l'influence du système nerveux autonome sur la repolarisation du tissu auriculaire. Ainsi, afin de pouvoir étudier les effets et l'étendue du déséquilibre nerveux induit par la stimulation médiastinale nous porterons notre attention sur la phase de repolarisation. Pagé et al. ont démontré que l'étude de la repolarisation pouvait permettre de connaître l'innervation fonctionnelle d'une structure nerveuse [171]. Ils ont également pu établir une corrélation spatiale entre les modifications nerveuses de la repolarisation et l'initiation d'un foyer ectopique pouvant mener à une tachyarythmie auriculaire [187].

Au cours d'une troisième étude, la repolarisation auriculaire nous a servi d'indicateur de l'effet nerveux sur le tissu auriculaire. Le but visé était de comprendre comment le déséquilibre nerveux produit par la stimulation de nerfs médiastinaux mène à la tachyarythmie auriculaire. Les résultats de cette étude ont pu démontrer les régions auriculaires significativement influencées par les stimulations nerveuses. Ces effets significatifs se traduisaient notamment par une augmentation marquée de l'hétérogénéité spatiale des différences de repolarisation auriculaire. Cette différence de repolarisation était obtenue par la soustraction entre la repolarisation en bradycardie, causée par la stimulation des nerfs médiastinaux, et la moyenne des battements sinusaux. La principale région auriculaire affectée par ces stimulations nerveuses était la région du nœud sinusal, où l'hétérogénéité des différences de repolarisation augmentait considérablement. Comme l'application de nos stimulations nerveuses était du côté droit ce résultat cadrerait bien avec les études de neuroanatomie. Ces dernières démontraient que l'innervation présente à la

surface de la veine cave supérieure était essentiellement dirigée vers le nœud sinusal et ses régions adjacentes [137, 139].

L'hétérogénéité des différences de repolarisation dans la région sinusale apparaît rapidement après le début de nos stimulations nerveuses. Si maintenues, ces différences augmenteront permettant ainsi de créer un gradient dans la repolarisation du tissu auriculaire. Ce gradient dans les différences de repolarisation pourra initier un foyer ectopique qui, si sa fréquence de décharge est assez rapide et si sa durée est assez longue, fera rapidement dégénérer la tachycardie en fibrillation auriculaire [277, 278].

Deux types de sites nerveux médiastinaux ont été caractérisés à la surface de la veine cave supérieure : 1) ceux où la stimulation deviendrait incapable d'induire une tachyarythmie suivant l'injection des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés (sites abolis) et, 2) ceux où la stimulation serait toujours en mesure d'induire une tachyarythmie (sites persistants). En contrôle, le gradient induit, dans la région auriculaire adjacente au nœud sinusal, par la stimulation des sites persistants étaient beaucoup plus important que celui induit par la stimulation des sites éventuellement abolis. Suite à l'injection des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques combinés, la stimulation des sites médiastinaux abolis n'était plus en mesure d'induire de gradient dans la région du nœud sinusal. Ce résultat a eu pour conséquence l'impossibilité de déclencher de foyer ectopique. La stimulation des sites persistants a entraîné un gradient des différences de repolarisation moins important qu'en contrôle mais assez fort pour initier un foyer ectopique. En comparaison, chez le groupe expérimental où l'effet temps est étudié, la stimulation des sites persistants ont induit un gradient de repolarisation aussi fort à la re-stimulation une heure plus tard qu'en contrôle. Dans ce même groupe, la stimulation des sites abolis induisait également un gradient mais ce dernier n'était plus assez fort pour initier un foyer ectopique. Toutefois, le fait qu'un gradient soit tout de même inductible démontre que la stimulation nerveuse pouvait

toujours influencer le tissu auriculaire, contrairement aux sites abolis par la combinaison des bloqueurs  $\alpha$ -adrénergiques.

Les résultats de la troisième étude nous ont permis de proposer un mécanisme pour tenter d'expliquer l'initiation du foyer ectopique. L'activation excessive de nerfs médiastinaux crée un déséquilibre à l'intérieur du système nerveux cardiaque intrinsèque qui se reflètera dans les différences de repolarisation des différentes régions auriculaires. Ces différences de repolarisation augmenteront l'hétérogénéité d'une région auriculaire relativement restreinte, par exemple la région du nœud sinusal, accroissant du même coup la capacité de générer l'initiation d'un foyer ectopique local. Si sa fréquence de décharge est assez rapide et si sa présence est assez longue, l'initiation du foyer transformera le tissu auriculaire en substrat arythmogène propice à la fibrillation auriculaire.

#### **V.4. Autres récepteurs pouvant potentiellement stabiliser le système nerveux cardiaque intrinsèque.**

Plusieurs autres types de récepteurs sont présents dans le système nerveux cardiaque intrinsèque. Ces récepteurs sont sensibles à différents neurotransmetteurs et neuropeptides impliqués dans la transmission et la régulation du système nerveux cardiaque intrinsèque. Parmi les neurotransmetteurs impliqués, l'acétylcholine et la noradrénaline sont respectivement les plus abondants. Les autres types incluent l'ATP, le GABA/Glycine, le glutamate, l'histamine et le NO [183]. De la même façon, la présence de différents neuropeptides tels que l'angiotensine-II, la bradykinine, la met-enképhaline, le NPY, la somatostatine, la substance P, le VIP et le PACAP a été détectée dans le système nerveux cardiaque intrinsèque. Ces différents types de neurotransmetteurs et de neuropeptides interagissent avec des récepteurs qui ont pour fonction de moduler les canaux ioniques à la surface de la membrane neuronale. En influençant les canaux ioniques, ces récepteurs

auront un effet direct sur l'excitabilité des neurones. Toutefois, le rôle précis et les circonstances dans lesquels un neurotransmetteur ou neuropeptide sera préféré à un autre demeurent encore nébuleux.

La myriade de neurotransmetteurs et de neuropeptides présents dans le système nerveux cardiaque intrinsèque indiquent bien la richesse des cibles pharmacologiques disponibles. Cette grande diversité sous-entend également une grande diversité d'applications que ce soit dans le traitement de pathologie ou, éventuellement, pour fournir de l'information sur l'état de la fonction cardiaque. On peut donc affirmer, en terminant, que l'étude du système nerveux cardiaque intrinsèque offre de belles perspectives pour l'avenir.

## CONCLUSION

En conclusion, cette série d'études a indiqué que les récepteurs pharmacologiques reliés aux éléments nerveux efférents adrénérgiques et cholinérgiques dans le système nerveux cardiaque intrinsèque peuvent contribuer à établir un substrat arythmogène. Ainsi, leur influence importante sur les paramètres électrophysiologiques du tissu auriculaire leur permettra de participer à l'initiation et l'entretien de mécanismes arythmiques.

Cette série d'études indiquent également que les circuits neuronaux locaux présents dans le système nerveux cardiaque intrinsèque peuvent être considérés comme cibles potentielles dans la suppression des arythmies. Notamment, les thérapies pharmacologiques peuvent agir sur le système nerveux cardiaque intrinsèque et épargner du même coup le tissu auriculaire. Il s'agit d'un avantage important que les différentes stratégies d'ablations ne peuvent procurer pour le moment. Ainsi, différentes thérapies pharmacologiques pourraient cibler différents récepteurs présents dans le système nerveux cardiaque intrinsèque dans le but de stabiliser ce système plutôt que de le détruire. Cet effet stabilisateur pourrait procurer un effet anti-arythmique tout en sauvegardant des éléments-clés impliqués dans la coordination régionale des indices cardiaques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hageman, G.R., et al., *Cardiac dysrhythmias induced by autonomic nerve stimulation*. Am J Cardiol, 1973. **32**: p. 823-830.
2. Armour, J.A., G.R. Hageman, and W.C. Randall, *Arrhythmias induced by local cardiac nerve stimulation*. Am J Physiol, 1972. **223**(5): p. 1068-1075.
3. Scherlag, B.J., et al., *Endovascular stimulation within the left pulmonary artery to induce slowing of the heart rate and paroxysmal atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2002. **54**: p. 470-475.
4. Schauerte, P., et al., *Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**: p. 592-599.
5. Armour, J.A., W.C. Randall, and S. Sinha, *Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus*. Am J Physiol, 1975. **228**(1): p. 141-8.
6. Ardell, J.L., *Intrathoracic Neuronal Regulation of Cardiac Function*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 118-152.
7. Opie, L.H., *Pacemakers, Conduction System, and Electrocardiogram*, in *The Heart Physiology, from Cell to Circulation*. 1998, Lippincott-Raven: New York. p. 115-145.
8. Boyett, M.R., H. Honjo, and I. Kodama, *The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure*. Cardiovasc Res, 2000. **47**(4): p. 658-87.
9. *Electrical Activity of the Heart*, in *Cardiovascular Physiology*, R.M. Berne and M.N. Levy, Editors. 2001, Mosby: St-Louis. p. 7-53.
10. Klabunde, R.E. *Sinoatrial Node Action Potentials*. Cardiovascular Physiology Concepts [cited; Available from: <http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A004.htm>.

11. Opie, L.H., *Channels, Pumps, and Exchangers.*, in *The Heart: Physiology, from Cell to Circulation*. 1998, Lippincott-Raven: New York. p. 71-114.
12. *Regulation of the Heartbeat*, in *Cardiovascular Physiology*, R.M. Berne and M.N. Levy, Editors. 2001, Mosby: St-Louis. p. 85-114.
13. Shah, M., F.G. Akar, and G.F. Tomaselli, *Molecular Basis of Arrhythmias*. *Circulation*, 2005. **112**: p. 2517-2529.
14. Tamargo, J., et al., *Pharmacology of cardiac potassium channels*. *Cardiovasc Res*, 2004. **62**: p. 9-33.
15. Li, G.R. and S. Nattel, *Properties of human atrial I<sub>Ca</sub> at physiological temperatures and relevance to action potential*. *Am J Physiol*, 1997. **272**(1 Pt 2): p. H227-H235.
16. van der Velden, J., et al., *Effect of protein kinase A on calcium sensitivity of force and its sarcomere length dependence in human cardiomyocytes*. *Cardiovasc Res*, 2000. **46**(3): p. 487-95.
17. Ho, S.Y., R.H. Anderson, and D. Sanchez-Quintana, *Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 325-36.
18. Spach, M.S., R.C. Barr, and P.H. Jewett, *Spread of excitation from the atrium into the thoracic veins in human beings and dogs*. *Am J Cardiol*, 1972. **30**: p. 844-54.
19. Huang, J.L., et al., *The mechanisms of an increased dominant frequency in the left atrial posterior wall during atrial fibrillation in acute atrial dilatation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006. **17**(2): p. 178-88.
20. Racker, D.K., *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**(1): p. 49-63.
21. Olgin, J.E., et al., *Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter. Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography*. *Circulation*, 1995. **92**(7): p. 1839-48.
22. Zhivadinovic, J. and D. Lazarova, *Dimensions and muscular architecture of the triangle of Koch*. *Prilozi*, 2006. **27**(2): p. 217-24.



23. Duytschaever, M., et al., *The left hand as a model for the right atrium: a simple teaching tool*. *Europace*, 2006. **8**: p. 245-250.
24. Mazgalev, T.N., S.Y. Ho, and R.H. Anderson, *Anatomic-Electrophysiological Correlations Concerning the Pathways for Atrioventricular Conduction*. *Circulation*, 2001. **103**: p. 2660-2667.
25. Lemery, R., G. Guiraudon, and J.P. Veinot, *Anatomic description of Bachmann's bundle and its relation to the atrial septum*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(12): p. 1482-5, A8.
26. Allesie, M.A., et al., *Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*, in *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*, D.P. Zipes and J. Jalife, Editors. 1985, Grune & Stratton: New York. p. 265-275.
27. Antz, M., et al., *Electrical conduction between the right atrium and the left atrium via the musculature of the coronary sinus*. *Circulation*, 1998. **98**(17): p. 1790-5.
28. Chauvin, M., et al., *The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans*. *Circulation*, 2000. **101**(6): p. 647-52.
29. Macle, L., et al., *Electrophysiologically guided pulmonary vein isolation during sustained atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(3): p. 255-260.
30. Dixit, S., et al., *Single procedure efficacy of isolating all versus arrhythmogenic pulmonary veins on long-term control of atrial fibrillation: A prospective randomized study*. *Heart Rhythm*, 2008. **5**(2): p. 174-181.
31. Markides, V., et al., *Characterization of Left Atrial Activation in the Intact Human Heart*. *Circulation*, 2003. **107**: p. 733-739.
32. Schuessler, R.B., J.P. Boineau, and B.I. Bromberg, *Origin of the sinus impulse*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**(3): p. 263-74.
33. Rozanski, G.J., S.L. Lipsius, and W.C. Randall, *Functional characteristics of sinoatrial and subsidiary pacemaker activity in the canine right atrium*. *Circulation*, 1983. **67**.

34. Sealy, W.C. and A.V. Seaber, *Surgical isolation of the atrial septum from the atria. Identification of an atrial septal pacemaker.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1980: p. 742.
35. Rubenstein, D.S. and S.L. Lipsius, *Mechanisms of automaticity in subsidiary pacemakers from cat right atrium.* Circ Res, 1989. **64**: p. 648-657.
36. Wit, A.L. and P.F. Cranefield, *Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus.* Circ Res, 1977. **41**: p. 434.
37. Boineau, J.P., et al., *Multicentric origin of the atrial depolarization wave: the pacemaker complex. Relation to dynamics of atrial conduction, P-wave changes and heart rate control.* Circulation, 1978. **58**: p. 1036-1048.
38. Boineau, J.P., et al., *Widespread distribution and rate differentiation of the atrial pacemaker complex.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1980. **239**(3): p. H406-H415.
39. Mazgalev, T.N. and Y. Zhang, *The dual pathway electrophysiology of the atrioventricular conduction. A new look at an old phenomenon.* Minerva Cardioangiol, 2003. **51**(1): p. 1-14.
40. Saoudi, N., et al., *Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**(7): p. 852-66.
41. Okreglicki, A.M., et al. *Atrial Tachycardia.* emedicine Specialties 2006 2006/06 [cited 2008 2008/09/16]; Available from: [www.emedicine.com/Med/topic188.htm](http://www.emedicine.com/Med/topic188.htm).
42. Chen, S.A., et al., *Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation.* Circulation, 1994. **90**(3): p. 1262-78.
43. Klabunde, R.E. *Cardiovascular Pharmacology Concepts.* 2007/03/14 [cited 2008/02/08]; Available from: <http://cvpharmacology.com/clinical%20topics/arrhythmias-2.htm>.

44. Wells, J.L.J., et al., *Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes*. *Circulation*, 1979. **60**(3): p. 665-673.
45. Arnsdorf, M.F. *Electrocardiographic and electrophysiologic features of type II (atypical) atrial flutter*. 2003/03/23 [cited 2008 2008/02/09]; Available from: <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=carrhyth/7000>.
46. Spach, M.S., et al., *The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents*. *Circ Res*, 1981. **48**: p. 39-54.
47. Olgin, J.E., J.M. Kalman, and M. Lesh, *Conduction barriers in human atrial flutter: Correlation of electrophysiology and anatomy*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**: p. 1112-1126.
48. Cosio, F., *Atrial Flutter Update*. *Cardiac Electrophysiology Review*, 2002. **6**: p. 356-364.
49. Waldo, A., *Mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation: distinct entities or two sides of a coin?* *Cardiovascular Research*, 2002. **54**: p. 217-229.
50. Rosenthal, L. and T. Ngarmukos. *Atrial Flutter*. *eMedicine Specialties* 2007/01/22 [cited 2008 2008/02/09]; Available from: [www.emedicine.com/med/topic185.htm](http://www.emedicine.com/med/topic185.htm).
51. Waldo, A.L., *Treatment of atrial flutter*. *Heart*, 2000. **84**(2): p. 227-32.
52. Chen, L.Y. and W.K. Shen, *Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(3 Suppl): p. S1-6.
53. Markides, V. and R.J. Schilling, *Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment*. *Heart*, 2003. **89**(8): p. 939-43.
54. Garrey, W.E., *Auricular Fibrillation*. *Physiol Review*, 1924. **IV**(2): p. 215-250.
55. Jalife, J., O. Berenfeld, and M. Mansour, *Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 204-16.
56. Jalife, J., et al., *Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998. **9**: p. S2-12.
57. Mines, G.R., *On dynamic equilibrium in the heart*. *J Physiol*, 1913. **46**: p. 349-83.

58. Garrey, W.E., *The nature of fibrillary contraction of the heart.-Its relation to tissue mass and form.* Am J Physiol, 1914. **33**(3): p. 397-414.
59. *Ventricular Fibrillation.* [cited 2008 2008/02/11]; Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular\\_fibrillation](http://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular_fibrillation).
60. Nattel, S., et al., *Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models.* Prog Cardiovasc Dis, 2005. **48**(1): p. 9-28.
61. Janse, M.J., *Focus, reentry, or "focal" reentry?* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**: p. H2561-H2562.
62. Rothberger, C.J. and H. Winterberg, *ber Vorhofflimmern und Vorhofflattern.* Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 1915. **160**: p. 42-90.
63. Scherf, D., *Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration.* Proc Exp Biol Med, 1947. **64**: p. 233-239.
64. Scherf, D., F.J. Romano, and R. Terranova, *Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation.* Am Heart J, 1958. **36**: p. 241-251.
65. Hanon, S., M. Shapiro, and P. Schweitzer, *A troubled beginning: evolving concepts of an old arrhythmia.* J Electrocardiol, 2005. **38**(3): p. 213-7.
66. Haïssaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.* N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
67. Jais, P., et al., *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.* Circulation, 1997. **95**(3): p. 572-6.
68. Haïssaguerre, M., et al., *Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 1996. **7**(12): p. 1132-44.
69. Nattel, S., *New ideas about atrial fibrillation 50 years on.* Nature, 2002. **415**(6868): p. 219-26.
70. Moe, G.K. and J.A. Abildskov, *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.* Am Heart J, 1959. **58**(1): p. 59-70.
71. Flegel, K.M., *From delirium cordis to atrial fibrillation: historical development of a disease concept.* Ann Intern Med, 1995. **122**(11): p. 867-73.

72. Waldo, A.L., *Mechanisms of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(12 Suppl): p. S267-74.
73. Nattel, S., D. Li, and L. Yue, *Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas*. Annu Rev Physiol, 2000. **62**: p. 51-77.
74. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia*. Circ Res, 1973. **33**(1): p. 54-62.
75. Allesie, M.A., F.I. Bonke, and F.J. Schopman, *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle*. Circ Res, 1977. **41**(1): p. 9-18.
76. Cox, J.L., et al., *The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**(3): p. 406-26.
77. Konings, K.T., et al., *High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans*. Circulation, 1994. **89**(4): p. 1665-80.
78. Pertsov, A.M., et al., *Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle*. Circ Res, 1993. **72**(3): p. 631-50.
79. Davidenko, J.M., *Spiral wave activity: a possible common mechanism for polymorphic and monomorphic ventricular tachycardias*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1993. **4**(6): p. 730-46.
80. Wijffels, M.C., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
81. Wijffels, M.C. and H.J. Crijns, *Rate versus rhythm control in atrial fibrillation*. Cardiol Clin, 2004. **22**: p. 63-69.
82. Crijns, H.J., *Rate versus Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation: What the Trials Really Say*. Drugs, 2005. **65**(12): p. 1651-1667.
83. Sheldon, R.S., H.J. Duff, and R.J. Hill, *Class I anti-arrhythmic drugs: structure and function at the cardiac sodium channel*. Clin Invest Med, 1991. **14**(5): p. 458-465.

84. Vaughan Williams, E.M., *The relevance of cellular to clinical electrophysiology in classifying antiarrhythmic actions*. J Cardiovasc Pharmacol, 1992. **20**(Suppl 2): p. S1-S7.
85. Camm, A.J., N.M. Al-Saady, and L.H. Opie, *Antiarrhythmic Agents*, in *Drugs for the Heart*, L.H. Opie and B.J. Gersh, Editors. 2001, W. B. Saunders Company: Philadelphia. p. 221-272.
86. Wang, Z., B. Fermini, and S. Nattel, *Mechanism of flecainide's rate-dependent actions on action potential duration in canine atrial tissue*. J Pharmacol Exp Ther, 1993. **267**(2): p. 575-581.
87. Wang, Z., P. Pagé, and S. Nattel, *Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation*. Circ Res, 1992. **71**(2): p. 271-287.
88. Langenfeld, H., et al., *Reverse use dependence of antiarrhythmic class Ia, Ib, and Ic: effects of drugs on the action potential duration?* Pacing Clin Electrophysiol, 1992. **15**(11 Pt 2): p. 2097-2102.
89. Duan, D., B. Fermini, and S. Nattel, *Potassium channel blocking properties of propafenone in rabbit atrial myocytes*. J Pharmacol Exp Ther, 1993. **264**: p. 1113-1123.
90. Follmer, C.H., C.A. Cullinan, and T.J. Colatsky, *Differential block of cardiac delayed rectifier current by class Ic antiarrhythmic drugs: Evidence for open channel block and un block*. Cardiovasc Res, 1992. **26**: p. 1121-1130.
91. Pacifico, A. and P.D. Henry, *Class I or Class III Agents for Atrial Fibrillation: Are We Asking the Right Question?* Pacing Clin Electrophysiol, 2003. **26**(Pt. II): p. 1613-1619.
92. Nattel, S., et al., *Mechanism of Termination of Atrial Fibrillation by Class I Antiarrhythmic Drugs: Evidence from Clinical, Experimental, and Mathematical Modeling Studies*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(10 Suppl): p. S133-S139.
93. Roukoz, H. and W. Saliba, *Dofetilide: a new class III antiarrhythmic agent*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2007. **5**(1): p. 9-19.

94. Lee, K.S. and E.W. Lee, *Ionic mechanism of ibutilide in human atrium: evidence for a drug-induced Na<sup>+</sup> current through a nifedipine inhibited inward channel*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **286**(1): p. 9-22.
95. Lee, K.S., *Ibutilide, a New Compound with Potent Class III Antiarrhythmic Activity, Activates a Slow Inward Na<sup>+</sup> Current in Guinea Pig Ventricular Cells*. J Pharmacol Exp Ther, 1992. **262**(1): p. 99-108.
96. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2006. **114**(7): p. e257-354.
97. Roy, D., et al., *Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2000. **342**(13): p. 913-920.
98. Dhruvakumar, S. and E.P. Gerstenfeld, *Complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation*. Minerva Cardioangiol, 2007. **55**(3): p. 353-368.
99. Ad, N., *The Cox-Maze procedure: History, results, and predictors for failure*. J Interv Card Electrophysiol, 2007. **20**(3): p. 65-71.
100. Rienstra, M. and I.C. Van Gelder, *Who, when and how to rate control for atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2008. **23**: p. 23-27.
101. Boriani, G., et al., *Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy*. Drugs, 2003. **63**(14): p. 1489-1509.
102. Opie, L.H. and B.J. Gersh, *Digitalis, Acute Inotropes, and Inotropic Dilators, in Drugs for the Heart.*, L.H. Opie and B.J. Gersh, Editors. 2001, W. B. Saunders Company: Philadelphia. p. 154-186.
103. Onalan, O. and E. Crystal, *Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation*. Stroke, 2007. **38**(2 Suppl): p. 624-630.

104. Healey, J.S., et al., *Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke*. Am Heart J, 2005. **150**(2): p. 288-293.
105. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1825-1833.
106. van Gelder, I.C., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1834-1840.
107. Hohnloser, S.H., K.H. Kuck, and J. Lilienthal, *Rhythm or rate control in atrial fibrillation- Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial*. Lancet, 2000. **356**(9244): p. 1789-1794.
108. Carlsson, J., et al., *Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(10): p. 1690-1696.
109. Saper, C.B., *The Central Autonomic Nervous System: Conscious Visceral Perception and Autonomic Pattern Generation*. Annu Rev Neurosci, 2002. **25**: p. 433-469.
110. Saper, C.B., *Central Autonomic System*, in *The Rat Nervous System*, G. Paxinos, Editor. 2004, Elsevier Academic Press: San Diego. p. 761-796.
111. Andresen, M.C., D.L. Kunze, and D. Mendelowitz, *Central Nervous System Regulation of the Heart.*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 187-219.
112. Cheng, Z. and T.L. Powley, *Nucleus Ambiguus Projections to Cardiac Ganglia of Rat Atria: An Anterograde Tracing Study*. J Comp Neurol, 2000. **424**: p. 588-606.
113. Massari, V.J., et al., *Neural control of left ventricular contractility in the dog heart: synaptic interactions of negative inotropic vagal preganglionic neurons in the nucleus ambiguus with tyrosine hydroxylase immunoreactive terminals*. Brain Research, 1998. **802**: p. 205-220.



114. Cheng, Z., et al., *Projections of the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus to Cardiac Ganglia of Rat Atria: An Anterograde Tracing Study*. J Comp Neurol, 1999. **410**: p. 320-341.
115. Wyss, J.M., S.H. Carlson, and S. Oparil, *The Pathogenesis of Hypertension*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 368-392.
116. Cechetto, D.F., *Forebrain Control of Healthy and Diseased Hearts*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 220-251.
117. Armour, J.A., *Cardiac neuronal hierarchy in health and disease*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **287**(2): p. R262-71.
118. Armour, J.A., et al., *Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia*. Am J Physiol, 1998. **274**(4 Pt 2): p. R939-49.
119. Wallis, D., A.H.D. Watson, and N. Mo, *Cardiac Neurones of Autonomic Ganglia*. Microscopy Research and Technique, 1996. **35**: p. 69-79.
120. Elias, M., *Cervical Sympathetic and Stellate Ganglion Blocks*. Pain Physician, 2000. **3**(3): p. 294-304.
121. Nozdrachev, A.D., et al., *Neuronal organization and cell interactions of the cat stellate ganglion*. Auton Neurosci, 2002. **95**: p. 43-56.
122. Armour, J.A. and D.A. Hopkins, *Localization of sympathetic postganglionic neurons of physiologically identified cardiac nerves in the dog*. J Comp Neurol, 1981. **202**(2): p. 169-84.
123. Janes, R.D., et al., *Functional and anatomical variability of canine cardiac sympathetic efferent pathways: implications for regional denervation of the left ventricle*. Can J Physiol Pharmacol, 1986. **64**(7): p. 958-69.
124. Zipes, D.P. and A. Elvan, *Functional Anatomy of Autonomic Innervation of the Atria*, in *Atrial Flutter: Advances in Mechanisms and Management*, A.L. Waldo and P. Touboul, Editors. 1996, Futura Publishing Company, Inc.: Armonk. p. 29-50.

125. Armour, J.A. and G. Kember, *Cardiac Sensory Neurons*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 79-117.
126. Hopkins, D.A. and J.A. Armour, *Ganglionic distribution of afferent neurons innervating the canine heart and physiologically identified cardiopulmonary nerves*. *J Auton Nerv Syst*, 1989. **26**(213-222).
127. Zhuo, H., H. Ichikawa, and C.J. Helke, *Neurochemistry of the Nodose Ganglion*. *Prog Neurobiol*, 1997. **52**: p. 79-107.
128. Kelly, J.P., *The Neural Basis of Perception and Movement.*, in *Principles of Neural Science.*, E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell, Editors. 1991, Appelton & Lange: Norwalk. p. 283-295.
129. Pilowsky, P.M. and A.K. Goodchild, *Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on*. *J Hyperten*, 2002. **20**: p. 1675-1688.
130. Sved, A.F., et al., *Excitatory Inputs to the RVLM in the Context of the Baroreceptor Reflex*. *Ann N Y Acad Sci*, 2001. **940**: p. 247-258.
131. Klabunde, R.E. *Arterial Baroreceptors*. *Cardiovascular Physiology Concepts* [cited; Available from: [www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP012.htm](http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP012.htm)].
132. Brandys, J.C., W.C. Randall, and J.A. Armour, *Functional anatomy of the canine mediastinal cardiac nerves located at the base of the heart*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1986. **64**(2): p. 152-62.
133. Kawashima, T., *The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution*. *Anat Embryol (Berl)*, 2005. **209**(6): p. 425-38.
134. Pauza, D.H., V. Skripka, and N. Pauziene, *Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase*. *Cells Tissues Organs*, 2002. **172**(4): p. 297-320.
135. Geis, W.P., M.P. Kaye, and W.C. Randall, *Major autonomic pathways to the atria and S-A and A-V nodes of the canine heart*. *Am J Physiol*, 1973. **224**(1): p. 202-208.

136. Randall, W.C., et al., *Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves*. Federation Proceedings, 1972. **31**(4): p. 1199-1208.
137. Bojsen-Moller, F. and J. Trandum-Jensen, *Whole-mount demonstration of cholinesterase-containing nerves in the right atrial wall, nodal tissue, and atrioventricular bundle of the pig heart*. J Anat, 1971. **108**(3): p. 375-386.
138. Kaye, M.P., J.M. Geesbreght, and W.C. Randall, *Distribution of autonomic nerves to the canine heart*. Am J Physiol, 1970. **218**(4): p. 1025-1029.
139. Pauza, D.H., et al., *Anatomical study of the neural ganglionated plexus in the canine right atrium: implications for selective denervation and electrophysiology of the sinoatrial node in dog*. Anat Rec, 1999. **255**(3): p. 271-94.
140. Tan, A.Y., et al., *Autonomic nerves in pulmonary veins*. Heart Rhythm, 2007. **4**(3 Suppl): p. S57-S60.
141. Armour, J.A., et al., *Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines*. Auton Neurosci, 2005. **118**: p. 68-78.
142. Harrison, T.A., K.M. Perry, and D.B. Hoover, *Regional Cardiac Ganglia Projections in the Guinea Pig Heart Studied by Postmortem DiI Tracing*. Anat Rec, 2005. **285A**: p. 758-770.
143. Yuan, B.X., et al., *Gross and Microscopic Anatomy of the Canine Intrinsic Cardiac Nervous System*. Anat Rec, 1994. **239**: p. 75-87.
144. Pauza, D.H., et al., *Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart*. Anat Rec, 2000. **259**(4): p. 353-82.
145. Leger, J., R.P. Croll, and F.M. Smith, *Regional Distribution and Extrinsic Innervation of Intrinsic Cardiac Neurons in the Guinea Pig*. J Comp Neurol, 1999. **407**: p. 303-317.
146. Armour, J.A. and D.A. Hopkins, *Activity of in vivo canine ventricular neurons*. Am J Physiol, 1990. **258**(2 Pt 2): p. H326-336.

147. Ardell, J.L. and W.C. Randall, *Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart*. Am J Physiol, 1986. **251**(20): p. H764-H773.
148. Langley, J.N., *The autonomic nervous system*. Brain, 1903. **26**: p. 1-26.
149. Gagliardi, M., et al., *Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons*. Am J Physiol, 1988. **255**(24): p. H789-H800.
150. Ardell, J.L., et al., *Activity of in vivo atrial and ventricular neurons in chronically decentralized canine hearts*. Am J Physiol, 1991. **260**: p. H713-H721.
151. Thompson, G.W., et al., *Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus*. J Physiol, 2000. **528**(Pt 3): p. 561-71.
152. Mick, J.D., et al., *Epicardial sites for vagal mediation of sinoatrial function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1992. **262**: p. H1401-H1406.
153. McGuirt, A.S., D.C. Schmacht, and J.L. Ardell, *Autonomic interactions for control of atrial rate are maintained after SA nodal parasympathetomy*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1997. **272**: p. H2525-H2533.
154. Gatti, P.J., et al., *The physiological and anatomical demonstration of functionally selective parasympathetic ganglia located in discrete fat pads on the feline myocardium*. J Auton Nerv Syst, 1995. **51**: p. 255-259.
155. Gray, A.L., et al., *Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate*. J Appl Physiol, 2004. **96**(6): p. 2273-8.
156. Hou, Y., et al., *Ganglionated Plexi Modulate Extrinsic Cardiac Autonomic Nerve Input: Effects on Sinus Rate, Atrioventricular Conduction, Refractoriness, and Inductibility of Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(1): p. 61-68.
157. Hou, Y., et al., *Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi*. Heart Rhythm, 2007. **4**: p. 56-63.
158. Shcherbakova, O.G., et al., *Organization of b-adrenoceptor signaling compartments by sympathetic innervation of cardiac myocytes*. J Cell Biol, 2007. **176**(4): p. 521-533.

159. Opie, L.H., *Receptors and Signal Transduction.*, in *Heart Physiology: From Cell to Circulation.*, L.H. Opie, Editor. 2004, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 186-220.
160. Calzada, B.C. and A.A. De Artinano, *Alpha-Adrenoceptor Subtypes.* Pharmacol Res, 2001. **44**(3): p. 195-208.
161. Vasquez, C. and L. Lewis, *The  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Specifically Sequesters  $G_s$ , but Signal Through both  $G_s$  and  $G_{i/o}$  in Rat Sympathetic Neurons.* Neuroscience, 2003. **118**: p. 603-610.
162. Opie, L.H. and J.M. Downey, *Pacemakers, Conduction System, and Electrocardiogram.*, in *Heart Physiology: From Cell to Circulation*, L.H. Opie, Editor. 2004, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 119-156.
163. Talajic, M., C. Villemaire, and S. Nattel, *Electrophysiological effects of alpha-adrenergic stimulation.* Pacing Clin Electrophysiol, 1990. **13**(5): p. 578-582.
164. Jahnel, U., H. Jakob, and H. Nawrath, *Electrophysiologic and inotropic effects of alpha-adrenoceptor stimulation in human isolated atrial heart muscle.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1992. **346**(1): p. 82-87.
165. Xu, Z.J. and D.J. Adams,  *$\alpha$ -adrenergic modulation of ionic currents in cultured parasympathetic neurons from rat intracardiac ganglia.* J Neurophysiol, 1993. **69**: p. 1060-1070.
166. Smith, F.M., D.A. Hopkins, and J.A. Armour, *Electrophysiological properties of in vivo intrinsic cardiac neurons in the pig.* Brain Res Bull, 1992. **28**: p. 715-726.
167. Ishibashi, H., et al., *Alpha 1-adrenoceptor-activated cation currents in neurones acutely isolated from rat cardiac parasympathetic ganglia.* J Physiol, 2003. **548**(Pt 1): p. 111-20.
168. Armour, J.A., *Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -, and  $\beta_2$ -adrenoceptors.* Can J Cardiol, 1997. **13**(3): p. 277-284.
169. Starke, K., *Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on  $\alpha_2$ -adrenoceptors.* J Neurochem, 2001. **78**: p. 685-693.

170. McCallum, J.B., et al., *The Mechanism of  $\alpha_2$ -Adrenergic Inhibition of Sympathetic Ganglionic Transmission*. *Anesth Analg*, 1998. **87**: p. 503-510.
171. Pagé, P.L., et al., *Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. **109**(2): p. 377-88.
172. Gaimarri, A., et al., *Regulation of neuronal nicotinic receptor traffic and expression*. *Brain Res Rev*, 2007. **55**: p. 134-143.
173. Brodde, O.E. and M.C. Michel, *Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart*. *Pharmacol Rev*, 1999. **51**(4): p. 651-689.
174. Dhein, S., C.J. Van Koppen, and O.E. Brodde, *Muscarinic Receptors in the Mammalian Heart*. *Pharmacol Res*, 2001. **44**(3): p. 161-182.
175. Ritchie, R.H. and J.D. Marsh, *Cardiovascular Adrenergic and Muscarinic Cholinergic Receptors.*, in *Cardiology: Physiology, Pharmacology, Diagnosis*. 1997, Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1-33.
176. Huang, M.H., F.M. Smith, and J.A. Armour, *Modulation of in situ canine intrinsic cardiac neuronal activity by nicotinic, muscarinic, and b-adrenergic agonists*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 1993. **265**(3 Pt 2): p. R659-R669.
177. Xi, X., et al., *Intracellular recordings from canine intracardiac ganglion cells*. *J Auton Nerv Syst*, 1991. **32**: p. 177-182.
178. Blomquist, T.M., D.V. Priola, and A.M. Romero, *Source of intrinsic innervation of canine ventricles: a functional study*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1987. **252**: p. H638-H644.
179. Priola, D.V., H.A. Spurgeon, and W.P. Geis, *The intrinsic innervation of the canine heart. A functional study*. *Circ Res*, 1977. **40**: p. 50-56.
180. Yuan, B.X., et al., *Differential cardiac responses induced by nicotinic sensitive canine intrinsic atrial and ventricular neurons*. *Cardiovasc Res*, 1993. **27**: p. 760-769.

181. Murphy, D.A., et al., *Functional capacity of nicotine-sensitive canine intrinsic cardiac neurons to modify the heart*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1994. **266**: p. R1127-R1135.
182. Waldmann, M., et al., *Stochastic behavior of atrial and ventricular intrinsic cardiac neurons*. J Appl Physiol, 2006. **101**: p. 413-419.
183. Adams, D.J. and J. Cuevas, *Electrophysiological Properties of Intrinsic Cardiac Neurons.*, in *Basic and Clinical Neurocardiology*, J.A. Armour and J.L. Ardell, Editors. 2004, Oxford University Press: New York. p. 1-60.
184. Hoover, D.B., et al., *Localization of cholinergic innervation in guinea pig heart by immunohistochemistry for high-affinity choline transporters*. Cardiovasc Res, 2004. **62**(1): p. 112-21.
185. Crick, S.J., et al., *Localization and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart I: conduction system*. J Anat, 1999. **195**(Pt 3): p. 341-357.
186. Hancock, J.C., D.B. Hoover, and M.W. Houglund, *Distribution of muscarinic receptors and acetylcholinesterase in the rat heart*. J Auton Nerv Syst, 1987. **19**(1): p. 59-66.
187. Pagé, P., et al., *Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs*. Auton Neurosci, 2006. **128**: p. 9-18.
188. Ninomiya, I., *Direct Evidence of Nonuniform Distribution of Vagal Effects on Dog Atria*. Circ Res, 1966. **19**: p. 576-583.
189. Alessi, R., et al., *Nonuniform Distribution of Vagal Effects on the Atrial Refractory Period*. Am J Physiol, 1958. **194**(2): p. 406-410.
190. Miyamoto, T., et al., *Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via  $\alpha$ -adrenergic mechanism*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **287**: p. H860-H865.
191. Brack, K.E., J.H. Coote, and A.G. Ng, *Interaction between direct sympathetic and vagus nerve stimulation on heart rate in the isolated rabbit heart*. Exp Physiol, 2004. **89**(1): p. 128-139.

192. Levy, M.N., *Sympathetic-Parasympathetic interactions of the heart*. *Circ Res*, 1971. **29**(5): p. 437-445.
193. Coumel, P., *Paroxysmal atrial fibrillation: A disorder of autonomic tone?* *Eur Heart J*, 1994. **15**(Suppl. A): p. 9-16.
194. Elosua, R., et al., *Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study*. *Int J Cardiol*, 2006. **108**(3): p. 332-337.
195. Molina, L., et al., *Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study*. *Europace*, 2008. **10**(5): p. 618-623.
196. Mont, L., et al., *Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(6): p. 477-482.
197. Dixon, E.M., et al., *Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls*. *Cardiovasc Res*, 1992. **26**(7): p. 713-719.
198. Otsuki, T., et al., *Postexercise heart rate recovery accelerates in strength-trained athletes*. *Med Sci Sports Exerc.*, 2007. **39**(2): p. 365-370.
199. Shin, K., et al., *The power spectral analysis of heart rate variability in athletes during dynamic exercise- Part I*. *Clin Cardiol*, 1995. **18**(10): p. 583-586.
200. Shin, K., et al., *Assessment of training-induced autonomic adaptations in athletes with spectral analysis of cardiovascular variability signals*. *Jpn J Physiol*, 1995. **45**(6): p. 1053-1069.
201. Hoogsteen, J., et al., *Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up*. *Europace*, 2004. **2004**(6): p. 3.
202. Coelho, A., et al., *Tachyarrhythmias in young athletes*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **7**(1): p. 237-243.
203. Oberti, C., et al., *Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy*. *Circulation*, 2004. **110**(25): p. 3753-3759.
204. Ellinor, P.T., et al., *Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16*. *Circulation*, 2003. **107**(23): p. 2880-2883.



205. Brugada, R., et al., *Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation*. N Engl J Med, 1997. **336**(13): p. 905-911.
206. Gudbjartsson, D.F., et al., *Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25*. Nature, 2007. **448**(7151): p. 353-357.
207. Otway, R., J.I. Vandenberg, and D. Fatkin, *Atrial fibrillation - a new cardiac channelopathy*. Heart Lung Circ., 2007. **16**(5): p. 356-360.
208. Juang, J.M., et al., *The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation*. Int J Cardiol, 2007. **116**(1): p. 107-112.
209. Chen, Y.H., et al., *KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation*. Science, 2003. **299**(5604): p. 251-254.
210. Yang, Y., et al., *Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation*. Am J Hum Genet, 2004. **75**(5): p. 899-905.
211. Xia, M., et al., *A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **332**(4): p. 1012-1019.
212. Olson, T.M., et al., *Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation*. JAMA, 2005. **293**(4): p. 447-454.
213. Thijssen, V.L., et al., *Analysis of altered gene expression during sustained atrial fibrillation in the goat*. Cardiovasc Res, 2002. **54**(2): p. 427-437.
214. Zimmermann, M. and D. Kalusche, *Fluctuation in Autonomic Tone is a Major Determinant of Sustained Atrial Arrhythmias in Patients with Focal Ectopy Originating from the Pulmonary Veins*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**: p. 285-291.
215. Verrier, R.L. and C. Antzelevitch, *Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new*. Curr Opin Cardiol, 2003. **19**: p. 2-11.
216. Bettoni, M. and M. Zimmermann, *Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation, 2002. **105**: p. 2753-2759.
217. Tomita, T., et al., *Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**: p. 559-564.

218. Klingenheben, T., G.C. Gronefeld, and Y.G. Li, *Heart rate variability to assess changes in cardiac vagal modulation before the onset of paroxysmal atrial fibrillation in patients with and without structural heart disease*. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 1999. **4**: p. 19-26.
219. Chen, J., S.L. Wasmund, and M.H. Hamdan, *Back to the Future: The Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation*. *PACE*, 2006. **29**: p. 413-421.
220. de Vos, C.B., et al., *Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey*. *Eur H Jour*, 2008. **29**: p. 632-639.
221. Tai, C.T., C.W. Chiou, and S.A. Chen, *Interaction Between the Autonomic Nervous System and Atrial Tachyarrhythmias*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002. **13**: p. 83-87.
222. Sharifov, O.F., et al., *Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(3): p. 483-90.
223. Vigmond, E.J., et al., *The effect of vagally induced dispersion of action potential duration on atrial arrhythmogenesis*. *Heart Rhythm*, 2004. **1**(3): p. 334-344.
224. Olshansky, B., *Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005. **48**(1): p. 57-78.
225. Coumel, P., *Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**: p. 999-1007.
226. Schauerte, P., et al., *Focal Atrial Fibrillation: Experimental Evidence for a Pathophysiologic Role of the Autonomic Nervous System*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001. **12**: p. 592-599.
227. Liu, L. and S. Nattel, *Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1997. **273**(42): p. H805-H816.
228. Rahme, M.M., et al., *Effect of autonomic neurotransmitters on excitable gap composition in canine atrial flutter*. *Can J Physiol Pharmacol*, 2001. **79**: p. 13-17.

229. Zipes, D.P., M.J. Mihalick, and G.T. Robbins, *Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness*. Cardiovasc Res, 1974. **8**(5): p. 647-655.
230. Chen, L.S. and P.S. Chen, *Nerve Sprouting and Cardiac Arrhythmias.*, in *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.*, D.P. Zipes and J. Jalife, Editors. 2004, W. B. Saunders: Philadelphia. p. 299-305.
231. Chang, C.M., et al., *Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing*. Circulation, 2001. **103**(1): p. 22-25.
232. Jayachandran, J.V., et al., *Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation*. Circulation, 2000. **101**(10): p. 1185-1191.
233. Olgin, J.E., et al., *Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation*. Circulation, 1998. **98**(23): p. 2608-2614.
234. Tai, C.T., et al., *Effect of phenylephrine on focal atrial fibrillation originating in the pulmonary veins and superior vena cava*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 788-793.
235. Page, R.L., J.M. Wharton, and E.N. Prystowsky, *Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node*. Am J Cardiol, 1996. **77**: p. 260-265.
236. Takei, M., et al., *Vagal stimulation prior to atrial rapid pacing protects the atrium from electrical remodeling in anesthetized dogs*. Jpn Circ J, 2001. **65**(12): p. 1077-1081.
237. Blauuw, Y., et al., *Tachycardia induced electrical remodeling of the atrial and the autonomic nervous system in the goats*. PACE, 1999. **22**(11): p. 1656-1667.
238. Miyauchi, M., et al., *Parasympathetic blockade promotes recovery from atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing*. . PACE, 2004. **27**(1): p. 33-37.

239. Curran, J., et al., *Beta-adrenergic enhancement of sarcoplasmic reticulum calcium leak in cardiac myocytes is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase*. Circ Res, 2007. **100**(3): p. 391-398.
240. Katra, R.P. and K.R. Laurita, *Cellular mechanism of calcium-mediated triggered activity in the heart*. Circ Res, 2005. **96**(5): p. 535-542.
241. Cheung, D.W., *Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig*. J Physiol, 1981. **314**: p. 445-456.
242. Brignole, M., et al., *Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(4): p. 1123-1129.
243. van den Berg, M.P., et al., *Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system*. Eur Heart J, 2001. **22**(3): p. 247-253.
244. Chen, J., et al., *Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart*. Cardiovasc Res, 2000. **48**(2): p. 220-232.
245. Lemery, R., *How to perform ablation of the parasympathetic ganglia of the left atrium*. Heart Rhythm, 2006. **3**(10): p. 1237-1239.
246. Zipes, D.P. and R.F. Knope, *Electrical properties of the thoracic veins*. Am J Cardiol, 1972. **29**(3): p. 372-376.
247. Scherlag, B.J., B.K. Yeh, and M.J. Robinson, *Inferior interatrial pathway in the dog*. Circ Res, 1972. **31**: p. 18-35.
248. Hsieh, M.H., et al., *Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins*. Circulation, 1999. **100**: p. 2237-2243.
249. Pappone, C., et al., *Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation, 2004. **109**: p. 327-334.
250. Nakagawa, H., et al., *Addition of selective ablation of autonomic ganglia to pulmonary vein antrum isolation for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation (Abstract)*. Circulation, 2006. **110**(III): p. 459.

251. Alex, J. and L. Guvendik, *Evaluation of ventral cardiac denervation as a prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(2): p. 517-520.
252. Cummings, J.E., et al., *Preservation of the anterior fat pad paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**: p. 994-1000.
253. Hirose, M., et al., *Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. **13**: p. 1272-1279.
254. Nademanee, K., et al., *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**: p. 2044-2053.
255. Lemery, R., et al., *Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 387-396.
256. Lemery, R., et al., *Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 387-396.
257. Scherlag, B.J., et al., *Autonomically Induced Conversion of Pulmonary Vein Focal Firing Into Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(11): p. 1878-1886.
258. Scherlag, B.J. and S. Po, *The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2006. **21**: p. 51-54.
259. Tan, A.Y., et al., *Cryoablation of Extrinsic Cardiac Sympathovagal Nerves Prevents Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias in Remodeled Canine Atria*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(10 (suppl. A.)): p. A4. abstract.
260. Oh, S., et al., *Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: Epicardial fat pad ablation does not have long-term effects*. Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 701-708.
261. Bunch, T.J., et al., *Temporary esophageal stenting allows healing of esophageal perforations following atrial fibrillation ablation procedures*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17**(4): p. 435-439.

262. Malamis, A.P., K.J. Kirshenbaum, and S. Nadimpalli, *CT radiographic findings: atrio-esophageal fistula after transcatheter percutaneous ablation of atrial fibrillation*. J Thorac Imaging, 2007. **22**(2): p. 188-191.
263. Okuyama, Y., et al., *Nerve sprouting induced by radiofrequency catheter ablation in dogs*. Heart Rhythm, 2004. **1**(6): p. 712-717.
264. Kim, D.T., et al., *Sympathetic nerve sprouting after orthotopic heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(12): p. 1349-1358.
265. Drapeau, J., et al., *Nestin-Expressing Neural Stem Cells Identified in the Scar Following Myocardial Infarction*. J Cell Physiol, 2005. **204**: p. 51-62.
266. Shimizu, A., et al., *Mechanism of the suppression of repetitive atrial firing by isoproterenol-comparison with disopyramide*. Int J Cardiol, 1994. **43**: p. 175-183.
267. Watanabe, Y., et al., *Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. **279**(2): p. 617-624.
268. Mori, K., et al., *Anticholinergic effects of class III antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different molecular mechanism*. Circulation, 1995. **91**(11): p. 2834-2843.
269. Arora, R., et al., *Targeted G-Protein Inhibition in the Posterior Left Atrium - A Novel Gene-Based Approach to Selectively Inhibit Parasympathetic Signaling in the Left Atrium and Decrease Vagal AF Substrate*. Heart Rhythm, 2008. **5**(5): p. S55 (abstract).
270. Arora, R., et al., *Unique Autonomic Profile of the Pulmonary Veins and Posterior Left Atrium*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(12): p. 1340-1348.
271. Inoue, H. and D.P. Zipes, *Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length*. Circ Res, 1987. **60**: p. 942-951.

272. Lee, S.H., et al., *Change of atrial refractory period after short duration of rapid atrial pacing: regional differences and possible mechanism*. PACE, 1999. **22**(6 Pt 1): p. 927-934.
273. Hou, Z.Y., et al., *Role of acetylcholine in induction of repetitive activity in human atrial fibers*. Am J Physiol, 1989. **256**(1 Pt 2): p. H74-84.
274. Nakayama, K., Y. Suzuki, and K. Hashimoto, *Sustained atrial fibrillation by acetylcholine infusion into the sinus node artery*. Tohoku J Exp Med, 1968. **96**(4): p. 333-339.
275. Hirono, M. and K. Obata,  *$\alpha$ -Adrenoceptive Dual Modulation of Inhibitory GABAergic Inputs to Purkinje Cells in the Mouse Cerebellum*. J Neurophysiol, 2006. **95**: p. 700-708.
276. Yi, E. and J.A. Love, *Alpha-adrenergic modulation of synaptic transmission in rabbit pancreatic ganglia*. Auton Neurosci, 2005. **122**(1-2): p. 45-57.
277. Sosunov, E.A., et al., *Region-specific, pacing-induced changes in repolarization in rabbit atrium: an example of sensitivity to the rare*. Cardiovasc Res, 2005. **67**(2): p. 274-282.
278. Miyauchi, Y., et al., *Heterogeneous pulmonary vein myocardial cell repolarization implications for reentry and triggered activity*. Heart Rhythm, 2005. **2**(12): p. 1339-1345.
279. Allesie, M., J. Ausma, and U. Schotten, *Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2002. **54**(2): p. 230-46.
280. Everett, T.H.t. and J.E. Olgin, *Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2007. **4**(3 Suppl): p. S24-7.
281. Boldt, A., et al., *ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation*. Basic Res Cardiol, 2006. **101**(3): p. 261-7.
282. Lijnen, P.J., V.V. Petrov, and R.H. Fagard, *Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1)*. Mol Genet Metab, 2000. **71**(1-2): p. 418-35.

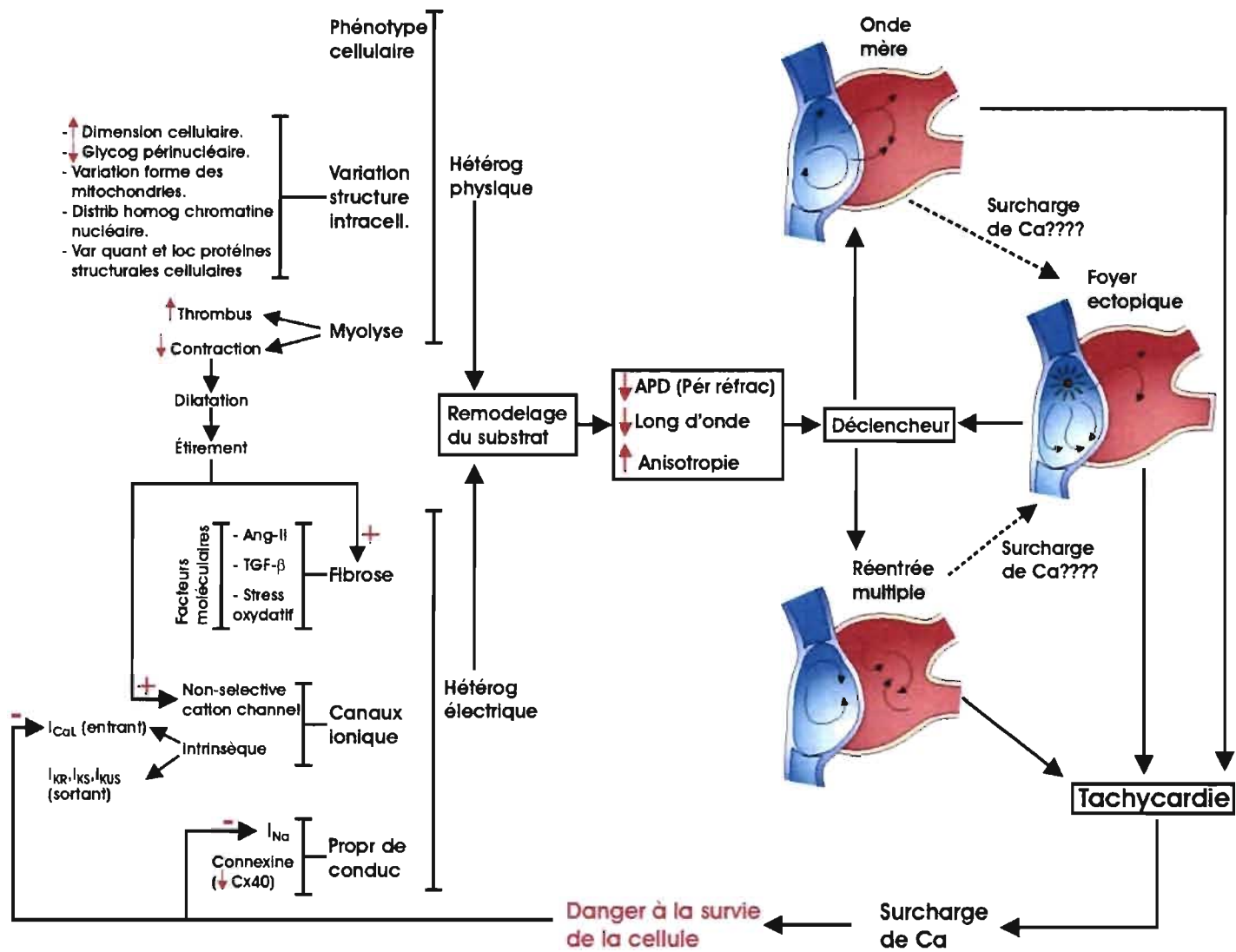
283. el-Agroudy, A.E., et al., *Effect of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of TGF-beta 1 and interstitial fibrosis in hypertensive kidney transplant patients.* Am J Nephrol, 2003. **23**(5): p. 300-6.
284. Lee, K.W., et al., *Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure.* Circulation, 2006. **114**(16): p. 1703-12.
285. Nakajima, H., et al., *Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart.* Circ Res, 2000. **86**(5): p. 571-9.
286. Adam, O., et al., *Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(4): p. 359-67.
287. Custodis, F., et al., *Association of RhoGDIalpha with Rac1 GTPase mediates free radical production during myocardial hypertrophy.* Cardiovasc Res, 2006. **71**(2): p. 342-51.
288. Brown, J.H., D.P. Del Re, and M.A. Sussman, *The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits.* Circ Res, 2006. **98**(6): p. 730-42.
289. Cha, T.J., et al., *Atrial ionic remodeling induced by atrial tachycardia in the presence of congestive heart failure.* Circulation, 2004. **110**(12): p. 1520-6.
290. Kumagai, K., H. Nakashima, and K. Saku, *The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model.* Cardiovasc Res, 2004. **62**(1): p. 105-11.
291. van der Velden, H.M., et al., *Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat.* J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(6): p. 596-607.
292. van der Velden, H.M., et al., *Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat.* Cardiovasc Res, 2000. **46**(3): p. 476-86.
293. Ausma, J., et al., *Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat.* Circulation, 2003. **107**(15): p. 2051-8.
294. Ausma, J., et al., *Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat.* Circulation, 1997. **96**: p. 3157-3163.



295. Schotten, U., et al., *Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation*. *Circulation*, 2001. **103**(5): p. 691-8.
296. Schotten, U., et al., *Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: a tachycardiomyopathy of a different sort*. *Cardiovasc Res*, 2002. **53**(1): p. 192-201.

**ANNEXE I: ACCORD DES COAUTEURS ET  
PERMISSION DES ÉDITEURS**

**ANNEXE II : ADAPTATIONS MOLÉCULAIRES,  
ÉLECTRIQUES ET TISSULAIRES FACILITANT  
L'ENTRETIEN DE LA FA.**



**Figure 1 (page précédente):** Schéma récapitulatif des facteurs entraînant le remodelage du tissu cardiaque favorisant le déclenchement d'une FA représentée par ses différents mécanismes. (Adapté de Nattel et al. *Nature* (2002); 415(6868); 219-226, réimprimé avec la permission de Macmillan Publisher Ltd : *Nature*, c 2002 [69] et de Allessie et al. *Cardiovascular Research* 54 (2002) 230-246. [279]).

## **Adaptation du tissu à une succession d'épisodes de fibrillations auriculaires soutenues (AF begets AF).**

La FA amène des modifications dans le tissu auriculaire facilitant son initiation et son entretien. Les recherches subséquentes sur ce phénomène ont permis de conclure que les modifications induites par la FA dans le tissu auriculaire survenaient à plusieurs niveaux (moléculaire, ionique ou tissulaire).

### **Adaptations moléculaires**

Les voies moléculaires stimulées à la suite d'épisodes de FA soutenus auront pour but principal de favoriser l'apparition de fibrose dans le tissu auriculaire. Trois voies moléculaires de signalisation ont été, jusqu'à maintenant, identifiées comme principales responsables de cet effet : le système rénine-angiotensine, le stress oxydatif et le TGF- $\beta$ 1 [280]. Le système rénine-angiotensine est le système le plus important dans la régulation de l'homéostasie de la pression sanguine. Ce système produit, suite à une série de réactions biochimiques, l'angiotensine-II qui agit au niveau du cœur, des vaisseaux artériels et (par l'aldostérone) du rein. C'est la molécule clé dans l'augmentation de la pression sanguine par la vasoconstriction des artères de résistance et la stimulation du cortex des glandes surrénales. Elle permettra d'augmenter le volume sanguin et l'absorption du sodium. L'action de l'angiotensine-II est médiée par l'intermédiaire de ses récepteurs AT1 et AT2,

au niveau du cœur. Ces derniers sont présents au niveau des myocytes et des fibroblastes cardiaques. Lorsque stimulé, ce récepteur active plusieurs voies de signalisations intracellulaires, dont la voie ERK1/2 responsable de la différenciation et de la croissance cellulaire. Toutefois, cette voie de signalisation peut induire l'hypertrophie des cardiomyocytes et stimuler la production de collagène par les fibroblastes dans le tissu cardiaque. Une étude semblait indiquer qu'un traitement avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine permettait de réduire l'apparition de fibrose chez les patients atteints de FA [281].

Un second médiateur impliqué dans l'apparition de la fibrose cardiaque est le TGF- $\beta$ 1. Cet agent, constitué de 2 peptides de 112 acides aminés liés par un pont disulfide, est impliqué dans le processus de cicatrisation et le développement de la fibrose, notamment dans le tissu cardiaque [282]. Le TGF- $\beta$ 1 stimulera également la voie ERK1/2 chez les fibroblastes cardiaques enclenchant ainsi la production de collagène. Il semblerait que l'angiotensine-II puisse stimuler la production de TGF- $\beta$ 1 et que l'injection de bloqueur de l'angiotensine-II entraîne une diminution du TGF- $\beta$ 1 [283]. De la même façon, le pirfenidone, un agent pharmacologique diminuant l'expression du TGF- $\beta$ 1, a amené une réduction significative de la fibrose au niveau du cœur [284]. L'action du TGF- $\beta$ 1 semble être spécifique puisque la surexpression de ce médiateur, dans les oreillettes et les ventricules, a provoqué une augmentation de fibrose dans le tissu auriculaire seulement [285]. Finalement, le TGF- $\beta$ 1 ne semble pas affecter l'électrophysiologie des cellules cardiaques [280]. Ainsi, la simple présence de fibrose dans le tissu cardiaque auriculaire peut être suffisante au déclenchement et l'entretien de la FA.

La fibrose peut également se développer par l'intermédiaire du stress oxydatif. Une des voies les plus importantes dans le stress oxydatif est celle de la protéine Rac1 [286]. Il s'agit d'une petite protéine G appartenant à la famille des RhoGTPase qui, lorsqu'associée à RhoGDI $\alpha$ , ira activer le complexe NADPH oxydase, une source majeure de ROS et de

superoxyde [287]. En FA, les dommages oxydatifs contribuent à altérer les fonctions myofibrillaires énergétique et contractile. Ainsi, les ROS produits par le NADPH oxydase peuvent avoir plusieurs effets pathologiques dans le myocarde auriculaire incluant : la dégradation oxydative du NO endocardique, l'activation local de composantes de la cascade de coagulation et des molécules prothrombotiques (PAI-1), l'induction de la fibrose, réponse inflammatoire (tel que CRP C-Reactive Protein) et l'altération de la fonction des canaux ioniques [286]. Les statines (inhibiteur de l'HMG-CoA réductase) semblent être efficaces pour contrer l'effet pro-fibrotique de Rac1. En plus d'inhiber la synthèse du cholestérol, les statines vont diminuer l'activité de Rac1-GTPase notamment en réduisant sa translocation à la membrane cellulaire [286]. Ainsi, les statines entraîneront la réduction de la production de superoxydes par le NADPH oxydase dans les myocytes cardiaques ce qui diminuera également le processus d'hypertrophie ventriculaire [288]. Toutefois, des études ont démontré que l'effet des statines n'était pas sur la dimension des oreillettes et des ventricules et ne réduisait pas la quantité de collagène dans le tissu [286]. Son effet bénéfique se situait au niveau de la diminution de 50% des épisodes de FA en plus d'un effet anti-inflammatoire qui ajouterait au bénéfice de ce traitement [286, 289, 290].

### **Adaptations électriques**

La diminution de l'expression d'un ou plusieurs canaux ioniques, lors du remodelage électrique, a pour principale conséquence de réduire la DPA (jusqu'à 45% selon Wijffels et al. 1995 [80]) des cellules. Cette réduction sera très favorable à la FA, et ce, sur plusieurs points :

- 1) Elle permettra à de petites régions auriculaires en bloc de conduction de servir de site d'initiation à une réentrée.

- 2) Elle stabilisera la FA en augmentant le nombre d'ondelettes de réentrée coexistant ensemble dans le tissu auriculaire [279] (augmentant ainsi la complexité de l'arythmie);
- 3) Elle diminuera l'adaptabilité de la période réfractaire à l'intervalle de stimulation.

Toutefois, si la cardioversion et le maintien en rythme sinusal réussit, la diminution de la DPA et la baisse de l'adaptabilité de la période réfractaire seront réversibles.

Le courant majoritairement responsable de la diminution de la DPA, est  $I_{Ca2+-L}$ . Chez les modèles animaux où la FA était développée par stimulation rapide, la diminution d' $I_{Ca2+-L}$  était attribuable à une réduction du niveau d'ARNm codant pour la sous-unité  $\alpha_{1c}$  du canal. Cette réduction n'est toutefois pas observée dans toutes les études [279]. Dans une moindre mesure, les courants ioniques  $I_{to}$  et  $I_{Kur}$  peuvent également être diminués, mais leur importance sur la réduction de la DPA est beaucoup moins grande que celle d' $I_{Ca-L}$ .

En plus du remodelage électrique, la FA peut entraîner, sur une plus longue période, un remodelage des jonctions gaps [291, 292]. Responsables des échanges ioniques entre les cytoplasmes des cellules voisines, les jonctions gaps ont un rôle clé dans la vitesse de conduction du tissu cardiaque, spécialement au niveau auriculaire. Dans un modèle animal où la FA était induite par stimulation électrique programmée, van der Velden et al. ont observé des changements dans la présence de la connexine 40 dans le tissu auriculaire, et ce, à peine deux semaines après le début du protocole [292]. Toutefois, aucun changement n'a été observé dans l'expression de la connexine 43. Les variations dans la connexine 40 comprenaient une diminution de sa présence et une augmentation de son hétérogénéité par rapport à la situation en rythme sinusal. Ainsi, suite à des épisodes de FA de plus de 2 mois, des zones localisées de très faible densité de connexine 40 juxtaposant d'autres à densité élevée (c'est-à-dire exprimant des niveaux normaux de connexine 40) ont été observés. Les chercheurs proposent donc une théorie sur la nouvelle répartition des connexine 40.



Celle-ci pourrait causer des microhétérogénéités dans la conduction du tissu en fournissant des petits îlots de bloque de conduction intra-auriculaire. Ces îlots pourraient servir de point d'ancrage aux ondelettes électriques transitoires de la FA [292]. L'hétérogénéité des connexines 40 diminuait significativement la vitesse de conduction en FA soutenue. Cette dernière, ayant un nombre de potentiels d'actions complexes et de sites en bloc de conduction plus élevé, met à profit l'hétérogénéité locale du tissu provoquée par la connexine 40. Les chercheurs ont ainsi obtenu une corrélation positive entre l'augmentation de l'hétérogénéité de la distribution de la connexine 40 et la stabilité de la FA [292]. Toutefois, suite à une défibrillation auriculaire, la vitesse de conduction revenait à la normale.

Lorsqu'étudié chez l'humain, le remodelage électrique, à la suite de FA prolongée, était réversible à l'intérieur de quelques jours suivant la conversion de l'arythmie en rythme sinusal. Cependant, la récupération était plus longue si le remodelage atteignait les jonctions gaps (environ 1 à 2 mois) [293].

## **Adaptations tissulaires**

Le remodelage tissulaire se fera à plusieurs niveaux dans le tissu. Tout d'abord, le phénotype des ces cardiomyocytes s'apparente à celui d'un stage fœtal de développement (dédiérenciation). Ensuite, ces cardiomyocytes subissent différents changements structuraux : 1) l'augmentation des dimensions cellulaires, 2) l'accumulation de glycogène périnucléaire, 3) la perte de sarcomères centraux (la myolyse), 4) l'altération de l'expression des connexines, 5) le changement de la forme des mitochondries, 6) la fragmentation des réticulums sarcoplasmiques, 7) la distribution homogène de la chromatine nucléaire, 8) le changement de la quantité et la localisation des protéines structurales cellulaires. De l'ensemble de ces changements, le plus évident est l'augmentation des dimensions cellulaires dû à la myolyse et à l'accumulation de glycogène

périnucléaire. Cette dédifférentiation des myocytes est similaire à celle d'un myocyte hibernant suivant une période d'ischémie. La différence majeure entre les deux situations est que dans le tissu fibrillant la répartition des cellules subissant ces changements est hétérogène. Ainsi, on peut trouver des cardiomyocytes fortement modifiés adjacents à d'autres ayant un aspect tout à fait normal. Ces modifications structurales ne sont pas dégénératives car aucun indice de mort cellulaire n'est augmenté à leur suite. Ces changements structuraux seraient plutôt une adaptation des cellules affectées aux épisodes fréquents de FA, donc de surplus de  $Ca^{2+}$  intracellulaire et de stress métabolique [279].

La perte de la contraction auriculaire au cours des épisodes de FA, combiné à la forte réduction du courant  $I_{CaL}$ , diminuera énormément l'activation de l'appareil contractile. Cette diminution entraînera la perte de sarcomères centraux, que l'on nomme myolyse. Allessie et al. [294] ont montré qu'en rythme sinusal environ 7,4 % des myocytes de l'oreillette gauche étaient atteints de myolyse alors que cette proportion montait à 51,8% chez leurs modèles animaux atteints de FA chronique. Cette myolyse pouvait être moyenne (perte de 10 à 25% des sarcomères) à sévère (perte > 25% des sarcomères). La myolyse amène donc un remodelage important au niveau de la contractilité qui provoquera une diminution de la force de contraction des muscles et de la fraction d'éjection [279]. De plus, van der Velden et al. [292] ont trouvé une corrélation positive entre le pourcentage de myocytes atteints de myolyse et la stabilité de la FA. Enfin, la perte d'efficacité des thérapies pharmacologiques pourrait être en partie due à la myolyse de même que la fibrose auriculaire.

Le remodelage de la contractilité amènera donc une perte de la fonction de transport de l'oreillette pour le sang qui aura deux conséquences : 1) l'augmentation des chances de thrombus durant la FA et 2) l'augmentation du volume sanguin intra-auriculaire. Dans le premier cas, la géométrie endocardique complexe combinée à une fonction contractile réduite accroît les chances d'avoir des zones où le sang est stagnant. Le sang immobile peut

coaguler et former des thrombus facilement et rapidement. Expulsés dans la circulation, ces thrombus embolisés représentent un danger potentiel, par exemple, d'accident cérébrovasculaire. Ce danger est présent même dans les jours suivant la cardioversion en rythme sinusal étant donné que la fonction contractile demeure réduite quelques temps suivant la cardioversion.

La deuxième conséquence du remodelage de la contractilité mènera à la dilatation de l'oreillette. La contractilité plus faible entraînera un mauvais pompage du sang. Ainsi une quantité variable de sang demeurera dans les oreillettes s'ajoutant à un nouvel arrivage, ce qui augmentera le volume sanguin dans chaque oreillette. Cette augmentation provoquera un effet d'étirement du tissu auriculaire qui, avec le temps, mènera à une dilatation des oreillettes, donc un remodelage structural de ces dernières. La dilatation de l'oreillette va stimuler l'apparition de fibrose dans le tissu en plus d'accélérer la dégénération des myofilaments. Ces changements auront pour conséquences de faire dilater les oreillettes et diminuer la pression auriculaire [295, 296]. La perte des myofilaments entraînera une diminution de la force de contraction auriculaire (jusqu'à 75 %), de la vitesse de vidange auriculaire et de l'index de travail auriculaire [295]. Il en résultera un tissu auriculaire à l'anisotropie augmentée par la fibrose interstitielle plus apte à supporter l'initiation et l'entretien de FA.

Contrairement au remodelage électrique qui survient à l'intérieur de quelques jours, le remodelage structural peut prendre plusieurs mois à se développer avant de pouvoir apporter une contribution significative à l'initiation et l'entretien de la FA. De la même façon, la récupération du tissu de ce type de remodelage sera beaucoup plus longue pouvant même s'étaler sur quelques mois. Une des possibilités de cette récupération lente est le temps nécessaire à la resynthèse des sarcomères perdus lors de la myolyse [279].