

**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

# Mécanismes de neuromodulation impliqués dans les arythmies auriculaires

par

Frédéric Jacques, MD

Département de chirurgie

Faculté de médecine

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences biomédicales

Décembre 2007

© Frédéric Jacques, 2007



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Mécanismes de neuromodulation impliqués dans les arythmies auriculaires

présenté par :  
Frédéric Jacques

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Michel Carrier, MD, président-rapporteur  
Pierre Pagé, MD, directeur de recherche  
John Andrew Armour, MD, PhD, membre du jury

## Résumé

La neuromodulation directe a été proposée pour améliorer les résultats des traitements invasifs de la fibrillation auriculaire (FA). Ces techniques ont des limitations et on suggère des techniques indirectes, comme la stimulation cordonale supéropostérieure (SCS), pour moduler le potentiel arythmogène auriculaire. L'effet neuromodulateur cardiaque de la SCS a été évalué en regard à la chronotropie auriculaire et aux propriétés de repolarisation induites par la stimulation vagale (SV). Méthodes. Une cathode épidurale de SCS a été positionnée avant la thoracotomie chez 33 chiens. Les changements de fréquence sinusale, la distribution spatiale des effets parasympathiques sur la repolarisation auriculaire, l'inductibilité de la FA et la localisation des foyers d'initiation induits par la stimulation du nerf vague (15 Hz, 1 ms, 1 mA) ont été mesuré sur l'oreillette avant et pendant la SCS à une intensité correspondant à 90% du seuil de réponse motrice. Les structures nerveuses thoraciques (nerfs vagues, ganglions stellaires) ont été décentralisées bilatéralement de manière séquentielle. La distribution des effets neuronaux sur l'oreillette a été mesurée par cartographie isointégrale de la phase de repolarisation sur des électrogrammes unipolaires auriculaires avant et pendant la SV. Résultats. La durée de la période sinusale s'est prolongée de façon significative en présence de SCS uniquement chez les préparations non stellectomisées ( $p < 0,01$ ). La distribution spatiale des changements auriculaires induits par la SV était augmentée par la SCS uniquement chez les préparations non stellectomisées ( $p < 0,05$ ). La FA a été induite plus facilement en présence de SCS chez les préparations non stellectomisées ( $p = 0,05$ ). Les sites d'origine des épisodes de FA ont eu tendance à se concentrer aux faisceaux de Bachmann et de Marshall. Conclusion : Ces données indiquent que la SCS potentialise l'influence parasympathique sur l'oreillette conférant une augmentation du potentiel arythmogène auriculaire. Cet effet est médié par les chaînes sympathiques intrathoraciques plutôt que des réflexes centraux.

**Mots-clés :** Fibrillation auriculaire, système nerveux autonome, Stimulation cordonale supéropostérieure

## Abstract

Direct neuromodulation has been proposed for better results of invasive therapies for atrial fibrillation (AF). These techniques present limitations and indirect techniques, like the spinal cord stimulation (SCS), have been suggested to interfere with atrial arrhythmogenic potential. Cardiac neuromodulatory effects of SCS were studied with regard to atrial chronotropy and repolarization changes under vagal stimulation (VS). Methods. A SCS epidural cathode was positioned before thoracotomy in 33 dogs. Sinus cycle length, atrial spatial distribution of vagal effects, AF inducibility and location of site of AF origin induced by VS (15 Hz, 1 ms, 1 mA) were measured before and during SCS (50 Hz, 0,2 ms) at an intensity of 90% of the motor response threshold. Thoracic nervous structures (vagus nerves, stellate ganglia) were bilaterally decentralized in sequence. Distribution of neural effects on the atria were measured by isointegral mapping of repolarization phase on unipolar electrograms before and during VS. Results. Sinus cycle length was significantly augmented under SCS only in non stellectomized preparations ( $p < 0,01$ ). Atrial surface corresponding to integral changes under VS was significantly augmented only in non stellectomized preparations ( $p < 0,05$ ). AF was easier to induce under SCS in non stellectomized preparations ( $p = 0,05$ ). The sites of origin of these episodes were localized in the Bachmann and Marshall bundles. Conclusion: These data indicate that SCS potentialize the vagal influence on the atrium and facilitates atrial arrhythmias. This effect is mediated through the intrathoracic sympathetic chains and not by central reflexes.

**Keywords :** Atrial fibrillation, Autonomic nervous system, Spinal cord stimulation

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Chapitre 1. – La fibrillation auriculaire et le système nerveux autonome.....  | 1  |
| 1.1 Généralités sur la fibrillation auriculaire.....   | 1  |
| 1.1.1 Classification .....   | 1  |
| 1.2 Implications cliniques .....   | 2  |
| 1.2.1 Complications .....  | 2  |
| 1.2.2 Les coûts.....   | 3  |
| 1.3 Le traitement de la FA .....   | 3  |
| 1.3.1 Traitement pharmacologique .....   | 3  |
| 1.3.2 Traitement invasif .....   | 4  |
| 1.3.3 Les traitements invasifs de la FA : Un succès contesté.....  | 5  |
| 1.4 Les facteurs prédictifs .....  | 6  |
| 1.5 Physiopathologie.....  | 6  |
| 1.5.1 Modifications électriques auriculaires .....   | 8  |
| 1.5.2 Modifications histologiques auriculaires.....  | 9  |
| 1.5.3 Modifications de l'influence nerveuse cardiaque .....  | 9  |
| 1.5.4 Notions anatomiques en FA.....   | 11 |
| 1.5.5 Embryologie cardiaque et développement du système de conduction.....   | 14 |
| 1.6 Le contrôle nerveux cardiaque : un concept en évolution.....   | 16 |
| 1.6.1 Schéma classique du contrôle nerveux cardiaque.....  | 16 |
| 1.6.2 Le système nerveux intrinsèque cardiaque.....  | 22 |
| 1.6.3 Le SNIC et le contrôle des fonctions cardiaques.....   | 25 |
| 1.6.4 Le SNIC impliqué dans la genèse de la FA.....  | 26 |
| 1.6.5 Succès anecdotiques de contrôle d'arythmie par traitements invasifs et implication présumée d'éléments nerveux ..... | 26 |
| 1.6.6 Le postulat de la neuromodulation directe pour traiter la FA.....  | 27 |
| 1.6.7 Difficultés rencontrées avec la neuromodulation directe.....   | 28 |
| 1.7 Hypothèse de recherche .....   | 31 |

|  |    |
|--|----|
| 1.7.1 La neuromodulation cardiaque indirecte .....                       | 31 |
| 1.7.2 Les principes de la stimulation cordonale supéropostérieure .....  | 31 |
| 1.7.3 Les éléments pratiques de la SCS .....                             | 32 |
| 1.7.4 La SCS pour contrôler les arythmies auriculaires ? .....           | 33 |
| 1.7.5 Importance clinique de la neuromodulation indirecte de la FA ..... | 34 |
| 1.8 Objectifs de l'étude .....   | 35 |
| Chapitre 2. Méthodes .....   | 37 |
| 2.1 Éthique .....  | 37 |
| 2.2 Approche expérimentale .....   | 37 |
| 2.2.1 Anesthésie .....   | 37 |
| 2.2.2 Chirurgie .....  | 38 |
| 2.2.3 Évaluation hémodynamique .....                                     | 38 |
| 2.3 La stimulation vagale externe .....                                  | 39 |
| 2.4 Stimulation cordonale supéropostérieure .....                        | 39 |
| 2.5 Évaluation électrocardiographique .....                              | 40 |
| 2.5.1 Cartographie d'activation .....                                    | 40 |
| 2.5.2 Cartographie de repolarisation .....                               | 43 |
| 2.6 Protocole expérimental .....   | 44 |
| 2.7 Analyse des données .....  | 46 |
| 2.7.1 Bradycardie .....  | 46 |
| 2.7.2 Distribution spatiale de l'innervation parasympathique .....       | 46 |
| 2.7.3 Inductibilité de la FA .....                                       | 47 |
| 2.7.4 Sites d'origine de la FA .....                                     | 47 |
| 2.7.5 Statistiques .....   | 48 |
| Chapitre 3. Résultats .....  | 49 |
| 3.1 Bradycardie .....  | 49 |
| 3.2 Distribution spatiale de l'innervation parasympathique .....         | 50 |
| 3.3 Incidence de fibrillation auriculaire .....                          | 53 |

|  |    |
|--|----|
| 3.4 Site d'origine de la FA .....                      | 54 |
| Chapitre 4. Discussion .....                           | 56 |
| 4.1 Bradycardie.....                                   | 56 |
| 4.2 Distribution.....                                  | 56 |
| 4.3 Facilitation de la FA.....                         | 57 |
| 4.4 Sites d'origine de la FA.....                      | 58 |
| 4.5 Transmission des effets de la SCS au cœur.....     | 61 |
| 4.6 Le rôle clé du SNIC .....                          | 64 |
| 4.7 Potentialisation des effets parasympathiques ..... | 65 |
| 4.8 Hiérarchie du contrôle nerveux cardiaque .....     | 66 |
| Chapitre 5. Conclusion .....                           | 67 |
| Chapitre 6. Bibliographie.....                         | 68 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau I. Innervation sympathique segmentaire .....   | 18 |
| Tableau II. Inductibilité de la fibrillation auriculaire par la stimulation vagale en fonction de la présence ou l'absence de SCS..... | 53 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1. Les lignes d'ablation utilisée dans le traitement invasif de la fibrillation auriculaire. ....  | 5  |
| Figure 2. Relations entre les différentes formes de fibrillation auriculaire (FA).....  | 7  |
| Figure 3. Localisation des structures impliquées dans l'initiation de la fibrillation auriculaire chez l'humain.....  | 14 |
| Figure 4. Représentation schématique de la migration des cellules ectomésenchymateuses de la crête neural vers les principales structures de la base du cœur.....       | 16 |
| Figure 5. Anatomie du système nerveux parasympathique.....  | 18 |
| Figure 6. Représentation schématique du système nerveux extrinsèque cardiaque au niveau thoracique.....   | 19 |
| Figure 7. Anatomie du système nerveux sympathique.....  | 20 |
| Figure 8. Neurotransmetteurs impliqués dans les synapses au sein du système nerveux autonome (aussi appelé végétatif) et comparaison au système nerveux somatique. .... | 21 |
| Figure 9. Schéma du modèle intégré de hiérarchie neuronale cardiaque tel que proposé par Armour et al.....  | 22 |
| Figure 10. Influence du système nerveux autonome sur le cœur.....   | 23 |
| Figure 11. Distribution des ganglions nerveux sur le cœur.....  | 24 |
| Figure 12. Distribution des ganglions nerveux sur le cœur.....  | 24 |
| Figure 13. La stimulation vagale produit en séquence une bradycardie auriculaire, une pause sinusale et la fibrillation auriculaire.....                                | 36 |
| Figure 14. Représentation schématique des plaques d'enregistrement auriculaires et des régions des oreillettes.....   | 41 |
| Figure 15. Exemple de carte d'activation.....   | 42 |
| Figure 16. Principes de cartographie isointégrale.....  | 42 |
| Figure 17. Exemple de carte de repolarisation.....  | 43 |
| Figure 18. Protocole expérimental.....  | 44 |
| Figure 19. Protocole de décentralisation nerveuse cardiaque selon le groupe.....  | 45 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 20. Protocole d'analyse pour comparer l'inductibilité de la FA.....  | 47 |
| Figure 21. Répercussions de la stimulation nerf vague droit sur la période sinusale.....  | 49 |
| Figure 22. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur toute la surface des oreillettes selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.....   | 51 |
| Figure 23. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur la surface de l'oreillette droite selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.....  | 51 |
| Figure 24. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit dans la région du faisceau de Bachmann selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure..... | 52 |
| Figure 25. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur la surface de l'oreillette gauche selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.....  | 52 |
| Figure 26. Sites d'origine des nouveaux épisodes de FA lorsque la SCS fonctionne.....   | 54 |
| Figure 27. Influence de la SCS sur la localisation des sites d'origine de la FA chez les préparations présentant de la FA tant en l'absence qu'en présence de la SCS. ....                        | 55 |
| Figure 28. Localisation de tous les épisodes de FA survenant durant le fonctionnement de la SCS. ....   | 55 |
| Figure 29. Les sites d'origine de la FA initiés par la stimulation directe du nerf vague droit se retrouvent dans la région innervée par le ce dernier.....                                       | 60 |

## Abréviations

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| AAD   | Appendice auriculaire droite          |
| AAG   | Appendice auriculaire gauche          |
| AF    | <i>Atrial fibrillation</i>            |
| APC   | <i>Atrial premature complexes</i>     |
| AVC   | Accident vasculaire cérébral          |
| BCC   | Bloqueurs des canaux calciques        |
| Carto | Cartographie                          |
| CEC   | Circulation extracorporelle           |
| CNS   | <i>Central nervous system</i>         |
| CV    | Cardioversion                         |
| FA    | Fibrillation auriculaire              |
| FAC   | Fibrillation auriculaire chronique    |
| FAP   | Fibrillation auriculaire paroxystique |
| GABA  | Acide gamma-amino-butérique           |
| GABA  | <i>Gamma-amino-butyric acid</i>       |
| GP    | <i>Ganglionated plexus</i>            |
| GS    | Ganglion stellaire                    |
| INR   | <i>International normalized ratio</i> |
| IVC   | <i>Inferior vena cava</i>             |
| LA    | <i>Left atrium</i>                    |
| LOM   | <i>Ligament of Marshall</i>           |
| LV    | <i>Left ventricle</i>                 |
| NAV   | Nœud auriculoventriculaire            |
| NS    | Nœud sinusal                          |
| PA    | <i>Pulmonary artery</i>               |
| PV    | <i>Pulmonary veins</i>                |
| RA    | <i>Right atrium</i>                   |

|      |   |
|------|---|
| RV   | <i>Right ventricle</i>                  |
| SC   | Sinus coronaire                         |
| SCS  | Stimulation cordonale supéropostérieure |
| SCS  | <i>Spinal cord stimulation</i>          |
| SNA  | Système nerveux autonome                |
| SNC  | Système nerveux central                 |
| SNIC | Système nerveux intrinsèque cardiaque   |
| SV   | Stimulation vagale                      |
| SVC  | <i>Superior vena cava</i>               |
| VCI  | Veine cave inférieure                   |
| VCS  | Veine cave supérieure                   |
| VP   | Veines pulmonaires                      |
| VS   | <i>Vagal stimulation</i>                |

*À mon épouse Mélanie*

## Remerciements

À ma femme Mélanie, qui m'encourage et m'accompagne en tout temps, surtout quand la fatigue fait naître le tourment. Merci de laisser cette aventure partager notre vie sans trop de jalousie. Je t'aime.

Au docteur Pierre Pagé, qui me supporte non seulement dans la recherche, mais dans aussi dans ma résidence. Vous êtes devenus pour moi un mentor en qui j'ai confiance.

À mes collaborateurs, docteur Yalin Yin sans qui cette maîtrise n'aurait été possible, Caroline Bouchard, qui m'a appris les rudiments de la chirurgie expérimentale.

À mes parents, Irénée, mon père, et ma mère, Francine, qui me connaissent mieux que moi-même.

À mes amis du labo particulièrement Simon, dont le cynisme n'est heureusement pas contagieux et Louis-Philippe, mon « sénior » en recherche.

# **Chapitre 1. – La fibrillation auriculaire et le système nerveux autonome**

## **1.1 Généralités sur la fibrillation auriculaire**

La fibrillation auriculaire (FA) est une arythmie auriculaire caractérisée par l'activité électrique fractionnée, asynchrone et désorganisée. On la reconnaît à l'électrocardiogramme par l'absence d'onde P (onde auriculaire) et la présence d'ondes oscillatoires irrégulières de faible amplitude, nommées ondes fibrillatoires<sup>1</sup>. La fréquence auriculaire qui est alors de 300 à 500 battements par minute résulte en une perte de contractilité auriculaire<sup>2</sup>. Son diagnostic est compliqué du fait que plusieurs patients demeurent asymptomatiques très longtemps. La FA est la tachyarythmie la plus fréquente chez l'être humain<sup>3</sup>. Sa prévalence aux États-Unis atteint 2,3 millions de patients, mais compte tenu des changements démographiques actuels, on prévoit atteindre 5,6 millions en 2050<sup>4</sup>. La FA requiert souvent l'hospitalisation des patients atteints, que ce soit en raison d'inconfort, d'instabilité hémodynamique, de complications emboliques ou d'ajustement du traitement. Le nombre d'hospitalisations pour FA a triplé de 1985 à 1999<sup>5</sup>.

### **1.1.1 Classification**

La FA peut être classifiée selon sa durée. On parle de FA paroxystique lorsqu'elle dure moins de 7 jours, de FA persistante lorsqu'elle dure d'une semaine à un mois et de FA permanente lorsqu'elle dure plus d'un mois<sup>2</sup>. La FA peut aussi être classifiée en fonction du type de patient chez qui elle survient. La FA qui survient chez le patient âgé présentant des pathologies associées est parfois définie comme la FA sénile<sup>6</sup>. La FA qui survient chez des individus ne présentant pas de condition pathologique associée est dite « isolée » (*lone AF*). Cette forme représente entre 10 et 15% des cas de FA<sup>7, 8</sup>. La FA peut aussi survenir durant la période postopératoire de la chirurgie cardiaque et elle est alors définie comme FA postopératoire. Elle survient habituellement dans les premiers jours (deuxième et troisième jour) après l'intervention, mais peut affecter les patients durant toute la période de convalescence<sup>9</sup>. La FA survient dans 11% à 40% des patients subissant une

revascularisation myocardique chirurgicale (pontages aorto-coronariens)<sup>10, 11, 12</sup> et dans près de 50% des chirurgies valvulaires<sup>12, 13</sup>. Elle est souvent considérée comme un problème temporaire, mais le taux de récurrence est élevé<sup>14</sup>. La FA postopératoire est liée à l'inflammation secondaire aux manipulations chirurgicales et à la circulation extracorporelle, de même qu'aux transferts liquidiens et aux catécholamines endogènes ou exogènes (pour plus de détails sur la FA postopératoire, voir l'annexe 1).

## 1.2 Implications cliniques

### 1.2.1 Complications

Le spectre clinique de la FA varie du simple inconfort<sup>8</sup> jusqu'à l'accident vasculaire cérébral débilisant ou mortel<sup>15,16</sup>, en passant par divers degrés d'instabilité hémodynamique<sup>17</sup>. En effet, les problèmes liés à la FA sont de trois types. Premièrement, le rythme qui devient irrégulier occasionne des palpitations, ce qui engendre de l'inconfort<sup>8</sup>. Deuxièmement, la stagnation du sang dans l'oreillette prédispose à la formation de caillots et à des événements thromboemboliques subséquents qui peuvent altérer significativement la fonction d'organes cibles comme le cerveau, les reins ou les intestins, qui sont richement vascularisés<sup>15,16</sup>. Ces dysfonctions organiques peuvent parfois entraîner la mort, particulièrement lorsque plus d'un organe est atteint<sup>18</sup>. Finalement, la dysynchronie de la conduction auriculoventriculaire altère la séquence normale de contraction des chambres cardiaques. Cette perte de contraction amoindrit le remplissage, ce qui peut aggraver la condition des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou provoquer une cardiomyopathie induite par tachycardie lorsque la réponse ventriculaire rapide se prolonge<sup>17</sup>. La défaillance cardiaque et la FA sont intimement liées, étant à tour de rôle cause et conséquence<sup>16,19,20</sup>.

Les symptômes de la FA sont habituellement plus importants chez les patients présentant de la FA paroxystique. Ces patients présentent de la dyspnée d'effort, de la fatigabilité, de la léthargie et des malaises généraux<sup>17</sup>. Le patient qui présente de la FA permanente s'habitue graduellement à sa condition arythmique, alors que le patient qui

présente de la FA paroxystique ne s'y adapte pas. Le patient qui présente de la FA permanente est habituellement porteur de plusieurs conditions pathologiques. La perception de symptômes liés spécifiquement à la FA est obscurcie par les limitations fonctionnelles et la multitude d'autres symptômes auxquels le patient fait face<sup>17</sup>. Certains symptômes sont plus marquants. L'AVC cardioembolique est occasionnellement le premier signe clinique de la FA<sup>8,21</sup>. Un patient sur cinq a présenté un épisode neurologique au moment du diagnostic<sup>17</sup>.

### **1.2.2 Les coûts**

La FA impose un important fardeau économique à la société. Sa haute prévalence, les traitements pharmacologiques ou chirurgicaux, de même que les hospitalisations fréquentes contribuent tous à l'importance de ses coûts<sup>22</sup>. L'hospitalisation peut devenir nécessaire en raison de la récurrence des épisodes, d'une exacerbation de défaillance cardiaque et des effets secondaires de la médication<sup>17,23</sup>. Les patients qui présentent de la FA postopératoire passent en moyenne deux fois plus de temps aux soins intensifs<sup>13</sup> et ont une hospitalisation prolongée de 1,5 à 2,5 fois<sup>11</sup>. Ce séjour prolongé se traduit par une augmentation des coûts hospitaliers de 1500 dollars par patient<sup>24,25,26</sup>. On estime que la FA postopératoire amène annuellement un joug supplémentaire d'un milliard de dollars sur le système de santé aux États-Unis seulement<sup>27</sup>.

## **1.3 Le traitement de la FA**

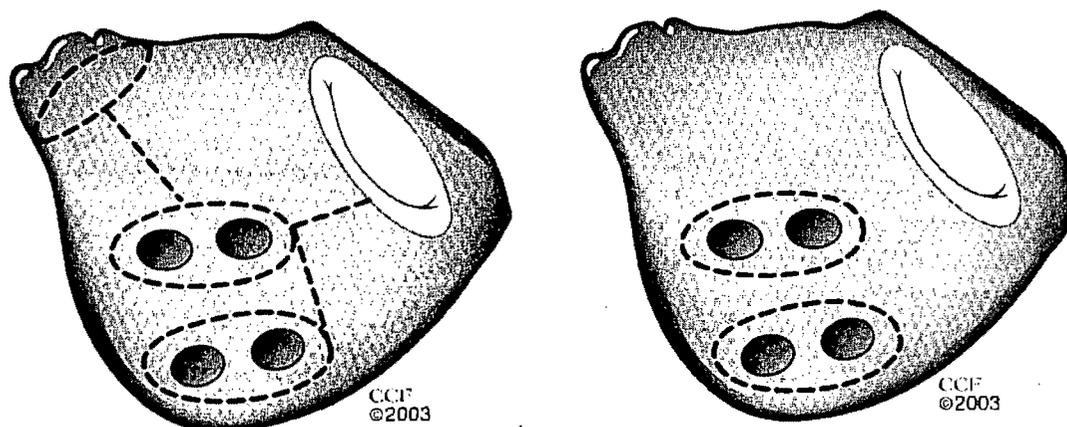
### **1.3.1 Traitement pharmacologique**

Le traitement de la FA repose sur la pharmacothérapie<sup>3</sup>. Les médicaments permettent la conversion au rythme sinusal, le contrôle de la réponse ventriculaire ou les deux<sup>3</sup>. Les agents de conversion chimique ont comme désavantages le risque d'arythmies malignes ou de bloc auriculo-ventriculaire complet, alors que les agents utilisés pour contrôler la réponse ventriculaire engendrent de l'hypotension et de l'orthostatisme<sup>28,29,30</sup>. À ce régime

anti-arythmique s'ajoute l'anticoagulation et son risque substantiel de saignements<sup>31,32,33,34</sup>. Bien qu'utile, le traitement pharmacologique de la FA n'est pas dépourvu de complications (pour plus de détails sur le traitement pharmacologique de la FA, voir l'annexe 2)<sup>22,28,35</sup>.

### **1.3.2 Traitement invasif**

Comme le traitement pharmacologique est sous optimal, plusieurs techniques invasives ont été introduites depuis les années 1990 afin de contrôler la FA<sup>36,37,38,39,40</sup>. Le traitement invasif de la FA a pour objectif d'isoler les foyers arythmiques dans le cas de la FA paroxystique et d'éliminer les voies de macroréentrée dans la FA chronique. La procédure du labyrinthe, une procédure chirurgicale, est actuellement considérée comme la correction la plus efficace de FA<sup>36</sup>. Cette technique engendre la fragmentation du tissu auriculaire et l'éradication des foyers ectopiques par découpage et rapiéçage par sutures chirurgicales des morceaux des oreillettes (annexe 3)<sup>38,39,40</sup>. Les cicatrices produites limitent les circuits de macro-réentrée dans l'oreillette (figure 1). Des procédures chirurgicales moins invasives utilisant la radiofréquence et la cryochirurgie tentent de reproduire ces cicatrices et sont en plein essor<sup>41,42,43,44,45,46</sup>. L'isolation des veines pulmonaires au niveau de l'épicoarde est l'une de ces techniques. Des techniques d'ablation percutanées tentent de reproduire les résultats chirurgicaux en ciblant soit directement les foyers de complexes fractionnés précurseurs de FA ou les régions réputées être génératrices de FA (annexe 4)<sup>47</sup>.



**Figure 1. Les lignes d'ablation utilisée dans le traitement invasif de la fibrillation auriculaire. Procédure du labyrinthe auriculaire gauche (image de gauche). Isolation des veines pulmonaires (image de droite).<sup>36</sup>**

### **1.3.3 Les traitements invasifs de la FA : Un succès contesté**

Bien que l'on reconnaisse l'utilité des techniques invasives sur le plan clinique, l'efficacité réelle des interventions chirurgicales et percutanées pour traiter la FA est remise en question. On conteste notamment la valeur du suivi des patients, qui ne comprend souvent que des électrocardiogrammes ponctuels et des questionnaires pour évaluer les symptômes des patients. Hindricks et al ont démontré chez des patients très symptomatiques de leur FA avant une procédure d'ablation percutanée, que de nombreux épisodes asymptomatiques survenaient après l'ablation. Ces épisodes de FA ne sont pas ressentis par les patients et l'identification de ceux-ci n'est possible que lorsque le suivi électrocardiographique est effectué en continu pour 7 jours à l'aide d'appareils de mesure portatifs<sup>48</sup>.

Globalement, le traitement de la FA représente un défi. Les échecs au traitement pharmacologique sont nombreux et les effets secondaires des médicaments utilisés sont importants : arythmies malignes, saignements, etc<sup>3</sup>. Les techniques invasives de traitement de la FA comportent une certaine part de succès, mais sont complexes et sous-utilisées<sup>36</sup>.

Ainsi, ni les moyens pharmacologiques, ni les avancées chirurgicales ou percutanées n'ont permis d'éradiquer cette arythmie aux conséquences néfastes, ce qui stimule la recherche de nouvelles options thérapeutiques. Avant de discuter des avancées techniques en matière de traitement, il importe de revoir la physiopathologie et les facteurs liés à la FA.

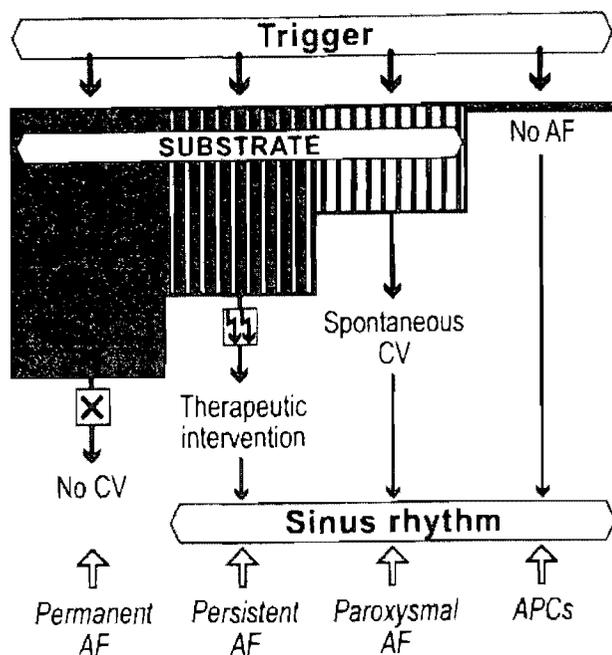
## 1.4 Les facteurs prédictifs

L'âge est certainement le facteur de risque indépendant le plus important de la FA tant isolée que postopératoire<sup>13,22</sup>. La dilatation auriculaire, l'atrophie musculaire et la diminution de la conduction, tous des facteurs liés à l'âge, expliquent en partie cette relation<sup>50</sup>. En plus de l'âge, des facteurs spécifiques ont été identifiés pour la FA isolée et la FA postopératoire. La dysfonction diastolique, l'état d'hypercoagulabilité et des changements auriculaires histologiques sont liés à la FA isolée<sup>50,51,52</sup>. Pour la FA postopératoire, des méta-analyses<sup>53,54,55,56,57</sup> ont permis d'établir de nombreux facteurs prédictifs : antécédents de FA, sexe masculin, fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, chirurgie valvulaire, maladie pulmonaire obstructive chronique, diabète, cardiopathie rhumatismale, utilisation préopératoire de digoxine, temps de clampage aortique prolongé, durée du signal moyen de l'onde P, cessation préopératoire de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et utilisation postopératoire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. D'autres facteurs demeurent controversés dans la littérature : maladie coronarienne athérosclérotique, infarctus du myocarde récent, hypertension artérielle, hyperthyroïdie, syndrome d'apnée et d'hypopnée du sommeil, obésité, syndrome métabolique et présence de la protéine C réactive dans la circulation<sup>8,11,13,58</sup>.

## 1.5 Physiopathologie

Il est maintenant accepté que la FA ne constitue pas une seule arythmie, mais plutôt une famille d'arythmies auriculaires distinctes reposant sur des mécanismes différents. La physiopathologie de la FA comporte deux éléments essentiels : une activité électrique

ectopique qui initie la FA et un substrat propice qui l'entretient<sup>2</sup> (figure 2). L'activité électrique ectopique peut provenir d'un courant de réentrée ou d'un foyer très localisé de dépolarisation ectopique<sup>2</sup>. Le remodelage du substrat auriculaire mène à des défauts de conduction intra-auriculaires qui perpétuent la FA. Ce remodelage est plus ou moins important selon le type et la durée de la FA<sup>59</sup>.



**Figure 2. Relations entre les différentes formes de fibrillation auriculaire (FA). Les foyers d'origines initient les phénomènes de réentrée. Lorsque le substrat est insuffisant pour perpétuer la réentrée, on ne retrouve que des extrasystoles auriculaires (APC : *atrial premature complexes*). Dans la FA paroxystique, le substrat est insuffisant pour soutenir la FA et la cardioversion (CV) du tissu auriculaire survient spontanément. La FA persistante repose sur un substrat propice à son auto-entretien et requiert une intervention thérapeutique pour cesser. Lorsque le remodelage auriculaire est très important, la FA devient permanente et la cardioversion n'est plus possible<sup>19</sup>.**

### 1.5.1 Modifications électriques auriculaires

Bien qu'on n'en connaisse pas la cause exacte, la génération de la FA semble débiter par l'établissement de potentiels d'action dans certains myocytes auriculaires. La dépolarisation des myocytes ne s'effectue pas normalement, étant ralentie ou présentant une amplitude diminuée. La durée du potentiel d'action à la source de ces changements est également diminuée. Les périodes réfractaires dans les différentes portions de l'oreillette deviennent davantage hétérogènes et raccourcies. Le taux d'adaptation du tissu auriculaire à ces changements électrochimiques est diminué<sup>19,60</sup>. Les anomalies des potentiels d'action proviennent d'anomalies de l'homéostasie des myocytes auriculaires. La surcharge de calcium dans le cytosol auriculaire peut provoquer un découplage du transport mitochondrial des électrons et une production accrue d'oxydants<sup>2</sup>. Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale engendrent une instabilité électrique au sein du myocyte ce qui contribue à la genèse de FA<sup>2</sup>. Lorsque la FA perdure, elle engendre un remodelage électrique de l'oreillette. L'expression et la fonction des canaux ioniques et des protéines de jonction intercellulaires s'en trouvent altérées<sup>61,62</sup>. Les courants calciques de type L ( $I_{L,CA}$ ) et les courants potassiques sortants ( $I_{to}$ ) diminuent. L'expression des connexines 40 et 43 est respectivement diminuée et augmentée<sup>63,64</sup>. Ces changements dans le substrat du tissu auriculaire, le rendent propice à l'auto-entretien de la FA<sup>65</sup>. Ces altérations favorisent la propagation d'impulsions de réentrée, des patrons d'ondes qui circulent en boucle dans l'oreillette.

Trois mécanismes électriques sont à l'origine de la FA : les circuits de macro-réentrée, les zones auriculaires de conduction passive et la conduction auriculoventriculaire. Toutes les extrasystoles auriculaires localisées n'induisent pas la FA. Pour initier la FA, une extrasystole doit se produire en bordure d'une zone de tissu réfractaire, ce qui propulse l'influx dans la direction opposée. Ce phénomène est défini comme un bloc de conduction unidirectionnel. La période réfractaire de cette zone vient à terme et le courant qui s'était initialement dirigé en direction opposée peut alors revenir exciter cette portion du myocarde

auriculaire. Un circuit « spiralé » ayant un centre de rotation nommé « *rotor* » débute la réentrée<sup>66,67</sup>. Plus il y a de zones où se produit un bloc unidirectionnel, plus il y a de circuits spiralés. Ainsi, l'hétérogénéité des périodes réfractaires dans diverses zones de tissu auriculaire engendre des circuits anarchiques<sup>60,68</sup>.

### **1.5.2 Modifications histologiques auriculaires**

L'architecture même du tissu auriculaire a une importance dans le développement des courants anarchiques de la FA. Le développement de courants de réentrée est favorisé par la fibrose du tissu auriculaire. Le tissu fibreux ne permet plus la propagation des influx dans l'oreillette et agit comme une barrière physique menant au blocage local du courant. C'est ce qui se passe dans la défaillance cardiaque congestive, alors que la fibrose du milieu interstitiel auriculaire produit un ralentissement hétérogène de la conduction<sup>69</sup>. Le développement de la fibrose se fait notamment par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'angiotensine II et l'aldostérone facilitent la prolifération des fibroblastes et à la déposition de protéines de la matrice extracellulaire, ce qui modifie la structure même de l'oreillette<sup>3</sup>. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bloqueurs du récepteur de l'angiotensine, des médicaments couramment utilisés dans le traitement de la défaillance cardiaque, retardent le développement de fibrose et le développement de la FA<sup>3,70,71</sup>.

### **1.5.3 Modifications de l'influence nerveuse cardiaque**

La genèse de la FA résulte aussi de changements locaux du tonus nerveux cardiaque. En effet, la conduction au sein du tissu myocardique est influencée par le tonus nerveux. Coumel et al furent les premiers à relier des mécanismes neurogènes à la FA<sup>72</sup>. Ils établirent que la FA peut être le résultat de l'augmentation du tonus de l'une ou l'autre des composantes du système nerveux autonome (SNA): sympathique et parasympathique<sup>73</sup>. Ils constatèrent que des patients endormis présentaient des épisodes de bradycardie sinusale avant la FA, suggérant une implication du tonus vagal<sup>74</sup>. Ils constatèrent aussi que la FA

puisse être associée à une augmentation du tonus sympathique en présence de stress émotionnel ou d'exercice physique intenses<sup>75</sup>. Coumel et al suggèrent que la FA « sympathique » survienne davantage chez les patients présentant une quelconque cardiopathie, alors que la FA « vagale » survienne davantage chez les patients sans condition morbide majeure<sup>76</sup>. L'implication du SNA dans la FA est appuyée par le fait que la variabilité de l'intervalle RR soit augmentée ou raccourcie avant la FA, tel que démontré par Hogue et al<sup>77</sup>. L'intervalle RR correspond à la distance entre deux ondes R (la composante positive du complexe QRS de dépolarisation ventriculaire) sur l'électrocardiogramme. Cette mesure permet de déceler l'influence du SNA sur le cœur et d'en définir les effets des systèmes sympathiques et parasympathiques, le cas échéant<sup>78,79</sup>. Cette observation supporte l'idée que le tonus sympathique et parasympathique puisse être à tour de rôle plus fort ou plus faible. La contribution spécifique et relative des systèmes sympathique et parasympathique reste à déterminer tant en ce qui a trait à la genèse de FA qu'à la réponse au traitement<sup>80</sup>. Néanmoins, plusieurs éléments de la littérature suggèrent non pas que la FA soit le résultat de l'activation isolée de l'une ou l'autre des composantes du SNA, mais qu'elle résulte plutôt d'une action synergique<sup>81,82</sup>. Des changements du tonus nerveux sur une portion de l'oreillette engendrent des zones où la période réfractaire auriculaire efficace est plus ou moins courte. Cette influence nerveuse crée des zones de « bloc » fonctionnel, ce qui favorise la réentrée et la FA<sup>83</sup>. Hirose et al ont démontré que la stimulation directe des nerfs vagues engendre une plus grande hétérogénéité des périodes réfractaires auriculaires, ce qui facilite l'induction de FA<sup>66</sup>. Le tonus nerveux cardiaque local est lui-même influencé par le schéma structurel de ses fibres à la surface de l'oreillette. De façon anecdotique, Cao et al notèrent chez des explants de greffés cardiaques, que la densité nerveuse était plus grande chez des patients présentant des antécédents arythmiques<sup>84</sup>. Jayachandran et al ont démontré chez des préparations canines que la fréquence auriculaire rapide engendrait un remodelage hétérogène de l'innervation sympathique auriculaire. Cette hétérogénéité est plus importante sur l'oreillette droite que sur l'oreillette gauche<sup>85</sup>. Lemery et al démontrèrent une coïncidence spatiale entre les

ganglions neuronaux autonomes cardiaques et les foyers principaux de complexes fractionnés générateurs de FA, ce qui soutient l'hypothèse de leur implication dans la physiopathologie de la FA<sup>86</sup>. La structure histologique et l'organisation des fibres nerveuses sur l'oreillette ne sont pas les seuls acteurs de la genèse de la FA. L'anatomie même de l'oreillette intervient dans sa physiopathologie.

### **1.5.4 Notions anatomiques en FA**

#### **Les veines pulmonaires**

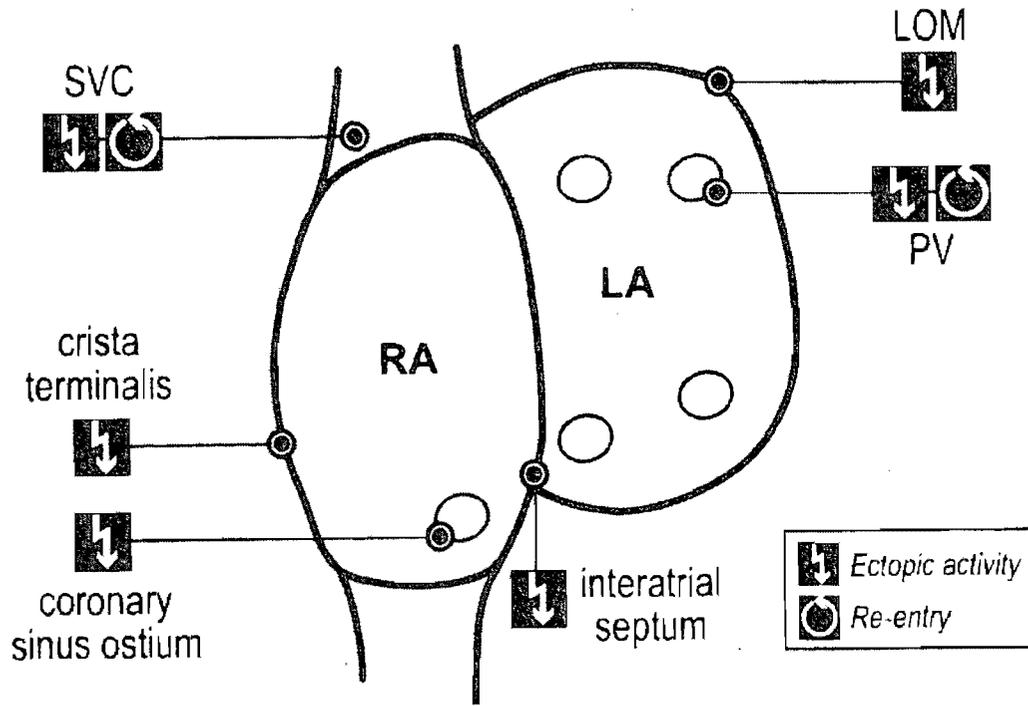
Certaines régions auriculaires sont réputées jouer un rôle déterminant dans l'initiation et l'entretien de la FA (figure 3). La base des veines pulmonaires est reconnue dans la littérature comme foyer préférentiel de micro- et de macro-réentrée<sup>87</sup>. Il semble qu'il s'agisse à la fois du résultat d'un remaniement structurel de cette région et de propriétés intrinsèques. Haissaguerre et ses collègues, des cardiologues interventionnistes qui tentaient de reproduire les succès des procédures chirurgicales par des moyens percutanés, furent les premiers à identifier cette région comme source importante de FA. Ils notèrent que la majorité des patients porteurs de FA réfractaire avaient des battements auriculaires ectopiques répétés à la base des veines pulmonaires<sup>88,89</sup>. Ils démontrèrent que le point d'origine de la FA se trouve au sein d'une bande musculaire bordant la jonction entre l'oreillette gauche et l'entrée de veines pulmonaires<sup>89</sup>. L'arrangement des fibres musculaires de la jonction entre les veines pulmonaires et l'oreillette est propice à la réentrée. L'orientation, l'encapsulation et la terminaison des fibres crée une anarchie structurelle qui favorise la formation de circuits locaux de réentrée<sup>90,91,92,93</sup>. Elizari et al suggèrent que les tachyarythmies liées à des arrangements hétérogènes de fibres musculaires, comme la FA, puissent être liées à la persistance de complexes de cellules ectomésenchymateuses dérivées de la crête neurale embryologique et à la présence de myocarde anormal<sup>94</sup>. La base des veines pulmonaires présente une organisation particulière du fait qu'elle constitue la jonction entre le tronc du système veineux pulmonaire dérivé de l'intestin antérieur embryonnaire d'un côté et de l'oreillette gauche dérivée du tube

cardiaque primitif de l'autre côté<sup>95</sup>. Les caractéristiques ioniques des myocytes de cette zone favorisent aussi la réentrée en raison de périodes réfractaires plus courtes<sup>96,97</sup>. L'orientation des fibres nerveuses à cet endroit est également propice à la genèse de FA<sup>80</sup>.

### **Les autres sites d'origine**

Les veines pulmonaires ne sont pas les seuls sites de prédilection d'origine de la FA (figure 3). De façon générale, la jonction entre l'oreillette et une veine thoracique majeure constitue un site propice à la réentrée<sup>98</sup>. Aussi, la FA est réputée prendre naissance dans l'oreillette gauche, mais l'oreillette droite représente quand même une source potentielle. Les échecs thérapeutiques et les complications de type tachyarythmies auriculaires suite aux traitements invasifs de la FA mettent en évidence deux phénomènes : le flutter auriculaire gauche (c'est-à-dire survenant dans l'oreillette gauche), vraisemblablement le témoin de lignes d'ablation incomplètes dans l'oreillette gauche, et la FA droite (c'est-à-dire tirant son origine d'un site de l'oreillette droite) correspondant à des sites d'origine de FA négligés. Forleo et al ont démontré que des foyers d'électrogrammes auriculaires complexes fractionnés situés dans l'oreillette droite pouvaient être l'une des causes d'échec thérapeutique de l'isolation des veines pulmonaires, qui sont situées dans l'oreillette gauche<sup>99</sup>. Le fait que la FA puisse être initié à des sites d'origine présents dans l'oreillette droite, en l'absence de foyer dans l'oreillette gauche, est encore controversé dans la littérature. Chen et al ont identifié des sites d'origine de FA focale dans l'oreillette droite et précisent que ces patrons de FA constituent un sous-groupe distinct<sup>100</sup>. Ils ont identifié des sites auriculaires droits initiateurs de tachyarythmie auriculaire par un système de cartographie sans contact. C'est sites sont la *crista terminalis*, la paroi libre de l'oreillette droite, le triangle de Koch (qui est délimité par l'ostium du sinus coronaire, le tendon de Todaro et le feuillet septal de la valve tricuspide), la jonction de la portion antérieure de l'oreillette droite avec la veine cave inférieure (c'est-à-dire la jonction de l'oreillette primitive et du sinus des veines) et la portion supérieure de l'anneau tricuspdien. L'ablation percutanée par cathéter de radiofréquence de ces sites d'origine de tachyarythmies auriculaires a permis leur éradication<sup>101</sup>. Tai et al pour leur part ont

démontrés que la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite constituait un site d'origine de FA induit par des foyers de battements ectopiques rapides<sup>102</sup>. Outre les veines, certains faisceaux de conduction intracardiaques seraient aussi du nombre des structures impliquées. Le cœur possède un rythme spontané de dépolarisation et des voies de conduction préférentielles. Les potentiels d'action sont issus de régions dont le rythme de dépolarisation spontané est plus rapide que le reste du myocarde, mais tous les myocytes ont ce potentiel. De la même façon, tout le myocarde peut transmettre l'influx initial, mais en temps normal, la conduction s'effectue par le biais de voies préférentielles. L'une de ces voies est le faisceau de Bachmann, situé à l'extrémité supérieure du septum interauriculaire<sup>103</sup>. Dans la portion inférieure des oreillettes, on retrouve une autre des ces voies<sup>104</sup>. Sakesena et al, comme Hwang et al et d'autres auteurs ont démontrés l'importance du ligament de Marshall comme zone de prédilection d'origine de la FA<sup>105,106</sup>. Le ligament de Marshall est un repli auriculaire qui comprend à la fois un vestige de la corne gauche du sinus veineux présent chez le fœtus, la veine oblique de l'oreillette gauche (veine de Marshall), et le faisceau de Marshall<sup>106</sup>. Le faisceau de Marshall, dont une des extrémités rejoint les fibres bordant le sinus coronaire, est considéré comme le faisceau de conduction interauriculaire le plus important dans la portion inférieure des oreillettes et serait le site d'origine de la FA chez certains patients<sup>104,107</sup>. Haissaguerre et al ont récemment démontrés que les régions épicaudiques et endocardiaques bordant le sinus coronaire sont d'une grande importance dans l'entretien de la FA<sup>108,109</sup>. Ainsi, il semble que la distribution des sites d'origine de la FA ne soit pas aléatoire, mais que cette distribution soit plutôt liée à l'anatomie et la morphogénèse des tissus de conduction cardiaques, une notion qui émerge dans la littérature.

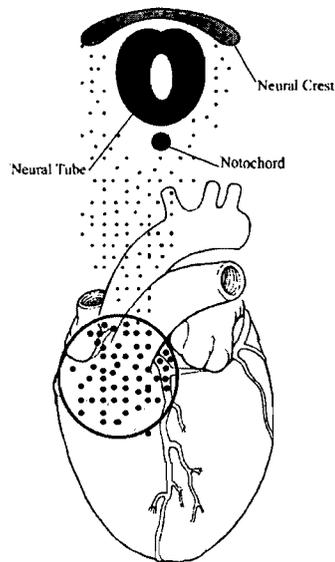


**Figure 3. Localisation des structures impliquées dans l'initiation de la fibrillation auriculaire chez l'humain. (LOM = Ligament of Marshall, PV = pulmonary veins, SVC = Superior vena cava)<sup>1</sup>**

### 1.5.5 Embryologie cardiaque et développement du système de conduction

Bien que l'ontogénie du système de conduction cardiaque demeure controversée, l'une des théories les plus acceptées pour expliquer l'ordre de dépolarisation au sein du tissu myocardique est celle de l'intégration de la crête neurale au myocarde lors du développement fœtal du cœur<sup>95,110,111</sup>. La crête neurale participe à la différenciation des quatre chambres cardiaques et au développement du système de conduction<sup>111,112</sup>. Cet élément est d'intérêt, puisque l'implication spécifique de la crête neurale dans la

physiopathologie des arythmies émerge dans la littérature<sup>94</sup>. Les cellules ectomésenchymateuses de la crête neurale atteignent le cœur par progression le long des structures artérielles et veineuses (figure 4). À ce sujet, il est intéressant de noter que le déplacement des cellules ectomésenchymateuses sur le cœur est sous le contrôle de gènes qui participent au maintien du système de conduction chez l'adulte et à la genèse d'arythmies (Annexe 5)<sup>94,110</sup>. Les cellules de la crête neurale qui arrivent du côté artériel participent au développement des valves semi-lunaires, alors que les cellules arrivant du côté veineux s'établissent le long des structures veineuses cardiaques et s'intègrent au myocarde pour devenir le nœud auriculoventriculaire (NAV), le faisceau de His et les branches ventriculaires. On retrouve aussi une grande concentration de ces cellules autour des veines pulmonaires<sup>94</sup>. En plus d'intervenir dans la morphogénèse des chambres cardiaques et de constituer le système de conduction cardiaque, la crête neurale est à l'origine de l'innervation cardiaque<sup>95</sup>. En effet, de nombreuses fibres et ganglions nerveux tapissent la surface du cœur et interviennent dans le contrôle des différentes fonctions cardiaques<sup>113,114</sup>. Armour et al ont démontrés que les ganglions nerveux autonomes cardiaques se distribuent préférentiellement au pourtour des vaisseaux intra-péricardiques et au sein des coussinets adipeux épicaudiques<sup>115</sup>. Ainsi, bien que le cœur ne nécessite pas l'intervention du système nerveux pour initier son rythme intrinsèque, il demeure néanmoins sous l'influence du système nerveux autonome qui module la chronotropie, la dromotropie, l'inotropie, la lusitropie et la bathmotropie<sup>116</sup>. Le système nerveux et le cœur sont donc intimement liés tant lors de fonctionnement normal que pathologique. Les connaissances sur les interactions entre le système nerveux autonome et le cœur évoluent<sup>113,114</sup>. Une révision de ces notions est un préalable nécessaire à la compréhension de la neuromodulation cardiaque thérapeutique.



**Figure 4. Représentation schématique de la migration des cellules ectomésenchymateuses de la crête neural vers les principales structures de la base du cœur<sup>94</sup>.**

## 1.6 Le contrôle nerveux cardiaque : un concept en évolution

### 1.6.1 Schéma classique du contrôle nerveux cardiaque

#### Équilibre sympathovagal

La neurophysiologie classique enseigne que le contrôle nerveux cardiaque résulte de la balance entre les composantes sympathique et parasympathique du SNA. Ces deux composantes agissent à la fois de façons complémentaires et antagonistes et permettent le contrôle des diverses fonctions cardiaques<sup>116</sup>. La combinaison de l'influence sympathique et parasympathique est définie comme l'équilibre sympathovagal. Le sympathique est réputé être le stimulateur du cœur, alors que le parasympathique agit plutôt comme frein. Le système nerveux sympathique augmente la fréquence cardiaque et la force

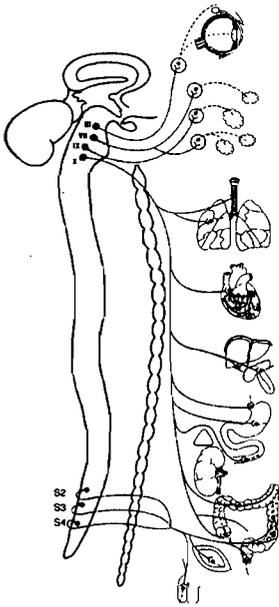
de contraction du myocarde, vasodilate les artères coronaires et les vaisseaux des muscles squelettiques, tandis qu'il vasoconstricte le lit splanchnique. Par opposition, le système nerveux parasympathique diminue la fréquence cardiaque et la force de contraction du myocarde, vasoconstricte les coronaires et n'a que peu d'effet sur la circulation périphérique<sup>117</sup>.

### **Neuroanatomie du SNA**

En ce qui a trait à la neuroanatomie, la transmission de l'information entre le système nerveux central (SNC) et l'organe cible fait intervenir deux neurones disposés en série, qui font relais au niveau d'un ganglion. Les neurones préganglionnaires se développent à partir du tube neural, alors que les neurones postganglionnaires proviennent de la crête neurale. Du côté sympathique, les neurones préganglionnaires se situent au niveau de la moelle épinière. Les neurones préganglionnaires sympathiques effectuent une synapse au sein des chaînes ganglionnaires paravertébrales (figure 5). Chaque segment médullaire effectue le contrôle d'un organe ou de quelques organes donnés (Tableau I)<sup>116,117</sup>. Les fibres cardiaques principales proviennent des anses sous-clavières qui sortent du ganglion stellaire pour donner naissance à des nerfs cardiaques (figure 6). Les fibres des neurones postganglionnaires se rendent à l'organe cible pour effectuer leurs effets. Les nerfs vagues (aussi appelés complexes vagosympathiques dans la littérature) constituent la principale influence parasympathique au niveau du cœur. Ces nerfs prennent naissance aux noyaux ambigus du tronc cérébral qui contiennent les corps cellulaires des neurones primaires (figure 7). La première synapse de l'axe efférent parasympathique s'effectue directement sur le cœur au sein des ganglions neuronaux. Il n'y a pas d'interaction entre les fibres adrénérgiques et les fibres cholinérgiques avant l'atteinte de l'organe cible.

| Innervation sympathique segmentaire |   |
|-------------------------------------|---|
| Segments médullaires                | Organes desservis   |
| T1-T5                               | tête, cou et coeur  |
| T2-T4                               | bronches et poumons   |
| T2-T5                               | membres supérieurs  |
| T5-T6                               | œsophage  |
| T6-T10                              | estomac, rate et pancréas                                     |
| T7-T9                               | foie  |
| T9-T10                              | intestin grêle  |
| T10-L1                              | reins et organes génitaux (utérus, ovaires, testicules, etc.) |
| T10-L2                              | membres inférieurs  |
| T11-L2                              | côlon, uretères et vessie                                     |

**Tableau I. Innervation sympathique segmentaire<sup>117</sup>.**



**Figure 5. Anatomie du système nerveux parasympathique**

III : noyau d'Edinger-Westphal (nerf oculomoteur), VII : noyau salivaire supérieur (nerf facial), IX : noyau salivaire inférieur (nerf glosso-pharyngien), X : noyau ambigu (nerf vague), S2 : deuxième segment vertébral sacré, S3 : troisième segment vertébral sacré, S4 : quatrième segment vertébral sacré. Réf. 116, p65.

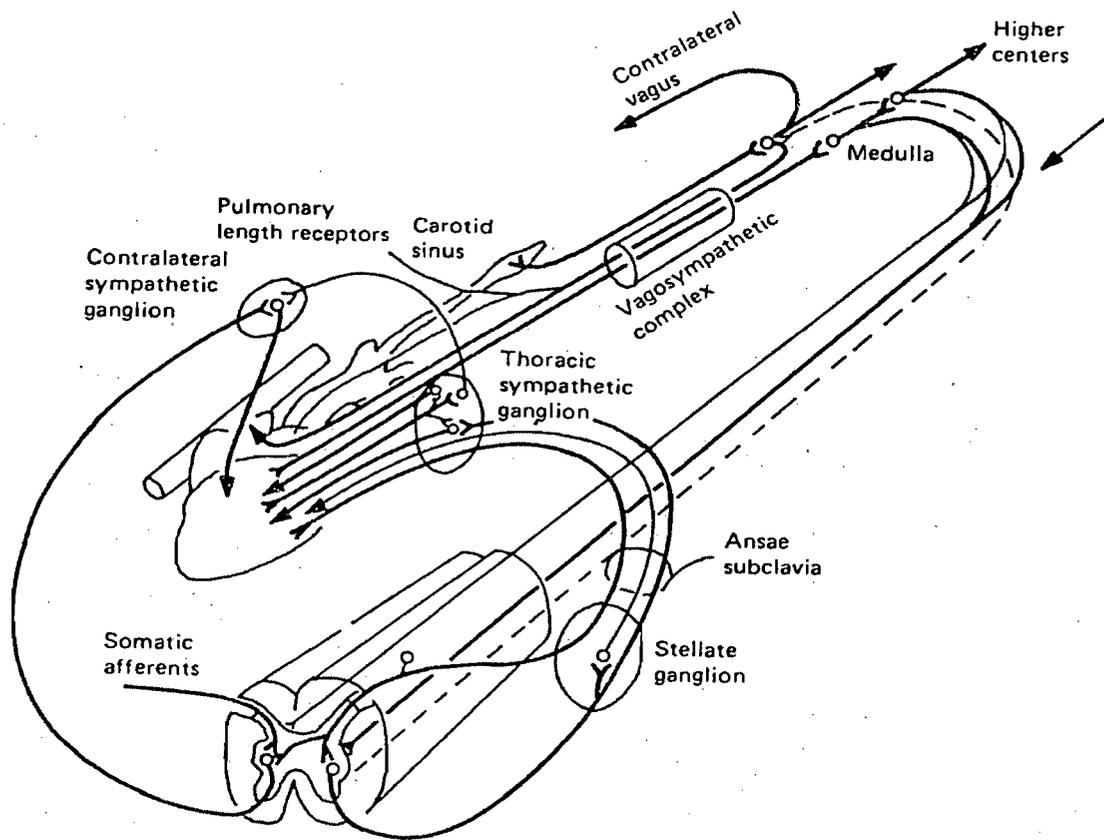
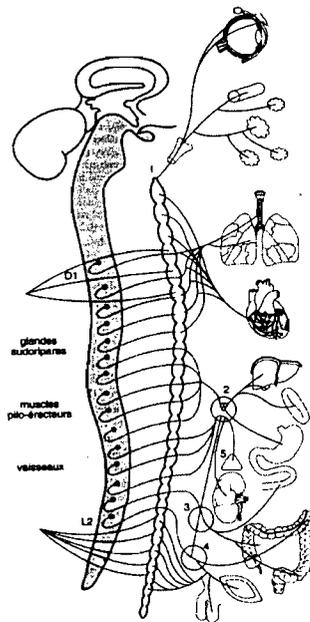


Figure 6. Représentation schématique du système nerveux extrinsèque cardiaque au niveau thoracique<sup>118</sup>.



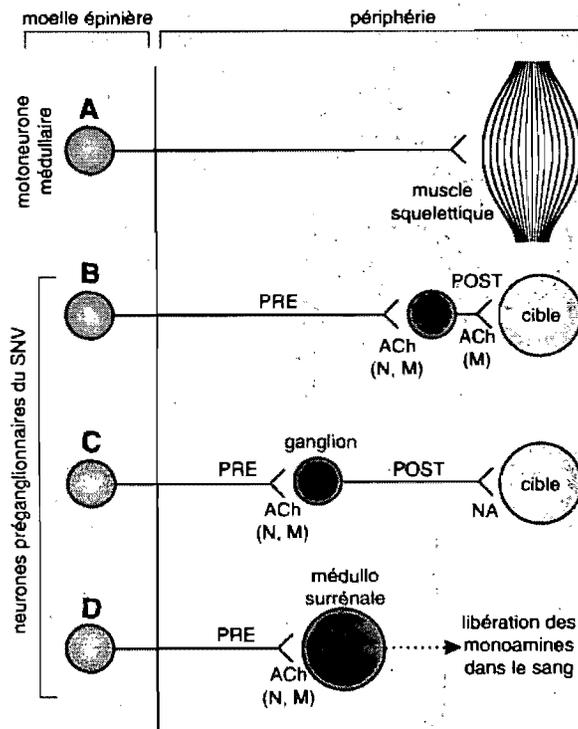
**Figure 7. Anatomie du système nerveux sympathique**

1 : chaîne ganglionnaire paravertébrale, 2 : ganglions paravertébraux coeliaques, 3 : ganglion mésentérique supérieur, 4 : ganglion mésentérique inférieur. D1 : première segment vertébral dorsale (aussi appelée thoracique), L2 : deuxième segment vertébral lombaire. Réf. 116, p64.

### **Neuromédiateurs impliqués dans le SNA**

L'interaction entre les neurones, de même qu'entre les neurones et les organes cibles, fait intervenir des médiateurs chimiques : les neurotransmetteurs (figure 8). Les neurotransmetteurs agissant à la synapse terminale du système sympathique sont l'adrénaline et la noradrénaline, qui initient une cascade de signalisation impliquant des protéines G. La première synapse de l'axe efférent s'effectue directement sur le cœur au sein des ganglions neuronaux. Le parasympathique fait plutôt intervenir l'acétylcholine. Les dérivés de la dopamine sont inactivés par recapture (*reuptake*) par le neurone présynaptique, un processus relativement lent. En contrepartie, l'acétylcholine est inactivée

par dégradation enzymatique au moyen de l'acétylcholinestérase, un phénomène beaucoup plus rapide. C'est ce qui permet au système parasympathique d'inhiber les fonctions cardiaques beaucoup plus rapidement que le sympathique ne les stimule<sup>116</sup>.



**Figure 8. Neurotransmetteurs impliqués dans les synapses au sein du système nerveux autonome (aussi appelé végétatif) et comparaison au système nerveux somatique.**

A : système nerveux somatique, B : système nerveux parasympathique, C : système nerveux sympathique, D : système neuroendocrinien des médullosurrénales, PRE : neurone pré-ganglionnaire, POST : neurone post-ganglionnaire, Ach : acétylcholine, N : effet nicotinique, M : effet muscarinique, NA : noradrénaline. Réf. 116, p66.

### 1.6.2 Le système nerveux intrinsèque cardiaque

Au cours des trente dernières années, le concept de régulation nerveuse cardiaque est passé du cœur, l'organe cible, qui répond passivement aux systèmes sympathique et parasympathique, à une vision comportant des capacités locales d'intégration<sup>156</sup>. Ce système intégré, le système nerveux intrinsèque cardiaque (SNIC), a été décrit par Ardell et Armour et constitue la base de la neurocardiologie (figure 9)<sup>113,119,120,121,122</sup>. Ce système permet des boucles de rétroactions entre les nerfs périphériques et les ganglions nerveux autonomes intrathoraciques (extrapéricardiques et intrapéricardiques) sur le cœur par l'entremise d'interneurones (*local circuit neurons*) directement localisés sur le cœur (figure 10)<sup>113,114,119,121</sup>.

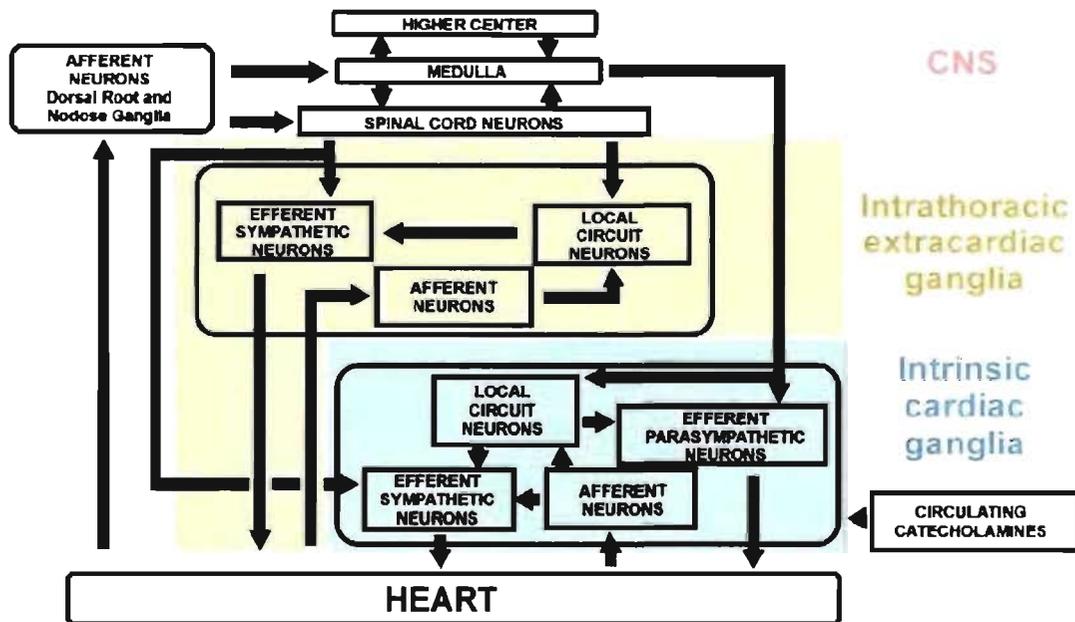
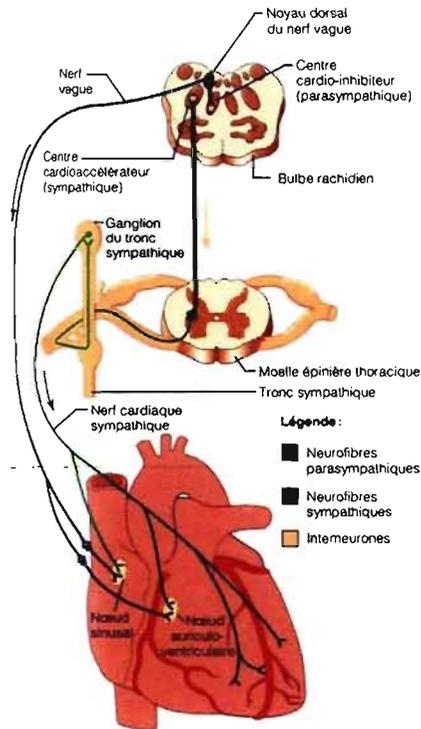


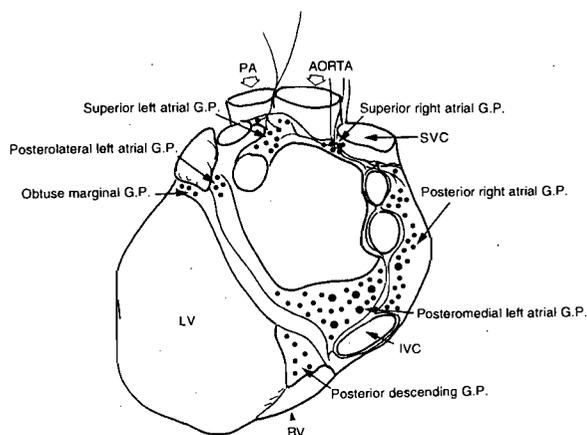
Figure 9. Schéma du modèle intégré de hiérarchie neuronale cardiaque tel que proposé par Armour et al. Ce modèle met l'emphase sur les composantes intrathoraciques<sup>114</sup>. CNS = *central nervous system*.



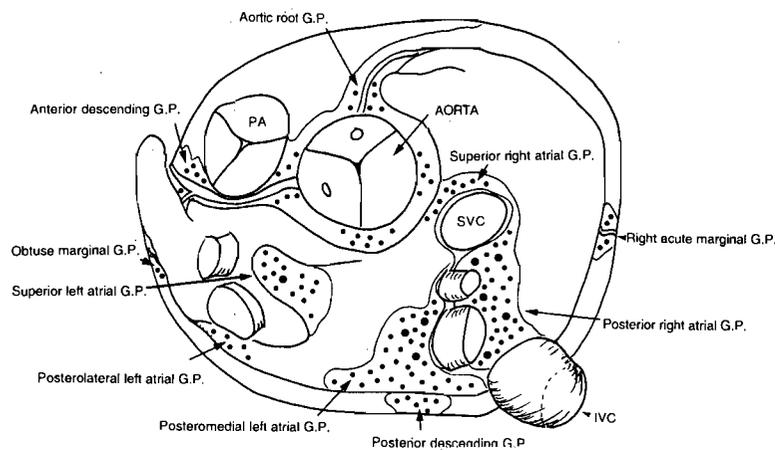
**Figure 10. Influence du système nerveux autonome sur le cœur<sup>117</sup>.**

Le SNIC est un réseau où les fibres adrénérgiques et cholinérgiques se rejoignent. Ce réseau est plus qu'un simple pont entre les systèmes sympathique et parasympathique. Le SNIC est en fait un niveau de contrôle nerveux supplémentaire directement à la surface du cœur<sup>114,120,121,122</sup>. Les interneurones sont situés dans les ganglions nerveux autonomes cardiaques qui se regroupent dans les coussinets adipeux cardiaques. Tel que discuté plus tôt, la distribution de ces éléments nerveux cardiaques s'effectue préférentiellement à la base du cœur, au pourtour des vaisseaux (figures 11 et 12)<sup>115</sup>. Chevalier et al précisent à ce sujet que les fibres nerveuses cardiaques sont prépondérantes sur l'épicarde bordant les vaisseaux proximaux (particulièrement les veines pulmonaires)<sup>123</sup>. Les fibres nerveuses se distribuent préférentiellement dans des régions données comme le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire ou le tissu musculaire auriculaire<sup>124</sup>. Tan et al ont démontré par

analyses immunohistochimiques que 90% des ganglions nerveux autonomes comprennent à la fois des neurones adrénrgiques et cholinergiques, c'est-à-dire des neurones des deux composantes du SNA : sympathique et parasympathique<sup>79,90</sup>. En plus, ils mirent en évidence que 25% des fibres nerveuses contenaient des axones adrénrgiques et cholinergiques de façon concomitante. La distribution des éléments sympathiques et parasympathiques ne constitue pas la dichotomie décrite de façon classique.



**Figure 11. Distribution des ganglions nerveux sur le cœur. Vue postérieure.**  
**GP=ganglionated plexus.<sup>115</sup>**



**Figure 12. Distribution des ganglions nerveux sur le cœur. Vue supérieure.**  
**GP=ganglionated plexus.<sup>115</sup>**

### 1.6.3 Le SNIC et le contrôle des fonctions cardiaques

C'est par l'entremise du SNIC que le système nerveux autonome (SNA) module l'ensemble des fonctions cardiaques<sup>122</sup>. Le SNIC coordonne ainsi la physiologie cardiaque régionale<sup>125</sup>. Les éléments nerveux intrathoraciques répondent à la stimulation électrique extrinsèque, ce qui permet d'influencer les propriétés électrophysiologiques et dynamiques du cœur<sup>126,127</sup>. Chaque groupe d'éléments nerveux contrôle une portion donnée des régions cardiaques. Chiou et al ont démontré que les efférences vagales sur l'oreillette voyagent dans le coussinet adipeux situé entre la veine cave supérieure et l'aorte, pour ensuite se projeter au coussinet adipeux situé à la jonction entre de la veine cave inférieure et de l'oreillette gauche d'un côté, et au coussinet adipeux situé à la jonction des veines pulmonaires droites et de l'oreillette gauche de l'autre côté<sup>128</sup>. Des études portant sur l'innervation fonctionnelle du cœur chez le modèle canin ont démontré que la stimulation des différents éléments nerveux peut modifier l'activité cardiaque locale. En effet, des changements de localisation de la zone de dépolarisation primaire (*leading pacemaker*), de la fréquence cardiaque et du temps de conduction auriculo-ventriculaire ont été notés en réponse à la stimulation d'éléments nerveux cardiaques. Pagé et al ont produits en 1995 une analyse descriptive des projections spécifiques des éléments nerveux autonomes efférents sur l'oreillette<sup>129</sup>. Au niveau des interventions percutanées, la neuromodulation directe pour modifier l'activité cardiaque est possible. En effet, Zarse et al ont démontré chez des humains subissant des interventions par cathéter, que le tonus du système sympathique pouvait être modulé directement et qu'il était ainsi possible d'influencer la contractilité ventriculaire<sup>130</sup>. En somme, le SNIC offre une cible potentielle de modulation de l'activité cardiaque.

#### **1.6.4 Le SNIC impliqué dans la genèse de la FA**

Tel que discuté plus tôt, la physiopathologie de la FA comprend des éléments électriques, des éléments structurels, mais aussi des éléments neurophysiologiques. La plupart des traitements pharmacologiques et chirurgicaux de la FA actuellement disponibles s'attaquent aux deux premiers éléments. L'importance des éléments nerveux dans la genèse et dans le contrôle de la FA devient de plus en plus évidente. Les éléments de la littérature suggérant le système nerveux comme cible du traitement sont par contre encore peu nombreux. Horikawa-Tanami et al ont démontré chez le chien que la stimulation du nerf vague facilitait le maintien de FA induite par stimulation pharmacologique directe des veines pulmonaires<sup>131</sup>. Hoover et al dans une analyse immunohistochimique récente de coussinets adipeux cardiaques humains ont découvert de nouveaux neurotransmetteurs impliqués dans le SNIC. Ces observations suggèrent que les éléments nerveux cardiaques puissent devenir de nouvelles cibles de neuromodulation pharmacologique<sup>132</sup>. Chen et Tan proposent d'ailleurs dans une revue récente des mécanismes neurogènes de la FA, que le contrôle de cette arythmie doit se faire par des médicaments agissant sur l'activité du SNA<sup>133</sup>.

#### **1.6.5 Succès anecdotiques de contrôle d'arythmie par traitements invasifs et implication présumée d'éléments nerveux**

Au cours des dernières années, les résultats des techniques invasives de contrôles de la FA ont été analysés afin d'en définir les facteurs prédictifs positifs. Certains auteurs proposent que les résultats les plus favorables soient liés à des phénomènes de neuromodulation. Pappone et al en étudiant rétrospectivement 297 patients ayant subi une ablation circonférentielle des veines pulmonaires établirent que 34% présentaient une bradycardie notable durant l'ablation et que ce sous-groupe de patients présentait une meilleure réponse à l'ablation<sup>134</sup>. Chez ces patients, on obtint l'absence de récurrence de FA de 99% des cas à 12 mois contre 85% lorsque la bradycardie n'était pas considérée.

Pappone et al suggèrent que l'atteinte de cette bradycardie vagale lors de l'ablation constitue l'identification d'un ganglion nerveux autonome cardiaque et que la meilleure réussite du traitement en présence d'une telle bradycardie est le résultat d'une « dénervation vagale ». Ils proposèrent que la dénervation produite par les lignes d'ablation ne soit pas être un phénomène accidentel, mais devienne plutôt une cible de traitement<sup>134</sup>.

### **1.6.6 Le postulat de la neuromodulation directe pour traiter la FA**

L'observation de Pappone et al quant à une meilleure réponse à l'ablation lorsque l'on note une bradycardie présumée vagale, a mené à l'émergence de spéculations quant à l'implication de la neuromodulation directe par dénervation dans le traitement de la FA<sup>134</sup>. Ces observations sont appuyées par celles de Lemola et al, qui notèrent que l'ablation circonférentielle de l'oreillette gauche produisait un contrôle satisfaisant de la FA, même en l'absence d'isolation complète des veines pulmonaires<sup>135</sup>. Ces derniers ont postulé que des mécanismes d'action n'ayant pas de relation avec l'anatomie et l'architecture des veines pulmonaires puissent être en jeu. Ils suggèrent comme explications potentielles l'implication de la fragmentation auriculaire permettant le remodelage du tissu auriculaire, l'élimination de rotors et la dénervation auriculaire autonome<sup>135,136</sup>. Ils renchérissent en proposant que la dénervation auriculaire soit tentée comme cible de traitement dans la FA<sup>135,136</sup>. D'autres auteurs appuient ce postulat voulant que la dénervation, notamment celle des veines pulmonaires, comporte un avantage<sup>136</sup>. Nademanee et al ont démontré que la combinaison de l'ablation des ganglions et de l'isolation des veines pulmonaires soit une technique supérieure à la seule isolation des veines pulmonaire<sup>136</sup>. Platt et al, en ciblant les ganglions nerveux autonomes cardiaques (lesquels comprennent des neurones sympathiques et parasympathiques) à la base des veines pulmonaires sans faire l'isolation de celles-ci, obtiennent l'absence de récurrence de FA à 6 mois dans 96% des cas<sup>137</sup>. Schauerte et al ont démontré que la stimulation directe des nerfs vagues cervicaux à haute fréquence ou des coussinets adipeux épocardiques de l'artère pulmonaire produisait des raccourcissements hétérogènes de la période réfractaire auriculaire menant à la FA<sup>138</sup>. Ils

ont aussi démontré que l'ablation de coussinets adipeux engendre une diminution de l'inductibilité de la FA par la stimulation directe de nerfs vagues<sup>138</sup>. Ces observations démontrent non seulement la relation entre les afférences nerveuses et l'hétérogénéité du substrat auriculaire, mais aussi la possibilité d'influencer ces éléments nerveux par stimulation électrique extrinsèque. Malgré tout, la véracité du postulat de la dénervation dite vagale n'a jamais été démontrée. Toutes les études liant la FA au SNA ont été faites par évaluation indirecte<sup>80</sup>. La plupart des études ont été faite à l'aide de l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque. L'implication des traitements ciblant des éléments du sympathique et du parasympathique dans la FA n'est encore que spéculative<sup>74,139</sup>. Néanmoins, des auteurs comme Scanavacca et al suggèrent déjà la dénervation auriculaire sélective comme solution à la FA paroxystique et proposent même l'utilisation de potentiels évoqués vagues pour identifier les fibres nerveuses<sup>140</sup>.

### **1.6.7 Difficultés rencontrées avec la neuromodulation directe**

#### **Une cible de traitement plus ou moins définie**

Malgré les évidences cliniques supportant l'utilité de la neuromodulation ou au moins de la dénervation cardiaque pour traiter la FA, cette tactique se butte déjà à des problèmes. Les travaux de Tan et al, discutés plus tôt, suggèrent qu'il est utopique de penser que les techniques de neuromodulation directes chirurgicales ou endovasculaires sélectives puissent être possibles, puisque les ganglions nerveux comprennent à la fois des fibres adrénériques et cholinériques<sup>80,91</sup>. L'importance clinique de cet élément pourrait néanmoins être limitée, car l'atteinte sélective de fibres nerveuses du système sympathique ou parasympathique n'est probablement pas nécessaire. Patterson et al ont démontré à l'aide d'une préparation de veines pulmonaires canines isolées, que la stimulation concomitante des éléments nerveux sympathiques et parasympathiques était plus efficace pour générer des ectopies au sein des veines pulmonaires que la stimulation de l'une des composantes du SNA de façon isolée<sup>82</sup>. Cet élément suggère que l'atteinte sélective d'une seule des deux composantes du SNA dans une visée thérapeutique n'est peut-être pas

nécessaire, et qu'au contraire il soit peut-être utile de cibler les deux de façon concomitante. Cummings et al avaient posés l'hypothèse qu'ils parviendraient à diminuer l'incidence de FA postopératoire en réséquant des coussinets adipeux aortopulmonaires chez des patients subissant des pontages aorto-coronariens. Ils ont plutôt démontré que cette manœuvre induisait davantage de FA<sup>141</sup>. Cette observation s'oppose à celle de Schauerte et al<sup>138</sup>. Ainsi, bien qu'il soit reconnu que des éléments nerveux cardiaques soient impliqués dans la genèse ou l'entretien de la FA et que leur modulation puisse modifier le potentiel arythmogène, il n'est toujours pas clair quels sont ces éléments, à quel niveau de la hiérarchie du SNA ou du SNIC ils se trouvent et qu'elle doit être l'approche de ces éléments.

### **Les effets transitoires de la dénervation**

L'identification de la bonne cible nerveuse n'est pas le seul problème soulevé. En effet, peu importe la cible, il semble que les effets de la dénervation des tissus cardiaques soient transitoires<sup>75,136,142</sup>. Bien qu'on croyait initialement que la dénervation cardiaque était un phénomène irréversible, il est maintenant établi que cette réinnervation a lieu<sup>143,144</sup>. Vracko et al ont démontré que suite à un traumatisme, les nerfs périphériques subissent une dégénérescence Wallérienne pour ensuite se régénérer<sup>145</sup>. Ils ont également démontré la présence de fibres nerveuses au sein de cicatrices myocardiques, démontrant le potentiel de régénération de ces fibres sur le tissu cardiaque<sup>146</sup>. La littérature de transplantation cardiaque est éloquent à ce sujet. En effet, à la suite à la greffe cardiaque, le greffon subit la réinnervation par les fibres du SNA. Cette réinnervation peut prendre de cinq à quinze ans, mais ces nouvelles fibres nerveuses sont fonctionnelles<sup>147,148</sup>. Pappone et al notent d'ailleurs que la variabilité de fréquence cardiaque revient à l'état de base à 6 mois, témoignant d'une réinnervation du myocarde<sup>134</sup>. En expérimentation animale, il a été démontré que les changements nerveux autonomes créés par l'élimination des « coussinets » adipeux (*fat pad*) cardiaques contenant habituellement les ganglions nerveux autonomes retournaient à leur niveau de base à 6 semaines<sup>142</sup>. Ainsi, la

régénération des éléments nerveux cardiaques limite la durabilité de la neuromodulation directe.

### **La prolifération des fibres nerveuses**

Un autre phénomène limite les prétentions thérapeutiques de la neuromodulation directe par des moyens chirurgicaux ou percutanés et mène à une réaction paradoxale. Okuyama et al ont démontré chez le chien que l'ablation par radiofréquence produisait non pas une dénervation, mais plutôt une hyperinnervation<sup>149</sup>. Chen et al ont récemment démontré que la coexistence de myocarde dénervé et de myocarde hyperinnervé amène une hétérogénéité électrophysiologique durant l'activation du système sympathique, ce qui dans leur étude menait à davantage de tachyarythmies ventriculaires<sup>139</sup>.

En somme, ces données semblent démontrer que la neuromodulation cardiaque d'ordre arythmique soit possible et quelle a possiblement un rôle à jouer dans le traitement de la FA. La résistance du myocarde aux arythmies auriculaires et ventriculaires cardiaques (bathmotropie) est une fonction cardiaque sur laquelle le SNIC a une influence<sup>150,151</sup>. Les ganglions neuronaux cardiaques situés directement sur le cœur sont impliqués dans le contrôle des arythmies cardiaques<sup>152,153,154,155,156</sup>. Le SNIC est proposé pour permettre la neuromodulation de l'activité électrique surtout comme cible d'ablation<sup>86,135,136,138,157</sup>. La neuromodulation peut être un ajout aux traitements pharmacologiques et invasifs actuels afin de les améliorer, mais pourrait aussi devenir une forme de traitement en soit. Malheureusement, les agents pharmacologiques qui permettraient une neuromodulation cardiaque anti-arythmique sont actuellement au stade expérimental. Au niveau chirurgical, bien que la neuromodulation suscite de plus en plus d'intérêt et d'espoir des cliniciens, plusieurs écueils limitent l'émergence de techniques efficaces et durables. Des techniques de neuromodulation indirectes devront émerger pour obtenir des résultats plus satisfaisants.

## 1.7 Hypothèse de recherche

### 1.7.1 La neuromodulation cardiaque indirecte

Des techniques de neuromodulation cardiaque indirecte existent et sont déjà utilisées en clinique<sup>160</sup>. En effet, la stimulation cordonale supéropostérieure (SCS), une technique de stimulation électrique de la moelle épinière, est utilisée en clinique pour traiter plusieurs conditions morbides douloureuses dont l'angine de poitrine réfractaire au traitement médical et non revascularisable (Annexe 6)<sup>158,159,160,161,162</sup>. Ces stimulateurs ont été développés dans les années 1960 pour traiter les douleurs chroniques réfractaires<sup>163,164,165</sup>. On a en effet transposé un principe de stimulation des nerfs périphériques au niveau du système nerveux central afin de limiter la transmission de l'influx de la douleur au sein du SNC. Depuis 1965, il est reconnu que la stimulation électrique des nerfs périphériques réduit la douleur. L'activation sélective des fibres afférentes de large diamètre par la stimulation électrique peut fermer la « porte d'entrée » des influx douloureux vers le SNC (moelle épinière et cerveau)<sup>166</sup>. La corne dorsale de la moelle épinière constitue cette « porte d'entrée » de la douleur émanant de la périphérie vers le système nerveux central. C'est ce qu'on appelle la « théorie de la porte » (*gate theory*)<sup>167</sup>. La SCS atténue plus facilement les douleurs chroniques. On croit actuellement que la stimulation directe de la moelle épinière par la SCS supprime plus la douleur liée à l'activation du système nerveux sympathique<sup>167</sup>. Les connaissances sur les propriétés antalgiques de la SCS sont encore limitées, alors que les propriétés d'autre ordre commencent à peine à se faire connaître.

### 1.7.2 Les principes de la stimulation cordonale supéropostérieure

Pour inhiber la propagation de la douleur, la stimulation électrique doit hyperpolariser le neurone, c'est-à-dire charger négativement sa membrane. Ainsi, l'habileté du neurone à propager un influx est inhibée puisque que son seuil d'activation devient plus élevé. Pour créer cet état d'hyperpolarisation, la stimulation doit être cathodique<sup>167</sup>. Le mécanisme précis de l'action de la SCS est encore obscur. Cependant, il ne semble pas que

le soulagement offert par la SCS soit le résultat de la sécrétion endogène d'endorphines. L'administration de naloxone en présence de la SCS n'a pas renversé, bloqué ou diminué ses effets<sup>167</sup>. La SCS engendre néanmoins des perturbations biochimiques au sein de la moelle. Des études de microdialyse effectuées sur la moelle ont permis d'identifier des changements locaux de concentration de neurotransmetteurs. Ainsi, il semble que l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) soit augmenté immédiatement après la stimulation<sup>168</sup>. L'effet de la SCS a même réussi à être renversé par l'administration d'un antagoniste GABA, la bicuculline<sup>169</sup>. Par ailleurs, l'injection intratécale de GABA et d'adénosine augmenterait les effets de la SCS<sup>170</sup>. Le GABA est un neurotransmetteur de type aminoacide dérivé du glutamate, qui a un effet inhibiteur au niveau du SNC<sup>116</sup>. La substance P, la glycine et la sérotonine seraient aussi du nombre des médiateurs augmentés suite à la SCS<sup>167,171</sup>. La substance P, une tatykinine, est un neurotransmetteur excitateur de la sensibilité douloureuse alors que la glycine agit habituellement comme inhibiteur au niveau du SNC. La sérotonine, une indolamine, agit comme médiateur des réactions d'hypersensibilité immédiate et dans le contrôle de l'humeur<sup>116</sup>. Le glutamate et l'aspartate, des transmetteurs excitateurs, seraient pour leur part diminués<sup>116,167</sup>. Suite à ces modifications biochimiques locales dans le SNC, on ne comprend toujours pas sur quelles voies se produisent les effets de la SCS. Certains prétendent qu'il s'agit de l'activation d'une boucle supraspinale impliquant le tronc cérébral ou le système thalamocortical et qui produirait à la fois des inhibitions ascendantes et descendantes<sup>167</sup>. L'importance relative des éléments ascendants et descendants reste à définir. Dans le cas particulier du cœur, on croit que c'est par le biais du SNIC que la SCS transmet son influence des neurones de la moelle épinière au cœur<sup>162</sup>. Les voies anatomiques par lesquelles cette influence du SNC et du SNA parvient au SNIC restent aussi à préciser.

### 1.7.3 Les éléments pratiques de la SCS

La conductivité des tissus vivants est variable. Le liquide céphalorachidien est très conducteur, alors que les tissus adipeux épiduraux sont plutôt isolants. Les neurones

présentent une conductivité intermédiaire qui varie selon leur orientation et selon leur degré de myélinisation. De façon à produire une stimulation efficace, il faut choisir une région médullaire de faible impédance. La région cervicale postérieure, siège des influences sympathiques cardiaques, est favorable en raison de l'étroitesse de son espace épidual. Le tissu osseux des vertèbres protège les viscères cervicaux du champ du stimulateur rachidien<sup>167</sup>. Durant la SCS, la fréquence de stimulation est également importante. Il y aurait en effet une exacerbation des douleurs plutôt qu'un soulagement avec des fréquences inférieures à 25 ou 30 Hz (cycle par seconde)<sup>167</sup>. Durant l'implantation de l'électrode de SCS, il est important d'être près de la ligne médiane de la moelle (légèrement vers la gauche), puisque les racines nerveuses périphériques ont un seuil de réponse à la stimulation plus faible. La stimulation directe d'une racine nerveuse engendre une paresthésie le long du nerf périphérique recruté, ce qui atténue une douleur à un niveau segmentaire défini, mais ne produit aucun effet barrière sur le système nerveux central<sup>167</sup>. Barolat et al ont démontré que le niveau de stimulation nécessaire pour altérer la douleur à un niveau donné est habituellement deux niveaux segmentaires médullaires supérieurs à ce dernier<sup>172</sup>.

#### **1.7.4 La SCS pour contrôler les arythmies auriculaires ?**

La SCS offre donc un moyen de neuromodulation cardiaque indirecte<sup>162</sup>. Cet appareil, qui ressemble physiquement à un cardiostimulateur permanent (*pacemaker*), peut être mis en marche et arrêté, programmer et reprogrammer à volonté<sup>167</sup>. S'il était possible de démontrer un bénéfice d'ordre arythmique à la SCS, il serait alors possible d'intervenir sur les phénomènes neurogènes de la FA comme d'autres arythmies sans être confronté aux problèmes de réinnervation et d'hyperinnervation. Les éléments de la littérature suggérant un bénéfice de la neuromodulation cardiaque par le biais de la SCS dans le domaine des arythmies sont nombreux. Toutefois, la véracité de ces affirmations et la compréhension des phénomènes électrophysiologiques sous-jacents sont à parfaire. Dans un modèle d'ischémie cardiaque aiguë, il a été démontré que la SCS inhibait l'activité neuronale et

pouvait prévenir l'instabilité électrique menant habituellement aux arythmies ventriculaires<sup>160,162,173,174,175</sup>. Olgin et al ont suggérés dans une étude ayant étudié les effets de la SCS sur la régulation autonome du NS et du NAV, que la SCS pourrait être utilisée pour traiter, contrôler ou éradiquer certains phénomènes arythmiques, en plus de soulager les douleurs angineuses et de prévenir le syndrome de la mort subite<sup>154</sup>. Du côté des arythmies auriculaires plus spécifiquement, Cardinal et al ont démontré que la SCS supprimait les bradycardies et les tachyarythmies induites par la stimulation électrique des nerfs médiastinaux<sup>155</sup>. Comme les traitements actuels de la FA présentent des complications, des limitations et que la neuromodulation apparaît être nécessaire au succès thérapeutique, il semble logique de considérer l'effet de la SCS sur le substrat auriculaire.

### **1.7.5 Importance clinique de la neuromodulation indirecte de la FA**

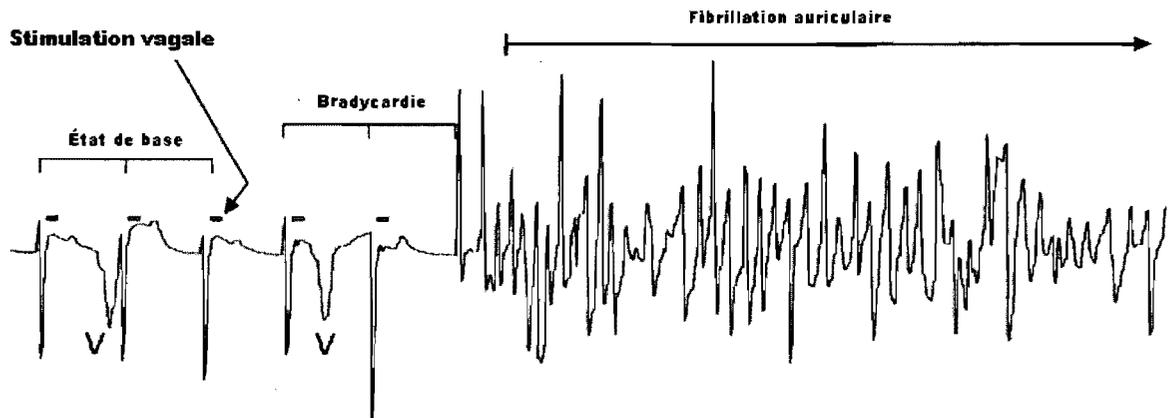
En somme, la FA est une pathologie fréquente dont la prévalence augmente avec les changements démographiques. Les conséquences morbides de cette arythmie sont débilitantes voire mortelles. Le système nerveux a une place prépondérante dans la physiopathologie de la FA et il semble de plus en plus évident que la neuromodulation cardiaque présente des possibilités thérapeutiques au niveau arythmique. Le système nerveux offre de multiples cibles de traitement. Il est important de mieux comprendre l'interaction entre les divers niveaux des systèmes nerveux cardiaques extrinsèque et intrinsèque et la FA. L'intérêt d'élaborer des techniques de neuromodulation efficaces est grand. En ne ciblant que les éléments impliqués ou en modulant plusieurs éléments nerveux sans en altérer leur constitution, cela nous permettrait d'éviter de détruire des structures nerveuses réputées contrôler la fonction cardiaque locale. En resserrant les zones d'ablation, on éviterait également de détruire du myocarde auriculaire sain<sup>136</sup>. Pour parvenir à ces fins, non seulement faudra-t-il rendre plus sélectives les techniques de neuromodulation cardiaque pharmacologiques et chirurgicales, mais aussi faire intervenir des moyens de neuromodulation cardiaque indirecte. Le présent ouvrage a pour objectif de déterminer si la SCS modifie l'électrophysiologie auriculaire et de définir les voies d'action

permettant cet effet, le cas échéant. Ainsi, une compréhension plus large des interactions entre les divers niveaux du système nerveux et le cœur permettra d'offrir des traitements plus ciblés, plus efficaces et plus sécuritaires.

## 1.8 Objectifs de l'étude

Afin de mieux caractériser les interactions entre le système nerveux et la FA, les objectifs de l'étude sont de déterminer si la SCS modifie le potentiel arythmogène auriculaire de la stimulation vagale, et le cas échéant d'en déterminer la nature : potentialisation ou atténuation. L'effet neuromodulateur potentiel de la SCS est étudié en regard du contrôle chronotrope auriculaire et des propriétés de repolarisation induits par la stimulation vagale. L'étude vise également à déterminer si les effets de la SCS se transmettent au cœur par voie directe de la moelle épinière au cœur par le ganglion stellaire, ou encore par voie réflexe centrale, passant par le cerveau, redescendant au cœur par le nerf vague. L'étude veut finalement déterminer si la SCS modifie la localisation des sites d'origine de la fibrillation auriculaire.

Pour atteindre ces objectifs concernant les mécanismes neurogènes de la fibrillation auriculaire, la FA est induite expérimentalement à l'aide d'un modèle reconnu. La FA a été générée expérimentalement par la stimulation électrique du nerf vague. Il est connu depuis des années que les tachyarythmies auriculaires peuvent être induites chez des préparations anesthésiées par la stimulation électrique des nerfs vagues<sup>176,177,178</sup>. Loomis et al ont démontré que la FA peut être induite et entretenue par une augmentation de l'effet vagal, soit par stimulation vagale directe, soit par injection d'acétylcholine<sup>179</sup>. En effet, cette stimulation reproduit dans l'oreillette des changements électrophysiologiques qui favorisent la genèse de fibrillation auriculaire. La stimulation continue à haute fréquence des nerfs vague engendre une bradycardie sinusale, une pause sinusale, puis la FA dans un ordre établi et reproductible (figure 13)<sup>155,156</sup>.



**Figure 13.** La stimulation vagale produit en séquence une bradycardie auriculaire, une pause sinusale et la fibrillation auriculaire. (V=onde ventriculaire) Adapté de Pagé et al<sup>156</sup>.

## Chapitre 2. Méthodes

Trente-trois chiens bâtards ont été utilisés pour cette étude. La stimulation vagale est effectuée une première fois pour prendre des mesures contrôles, puis effectuée de nouveau de façon concomitante à la SCS.

### 2.1 Éthique

Les travaux ont été approuvés par le comité d'éthique institutionnel en expérimentation animale. Toutes les expériences ont été effectuées conformément aux guides de pratique pour l'expérimentation animale telles que stipulées par le Conseil canadien pour la protection des animaux dans le « Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation »<sup>179</sup> et les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé pour l'expérimentation animale<sup>180</sup>.

### 2.2 Approche expérimentale

#### 2.2.1 Anesthésie

L'induction anesthésique s'effectue à l'aide de thiopental de sodium (20 mg/kg) intraveineux suivi de bolus répétés d'alpha-chloralose (20 mg/kg) intraveineux à chaque heure. L'administration d'alpha-chloralose dure 5 minutes pour limiter les perturbations hémodynamiques. La profondeur de l'anesthésie est évaluée tout au long de l'expérience par l'évaluation de la tension massétérienne, de la variation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Une période de 10 minutes est respectée entre l'administration d'alpha-chloralose et tout autre élément du protocole afin de limiter les facteurs confondants. Les chiens sont intubés et ventilés mécaniquement (Harvard Apparatus, Millis, MA). La saturation partielle d'oxygène est évaluée en continu par saturométrie linguale (VetOx G2 Digital, Dolphin medical, Hawthorne, CA). Le débit d'oxygène est ajusté pour maintenir une saturation partielle d'oxygène (SpO<sub>2</sub>) de 95% ou plus. La température est évaluée à

l'aide d'une sonde œsophagienne et maintenue au dessus de 34,0°C à l'aide d'une lampe infrarouge.

### **2.2.2 Chirurgie**

Une thoracotomie antérieure bilatérale est pratiquée à l'aide de l'électrocautère pour s'assurer d'une bonne hémostase. À ce moment, l'animal est curarisé (1 dose de rocuronium 0,5 mg/kg). Le péricarde, incisé antérieurement et médialement, est fixé à la cage thoracique latéralement pour obtenir une exposition de la veine cave supérieure, du coussinet adipeux de l'oreillette droite et du cœur dans son ensemble. Les nerfs vagues étaient exposés dans la région cervicale, tout comme la veine jugulaire. Les vaisseaux fémoraux gauches sont canulés. En alternance, les éléments principaux des systèmes sympathiques et parasympathiques sont sectionnés, de façon à nous permettre de comprendre par quelles voies se transmettent les effets de la SCS. Les vagues et les ganglions stellaires sont donc sectionnés ou laissés intacts tour à tour.

### **2.2.3 Évaluation hémodynamique**

La pression ventriculaire droite est mesurée en continu à l'aide d'un cathéter Millar (Millar Instruments, Houston, TX) inséré dans la veine jugulaire interne gauche. La pression artérielle systémique est mesurée en continu via un cathéter (Cordis) placé dans l'artère fémorale gauche et relié à un transducteur Bentley (Irvine, CA). La pression auriculaire droite est mesurée à l'aide d'un cathéter en « queue de cochon » introduit en jugulaire interne droite et relié à un transducteur Bentley (Irvine, CA). Toutes ces données, de même qu'un électrocardiogramme par dérivation II sont enregistrées à l'aide d'un polygraphe (Nihon Kohden, Tokyo, Japon) puis numérisées par une carte d'acquisition (Cambridge Electronic Design, model #1401, Royaume-Unis). Un accès veineux est placé sous vision directe dans la veine fémorale gauche pour l'administration d'anesthésiques et de médicaments de support au besoin.

### 2.3 La stimulation vagale externe

Des électrodes bipolaires sont installées au sein des nerfs vagues préalablement exposés. Ces électrodes, constituées de deux fils métalliques (Medwire, Mount Vernon, NY), individuellement montés sur des aiguilles creuses (#19) étaient placées à 1,5 mm environ sur le nerf vague. La stimulation électrique est transmise à ces électrodes à l'aide d'un stimulateur programmable (Bloom Associates, Philadelphia, PN). Une stimulation continue supramaximale (15 Hz, 1 mA, 1ms) est transmise aux nerfs vagues. Des piles constituent la source du courant et sont contrôlées par un stimulateur d'ondes carrées Grass SD9. L'amplitude de stimulation est ajustée en fonction de la réponse cardiaque. Des stimulations successives sont pratiquées en augmentant l'amplitude de stimulation de façon à obtenir successivement une bradycardie et lorsque inductible, un épisode de fibrillation auriculaire. La stimulation électrique cesse suivant la survenue de fibrillation auriculaire ou après une période de stimulation de 20 secondes.

### 2.4 Stimulation cordonale supéropostérieure

La SCS s'effectue par une cathode implantée dans l'espace épidual sous fluoroscopie au niveau des segments T1 à T4 de la moelle. Cette électrode est installée après l'induction anesthésique, mais avant la thoracotomie. Le chien est positionné à plat ventre, le dos légèrement cambré en antérieur de façon à ouvrir les espaces intervertébraux. Un petit trocart (15F) est introduit sous guidance fluoroscopique entre les cinquième et sixième vertèbres pour atteindre l'espace épidual à l'aide de la technique de l'abolition de la résistance, telle que couramment pratiquée en clinique<sup>158,179</sup>. La portion interne du trocart est retirée pour introduire l'électrode de stimulation rachidienne (Medtronic QUAD Plus Model 3888 ; Medtronic Inc., Minneapolis, MN). À l'aide de la fluoroscopie, le bout distal de l'électrode est positionné légèrement à gauche du centre de la vertèbre T1, tel qu'utilisé en clinique. Une stimulation électrique test est effectuée à l'aide d'un générateur de courant (World Precision Instruments, modèle #A385, 50 Hz, 0,2 ms durée) contrôlé par

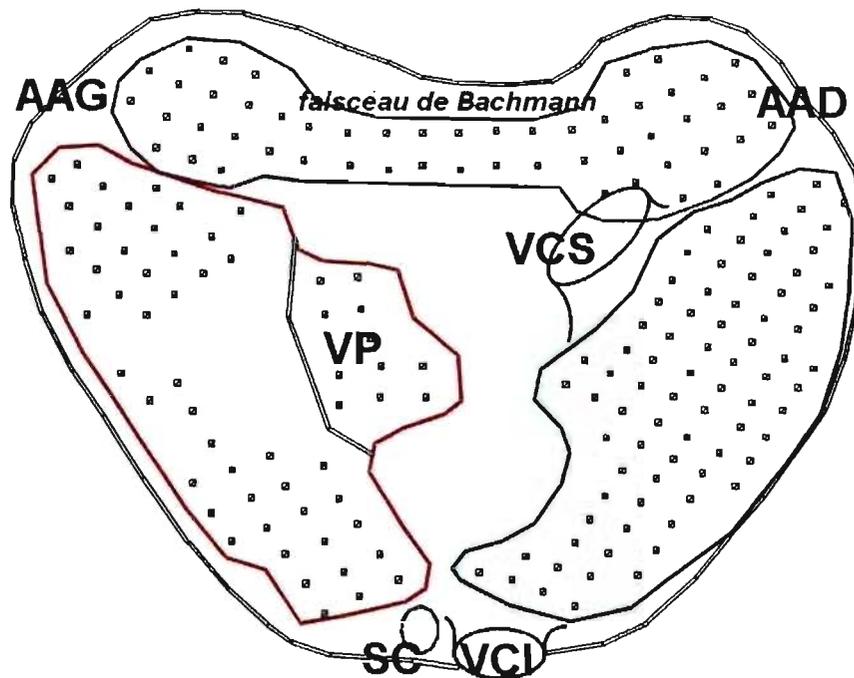
un stimulateur (Grass Instruments, modèle S88, Quincy, MA, USA). L'amplitude de la stimulation est augmentée jusqu'à obtention d'une réponse motrice des membres supérieurs. La portion externe de l'électrode est recouverte d'une membrane de silicone et fixée au ligament inter-épineux. L'animal est ensuite retourné sur le dos et une nouvelle stimulation « test » est pratiquée pour s'assurer que la position soit demeurée idéale, c'est-à-dire que la réponse à la stimulation soit comparable. Après l'exposition chirurgicale du cœur, l'électrode bipolaire rachidienne est soumise à une stimulation électrique. L'intensité du courant est ajustée jusqu'au minimum nécessaire à une réponse motrice périphérique pour déterminer le seuil d'induction de l'activité motrice (SIAM). Une stimulation à basse fréquence est amorcée pour un seuil correspondant à 90% de la réponse motrice à ce stimulus<sup>158,179,181</sup>.

## 2.5 Évaluation électrocardiographique

### 2.5.1 Cartographie d'activation

Cinq plaques de silicone comprenant 191 électrodes séparées de 4,6 à 5,9 mm étaient fixées à la face épicaudique des oreillettes pour enregistrer des électrogrammes unipolaires auriculaires. Ces plaques recouvrent la paroi libre de l'oreillette droite, la portion postéro-inférieure de l'oreillette gauche et le sinus coronaire, la portion postérieure de l'oreillette gauche comprise entre les veines pulmonaires, la paroi libre de l'oreillette gauche et la bande interauriculaire (figure 14). Un électrocardiogramme de surface II était agencé à ces plaques et les signaux étaient transmis à un système d'enregistrement à multiples canaux (EDI 12/256, Institut de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal) contrôlé par un logiciel maison (Cardiomap III, version 1, [www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap](http://www.crhsc.umontreal.ca/cardiomap)) permettant l'identification subséquente des sites d'origine de la FA. Pour obtenir les électrogrammes unipolaires, les signaux des électrodes auriculaires sont amplifiés relativement au terminal de Wilson (dérivés des quatre membres) à l'aide d'un amplificateur de gains analogique programmable (0,05-450 Hz) et ensuite numérisés à 1000

Hz. Les temps d'activation ont été identifiés comme le moment du complexe d'activation de l'électrogramme unipolaire où la dérivé négative du déplacement potentiel est à son maximum ( $-dV/dt_{max}$ )<sup>182</sup>. Les événements sélectionnés sont vérifiés à l'aide du logiciel Cardiomap III. Les cartes isochrones (intervalle de 10 ms) sont tracées automatiquement par interpolation linéaire. Le site correspondant à l'activation la plus précoce et aux premières 10 ms sont déterminées en rythme sinusal et lors du premier battement de bradycardie induite par stimulation vagale. Ce patron d'activation est généré par des impulsions dans le complexe stimulateur intrinsèque du cœur et est utilisé pour comparer les sites d'origine de FA induits par stimulation vagale (figure 15)<sup>183</sup>.



**Figure 14.** Représentation schématique des plaques d'enregistrement auriculaires et des régions des oreillettes. AAD=appendice auriculaire droit, AAG=appendice auriculaire gauche, SC=sinus coronaire, VCI=veine cave inférieure, VCS=veine cave supérieure, VP=veines pulmonaires.

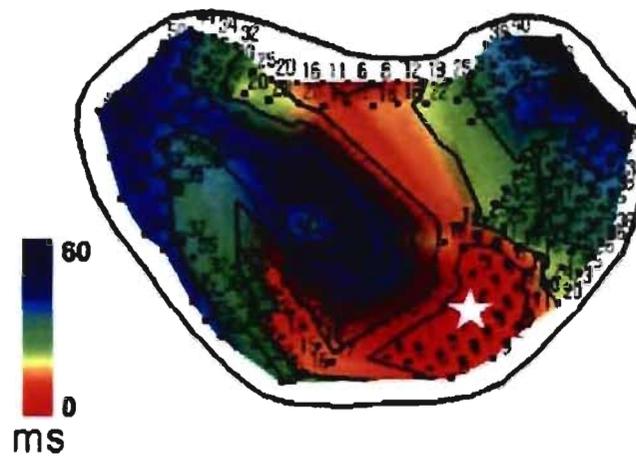


Figure 15. Exemple de carte d'activation. L'étoile représente le site d'activation le plus précoce. Les couleurs représentent le temps écoulé entre l'activation au site le plus précoce et tous les autres sites d'enregistrement.

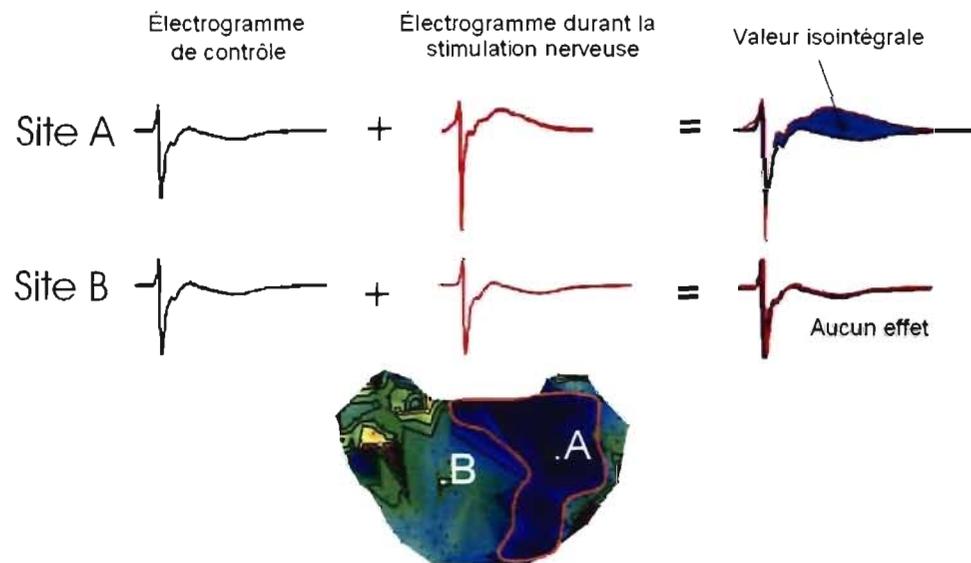
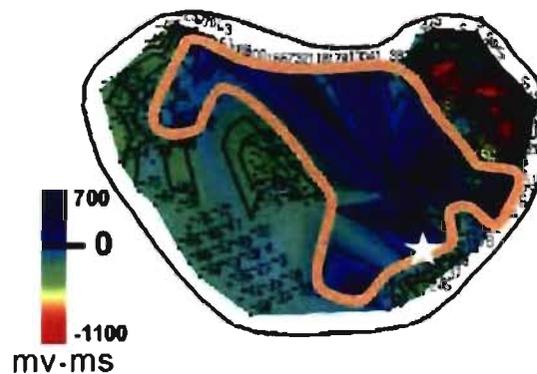


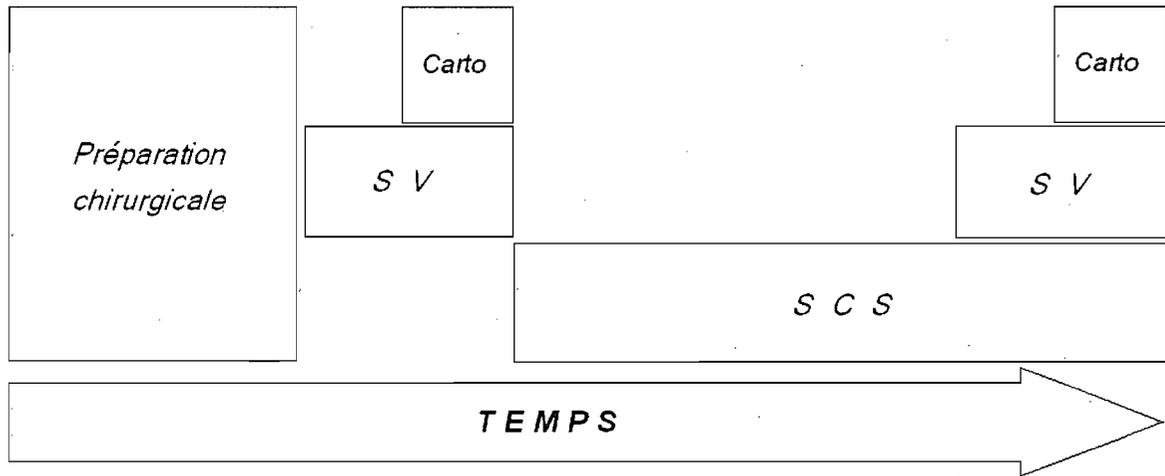
Figure 16. Principes de cartographie isointégrale<sup>156</sup>.

### 2.5.2 Cartographie de repolarisation

La distribution spatiale des effets neuronaux sur la repolarisation a été déterminée en utilisant les différences de cartes isointégrales<sup>129</sup>. Le logiciel Cardiomap III a été utilisé pour ajuster la ligne de base rejoignant les segments isoélectriques successifs survenant entre la fin de la phase de repolarisation d'un complexe auriculaires et le début du complexe d'activation suivant. L'aire nette comprise entre les complexes d'activation et de repolarisation de chaque électrogramme auriculaire est calculée par intégration selon la méthode de Simpson modifiée qui multiplie les valeurs des secteurs des échantillons par la durée de la période d'échantillonnage (figure 16)<sup>129,184,185</sup>. La différence entre la valeur de l'intégrale de l'électrogramme d'avant la stimulation vagale et celle pendant la stimulation vagale est calculée pour chaque électrode et reportées sur une carte représentant la surface auriculaire, à la manière d'une carte topographique (figure 17)<sup>129</sup>. Les changements correspondant à l'influence nerveuse se répercutent principalement sur la phase de repolarisation des électrogrammes auriculaires.



**Figure 17. Exemple de carte de repolarisation. L'étoile représente le site d'activation le plus précoce. Les couleurs représentent les changements de la période de repolarisation. La zone bleue (délimitée par la ligne beige) correspond à l'aire comprenant les sites dont les changements sont significatifs (supérieurs à +50 mV · ms) entre deux stimulations.**



**Figure 18. Protocole expérimental.** Carto=cartographie, SCS = Stimulation cordonale supéro-postérieur, SV = Stimulation vagale

## 2.6 Protocole expérimental

Le protocole expérimental est représenté schématiquement à la figure 18. La préparation chirurgicale précède évidemment la séquence de stimulation. Chez tous les modèles, une première de série de stimulation des nerfs vagues était pratiquée avant la SCS. On enregistre alors la réponse vagale sur l'oreillette à l'aide des 191 électrodes. On débute la stimulation vagale droite, puis on poursuit avec la gauche. Cette première étape permet de définir la valeur de base de la réponse de bradycardie à la stimulation vagale. Elle permet aussi de déterminer la localisation initiale du point d'origine de la FA. Suite à cette première série de mesure, la SCS est mise en route pour 30 minutes. La durée de stimulation de la SCS a été définie arbitrairement à 30 minutes, puisqu'il a préalablement été démontré que les effets de la SCS sont notés à partir de la mise en marche et perdurent plusieurs heures<sup>188</sup>. Une deuxième série de stimulations vagues est effectuée durant les 5 dernières minutes de la SCS. Lors de chaque stimulation vagale, on enregistre premièrement un segment non stimulé, puis la stimulation vagale est ensuite débutée. Le segment enregistré sans stimulation servira de contrôle pour l'analyse. Les données

produites sont enregistrées sur un disque dur pour analyse ultérieure. Ce protocole est appliqué chez quatre groupes de préparations. Un premier groupe (n=8) où les nerfs vagues et les ganglions stellaires sont intacts. Un deuxième groupe (n=8) où les nerfs vagues sont sectionnés du côté céphalique, mais où les ganglions stellaires sont toujours intacts. Un troisième groupe (n=9) où les nerfs vagues sont intacts, mais où les anses sous-clavières des ganglions stellaires sont sectionnées. Un quatrième groupe (n=8) où les nerfs vagues et les ganglions stellaires sont sectionnés (figure 19).

De façon à limiter les facteurs confondants liés aux répercussions hémodynamiques des bradycardies induites par la stimulation vagale, des électrodes de cardiostimulation temporaire étaient fixées sur le ventricule droit au moment de la thoracotomie. Les ventricules étaient ainsi entraînés à une fréquence de 60 battements par minutes tout au long de l'expérience, permettant de conserver une pression stable et un débit cardiaque adéquat. La cardiostimulation était interrompue quelques secondes au moment des stimulations des nerfs vagues pour permettre l'acquisition des données<sup>155</sup>. Afin de faciliter l'analyse des battements auriculaires, un bloc auriculoventriculaire complet était induit à l'aide de 0,1 mL de formaldéhyde 37%.

La stimulation vagale est donc effectuée une première fois pour prendre des mesures contrôles, puis effectuée de nouveau de façon concomitante à la SCS. Ce protocole est effectué pour chacune des préparations canines (figure 19).

|                      |               | Protocole |     |     |     |
|----------------------|---------------|-----------|-----|-----|-----|
|                      |               | Groupes   |     |     |     |
|                      |               | 1         | 2   | 3   | 4   |
| +                    | <i>Intact</i> |           |     |     |     |
|                      | <i>Coupé</i>  |           |     |     |     |
| Nerfs vagues         |               | +         | +   | -   | -   |
| Ganglions stellaires |               | +         | -   | +   | -   |
|                      |               | n=8       | n=8 | n=9 | n=8 |

**Figure 19. Protocole de décentralisation nerveuse cardiaque selon le groupe.**

## 2.7 Analyse des données

Les paramètres étudiés la bradycardie auriculaire, la distribution spatiale de l'innervation parasympathique sur la surface des oreillettes, l'inductibilité de la FA et les sites d'origine de la FA.

### 2.7.1 Bradycardie

La soustraction des intervalles entre chaque battement auriculaire au site du nœud sinusal nous permet de définir la période sinusale en présence ou non de stimulation vagale. La différence entre la période sinusale en présence de stimulation vagale et la période sinusale en l'absence de stimulation vagale définit la réponse à cette stimulation. Cette différence est d'abord calculée en l'absence de la SCS, puis par la suite comparée à la différence calculée chez le même animal en présence de la SCS.

### 2.7.2 Distribution spatiale de l'innervation parasympathique

L'incidence des effets neuronaux régionaux sur la repolarisation a été déterminée en comptant, pour chaque site d'enregistrement, le nombre de préparations qui présentent des changements de l'intégral de l'électrogramme supérieur au seuil de  $+50 \text{ mV} \cdot \text{ms}$ , ce qui correspond à deux écart-types de changements obtenus lorsque les mesures ont été répétées en condition de base<sup>156,129</sup>. Les données ainsi obtenues ont été reportées sur la grille des électrodes auriculaires pour générer des cartes d'incidence cumulées sur lesquelles le nombre de préparations présentant des changements significatifs pour chaque site d'enregistrement soit indiqué par un code de couleur défini. La surface auriculaire ( $\text{mm}^2$ ) comprenant les changements induits par la stimulation vagale est calculée en se basant sur le nombre d'électrode d'enregistrement présentant des changements supérieurs au seuil, considérant que la surface auriculaire moyenne couverte par un triangle formé de trois électrodes d'enregistrement est de  $0,6 \text{ mm}^2$ .

### 2.7.3 Inductibilité de la FA

Le potentiel d'inductibilité de la FA est mesuré. Pour ce faire, l'intensité de courant de stimulation vagale auquel la FA est induite est notée. On considère que la fibrillation auriculaire est plus facilement induite lorsque l'intensité de courant de la stimulation électrique nécessaire pour l'induire est moindre pendant la SCS. On considère également que la fibrillation auriculaire est plus facilement induite lorsqu'elle n'avait pu être induite avant la SCS, mais qu'elle peut l'être pendant. Lorsque la FA n'est présente qu'avant ou pendant la SCS, le seuil de stimulation le plus faible est noté.

Lorsque l'on combine les préparations présentant des ganglions stellaires intacts, c'est-à-dire les préparations des groupes 1 et 3, on obtient le groupe A. Les groupes 2 et 4, représentant les préparations dont les ganglions stellaires sont sectionnés, sont regroupés pour former le groupe B.

#### Protocole de facilitation de FA

|                                 | <b>Groupes</b>                                 |  |
|---------------------------------|--|--|
|                                 | <b>A</b>                                       | <b>B</b>                                       |
|                                 | <small>Groupes<br/>initiaux<br/>1 et 3</small> | <small>Groupes<br/>initiaux 2<br/>et 4</small> |
| <b>Ganglions<br/>stellaires</b> | <small><i>Intacts</i></small>                  | <small><i>Décentralisés</i></small>            |
|                                 | <b>+</b>                                       | <b>-</b>                                       |
|                                 | <b>n=13</b>                                    | <b>n=13</b>                                    |

**Figure 20. Protocole d'analyse pour comparer l'inductibilité de la FA. Seules les préparations ayant présenté de la FA ont été inclus.**

### 2.7.4 Sites d'origine de la FA

La cartographie d'activation permet d'identifier le site où la FA apparaît en premier lorsque celle-ci est induite. Le segment d'électrogramme enregistré est analysé pour

identifier le battement initiant la FA. L'ordinateur identifie le site où la dérivation négative du déplacement en fonction du temps est la plus prononcée. Les tracés de chaque électrode sont revus manuellement pour s'assurer de l'identification adéquate du site le plus précoce d'activation. Ce site est alors défini comme le site d'origine de la FA. Les sites d'origine de la FA sont définis en présence et en l'absence de SCS. Il est alors possible de différencier les préparations où la FA est induite tant en l'absence qu'en présence de la SCS, des préparations où la FA est uniquement induite lorsque la SCS est en fonction. Chez les préparations où la FA est induite tant en l'absence qu'en présence de la SCS, l'identification du site d'origine de chaque épisode de FA permet de déterminer si la SCS provoque le déplacement de ce site d'origine. Chez les préparations où FA est uniquement induite lorsque la SCS est en fonction, l'identification des sites est également effectuée. L'identification de tous les sites d'origine de la FA survenant durant la SCS (c'est-à-dire ceux survenus chez les préparations où la FA est induite tant en l'absence qu'en présence de la SCS, de même que chez les préparations où la FA est uniquement induite lorsque la SCS est en fonction) permet de déterminer les régions où se regroupent les épisodes de FA durant la SCS, si de telles régions de prédilections sont identifiées.

### **2.7.5 Statistiques**

Les données colligées ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel de statistiques SPSS version 13. Le test de Student pairé est effectué pour comparé les variables continues mesurées, dont la durée de la période sinusale en réponse à la stimulation électrique du nerf vague à l'état de contrôle et la distribution de l'influence de l'innervation parasympathique sur la phase de repolarisation de l'oreillette en fonction de la SCS. Le chi-carré est utilisé pour comparer l'incidence d'épisodes de FA en présence et en absence de la SCS. Le seuil de signification statistique est fixé à 0,05. Les données sont présentées par la moyenne  $\pm$  écart type lorsque pertinent.

## Chapitre 3. Résultats

### 3.1 Bradycardie

Toutes les préparations ont présenté une bradycardie en réponse à la stimulation vagale. Les données sont présentées à la figure 21. La durée de la période sinusale s'est prolongée de  $267 \pm 196$  ms à  $559 \pm 289$  ms avant et pendant la SCS respectivement dans la groupe 1, ce qui représente une augmentation moyenne significative du période de  $292 \pm 292$  ms ( $p=0,03$ ). Pour le groupe 2, la différence entre la prolongation du période en l'absence et en présence de la SCS est de  $53 \pm 793$  ms ( $p=0,86$ ). La différence entre l'amplitude de la prolongation du période auriculaire en absence et en présence de la SCS est de  $393 \pm 400$  ms pour le groupe 3 ( $p=0,02$ ). Pour le groupe 4, la différence entre le ralentissement de la fréquence auriculaire avant la SCS et le ralentissement pendant la SCS est de  $466 \pm 668$  ms ( $p=0,09$ ).

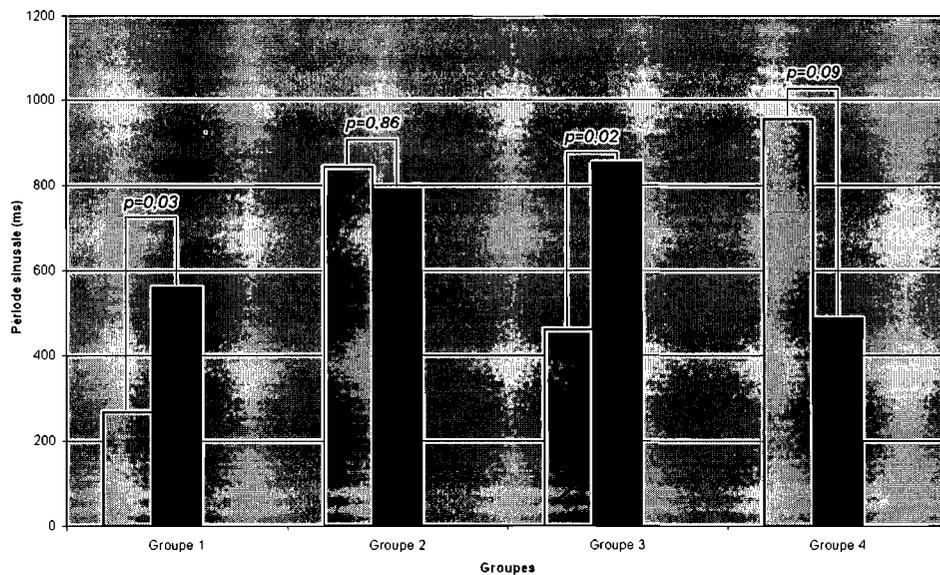
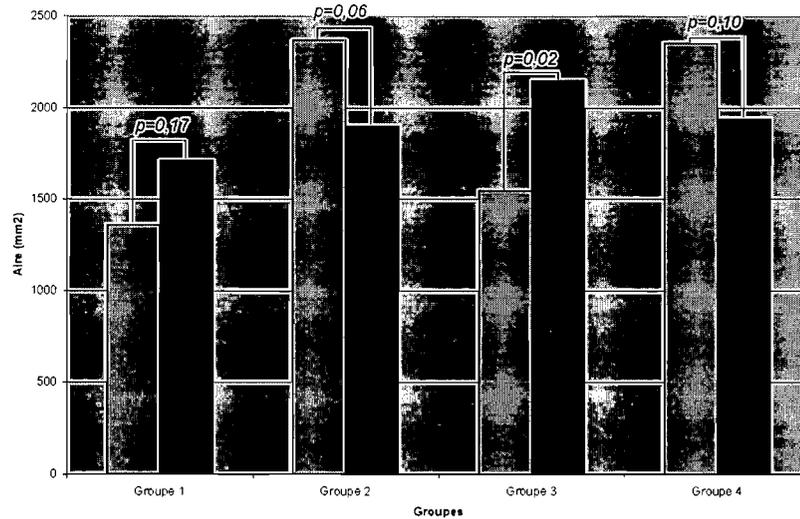


Figure 21. Répercussions de la stimulation nerf vague droit sur la période sinusale.

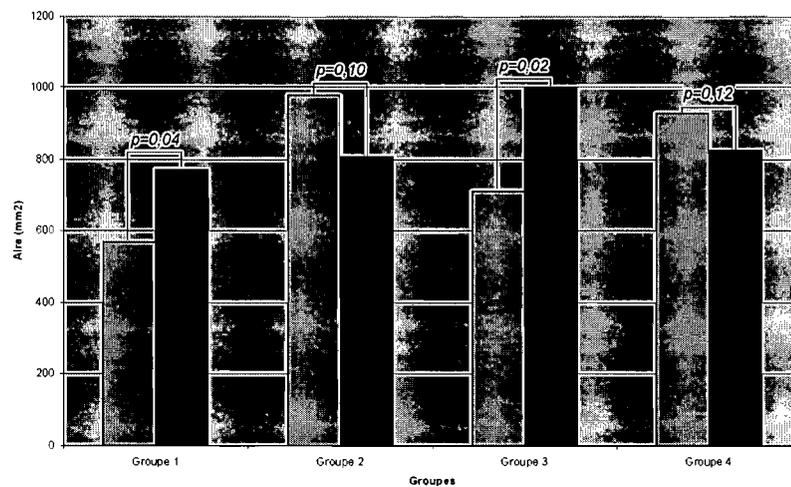
### 3.2 Distribution spatiale de l'innervation parasympathique

Lorsque l'on considère les changements dans la distribution des effets du nerf vague droit sur la totalité de la surface des oreillettes, les données sont présentées à la figure 22. La moyenne des aires correspondant à des changements positifs dans le groupe 1 était de  $1359 \pm 529 \text{ mm}^2$  en l'absence de la SCS et de  $1711 \pm 591 \text{ mm}^2$  lors de la SCS, ce qui correspond à une différence de  $352 \pm 651 \text{ mm}^2$  ( $p=0,17$ ). Pour le groupe 2, la différence est de  $465 \pm 589 \text{ mm}^2$ , puisque l'aire passe de  $2368 \pm 461 \text{ mm}^2$  à  $1903 \pm 506$  ( $p=0,06$ ). Les moyennes d'aires pour le groupe 3 étaient de  $1545 \pm 688 \text{ mm}^2$  et de  $2148 \pm 548 \text{ mm}^2$  en absence et en présence de la SCS, respectivement, ce qui correspond à une différence significative de  $603 \pm 618 \text{ mm}^2$  ( $p=0,02$ ). Pour le groupe 4, la différence entre les moyennes d'aires de  $410 \pm 618 \text{ mm}^2$ , ce qui constitue la variation de  $2353 \pm 411 \text{ mm}^2$  à  $1943 \pm 496 \text{ mm}^2$  ( $p=0,10$ ).

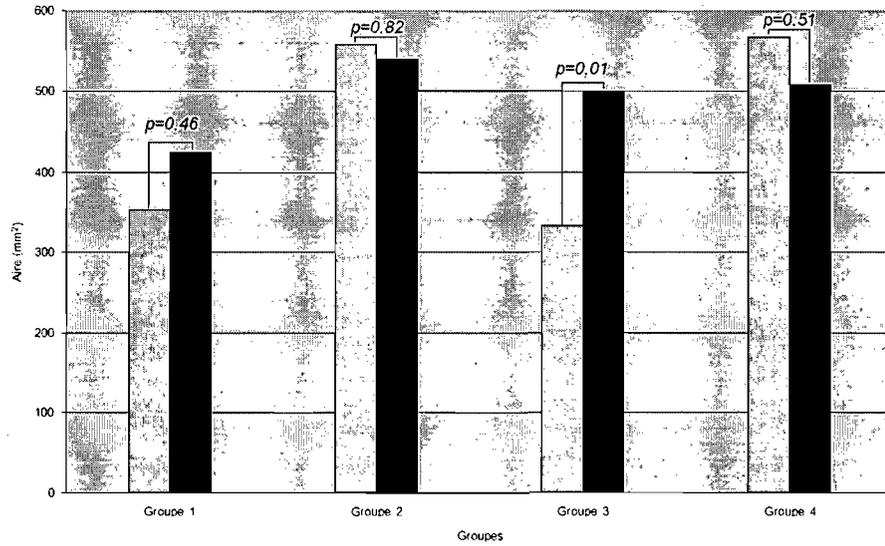
En ce qui concerne les changements dans la distribution des effets du nerf vague droit au sein des diverses régions de l'oreillette plus spécifiquement, les données sont présentées aux figures 23, 24 et 25. Pour la paroi libre de l'oreillette droite, seuls les groupes 1 et 3 ont présenté des changements significatifs. La moyenne des aires correspondant à des changements positifs dans le groupe 1 était de  $570 \pm 188 \text{ mm}^2$  en l'absence de la SCS et de  $772 \pm 270 \text{ mm}^2$  lors de la SCS, ce qui correspond à une différence significative de  $202 \pm 230 \text{ mm}^2$  ( $p=0,04$ ). Pour le groupe 2, la différence est de  $168 \pm 251 \text{ mm}^2$  ( $p=0,10$ ). Les moyennes d'aires de  $711 \pm 344 \text{ mm}^2$  et de  $1001 \pm 240 \text{ mm}^2$  en absence et en présence de la SCS, respectivement, pour le groupe 3 correspondent à une différence significative de  $290 \pm 288 \text{ mm}^2$  ( $p=0,02$ ). Pour le groupe 4, la différence entre les moyennes d'aires de  $103 \pm 167 \text{ mm}^2$  ( $p=0,12$ ). Pour la région du faisceau de Bachmann, seul le groupe 3 présente une différence significative de  $165 \pm 153 \text{ mm}^2$  correspondant à une variation de  $334 \pm 206 \text{ mm}^2$  à  $500 \pm 119 \text{ mm}^2$  ( $p=0,01$ ).



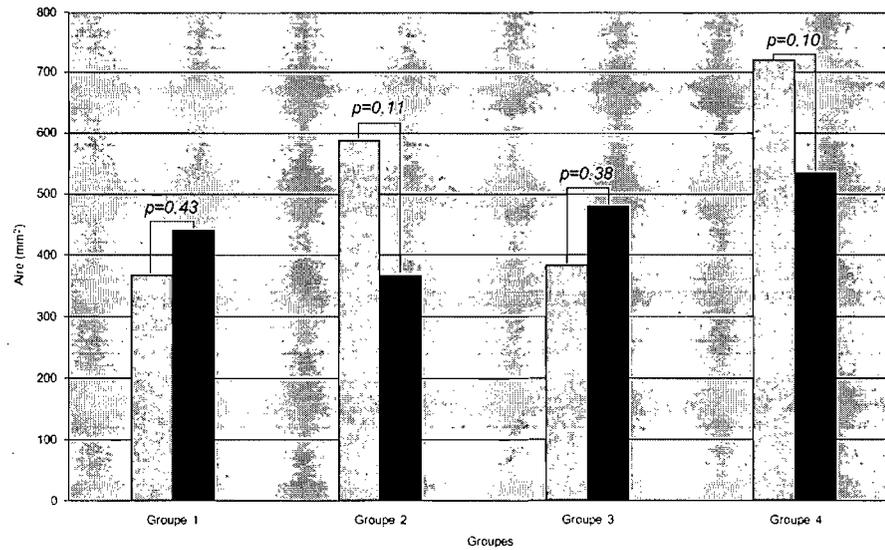
**Figure 22. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur toute la surface des oreillettes selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.**



**Figure 23. Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur la surface de l'oreillette droite selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.**



**Figure 24.** Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit dans la région du faisceau de Bachmann selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.



**Figure 25.** Distribution des effets de la stimulation du nerf vague droit sur la surface de l'oreillette gauche selon l'absence ou la présence de la stimulation cordonale supéropostérieure.

### 3.3 Incidence de fibrillation auriculaire

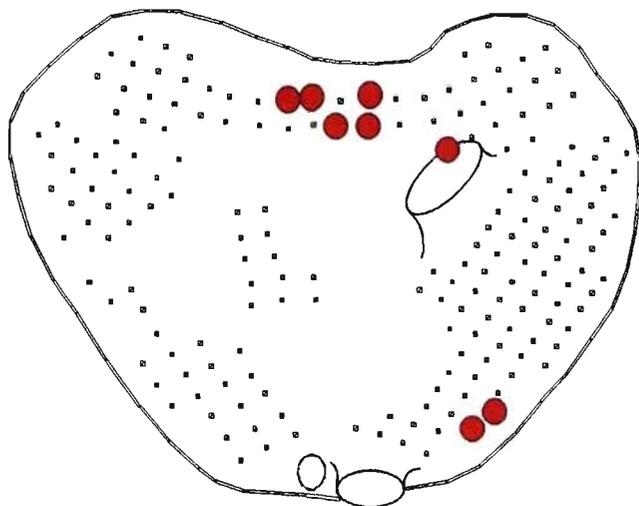
Il a été possible d'induire la FA chez 26 des trente-trois préparations de l'étude. Six préparations (46%) du groupe A contre 9 (69%) préparations du groupe B ont présenté de la FA lors de la stimulation vagale en l'absence de SCS. Lors de la stimulation vagale combinée à la SCS, il a été possible d'induire la FA chez 7 (54%) préparations du groupe A qui n'avaient pas présenté de FA avant la mise en route de la SCS et chez 4 (31%) préparations du groupe B. Il a aussi été possible d'induire la FA à un seuil de stimulation vagale plus faible pour 3 (23%) préparations dans chacun des groupes en présence de la SCS lorsque comparé au seuil de stimulation vagale en l'absence de SCS. Il a ainsi été plus facile d'induire la FA en présence de SCS chez 10 des 13 préparations du groupe A (77%) et chez 7 des 13 préparations du groupe B (54%). (Tableau II)

| Phénomène             | Stimulation |      | Groupe A |        | Groupe B |        |
|-----------------------|-------------|------|----------|--------|----------|--------|
|                       | SCS-        | SCS+ | n=13     |        | n=13     |        |
| Facilitation de la FA | FA-         | FA+  | 7        | 10     | 4        | 7      |
|                       | FA+         | FA++ | 3        |        | 3        |        |
| Inhibition de la FA   | FA          | FA   |          | 3      | 3        | 6      |
|                       | FA++        | FA+  | 1        |        | 2        |        |
|                       | FA+         | FA-  | 2        |        | 1        |        |
|                       |             |      |          | p=0,05 |          | p=0,78 |

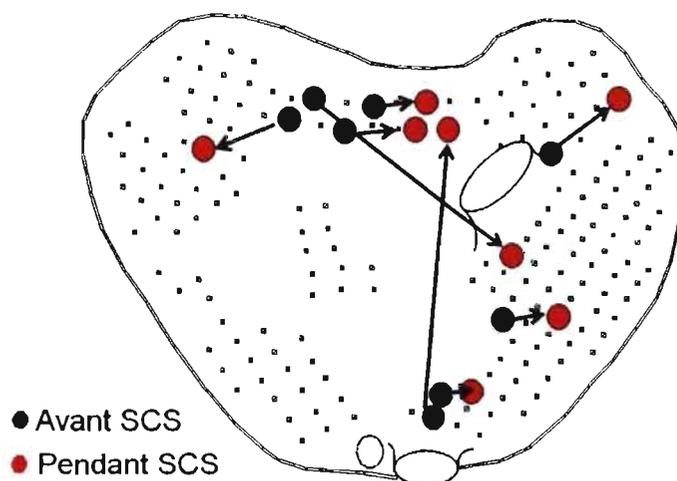
**Tableau II. Inductibilité de la fibrillation auriculaire par la stimulation vagale en fonction de la présence ou l'absence de SCS. SCS + = SCS en fonction ; SCS - =SCS inactif ; FA ++ = FA induite à un seuil faible ; FA + = FA induite ; FA - = FA non induite.**

### 3.4 Site d'origine de la FA

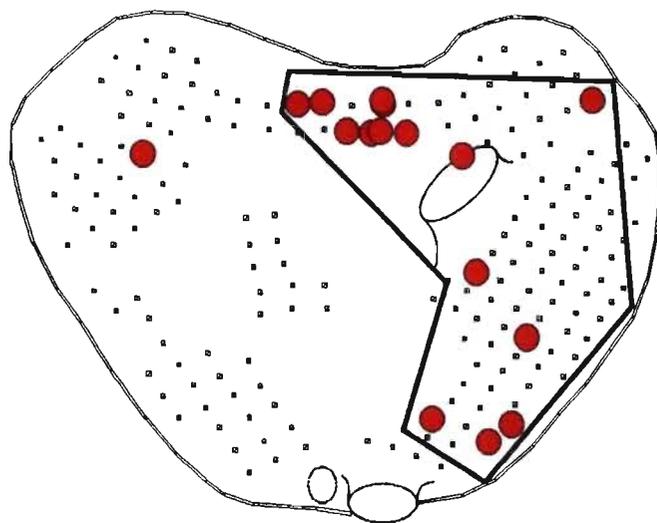
Chez les préparations où la FA est uniquement induite lorsque la SCS est en fonction, les épisodes se retrouvent principalement à des sites d'origine localisés dans le faisceau de Bachmann et dans la région inférieure de l'oreillette droite (figure 26). Les préparations chez qui la FA est induite tant en l'absence qu'en présence de la SCS ont tendance à voir les sites d'origine de la FA déplacé vers l'oreillette droite (figure 27). La considération de tous les sites d'origine de la FA survenant durant la SCS et l'identification de ces sites sur la carte permet de déterminer que la FA survenant durant la SCS se retrouve principalement au faisceau de Bachmann et à la portion inférieure de l'oreillette droite, à proximité de la veine cave inférieure et de la jonction du sinus coronaire à l'oreillette droite (figure 28).



**Figure 26. Sites d'origine des nouveaux épisodes de FA lorsque la SCS fonctionne.**



**Figure 27. Influence de la SCS sur la localisation des sites d'origine de la FA chez les préparations présentant de la FA tant en l'absence qu'en présence de la SCS.**



**Figure 28. Localisation de tous les épisodes de FA survenant durant le fonctionnement de la SCS.**

## Chapitre 4. Discussion

Les résultats de la présente étude tendent à démontrer que la SCS augmente l'effet parasympathique de la stimulation vagale sur l'oreillette. La réponse de bradycardie est plus importante, la distribution spatiale des effets de la stimulation vagale est élargie, l'incidence de FA est plus grande et les sites d'origine de la FA se concentrent dans des régions données lors de la SCS. L'influence de la SCS semble se transmettre directement au cœur au travers du ganglion stellaire, puisque nos réponses accrues ont été notées chez les préparations avec ganglion stellaire intact.

### 4.1 Bradycardie

Le premier constat qui confirme que la SCS modifie l'activité du SNIC, c'est l'augmentation de l'amplitude de la bradycardie sinusale en réponse à la stimulation vagale. Il est déjà connu que la stimulation électrique persistante à haute intensité des nerfs vagues cervicaux induit des changements électrophysiologiques auriculaires précurseurs de la FA. Une augmentation de la durée de la période sinusale, le flutter auriculaire et la FA sont les conséquences de cette stimulation et surviennent dans un ordre établi et reproductible<sup>155,156,177</sup>. La présente étude démontre que la SCS effectuée de façon concomitante à la stimulation vagale prolonge davantage la période sinusale que la stimulation vagale seule. La modulation du substrat auriculaire par la SCS se traduit donc par une potentialisation de l'influence parasympathique. Cette neuromodulation peut être consécutive à une potentialisation directe du système parasympathique ou à une inhibition du système sympathique.

### 4.2 Distribution

L'analyse de la distribution spatiale de l'influence du nerf vague droit sur les oreillettes par le biais de l'intégration des signaux auriculaires permet aussi de constater le potentiel de modulation des effets vagues efférents par la SCS. En effet, les aires

définissant les changements positifs comparables de la phase de repolarisation du myocarde auriculaire augmentent de façon notable lorsque la stimulation vagale est pratiquée lors de la période de SCS. Cette seule constatation permet de conclure que la SCS engendre la modulation de l'électrophysiologie auriculaire, mais ne permet pas de statuer sur le pouvoir inhibiteur ou facilitateur de cette technique en ce qui a trait à la genèse de FA. L'étendue de l'aire s'élargit lors de la SCS seulement en présence de ganglions stellaires intacts. Ce fait supporte l'idée que la SCS influence le cœur par les fibres sympathiques intrathoraciques. Pour faire ces analyses, l'entraînement ventriculaire durant la stimulation vagale a été interrompu afin d'éviter l'interférence créée par les complexes ventriculaires sur les électrogrammes auriculaires, tel que déjà décrit par Pagé et al<sup>156</sup>. L'augmentation de l'influence vagale accentue probablement l'hétérogénéité de la phase de repolarisation auriculaire, bien que notre étude ne permette pas de la démontrer. Il a déjà été démontré par Schauerte et al que la stimulation du nerf vague cervical produisait un raccourcissement régional hétérogène des périodes réfractaires auriculaires<sup>138</sup>.

### 4.3 Facilitation de la FA

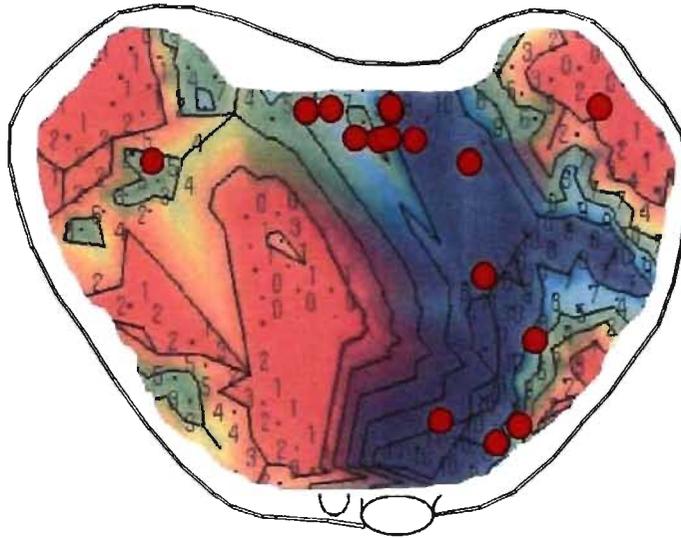
En utilisant le chien comme modèle expérimental et en générant la FA par stimulation vagale, il a été possible de démontrer que la SCS comportait un risque de facilitation du développement de FA neurogène. En effet, il semble que la SCS permette l'induction de FA chez des modèles dont la FA n'avait pu être induite à la même intensité de courant par la stimulation vagale seule. Il semble également que la SCS diminue le seuil auquel la FA peut être induite chez les modèles ayant présenté de la FA en réponse à la stimulation vagale effectuée sans SCS. Cette constatation n'est valide que lorsque les nerfs cardiaques intra-thoraciques issus des anses sous-clavières du ganglion stellaire sont intacts. En effet, on remarque que les préparations ayant conservé leurs ganglions stellaires intacts présentent une potentialisation de la réponse à la stimulation vagale en présence de SCS, mais qu'au contraire lorsque les ganglions stellaires ont été coupés, cet effet est inhibé. Il est intéressant de noter que les préparations ayant conservé leurs ganglions

stellaires intacts semblent plus disposés à faire de la FA, et que cette incidence est significativement accentuée lors de la SCS. Hirose et al ont démontré dans une étude d'ablation chirurgicale chez le chien, que la dénervation vagale auriculaire droite partielle facilite la FA neurogène induite par la stimulation vagale. Cette étude comportait une stimulation vagale directe et l'ablation du coussinet adipeux des veines pulmonaires droites. Les auteurs démontrèrent que les extrasystoles qui tirent leur origine de l'oreillette gauche ne menaient jamais à la FA avant l'ablation, mais initiaient systématiquement la FA après celle-ci. Ils avaient alors proposé que la dénervation parasympathique auriculaire partielle en présence d'un tonus vagal normal ou augmenté puisse augmenter la dispersion de la zone réfractaire auriculaire et faciliter l'induction de FA<sup>66</sup>. Il est possible que la neuromodulation indirecte par la SCS produise une dénervation fonctionnelle sélective de l'une des composantes du SNA, ce qui aurait pour effet d'augmenter l'hétérogénéité des périodes réfractaires auriculaires.

#### 4.4 Sites d'origine de la FA

En plus de faciliter la genèse de FA neurogène, la SCS semble concentrer les nouveaux épisodes de FA dans des régions définies. On remarque que les épisodes de FA survenant lors de la stimulation vagale effectuée de façon concomitante à la SCS, chez des préparations initialement réfractaires à la FA lors de la stimulation vagale seule, se retrouvent préférentiellement dans les régions supérieures et inférieures de l'oreillette droite, près du septum. La technique de cartographie utilisée dans ce protocole ne permet pas préciser si cette distribution représente des sites d'origine distincts ou si c'est le résultat d'une origine septale dont on ne voit que la portion épocardique. La cartographie endocardique aurait été nécessaire pour élucider ce problème. La zone supérieure des sites d'origine de la FA semble néanmoins se concentrer au faisceau de Bachmann. Hirose et al ont démontrés par stimulation vagale directe que les blocs unidirectionnels induisant des circuits de réentrée étaient plus précoces dans la région du faisceau de Bachmann<sup>66</sup>. Pour la zone inférieure, comme les plaques sont épocardiques et qu'elles contournent les grandes

veines intrapéricardiques pour maximiser l'apposition à la surface épicaudique auriculaire, il est impossible de conclure à une relation directe entre les sites d'origine de la FA et ces structures. Il faut quand même noter que cette région inférieure de l'oreillette droite correspond à la jonction du sinus coronaire et de la veine cave inférieure à l'oreillette droite (région du faisceau de Marshall)<sup>95</sup>. L'intérêt de cette région dans la genèse et l'entretien de la FA a déjà été soulevé dans la littérature. Knecht et al ont démontrés que des foyers d'activité ectopiques perpétuant la FA se trouvaient tant sur la face endocardique que sur la face épicaudique de cette région de l'oreillette droite<sup>187</sup>. Tel que mentionné dans l'introduction, les faisceaux de Bachmann et de Marshall constituent les voies préférentielles de la conduction interauriculaire<sup>188</sup>. Ces régions sont réputées être innervées par le nerf vague droit (figure 29). À ce sujet, il faut préciser que le modèle expérimental choisi présente des désavantages. Il est déjà connu que la stimulation vagale cervicale génère des extrasystoles auriculaires de la portion haute de l'oreillette droite, qui sont plus susceptibles d'initier la FA. Les extrasystoles générées à l'appendice auriculaire droit et à l'oreillette gauche par la même stimulation n'initient habituellement pas la FA<sup>189</sup>. Cet élément apporte une nuance quant à l'importance de la localisation précise des sites d'origine de FA en clinique et nos trouvailles expérimentales. Le propos n'étant pas ici de bonifier l'importance relative d'un site anatomique particulier dans la genèse de FA chez un modèle différent ou même chez l'humain. Il est néanmoins intéressant de noter que la région des veines pulmonaires n'est pas apparue comme une zone de prédilection de foyer d'origine de la FA dans notre modèle. Il s'agit plutôt de reconnaître le fait que la SCS semble provoquer un déplacement des sites d'origine de la FA et les concentrer dans des régions données. Ce déplacement et cette concentration démontrent le potentiel de neuromodulation arythmique de la SCS. On constate en effet chez les préparations où il y a eu de la FA avant la SCS, que le site d'origine de l'épisode survenant en présence de SCS est habituellement déplacé vers la droite, se retrouvant dans une zone innervée par le nerf vague droit. Prises ensemble, ces données tendent à démontrer une potentialisation de l'effet vagal sur l'oreillette en présence de la SCS.



**Figure 29. Les sites d'origine de la FA initiés par la stimulation directe du nerf vague droit se retrouvent dans la région innervée par le ce dernier (les points représentent le site où la FA a été identifiée).**

Ces données diffèrent des constats d'études précédentes, qui avaient proposé l'utilité de la SCS comme atténuateur de mécanismes neurogènes menant à la FA<sup>155,186,190</sup>. Cardinal et al, à l'aide de modèles différents, ont démontré que la SCS diminuait le nombre d'épisodes de bradycardie et de tachyarythmies auriculaires induites par stimulation électrique des nerfs médiastinaux<sup>155</sup>. Dans leur étude, le nombre de nerfs médiastinaux permettant la genèse de FA par stimulation électrique directe est moindre en présence de SCS. La durée des épisodes induits avait également tendance à être de plus courte durée en présence de SCS. Ils ont aussi noté une réduction du nombre et de la magnitude des épisodes de bradycardie, précurseurs de la FA<sup>155</sup>. Ils concluent que la SCS atténue l'induction de tachyarythmies auriculaires et proposent que la SCS puisse avoir des effets anti-arythmiques. Les deux études comportent des différences notables quant au protocole expérimental. Le protocole expérimental de Cardinal et al impliquait la stimulation des nerfs médiastinaux, de petits nerfs identifiables par leur proximité en regard de petits

vaisseaux sanguins à l'intérieur du péricarde. Ces nerfs, qui sont particulièrement présents à la surface de la veine cave supérieure, ne peuvent être isolés. Il est intéressant de noter que ces nerfs sont réputés être des branches terminales des nerfs vagues<sup>155</sup>. Le protocole de la présente étude consistait plutôt en une stimulation des nerfs vagues dans la région cervicale. Il est déjà bien démontré que la stimulation électrique à haute intensité et de manière persistante des nerfs vagues à la région cervicale induit la FA<sup>156,177,191,192</sup>. Le grand calibre des nerfs vagues dans la région cervicale et la distance relativement plus grande des éléments nerveux stimulés rend le risque de capture directe du myocarde auriculaire à toutes fins utiles impossibles<sup>156</sup>.

#### 4.5 Transmission des effets de la SCS au cœur

Cette série d'analyses permet de constater que les effets de la SCS ne sont présents que lorsque l'axe comprenant le ganglion stellaire, ses anses sous-clavières et les nerfs cardiaques intra-thoraciques qui en sont issus est intact. En effet, on remarque que les préparations ayant conservé leurs ganglions stellaires présentent une potentialisation de la réponse à la stimulation vagale en présence de SCS, mais qu'au contraire lorsque ces anses sont coupées, cet effet est inhibé. Ainsi, il est intéressant de noter que seules les préparations ayant conservé leurs ganglions stellaires intacts présentent une prolongation de la période sinusale en réponse à la stimulation vagale lorsque la SCS est en fonction. La SCS augmente donc l'effet vagal en voyageant au travers des fibres efférentes sympathiques ou du moins des fibres intrathoraciques puisque l'état de nerfs vagues ne modifie pas cette trouvaille et que la section des anses sous-clavières des ganglions stellaires annihile cet effet. De la même manière, seules les préparations dont les anses sous-clavières ont été préservées semblent plus disposés à faire de la FA, et que cette incidence est significativement accentuée lors de la SCS. Aussi, les aires définissant les changements positifs de la phase de repolarisation auriculaire s'élargissent lors de la SCS seulement si le ganglion stellaire est intact (groupes 1 et 3), et ce peu importe l'intégralité du vague. Au contraire lorsque les ganglions stellaires (c'est-à-dire le système

sympathique) ont été interrompus (groupes 2 et 4), cet effet est inhibé. Comme l'état des nerfs vagues ne change rien, il semble que la SCS n'effectue pas un arc réflexe au niveau du SNC pour ensuite retourner au niveau thoracique effectuer un effet cardiaque, mais qu'il effectue plutôt son effet au travers des fibres adrénergiques efférentes voyageant vers le cœur. Le niveau médullaire où la cathode est implantée est important.

Ces trouvailles nuancent ce qu'avaient proposé Olgin et al à savoir que l'effet propre de la SCS sur le cœur se transmette par le nerf vague<sup>154</sup>. Le protocole de Olgin et al, qui comprenait cinq groupes, était différent des protocoles présentés dans cet ouvrage<sup>154</sup>. Dans leur étude, la section transversale des nerfs vagues n'était pas systématique et la stimulation pouvait se faire à la fois au niveau des vagues ou des stellaires. Ils conclurent que la SCS transmettait ses effets par le nerf vague, parce que lorsque ceux-ci étaient sectionnés, l'effet disparaissait. Il faut noter que seulement deux des cinq groupes de leur protocole avaient fait l'objet de la section des vagues. Un seul de ces groupes a subi une stimulation vagale, alors que l'autre a subi la stimulation du ganglion stellaire de façon concomitante à la section des anses sous-clavières. Olgin et al n'ont pas effectué de stimulation vagale lorsque les nerfs vagues et le ganglion stellaire avaient été sectionnés de façon concomitante<sup>154</sup>. Ils n'ont pas effectué de stimulation vagale non plus lorsque les nerfs vagues et les ganglions stellaires avaient été laissés intacts de façon concomitante. Dans notre travail, la stimulation vagale est systématique et est utilisée comme mécanisme exclusif d'induction d'arythmie auriculaire. Les structures adrénergiques et cholinergiques ont été laissées intactes de façon concomitante, sectionnées de façon concomitante, puis sectionnées isolément à tour de rôle. Ainsi, toutes les options d'interaction entre les deux systèmes autonomes sympathique et parasympathique, mais aussi en relation avec le SNC ont été couvertes. Il semble donc que ce soit les fibres efférentes vagues qui soit impliquées dans la genèse de FA, mais que ce soit les fibres efférentes sympathiques qui transmettent l'effet de la SCS au cœur. Ce constat confirme les d'études précédentes quant à l'importance des éléments sympathiques (adrénergiques) intra-thoraciques dans la transmission de l'influence de la SCS de la moelle épinière au cœur<sup>155,167</sup>. En plus, nous

avons démontré que l'intégralité du nerf vague ne changeait rien à la potentialisation de l'effet parasympathique généré par la stimulation électrique directe du nerf vague. Ainsi, bien que certains auteurs affirment que la SCS agisse par le biais de boucles supraspinales impliquant le tronc cérébral, le système thalamocortical et d'autres arcs réflexes centraux, nos trouvailles tendent plutôt à démontrer que l'influence de la SCS se transmette directement au cœur par le biais de neurones efférents adrénérgiques, ou du moins par des fibres efférentes circulant au travers du ganglion stellaire<sup>167</sup>. La SCS engendrerait l'activation des noyaux préteaux antérieurs lesquels possèdent des influences inhibitrices descendantes sur les segments inférieurs<sup>193</sup>. Dans des études animales, il a été démontré que la section de la moelle au dessus du site d'implantation de la cathode réduisait l'effet de la SCS d'une faible proportion. Ceci suggère qu'il y a possiblement des effets segmentaires et des effets supraspinaux, mais que les effets segmentaires prédominent<sup>167</sup>.

Bien que notre étude ne permette pas d'exclure qu'une faible proportion des effets puissent tout de même être expliqués par les mécanismes supraspinaux, elle supporte l'idée déjà rapportée que ce sont des effets médullaires segmentaires qui prédominent<sup>167</sup>. Aussi, si des réflexes supraspinaux devaient avoir lieu, ils impliqueraient des afférences et des efférences sympathiques, puisque même en l'absence d'un nerf vague coupé l'influence de la SCS se remarque. Cela ne veut pas dire que la SCS n'a aucun effet rétrograde sur le SNC. Il a déjà été démontré que la SCS module les influx au sein des faisceaux spinothalamiques sans bloquer les signaux afférents provenant du myocarde<sup>194</sup>. À ce sujet, il est intéressant de noter que tant le système sympathique que le parasympathique contribuent à l'augmentation de l'activité des faisceaux spinothalamiques et des neurones spinaux des segments C1 à C3, mais le parasympathique semble engendrer une réponse plus importante<sup>160</sup>. Kawashima et al, dans une description anatomique détaillée de l'innervation cardiaque, affirment que les segments médullaires liés au ganglion stellaire s'étendent de C7 à T2, c'est-à-dire directement où se trouve notre cathode épidurale<sup>195</sup>. Il est probable que le postulat voulant que les effets de la SCS se transmettent au moyen des

voient liées au ganglion stellaire ne soit vrai que dans cette position, puisque tel que discuté plus tôt, la position de la cathode est très importante.

## 4.6 Le rôle clé du SNIC

Notre étude démontre que la SCS augmente les effets parasympathiques auriculaires générés au travers du nerf vague par la stimulation électrique directe de celui-ci. Elle démontre aussi que l'effet de la SCS sur le cœur se transmette au cœur au travers des fibres efférentes adrénergiques intra-thoracique. Il semble inconciliable que ce soit l'effet parasympathique qui est potentialisé sur l'oreillette, mais que ce soient les fibres sympathiques qui amènent cette influence jusqu'au cœur. La neurophysiologie classique nous enseigne que le contrôle nerveux cardiaque résulte de la balance entre les composantes sympathique et parasympathique du SNA. Tel que précédemment décrit, le SNIC constitue un niveau inférieur de contrôle nerveux cardiaque qui implique des interneurons permettant des arcs réflexes directement sur le cœur<sup>113,120,121,122</sup>. Nos trouvailles supportent donc l'idée voulant que la SCS exerce son influence au travers des nerfs cardiaques intra-thoraciques, qui à leur tour modèleraient l'action du SNIC. On sait que l'augmentation extrinsèque des influx nerveux efférents au niveau du SNIC peut engendrer des épisodes de courte durée de FA chez des cœurs sains sans stimulation électrique directe programmée du myocarde auriculaire de façon concomitante<sup>80,191,192,196,197</sup>. Bien que nos résultats ne permettent d'affirmer l'existence d'un tel concept, il n'est pas exclu que la SCS parvienne à stabiliser le SNIC lorsqu'il reçoit des influx nerveux de faibles amplitudes, mais qu'elle facilite les influx de grande amplitude comme la stimulation directe des vagues à une intensité supramaximale. Ceci permettrait d'expliquer pourquoi les effets de la SCS diffèrent selon le niveau hiérarchique nerveux observé.

## 4.7 Potentialisation des effets parasympathiques

Lorsque l'on combine nos observations concernant l'augmentation et la polarisation des épisodes de FA à l'augmentation de la surface auriculaire influencée par le vague, on soulève rapidement la possibilité que la SCS crée un remodelage du substrat auriculaire. Comme tenu de ce qui a été discuté précédemment, il est probable que ce remodelage soit le résultat d'une augmentation de l'hétérogénéité des périodes réfractaires. Dans notre étude, on constate que le nerf vague est impliqué dans la genèse de la FA au niveau de ses fibres efférentes, puisque bien que la stimulation soit toujours effectuée sur le vague en aval, son intégralité dans la région cervicale ne change rien. Aussi, l'augmentation de la période sinusale, l'augmentation de la distribution des effets vagues, l'augmentation du nombre d'épisodes de FA et le déplacement de leur origine dans des régions auriculaires influencées par le nerf vague stimulé confirment que la SCS augmente l'activité parasympathique au niveau auriculaire. Ce constat a déjà été posé par Olgin et al qui ont précédemment démontré que la SCS potentialisait les effets parasympathiques sur le temps de conduction des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire<sup>154</sup>. La présente étude appuie donc la littérature actuelle qui affirme que la SCS produit un déséquilibre sympathovagal à la faveur du système parasympathique. Sur le plan clinique, Zhuang et al ont proposé que la stimulation vagale directe puisse amener un contrôle de la fréquence ventriculaire chez les patients porteurs de FA réfractaire au traitement médical de contrôle de la fréquence. En créant un ralentissement de conduction auriculoventriculaire, cette technique peut devenir une alternative à l'isolation auriculaire précédemment décrite, consistant en l'ablation du nœud auriculoventriculaire et à la mise en place d'un cardiostimulateur permanent<sup>200</sup>. L'augmentation des effets parasympathiques amène un ralentissement de la conduction du NAV permettant de ralentir la fréquence ventriculaire. Notre étude a comporté l'utilisation systématique d'un bloc auriculoventriculaire complet et il est impossible d'apporter un éclairage sur l'utilité de la SCS sur le contrôle de la

fréquence ventriculaire. Néanmoins, nos trouvailles suggèrent que la SCS puisse potentialiser la FA d'origine neurogène.

#### 4.8 Hiérarchie du contrôle nerveux cardiaque

Notre travail ne permet pas de statuer sur l'utilité de la SCS quant au potentiel thérapeutique des arythmies auriculaires, puisque le modèle utilisé en est un de stimulation supraphysiologique des nerfs vagues qui ne reproduit pas fidèlement la physiologie normale. Bien qu'il soit difficile de dire laquelle des techniques de stimulation nerveuse utilisée en expérimentation animale reproduise le plus exactement les mécanismes neurogènes physiologiques pouvant mener à la genèse de FA chez l'humain, il est intéressant de noter que la stimulation de deux niveaux distincts mais apparentés —tous les deux présumés parasympathiques— dans la hiérarchie neuronale autonome produise des effets diamétralement opposés. Pagé et al ont déjà démontré que la stimulation des nerfs vagues cervicaux et des nerfs médiastinaux engendrent des effets différents sur les phénomènes électrophysiologiques menant à la formation d'arythmies auriculaires chez le chien<sup>156</sup>. La distinction du potentiel arythmique spécifique des divers niveaux hiérarchiques des systèmes nerveux cardiaques extrinsèque et intrinsèque est une considération importante du point de vue thérapeutique<sup>120</sup>. En comprenant mieux les effets spécifiques de la stimulation ou de l'ablation d'éléments nerveux donnés dans l'axe cerveau-cœur, il sera possible d'intervenir de façon plus précise, avec le bon moyen, au bon moment, chez le bon patient.

## Chapitre 5. Conclusion

L'allongement de la période sinusale, le déplacement et la concentration de sites d'origine de la FA dans des régions reconnues pour leur influence vagale et l'élargissement de la distribution spatiale des effets de la stimulation vagale durant la SCS témoignent de son effet agoniste sur les influences vagales sur l'oreillette. Bien qu'il soit actuellement impossible de statuer sur l'utilité de la SCS quant au potentiel thérapeutique des arythmies auriculaires, il semble que l'influence de la SCS soit plutôt en faveur d'une potentialisation du risque de développement de FA. Cette affirmation n'est valide que pour un modèle de FA induite par stimulation vagale supraphysiologique. L'influence de la SCS semble se transmettre directement au cœur au travers des fibres sympathiques intrathoraciques, puisque nos réponses cardiaques à la SCS ont été notées chez les préparations avec ganglion stellaire intact. Comme les fibres sympathiques et parasympathiques ne présentent pas d'interaction en dehors du cœur, il semble que les effets de la SCS sur le cœur s'effectuent par le SNIC. À la lumière de ces résultats, nous croyons que lorsque la SCS est considérée pour un usage clinique, que ce soit pour traiter l'angine réfractaire ou pour atteindre un meilleur contrôle de la fréquence, le risque de complication arythmique auriculaire devrait être considéré. Nous croyons qu'une meilleure compréhension de la hiérarchie neuronale permettra de mieux cibler les méthodes thérapeutiques anti-arythmiques qui ciblent maintenant des éléments nerveux extrinsèques au cœur ou le SNIC. Elle permettra aussi de mieux définir la place des techniques de neuromodulation dans l'arsenal thérapeutique des arythmies cardiaques.

## Chapitre 6. Bibliographie

1. Atrial Flutter and Atrial Fibrillation. In: Surawicz B, Knilans TK. Chou's Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric; Fifth Edition. Philadelphia, Saunders. Pp. 345-366.
2. Van Wagoner DR. Recent insights into the pathophysiology of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:9-15.
3. Goldstein RN, Stambler BS. New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog in Cardiovasc Dis* 2005;48:193-208.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
5. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB, et al. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-716.
6. Patel P, Gersh B, Hodge D, et al. Increased mortality in patients with new onset atrial fibrillation: Significance of noncardiovascular medical comorbidities on long term survival. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:113.
7. Miyasaka Y, Barnes ME, Cha SS, et al. Lone atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota (1980-2000) (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:98A.
8. Tsang TSM, Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ. Epidemiological profile of atrial fibrillation: A contemporary perspective. *Prog in Cardiovasc Dis* 2005;48 :1-8.
9. McKeown PP. American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: introduction. *Chest* 2005;125(Suppl):6S-8S.

10. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 338-42.
11. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 56-65.
12. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of post-operative atrial arrhythmias. *Ann Thor Surg* 1993; 56: 539-49.
13. Amar D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. *Anesthesiology*. 2002; 97:1618-23.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
15. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam study. *Stroke* 1997;28:316-321.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-2925.
17. Cox JL. Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias. p.1271-1286 Dans: Cohn LH, Edmunds LH, Éditeurs. *Cardiac surgery in the adult*. Deuxième édition. McGraw Hill. New York 2003.
18. Cerra F. Multiple organ failure syndrome. *Dis Mon* 1990;12 :845-878.
19. Ehrlich JR, Nattel S. Electrophysiological basis of atrial fibrillation. In: Innovative management of atrial fibrillation. Schwartzman D, Zenati MA (Editors). Blackwell-Futura, 2005, Malden, États-Unis.
20. Braunwald E. Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millenium : triumphs, concerns, and opportunities. *N Eng J Med* 1997;337:1360-1369.

21. Roche F, Gaspoz JM, Da osta A, et al. Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed by automatic long-term event recorders in patients with a negative 24-hour Holter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1587-1593.
22. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Progress in Cardiovasc Dis* 2005;48(2):79-87.
23. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Jun;18(6):634-5.
24. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94 : 390-7.
25. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery: predictors, outcomes, and resources utilization. *JAMA* 1996;276:300-306.
26. Kim MH, Deeb GM, Morady F, et al. Effect of postoperative atrial fibrillation on length of stay after cardiac surgery (The Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery Study (PACS2)). *Am J Cardiol* 2001;87:881-885.
27. Steinberg JS. Postoperative atrial fibrillation: a billion-dollar problem. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 :1001-1003
28. Gowda SA, Shah A, Steinberb JS. Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48(2): 88-107.
29. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976;25:131- 4.
30. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-29.

31. Ezekowitz MD, Netrebko PI. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:26-31.
32. Gullov AL, Koefold BG, Peterson P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-1328.
33. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J* 2005;149:650-6.
34. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R : Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982;248:851.
35. Kowey PR, Stoenescu ML. Selection of drugs in pursuit of a rhythm control strategy. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48 (2):139-145.
36. Gillinov AM, McCarthy PM. Surgical ablation therapy I : Maze procedure. In : Innovative management of atrial fibrillation. Schwartzman D, Zenati MA (Editors). Blackwell-Futura, 2005, Malden, États-Unis.
37. Guiraudon GM, Campbell CS, Jones DL, et al. Combined sinoatrial node atrioventricular node isolation: a surgical alternative to his bundle ablation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1985;72:III-220.
38. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, 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; 101:406.
39. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Lappas DG: Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation, I: rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:473.

40. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP: Modification of the Maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation, II: surgical technique of the Maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:485.
41. Jeanmart H, Casselman F, Beelen R, et al. Modified Maze during endoscopic mitral valve surgery: The OLV Clinic experience. *Ann Thor Surg* 2006;82:1765-1769.
42. Cox JL: The minimally invasive Maze-III procedure. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 5:79.
43. Gillinov AM, Blackstone EH, McCarthy PM. Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2210-2217.
44. Cox JL, Ad N. New surgical and catheter-based modifications of the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:15-19.
45. Gillinov AM, Smedira NG, Cosgrove DM. Microwave ablation of atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1259-1261.
46. Zenati MA. Surgical ablation therapy III: epicardium-based catheter ablation. In: Innovative management of atrial fibrillation. Schwartzman D, Zenati MA (Editors). Blackwell-Futura, 2005, Malden, États-Unis.
47. Nademanee K, Schwab MC, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation : Mapping of electrophysiological substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-2053.
48. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-313.
49. Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the human heart. *J Gerontol* 1990;45:M33-M39.
50. Jais P, Peng J, Shah D, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:623-625.

51. Phang R, Isserman S, Karia D, et al. Echocardiographic evidence of left atrial abnormality in young patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:511-513.
52. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-1184.
53. Zaman AG, Archbold A, Helft G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation* 2000;101:1403-8.
54. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:1720-9.
55. Kalus JS, White CM, Caron MF, et al. Indicators of atrial fibrillation risk in cardiac surgery patients on prophylactic amiodarone. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1288-92.
56. Auer J, Weber T, Berent R, et al. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005;20:425-31.
57. Banach M, Rysz J, Drozd J, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J* 2006;70:438-41.
58. Baker WL, White CM. Post-Cardiothoracic Surgery Atrial Fibrillation: A Review of Preventive Strategies. *Ann Pharmacother* 2007;41:587-598.
59. Gaita F, Riccardi R, Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2002 Dec;6(4):401-5.
60. Fareh S, Villemaine C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced reelectrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-2209.
61. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1101-1117.
62. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-891.

63. Van der Velden HM, Ausma J, Rook MB et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000;46:476-486.
64. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997;96:1677-1685.
65. Nattel S : Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation : Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42:298-308.
66. Hirose M, Leatmanoratn Z, Laurita KR, Carlson MD. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1272-1279.
67. Jalife J. Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:776-780.
68. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia, II: The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 1976;39:168-177.
69. Li D, Fareh S, Leung TK et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
70. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-2614.
71. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-2204.

72. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl A):9-16.
73. Coumel P, Attuel P, Lavallee J, et al. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978;71:645-656.
74. Coumel P. Autonomic influence in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:999-1004.
75. Sherlag BJ, Po S. The intrinsic cardiac nervous system and atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:51-54.
76. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: role of autonomic nervous system, *Arch Mal Cœur Vaiss* 1994 ;87 :55-62.
77. Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1998 Aug 4;98(5):429-34.
78. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213(4504):220-2.
79. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J. Low-frequency spectral power of heart rate is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 1995;82(3):609-619.
80. Tan AY, Cheng PS, Chen LS, et al. Autonomic nerves in pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2007;4 (3 Suppl):S57-S60.
81. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:483-490.
82. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, et al. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca<sup>2+</sup> transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1196-1206.

83. Levy MN. Sympathetic–parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-45.
84. Cao J-M, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmias. *Circulation* 2000;101:1960-1969.
85. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1185-91.
86. Lemery R, Bernie D, Antony SL, et al. Significant vagal denervation occurs in patients undergoing left atrial circumferential catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:528.
87. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:972.
88. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med* 1998;339:659-666.
89. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: autonomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:888-894.
90. Hamabe A, Okuyama Y, Miyauchi, et al. Correlation between anatomy and electrical activation in canine pulmonary veins. *Circulation* 2003;107:1550-1555.
91. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, et al. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:132-143.
92. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001;86:265-270.

93. Chou CC, Nihei M, Zhou S, et al. Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium. *Circulation* 2005;111:2889-2897.
94. Elizari MV, Levi RD, Acunzo RS, et al. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: A different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007;4:359-365
95. Human Embryology. Larsen WJ. Third Edition. Elsevier. 2001. Pp. 575
96. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium (Comment). *Circ Res* 2001;88:1097-1098.
97. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-2485.
98. Thoracic Veins Arrhythmias : Mechanisms and Treatment. Chen SA, Haissaguerre M, Zipes DP. Blackwell-Futura 2004. Pp. 352.
99. Forleo GB, Mantica M, DeLuca L, et al. Impact of pre-existent areas of complex fractionated atrial electrograms on outcome after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* (Publication en ligne, 7 mars 2008) Springer Science.
100. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: Electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328-335.
101. Higa S, Tai CT, Lin YJ, et al. Focal atrial tachycardia: New insight from noncontact mapping and catheter ablation. *Circulation* 2004;109:84-91.
102. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava : electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102:67-74.

103. Lemery, R, Guiraudon G, Veinot JP. Anatomical description of the Bachmann bundle and its relation to the interatrial septum. *Am J Cardiol* 2003;91:1482-1485.
104. Chauvin M, Shah DC, Haïssaguerre Michel, et al. The anatomic basis of connections between the coronary sinus musculature and the left atrium in humans. *Circulation* 2000;101:647-652.
105. Saksena S, Prakash A, Krol RB, Shankar A. Regional endocardial mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in patients with heart disease and refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:880-889.
106. Hwang C, Peter CT, Chen PS. Radiofrequency ablation of accessory pathways guided by the location of the ligament of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Jun;14(6):616-20.
107. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of Marshall Cannulation for the Analysis of Electrical Activity in Patients With Focal Atrial Fibrillation *Circulation*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;101:1503-1505.
108. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long lasting atrial fibrillation. Critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;15:1125-1137.
109. Haissaguerre M, Hocini M, Takahashi Y, et al. Impact of Catheter Ablation of the Coronary Sinus on Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:378-386.
110. Epstein JA, Parmacek MS. Recent Advances in Cardiac Development With Therapeutic Implications for Adult Cardiovascular Disease *Circulation*. 2005;112:592-597.
111. Gorza L, Schiaffino S, Vitadello M. Heart conduction system : a neural crest derivative ? *Brain Res* 1988 :457 :360.

112. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 1983;220:1059–1061.
113. Ardell JL. Structure and function of mammalian intrinsic cardiac neurons. In: Armour JA, Ardell JL, editors. *Neurocardiology*. New York: Oxford University Press; 1994. pp. 95-114.
114. Armour JA. Potential clinical relevance of the « little brain » on the mammalian heart. *Exp Physiol* 2008;93:165-176.
115. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997;247:289-298.
116. Bioulac B, Lamour Y. Neurophysiologie. Dans : Guénard H. Éditeur. *Physiologie humaine*. Troisième édition. Pradel. Paris. 2001.
117. Le système nerveux autonome. Dans : *Anatomie et physiologie humaines*. 3<sup>ème</sup> édition. Marieb EN (Éditeur). Éditions du renouveau pédagogique inc. St-Laurent 2005. p.547-570.
118. Armour JA. Instant-to-instant reflex cardiac regulation. *Cardiology* 1976;61:309-328.
119. Armour JA, Hopkins DA. Activity of in vivo canine ventricular neurons. *Am J Physiol* 1990;258(2):H326-336.
120. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(2):R262-271.
121. Armour JA, Hopkins DA. Activity of canine in situ left atrial ganglion neurons. *Am J Physiol* 1990;259(4):H1207-1215.
122. Armour JA, Collier K, Kember G, Ardell JL. Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic ganglia. *Am J Physiol* 274;4:R939-R949.
123. Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D, et al. Quantitative study of nerves of the human left atrium. *Heart Rhythm* 2005;2:518-522.
124. Randall WC, Priola DV, Ulmer RHG. A functional study of the distribution of cardiac sympathetic nerves. *Am J Physiol* 1963;205:1227-31.

125. Armour JA. Invited review: Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R262-R271.
126. Murphy DA, Armour JA. Human cardiac nerve stimulation. *Ann Thorac Surg* 1992;54:502-6.
127. Carlson MD, Geha AS, Hsu J, et al. Selective stimulation of parasympathetic nerve fibers to the human sinoatrial node. *Circulation* 1992;85:1311-7.
128. Chiou CW, Zipes DP. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervations. *Circulation* 1998;98:360-368.
129. Pagé PL, Dandan N, Savard P, et al. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:377-88.
130. Zarse M, Plisiene J, Mischke K, et al. Selective increase of cardiac neuronal sympathetic tone. A catheter-based access to modulate left ventricular contractility. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7):1354-9.
131. Horikawa-Tanami T, Hirao K, Furukawa T, Isobe M. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(5):534-541.
132. Hoover DB, Isaacs E, Jacques F, Hoard JL, Pagé P, Armour JA. Novel neurotransmitters of the human intrinsic cardiac nervous system. American Physiological Society, San Diego, Février 2008
133. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(3Suppl):S61-64.
134. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327.
135. Lemola K, Oral H, Chugh A, et al. Pulmonary vein isolation as an end point for left atrial circumferential ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1060.

136. Sherlag BJ, Patterson E, Po SS. The neural basis of atrial fibrillation. *J Electrocard* 2006;39:S180-S183.
137. Platt M, Mandapati R, Scherlag BJ, et al. Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility. *Heart Rhythm* 2004;1:S11 (abstract 33).
138. Schauerte P, Sherlag BJ, Patterson E, et al. Focal atrial fibrillation: Experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:592-599.
139. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen P-S. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:123-127.
140. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:876-885.
141. Cummings JE, Gill I, Akhrass R, Dery MA, Biblo LA, Quan KJ. Preservation of the anterior fat pad paradoxically decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:994-1000.
142. Oh S, Zhang Y, Bibeovski S, Marrouche NF, Natale A, Mazgalev TN. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm* 2006;3:701-708.
143. Murphy DA, Thompson GW, Ardell JL, et al. The heart reinnervates after transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jun;69(6):1769-81.
144. Cooper T, Willman VL, Jellinek M, Hanlon CR. Heart autotransplantation: effect on myocardial catecholamine and histamine. *Science* 1962;138:40-41.
145. Vracko R, Thorning D, Frederickson RG. Fate of nerve fibers in necrotic, healing, and healed rat myocardium. *Lab Invest* 1990;63:490-501.

146. Vracko R, Thorning D, Frederickson RG. Nerve fibers in humans myocardial scars. *Hum Pathol* 1991;22:138-146.
147. Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation*. 1999;14:1866-71.
148. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;10:731-8.
149. Okuyama Y, Pak H-N, Miyauchi Y, et al. Sympathetic nerve sprouting induced by radiofrequency catheter ablation in dogs. *Heart Rhythm* 2005;1:712-717.
150. Stuesse SL, Wallick DW, Levy MN. Autonomic control of the right atrial contractile strength in the dog. *Am J Physiol* 1979;236:H860-5.
151. Seis WP, Kaye MP, Randall WC. Major autonomic pathways to the atria and S-A and A-V nodes of the canine heart. *Am J Physiol* 1973;224:202-8.
152. Armour JA. Peripheral autonomic neuronal interactions in cardiac regulation. Dans: Armour, JA, Ardell JL, editors. *Neurocardiology*. New York: Oxford University Press Inc. 1994:219-244.
153. Armour JA. Anatomy and function of the intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. Dans: Zucher IH, Gilmore JP, editors. *Reflex Control of the Circulation*. Boca Raton, Florida: CRC press, 1991: 1-37.
154. Olgin JE, Takahashi T, Wilson E, Vereckei A, Steinberg H, Zipes DP. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 May;13(5):475-81.

155. Cardinal R, Pagé P, Vermeulen M, Bouchard C, Ardell JL, Foreman RD, Armour JA. Spinal cord stimulation suppresses bradycardias and atrial tachyarrhythmias induced by mediastinal nerve stimulation in dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(5):R1369-75.
156. Pagé P, Armour JA, Yin Y, Vermulen M, Nadeau R, Cardinal R. Differential effects of cervical vagosympathetic and mediastinal nerve activation on atrial arrhythmia formation in dogs. *Auton Neurosci* 2006 (128):9-18.
157. Ali IM, Butler CK, Armour JA, Murphy DA. Modification of supraventricular tachyarrhythmias by stimulating atrial neurons. *Ann Thor Surg* 1990;50:251-6.
158. Foreman RD, DeJongste MJL, Linderoth B. Integrative control of cardiac function by cervical and thoracic spinal cord neurons. Dans: *Basic and Clinical Neurocardiology*. New York, NY, Oxford University Press, 2004, p. 153-186.
159. DeJongste MJL. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease. *Neurol Res* 2000;22:293-298.
160. DeJongste MJL, Tio RA, Foreman RD. Chronic Therapeutically Refractory Angina Pectoris. *Heart* 2004;90:225-230.
161. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Waagtsein F. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *Br Med J* 1993; 307:477-480.
162. Foreman RD, Linderoth B, Ardell JL, et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: Implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res* 2000;47:367-375.
163. Gybels J, Kupers R: Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Vienne)* 1987 ;38 :64-75.

164. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: Preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
165. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967;155:108-109.
166. Wall PD. The Past and Future of Local Nerve and Brain Stimulation. Abstracts of the International Congress of the International Neuromodulation Society, Rome, 1992:1-4.
167. Oakley JC, Prager JP. Spinal Cord Stimulation: Mechanisms of Action. *Spine* 2002;27:2574-2583.
168. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, et al. Release of GABA in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996;39:367-375.
169. Duggan AW, Fong FW. Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 1985;22:249-259.
170. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, et al. Effects of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by GABAB and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett* 1998;247:183-186.
171. Linderoth B, Gazelius B, Franck J, et al. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery* 1992;31:289-297.
172. Barolat G, Massaro F, He J, et al. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *J neurosurg* 1993;78:233-9.
173. Huang MH, Ardell JL, Hanna BD, Wolf SG, Armour JA. Effects of transient coronary artery occlusion on canine intrinsic cardiac neuronal activity. *Integr Physiol Behav Sci* 1993;28:5-21.
174. Huang MH, Wolf SG, Armour JA. Ventricular arrhythmias induced by chemically modified intrinsic cardiac neurones. *Cardiovasc Res* 1994;28:636-642.

175. Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res* 1999;41:41-54.
176. Lewis J, Meakins J, White PD. The excitatory process in the dog's heart: Part I. The auricles. *Philos Trans B* 1914 (205);375-420.
177. Loomis TA, Krop S. Auricular fibrillation induced and maintained in animals by acetylcholine or vagal stimulation. *Circ Res* 1955 (3);390-396.
178. Wilber DJ, Morton JB. Vagal stimulation and atrial fibrillation: experimental models and clinical uncertainties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 (13);1280-1282.
179. Olfert ED, Cross BM, McWilliam AA. Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. Volume 1. Deuxième Édition. Conseil canadien de protection des animaux, 1993.
180. World Medical Association and American Physiological Society, 2002 World Medical Association, American Physiological Society. Guiding principles for research involving animals and human beings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002 (283);R281-R283.
181. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation. Review and update. *Neuromodulation* 1999; 2:150-164.
182. Hélie F, Vinet A, Cardinal R, et la. Cycle length dynamics at the onset of postinfarction ventricular tachycardias induced in canines: dependance on interval-dependent excitation properties of the reentrant substrate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:531-544.
183. Schuessler RB, Boineau JP, Wylds AC, Hill DA, Miller CB, Roeske WR. Effect of canine cardiac nerves on heart rate, rhythm, and pacemaker location. *Am J Physiol* 1986;250:H630-H644.
184. Savard P, Cardinal R, Nadeau RA, Armour JA. Epicardial distribution of ST segment and T wave changes produced by stimulation of intrathoracic ganglia or cardiopulmonary nerves in dogs. 1991;34:47-58.

185. Cardinal R, Pagé PL. Neuronal modulation of atrial and ventricular electrical properties. Dans: Armour JA, Ardell JL (éditeurs). *Basic and clinical Neurocardiology*. Oxford University Press, New York, NY, pp. 315-339 (chapitre 11).
186. Armour JA, Linderoth B, Arora RC, DeJongste MJL, Ardell JL, Kingma J, Hill M, Foreman RD. Long-term modulation of the intrinsic cardiac nervous system by spinal cord neurons in normal and ischemic hearts. *Auton Neurosci* 95: 71-79, 2002.
187. Knecht S, O'Neill MD, Matsuo S, et al. Focal Arrhythmia Confined Within the Coronary Sinus and Maintaining Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1140-1146.
188. Lemery R, Soucie L, Martin G, et al. Human study of biatrial electrical coupling: determinants of endocardial septal activation and conduction over interatrial connections. *Circulation* 2004;110:2083-2089.
189. Carlson MD, Furukawa Y, Levy MN. Site of atrial pacing and cardiac parasympathetic nerve stimulation determines induction of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:229A.
190. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:373.
191. Sharifov OF, Zaitsev AV, Rosenshtraukh LV, et al. Spatial distribution and frequency dependence of arrhythmogenic vagal effects in canine atria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 (11);1029-1042.
192. Armour JA, Richer LP, Pagé P, et al. Origin and pharmacological response of atrial tachycarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines. *Auton Neurosci* 2005 (118);68-78.

193. Roberts MHT, Rees H. Physiological basis of spinal cord stimulation. *Pain Rev* 1994;1:184-198.
194. Chandler MJ, Brennan TJ, Garrison DW, Kim KS, Schwartz PJ, Foreman RD. A mechanism of cardiac pain suppression by spinal cord stimulation; implications for patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14: 96-105.
195. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:425-38.
196. Armour JA, Randall WC, Sinha S. Localized myocardial responses to stimulation of small cardiac branches of the vagus. *Am J Physiol* 1975;228:141-148.
197. Sherlag BJ, Yamanashi WS, Schauerte P, et al. Extravascular stimulation within the left pulmonary artery to induce slowing of the heart rate and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:470-475.
198. Zhang Y, Mazgalev TN. Achieving regular slow rhythm during atrial fibrillation without atrioventricular nodal ablation : selective vagal stimulation plus ventricular pacing. *Heart rhythm* 2004;1(4):469-475.
199. Mayson SE, Greenspon AJ, Adams S, et al. The changing face of postoperative atrial fibrillation prevention: a review of current medical therapy. *Cardiol Rev*. 2007;15(5):231-41.
200. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:1061-1073.
201. Chidambaram M, Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Saddique A. Relationship of atrial fibrillation to significant pericardial effusion in valve-replacement patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40:70-3.
202. Pagé PL, Plumb VJ, Okumura K, et al. A new animal model of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:872-879.

203. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:2881-8.
204. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845–857.
205. Marino PL. Colloid and crystalloid resuscitation. Dans : *The ICU Book – Second Edition*. Marino PL. Williams & Wilkins, New York, 1998
206. Kalus JS, Caron MF, White CM, et al. Impact of fluid balance on incidence of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *Am J Cardiol* 2004;94:1423-5.
207. Deroubaix E, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Moderate and chronic hemodynamic overload of sheep atria induces reversible cellular electrophysiologic abnormalities and atrial vulnerability. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1918-26.
208. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Eng J Med* 1997; 336 (20): 1429-1434.
209. Creswell LL, Alexander JC, Ferguson TB, et al. American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: intraoperative interventions. *Chest* 2005;128(suppl):28S-35S.
210. Maisel WH, Epstein AE. American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the role of cardiac pacing. *Chest* 2005;128(suppl): 36S-8S.
211. White CM, Caron MF, Kalus JS, et al. Intravenous plus oral amiodarone, atrial septal pacing, or both strategies to prevent post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Suppression Trial II (AFIST II). *Circulation* 2003;108(suppl II):II-200-6.

212. Melo J, Voigt P, Sonmez B, et al. Ventral cardiac denervation reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Feb;127(2):511-6.
213. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation : a multicenter study. *Circulation* 1994;89 :2509-13.
214. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of amiodarone's superior efficacy. *Circulation* 2003;107:1440-1446.
215. Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G. Using and interpreting cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of management strategies for atrial fibrillation. *BMC Health Serv Res.* 2006 Apr 19;6:52.
216. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A Comparison of Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
217. Olshansky B, Rosenfield LE, Warner Al et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.
218. Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA, et al. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularization by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation. *Circ* 2002;106(14):1853-1858.
219. Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. Fibrillating areas isolated within the left atrium after radiofrequency linear catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:807-812.

220. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, et al: The surgical treatment of atrial fibrillation, III: development of a definite surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:569.
221. Pappone C, Oreto F, Rosario S, et al. Atrial electromechanical remodelling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539-2544.
222. Pappone C, Rosario S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619.
223. Stabile G, Turco P, La Rocca V, et al. Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation ? *Circulation* 2003;108:657.
224. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:1077-1081.
225. Gollob MH. Cardiac connexins as candidate genes for idiopathic atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 21:155-158.
226. Gutierrez-Roelens I, DeRoy L, Ovaert C, et al. A novel CSX/Nkx2-5 mutation causes autosomal-dominant AV block : are atrial fibrillation and syncopes part of the phenotype ? *Eur J Hum Genet* 2006;12:1313-1316.
227. Postma AV, Vd Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Cir Res* 2008 (publié en ligne, publication écrite à venir).

## Annexe 1. La FA post-opératoire

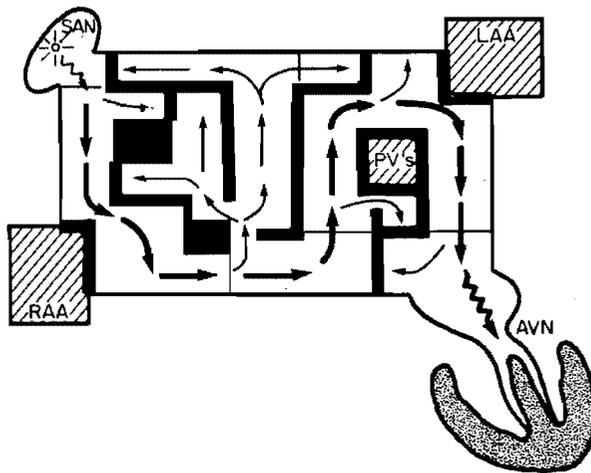
La FA postopératoire comprend les modifications structurelles, électriques et neurologiques décrites précédemment. Des facteurs propres à la période opératoire rendent le substrat auriculaire davantage propice à la FA. D'abord, la chirurgie engendre de l'inflammation auriculaire en raison des lésions causées par les manipulations et la mise en place de canules dérivant le sang pour la circulation extracorporelle (CEC)<sup>199,200</sup>. Cette inflammation locale est exacerbée par la présence d'épanchement péricardique<sup>201,202</sup>. L'inflammation altère la conduction auriculaire et favorise la FA<sup>203</sup>. Ce phénomène pourrait être lié aux ganglions neuronaux épicaudiques auriculaires<sup>115,141</sup>. La CEC génère aussi un syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) impliquant la protéine C réactive, les interleukines IL-1 et IL-6 et le complément<sup>204</sup>. L'inflammation systémique engendre une vasoplégie et une perméabilité capillaire accrue, facilitant les transferts liquidiens vers l'espace interstitiel. Pour rétablir des paramètres hémodynamiques satisfaisants, on doit administrer des liquides qui accentuent la surcharge volémique et la dilatation auriculaire, ce qui augmente la vulnérabilité à la FA<sup>205,206,207</sup>. Finalement, les catécholamines sécrétées de façon endogène par la médullosurrénale (ganglion nerveux sympathique modifié) ou perfusées de façon exogène sont reconnues pour leurs effets arythmogènes et contribuent à la genèse de FA postopératoire<sup>59,208</sup>. Les chirurgiens tentent de limiter la FA postopératoire par l'amélioration de leurs techniques<sup>209</sup>. L'utilisation de l'hypothermie légère (34 °C), des circuits de CEC enduits d'héparine et de la péricardiotomie postérieure sont au nombre des tactiques pour minimiser les risques de FA postopératoire<sup>209</sup>. La stimulation cardiaque limite également l'incidence de FA lorsque le septum inter-auriculaire est stimulé ou lorsque les deux oreillettes sont stimulées simultanément (biauriculaire)<sup>210,211</sup>. Afin de minimiser l'inflammation locale, certains préconisent de limiter le geste chirurgical<sup>141</sup>, alors que d'autres ont tenté de traiter la FA par l'exérèse de coussinets adipeux épicaudiques. À ce stade, les résultats demeurent conflictuels<sup>141,212</sup>.

## Annexe 2. Traitement pharmacologique de la FA

Le traitement de la FA repose sur la pharmacothérapie<sup>3</sup>. Les médicaments permettent la conversion au rythme sinusal, le contrôle de la réponse ventriculaire ou les deux<sup>3</sup>. Le retour au rythme sinusal permet de corriger l'inconfort, l'instabilité hémodynamique et le risque d'embolisation<sup>3,17</sup>. On préfère habituellement la conversion pharmacologique (ou chimique) à la conversion électrique chez le patient stable<sup>28</sup>. La cardioversion électrique (CVE) est plus efficace, mais requiert une sédation<sup>213</sup>. Les agents de conversion chimique ont comme désavantages le risque d'arythmies malignes ou de bloc auriculo-ventriculaire complet<sup>28</sup>. L'amiodarone, un agent de conversion chimique, permettrait de renverser le remodelage électrique auriculaire<sup>32,214</sup>. L'étude AFFIRM, publiée en 2002, a remis en question la nécessité de conversion au rythme sinusal<sup>215,216</sup>. Elle a démontré que le contrôle de la fréquence cardiaque amène une survie comparable<sup>216,217</sup>. Le contrôle de la fréquence corrige l'inconfort, mais ne corrige pas les problèmes hémodynamiques et le risque d'événements thromboemboliques<sup>17</sup>. Les bêtabloquants sont les agents les plus efficaces pour contrôler la réponse ventriculaire à la FA<sup>3,217</sup>. Leurs principaux désavantages sont l'hypotension et l'orthostatisme<sup>29,30</sup>. Peu importe le type de traitement (contrôle du rythme ou de la fréquence), tous les patients doivent être anticoagulés afin de minimiser le risque thromboemboliques<sup>31,32,33</sup>. L'incidence de saignements majeurs sous anticoagulation pour FA est de 2% par année, alors que les saignements mineurs touchent 18% des patients<sup>32,33,34</sup>. Le traitement pharmacologique de la FA n'est pas dépourvu de complications<sup>22,28,35</sup>.

### Annexe 3. Traitement chirurgical de la FA

Comme le traitement pharmacologique est sous optimal, plusieurs techniques chirurgicales et percutanées ont été introduites depuis les années 1990 afin de contrôler la FA<sup>36,37,38,39,40</sup>. Les premières techniques consistaient à interrompre la conduction auriculoventriculaire. Williams et al<sup>190</sup> ont décrit l'isolation auriculaire, l'équivalent chirurgical du contrôle pharmacologique de la fréquence cardiaque. Cette technique fut reprise en technique endovasculaire par Scheinman et al<sup>34</sup>. En combinant la fulguration du faisceau de His ou du nœud auriculoventriculaire (NAV) à l'implantation d'un cardiostimulateur permanent (*pacemaker*) on parvient à contrôler la fréquence cardiaque<sup>198,218</sup>. Ces techniques ne modifient pas le substrat auriculaire, mais contrôlent certaines des répercussions sur l'organisme<sup>34,190</sup>. Guiraudon et al soulevèrent, en 1985, l'idée de rétablir la hiérarchie normale de la conduction cardiaque, mais leur tentative de diriger la conduction



**Figure 30. Schéma représentant les principes de la procédure du labyrinthe<sup>117</sup>.**

auriculoventriculaire dans un « corridor » n'apporta pas les résultats escomptés et fut rapidement délaissée<sup>34,37,219</sup>. L'avènement de la cartographie a permis d'identifier les zones d'initiation de la FA. Ces observations ont menées au développement des principes<sup>38</sup> de fragmentation du tissu auriculaire (permettant l'interruption des circuits de macro-réentrée et la circonscription des foyers de micro-réentré) et d'éradication des foyers ectopiques<sup>38,39,40</sup>. Cox et al développèrent en 1991 une technique basée sur ces principes qui préserve la contractilité des oreillettes (figure 30)<sup>38,39,40</sup>. La fragmentation s'effectue par multiples incisions dans l'oreillette. Les cicatrices causées par la guérison des fragments recousus ensemble constituent les bordures des corridors auriculaires. Ces corridors disposés en

« labyrinthe » permettent la hiérarchisation normale des éléments de l'axe constitué par le NS, les oreillettes et le NAV<sup>36</sup>, interrompent les circuits de macro-réentrée<sup>220</sup>, limitent les circuits de micro-réentrée (concept de masse critique) (figure 4)<sup>41</sup> et assurent la contraction du tissu auriculaire<sup>36</sup>. La procédure du labyrinthe est actuellement considérée comme la mesure la plus efficace de correction de la FA avec un contrôle dépassant les 90%<sup>36</sup>. Son caractère invasif et sa complexité relative la diffusion de son utilisation<sup>36,134</sup>. De nos jours, il est possible d'effectuer la procédure de labyrinthe par chirurgie minimalement invasive à l'aide de radiofréquence ou par cryochirurgie<sup>41,42,43,44,45,59</sup>, ou la le biais d'ablations épicaudiques dites « mini-labyrinthe »<sup>46</sup>. Ces techniques, dont les résultats sont moindres sont néanmoins en plein essor.

## Annexe 4. Traitement endovasculaire de la FA

Pour imiter ces résultats sans avoir à ouvrir le thorax, des techniques d'ablation percutanées ont été développées et reposent sur deux écoles de pensée. La première est dite électrophysiologique et la deuxième se décrit comme anatomique<sup>59</sup>. Nademanee et al suggèrent l'approche électrophysiologique qui consiste à cibler directement les foyers de complexes fractionnés précurseurs de FA<sup>47</sup>. Une combinaison de cartographies endocardique et épicaudique permet d'identifier ces foyers durant un épisode de FA, qui se trouvent habituellement à la base des veines pulmonaires, sur la paroi auriculaire gauche, sur le côté droit du septum auriculaire ou au niveau du sinus coronaire. Nademanee et al ont obtenu l'absence de récurrence de FA chez 91% de leurs 121 patients à 1 an<sup>48</sup>. L'approche anatomique consiste non pas à identifier les ectopies, mais à cibler directement les régions réputées être génératrices de FA. La cartographie est délaissée, et le traitement s'attaque au tissu auriculaire des foyers présumés d'automaticité<sup>59</sup>. Paponne et al, utilisant une approche anatomique<sup>221,222</sup>, créent des lignes d'ablation non transmurales dans les régions auriculaires de prédilection pour modifier le substrat auriculaire. Cette technique produit des zones de conduction lente. L'efficacité rapportée de cette technique est de quatre-vingt pourcents<sup>135,223</sup>. Cette façon de faire démontre également que l'isolation des veines pulmonaires n'est pas absolument nécessaire à la bonne réussite de l'ablation<sup>135,223</sup>. Cependant, lorsque les bandes sont incomplètes ou distancées, elles créent des zones vulnérables à la genèse de nouvelles arythmies auriculaires<sup>136</sup>. L'isolation des veines pulmonaires a permis d'éradiquer la FA persistante dans 30 à 70%<sup>220,224</sup>. Stable et al ont démontré que l'approche anatomique peut prévenir la récurrence de FA paroxystique ou permanente chez 80% des patients<sup>223</sup>.

## **Annexe 5. Notions génétiques sur la FA**

Le déplacement des cellules de la crête neurale le long des structures vasculaires du cœur en formation est lié aux connexines, notamment la connexine 43. Des altérations des gènes codant pour la connexine 43 sont responsables de défaut de migration des cellules ectomésenchymateuses au sein du myocarde, ce qui résulte en divers degrés de remodelage myocardique<sup>94,225</sup>. Des mutations impliquant les gènes de la connexine 43 sont aussi impliquées dans la genèse de la FA. Le gène CSX/Nkx2-5 est aussi impliqué dans le développement cardiaque chez l'embryon. C'est par l'expression de ce gène que la crête neurale participe à la différenciation des chambres cardiaques<sup>110</sup>. Ce gène s'exprime chez l'adulte et participe au maintien du système de conduction. Epstein et Parmacek suggèrent que des mutations de ce gène puissent être à l'origine d'arythmies autrefois décrites comme « idiopathiques », comme les blocs auriculoventriculaires, la maladie du nœud sinusal et la FA<sup>110</sup>. L'implication de mutations hétérogènes du gène CSX/Nkx2-5 ont été identifiées chez certaines familles comme prédisposant à la FA paroxystique<sup>226</sup>. Des mutations du facteur de transcription 5 de la boîte T et menant à un gain de fonction du gène CSX/Nkx2-5 ont également été incriminés dans la genèse de la FA paroxystique chez des patients porteurs de formes légères du syndrome de Holt-Oram<sup>227</sup>.

## Annexe 6. Angine réfractaire

L'angine est une douleur perçue en présence d'ischémie cardiaque. Lorsque l'apport en oxygène flot coronarien est insuffisant pour la demande du myocarde, il en résulte une ischémie qui engendre de la douleur. La douleur de l'angine prend naissance dans le myocarde ischémique, mais est perçue en périphérie aux membres supérieurs et à la mâchoire. Ceci est expliqué par le fait que les afférences nociceptives viscérales suivent les neurofibres sympathiques des nerfs spinaux et rejoignent alors les neurofibres nociceptives somatiques. Les traitements de l'angine visent à corriger le déficit d'oxygène en réduisant la demande (bêtabloqueurs) ou en augmentant l'apport (revascularisation chirurgicale ou endovasculaire). Néanmoins, certains patients ne sont pas candidats à la revascularisation et ne sont pas soulagés par le traitement médical. L'une des options thérapeutiques devient alors la stimulation électrique des segments T1 et T2 de la moelle épinière par la stimulation cordonale supéropostérieure (SCS). Le soulagement de la douleur promulgué par la SCS intervient au bout de 15 à 30 minutes de stimulation. Dans un contexte clinique, les effets anti-angineux de la SCS persistent plusieurs heures après la cessation de la stimulation et l'effet maximal ne peut se faire sentir qu'après plusieurs semaines. La SCS permet de contrôler efficacement la douleur de l'angine de poitrine réfractaire, mais n'atténue pas la perception de la douleur de l'infarctus du myocarde. La SCS améliore non seulement la qualité de vie et la tolérance à l'exercice, mais améliore aussi des paramètres plus objectifs comme les épreuves d'effort, les tracés d'électrocardiogrammes, les tomographies par émission de positrons et les mesures de flot coronarien. On explique ces améliorations par le fait que la SCS engendre une homogénéisation de la perfusion myocardique<sup>117,160,167</sup>.