

Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

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

NOTICE

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

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

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

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

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**RÔLE DE LA VOIE RAPIDE DANS LES PROPRIÉTÉS
DE CONDUCTION CACHÉE DU NŒUD AV DE LAPIN**

PAR

KONSTANTINOS TZOTZIS

DÉPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE

FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉMOIRE PRÉSENTÉ À LA FACULTÉ DES ÉTUDES

SUPÉRIEURES EN VUE DE L'OBTENTION

DU GRADE DE MAÎTRISE EN PHYSIOLOGIE

2007



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Mémoire intitulé :

RÔLE DE LA VOIE RAPIDE DANS LES PROPRIÉTÉS
DE CONDUCTION CACHÉE DU NŒUD AV DE LAPIN

Présenté par :

Konstantinos Tzotzis

Évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Alain Vinet, président rapporteur

Dr Thérèse Cabana, membre

Dr Jacques Billette, directeur

RÉSUMÉ

Bien-fondé: Le mécanisme de la conduction cachée dans le nœud AV, soit un battement bloqué qui influence la conduction du battement suivant, demeure peu compris. Le battement caché réinitialiserait le cycle d'excitabilité nodal au même titre qu'un battement conduit grâce à un courant électrotonique circulant à travers la zone de bloc. L'observation que l'ablation de la voie lente du nœud AV ne prévient pas ce phénomène a mené à l'hypothèse que la conduction cachée puisse dépendre de la voie rapide.

Objectif : L'étude vise à caractériser la conduction cachée avant et après ablation de la voie rapide du nœud AV.

Méthodes: La zone de conduction cachée et ses effets sur la conduction et les périodes réfractaires nodales ont été déterminés à l'aide de protocoles de stimulation et de courbes de fonction nodale avant et après l'ablation de la voie rapide par microlésions dans cinq préparations isolées de cœur de lapin. Ceci a été fait en présence et en l'absence d'un cycle court conditionnant. Les effets d'un battement "barely conducted" ont aussi été comparés à ceux d'un battement "barely blocked" dans les mêmes conditions.

Résultats: La dimension de la zone de conduction cachée et les effets d'un battement caché, soit le déplacement des courbes de récupération vers la droite sur l'axe des x et l'allongement des périodes réfractaires proportionnels à la longueur du cycle caché, n'ont pas été significativement altérés par l'ablation de la voie rapide. Le battement "barely blocked" a produit moins de déplacement de la courbe de récupération vers la droite sur l'axe des x que le battement "barely conducted", une différence dans le degré plutôt que dans la nature de l'effet produit.

Conclusions : L'ablation de la voie rapide ne prévient pas et n'altère pas la conduction cachée dans le nœud AV. Les deux voies pourraient transmettre efficacement le signal électrotonique nécessaire à la conduction cachée.

Mots clefs : nœud AV, voie rapide, voie lente, conduction cachée, période réfractaire, ablation.

ABSTRACT

Background: The mechanism of concealed AV nodal conduction, that is a blocked beat that alters the conduction of the subsequent one, remains unclear. A concealed beat may reset the nodal excitability cycle, as does a conducted beat. This could occur by electrotonic current flowing through the block zone. The observation that a slow pathway ablation does not prevent this phenomenon led to the hypothesis that the fast pathway could provide the underlying substrate.

Objective: This study aims at characterising the concealed conduction properties of the AV node before and after ablation of the fast pathway.

Methods: Nodal concealment zone and its effects on nodal conduction and refractory properties were determined with stimulation protocols and functional curves before and after ablation of the fast pathway by microlesions in five isolated rabbit heart preparations. This was done in the presence and in the absence of a conditioning short cycle. The effects of a barely conducted beat were also compared to those of a barely blocked beat in similar conditions.

Results: The size of the concealment zone and the effects of a concealed beat, that is a rightward shift of nodal recovery curve on the x-axis and a prolongation of the nodal effective and functional refractory period proportional to concealed cycle length, were not significantly altered by the fast pathway ablation. The barely blocked beat induced a lesser rightward shift on x-axis than the barely conducted beat, a difference in degree rather than in nature of effects.

Conclusions: A slow pathway ablation neither prevents nor alters concealed conduction in the AV node. Both pathways may be able to transmit effectively the electrotonic signal underlying concealed conduction.

Keywords: AV node, fast pathway, slow pathway, concealed conduction, refractoriness, ablation.

TABLE DES MATIÈRES	page
RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XII

CHAPITRE 1 : CONNAISSANCES ACTUELLES

INTRODUCTION.....	1
Section 1 : Anatomie et physiologie du nœud AV.....	3
A. Définition et rôle.....	3
B. Localisation.....	4
C. Dimension et forme (triangle de Koch).....	5
D. Composition et caractéristiques cellulaires.....	6
E. Vascularisation.....	10
1. Artères.....	10
2. Veines.....	11
F. Innervation.....	11
1. Système parasympathique.....	11
2. Système sympathique.....	12
3. Interaction sympathique-parasympathique.....	13

G. Voies de conduction et inputs nodaux	14
1. Voies de conduction internodales	14
2. Inputs nodaux	16
3. Conduction intranodale	18
Section 2 : Propriétés fonctionnelles du nœud AV	19
A. Le délai nodal.....	19
1. Définition	19
2. Déterminants du délai nodal.....	20
3. Mécanisme du délai nodal.....	22
B. Propriétés de conduction du nœud AV	24
1. Généralités.....	24
2. Récupération	25
3. Fatigue.....	27
4. Facilitation.....	27
5. Fatigue et facilitation combinées	28
6. Indices de récupération et propriétés nodales	29
C. Propriétés réfractaires du nœud AV	30
1. Courbe d'état réfractaire	30
2. Période réfractaire efficace (ERP) (ERP _N).....	31
3. Période réfractaire fonctionnelle (FRP) (FRPN)	31
D. Nœud AV et double voie de conduction.....	32

Section 3 : Tachycardie par réentrée nodale (AVNRT)	34
A. Définition et généralités.....	34
B. Mécanisme et circuits.....	35
C. Traitements.....	36
Section 4 : Fibrillation auriculaire (AF)	37
A. Définition et généralités.....	37
B. Mécanismes.....	39
C. Fibrillation auriculaire et conduction cachée.....	40
Section 5 : Physiologie de la conduction cachée	41
Section 6 : Objectifs	44
 CHAPITRE 2 : RECHERCHE	
A. Matériel et démarches expérimentales.....	45
B. Protocoles de stimulation.....	47
C. Ablation par microlésions.....	49
D. Acquisition de données et analyses.....	50
E. Résultats : Effets de l’ablation de la voie rapide sur les manifestations de la conduction cachée.....	51
1. Zone de conduction cachée.....	51
2. Récupération nodale.....	55
3. Battements “barely conducted” et “barely blocked”.....	59
4. Périodes réfractaires du nœud AV.....	62

F. Discussion.....	64
1. Sommaire	64
2. Double voie de conduction et conduction cachée dans le nœud AV	65
3. Bases fonctionnelles des effets d'un cycle court sur la conduction cachée	66
4. Effets des battements cachés.....	67
5. Battements "barely blocked" et "barely conducted"	68
6. Cas de l'expérience #6	70
G. Conclusions.....	70
BIBLIOGRAPHIE	71

LISTE DES FIGURES

		page
Figure 1	Schéma de la jonction AV tel que délimité par le triangle de Koch.	5
Figure 2	Enregistrements des potentiels d'action transmembranaires des six types cellulaires de la région nodale à différents degrés de prématurité.	8
Figure 3	Illustration du cœur (vue postérieure) présentant les voies de conduction internodales.	16
Figure 4	Schéma partiel de la jonction AV illustrant les quatre inputs nodaux.	17
Figure 5	Schéma de la jonction AV avec les repères physiologiques ainsi que les voies de conduction nodales.	18
Figure 6	Tracé électrocardiographique avec les déflexions et les intervalles importants marquant l'activation électrique du cœur.	19
Figure 7	Courbes de récupération illustrant les propriétés fonctionnelles intrinsèques du nœud AV.	26
Figure 8	Tracé ECG caractéristique de fibrillation auriculaire.	38
Figure 9	Schéma de la préparation, du site de stimulation et des sites d'enregistrement.	46
Figure 10	Diagrammes en échelle des protocoles de stimulation.	48
Figure 11	Sites de lésions utilisés pour l'ablation de la voie rapide et de la voie lente.	50
Figure 12	Absence d'effet de l'ablation de la voie rapide sur la zone de conduction cachée.	53
Figure 13	Courbes de récupération nodale obtenues au contrôle et avec des battements cachés avant et après l'ablation de la voie rapide.	54

Figure 14	Courbes de récupération nodale obtenues au contrôle et lors de l'évaluation de différents cycles de conduction cachée en présence d'un cycle court avant et après ablation de la voie rapide.	56
Figure 15	Courbes de récupération obtenues au contrôle et avec un cycle court avant et après ablation de la voie rapide.	57
Figure 16	Courbes de récupération obtenues au contrôle, avec un cycle court, avec un cycle court suivi du cycle caché long induisant un battement "barely blocked", et avec un cycle court suivi d'un cycle court induisant un battement "barely conducted" avant et après l'ablation de la voie rapide.	60
Figure 17	Absence d'effets notables de l'ablation sur les courbes réfractaires obtenues en réponse aux protocoles de conduction cachée avant et après l'ablation de la voie rapide.	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AV : auriculoventriculaire

SP : voie lente (slow pathway)

FP : voie rapide (fast pathway)

ERP_N : période réfractaire efficace du nœud (effective refractory period of AV node)

FRP_N : période réfractaire fonctionnelle du nœud (functional refractory period of AV node)

CZ : zone de conduction cachée (concealment zone)

AF : fibrillation auriculaire (atrial fibrillation)

AVNRT : tachycardie nodale par réentrée (AV nodal reentrant tachycardia)

REMERCIEMENTS

J'aimerais exprimer ma gratitude envers tous ceux et celles qui m'ont appuyé au cours des deux dernières années et qui m'ont permis de compléter mon projet de recherche et ce Mémoire.

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr Jacques Billette sans qui ce travail ne serait possible. Son support, son expertise, son professionnalisme, son ouverture d'esprit et son dévouement sont des sources d'inspiration.

J'aimerais aussi remercier l'équipe technique du laboratoire. Un grand merci à Mme Lise Plamondon qui avec sa sagesse, son partage des connaissances scientifiques, et surtout son support technique et son aide experte durant les chirurgies, m'a toujours été d'une grande aide durant l'expérimentation. Un grand merci aussi à M Maurice Tremblay, non seulement pour son aide technique cruciale et son implication à tous les niveaux de ce projet dès mon premier jour au laboratoire, mais aussi pour son support moral durant les périodes difficiles et son amitié.

Encore, j'aimerais remercier les membres de mon comité conseil, le Dr. Angelo Calderone et le Dr Jean-Pierre Raynaud, ainsi que Mme Joanne Payette pour le rôle qu'ils ont joué dans mon cheminement académique.

Finalement, je dois remercier tous mes amis, ma famille et spécialement ma petite sœur et mes parents pour leur amour et soutien inconditionnel.

CHAPITRE 1 : CONNAISSANCES ACTUELLES

INTRODUCTION

Un siècle après sa découverte par Tawara,¹ le nœud auriculoventriculaire (nœud AV) demeure toujours une structure fascinante pour les chercheurs et les cliniciens qui ont peine à en comprendre l'anatomie et la physiologie. Zipes² a bien résumé ces difficultés en appliquant la célèbre phrase de Churchill au sujet de la Russie au nœud AV : «It is a riddle wrapped in a mystery inside an enigma». Le nœud AV fait partie des structures spécialisées impliquées dans l'activation électrique cardiaque. Il génère un délai entre l'activation auriculaire et l'activation ventriculaire qui favorise le remplissage ventriculaire et un pompage sanguin optimal. Le nœud AV a aussi des propriétés de pacemaker qui entre en action lorsque le pacemaker normal, le nœud sinusal, faillit à sa tâche. Une autre propriété importante du nœud AV est le filtrage des impulsions auriculaires surnuméraires qui surviennent lors d'une tachyarythmie auriculaire afin de maintenir une fréquence ventriculaire compatible avec un pompage sanguin efficace. On croit que la période réfractaire du nœud joue un rôle clef dans ce filtrage.

Un des défis dans l'étude du nœud AV est d'expliquer les différents délais que le nœud peut générer. Dans ce travail, nous réfèrerons à ce délai comme le temps de conduction nodal. Le temps de conduction du nœud varie en particulier avec la fréquence cardiaque qui altère les propriétés intrinsèques nodales connues sous le nom de récupération, fatigue, et facilitation.³⁻⁶ Le temps de conduction nodal peut aussi varier de façon considérable en fonction du tonus du système nerveux autonome.⁷⁻⁹ La présente étude concerne uniquement les propriétés intrinsèques. Elles sont décrites plus loin avec les protocoles de stimulation qui permettent de les caractériser sélectivement.

Un autre chapitre important mais aussi très controversé de l'anatomie et de la physiologie nodale concerne la double voie de conduction qui serait à la base de la tachycardie nodale par réentrée (AVNRT, AV nodal reentrant tachycardia). Cette arythmie, qui est la plus fréquente rencontrée en clinique, dépendrait de l'existence d'une double voie nodale, une voie rapide FP et une voie lente SP. L'anatomie et la physiologie de ces voies nodales demeurent très mal comprises. Malgré cette incompréhension, on a pu démontrer que des lésions appliquées à l'input postérieur du nœud AV interrompent la voie lente et préviennent la tachycardie avec un taux de succès supérieur à 95% et un taux de complications de moins de 1%.¹⁰⁻¹⁴ Cette approche thérapeutique est maintenant couramment utilisée en clinique. Notre laboratoire a été très impliqué au cours des dernières années dans la recherche du substrat anatomique et fonctionnel de la double voie nodale.^{4,15-17} En plus de jouer son rôle dans l'AVNRT, la double voie serait aussi impliquée dans la genèse de la grande irrégularité de la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire (AF).¹⁸ Cette irrégularité se manifeste par une variation continue presque aléatoire de l'intervalle RR i.e., le temps entre les battements ventriculaires.

On attribue depuis longtemps cette grande irrégularité à la conduction cachée.^{19,20} Ce phénomène survient lorsque une impulsion auriculaire prématurée est conduite partiellement dans le nœud AV avant d'être bloquée. Les effets d'une telle impulsion sont invisibles sur le tracé électrocardiographique standard, ce qui explique le qualificatif « caché » qui lui a été attribué. Ces effets peuvent tout de même être indirectement perçus par l'allongement du temps de conduction nodal qu'ils produisent au battement suivant.¹⁹⁻²³ Les RR irréguliers dépendraient de la variation du degré de pénétration et de répétition de l'impulsion cachée dans le nœud AV.^{19,20,24,25} Cependant, les mécanismes responsables de la conduction cachée dans la double voie de conduction nodale demeurent indéterminés. Puisque la conduction cachée survient au

delà des limites de la conduction normale i.e., quand la voie lente cesse de conduire, il apparaît logique de croire que les battements cachés utilisent la voie lente et que son ablation aura un effet considérable sur la conduction cachée. Une étude récente de notre laboratoire a abordé ce problème en caractérisant la conduction cachée avant et après l'ablation de la voie lente.²³

Contrairement aux attentes, l'ablation de la voie lente a eu peu d'effets sur la conduction cachée survenant dans le nœud. Ce résultat suggère que la voie lente est peu impliquée dans la conduction cachée. Une explication alternative serait qu'un battement caché réinitialise le cycle d'excitabilité cellulaire non seulement dans les cellules proximales du nœud mais aussi dans les cellules distales à la zone de bloc par un courant électrotonique empruntant la voie rapide.

La présente étude vise à évaluer cette hypothèse. À cette fin, les effets d'un battement caché sur le battement subséquent ont été caractérisés avant et après ablation de la voie rapide du nœud AV. Si la voie rapide est responsable des effets du battement caché sur la conduction au battement subséquent, son ablation devrait éliminer ces effets. Une confirmation de cette hypothèse aiderait à mieux comprendre le mécanisme sous-tendant la conduction cachée.

Section 1 : Anatomie et physiologie du nœud AV

A. Définition et rôle

La définition du nœud AV demeure l'objet de controverses, particulièrement entre les anatomistes et les électrophysiologistes. La première définition du nœud AV nous vient de Tawara qui, en 1906, décrit un amas cellulaire compact qui connecte le tissu auriculaire au faisceau de His, une structure à laquelle on réfère maintenant comme le nœud compact.¹ Les anatomistes utilisent souvent les termes nœud compact et nœud AV de façon interchangeable. Depuis que les études électrophysiologiques ont montré que les cellules typiquement nodales, auxquelles on attribue le délai de conduction, débordaient assez largement la zone couverte par

le nœud compact, les électrophysiologistes ont tendance à utiliser le terme nœud AV dans un sens beaucoup plus large.²⁶⁻³⁰ Une recherche bibliographique effectuée sur le terme nœud AV au niveau des titres contenus dans les banques modernes de données permettra de repérer plusieurs centaines d'études autant cliniques qu'expérimentales avec très peu d'entre elles incluant des mesures effectuées directement au niveau du nœud compact.³¹ Donc, une définition élargie du nœud AV par rapport à celle de Tawara prévaut dans la littérature. Pour faciliter l'interprétation des études structure fonction dans le nœud AV, Billette a suggéré que le nœud AV soit défini comme incluant toutes les structures contribuant à la courbe de récupération qui caractérise sa fonction (Figure 1).^{15,17,31,32} Ces structures incluent la zone de cellules transitionnelles (TC), le nœud compact (CN), l'extension nodale postérieure (PNE), le faisceau des cellules nodales inférieures (LNC) et le faisceau de His (HIS).³¹ Cette définition a récemment été adoptée dans le chapitre sur le nœud AV d'un livre prestigieux en électrophysiologie cardiaque.³³

B. Localisation

Les repères anatomophysiologiques qui délimitent l'emplacement du nœud AV se retrouvent de façon consistante dans différentes espèces mais avec certaines variations dans leur position relative.^{34,35} Le nœud AV est situé au niveau du côté droit de la partie inférieure du septum interauriculaire.^{31,36,37} On le décrit généralement comme étant contenu à l'intérieur des limites du triangle de Koch (Figure 1).³⁸

La pointe de ce triangle correspond au septum membranaire où se trouve aussi le faisceau de His. Sa base correspond à l'ouverture du sinus coronaire. Son côté supérieur correspond au tendon de Todaro (TT), structure fibreuse s'étendant depuis le corps fibreux central jusqu'au sinus septal situé au dessus du sinus coronaire. Son côté inférieur correspond à l'insertion septale de la valve tricuspide. Le nœud compact est localisé près du centre de ce triangle avec une

tendance à dévier vers l'apex du triangle.^{31,36,39,40} Cependant, la forme du triangle et la position exacte des différentes structures qu'il contient varient. Par exemple, les travaux de James ont démontré que, chez le lapin par rapport à l'humain, le nœud AV est déplacé antérieurement (vers l'apex du triangle de Koch).⁴¹ L'ostium du sinus coronaire occupe une plus grande portion du triangle chez le lapin; conséquemment, il y a diminution relative de la zone occupée par le nœud compact et le faisceau de His chez cette espèce.

C. Dimension et forme (triangle de Koch)

Les dimensions du triangle de Koch varient en fonction de la taille relative du cœur et en fonction de l'espèce.^{34,41,42} McGuire et al³⁹ ont rapporté que le triangle de Koch de l'humain

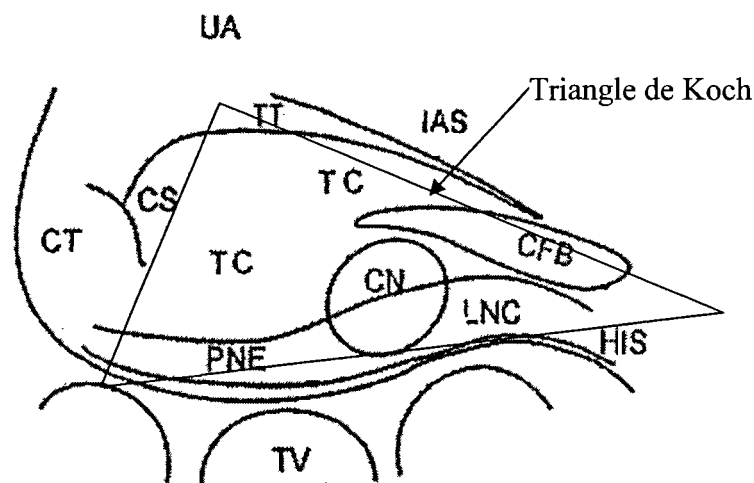


Figure 1 : Schéma du nœud AV tel que délimité par le triangle de Koch. UA, atrium supérieur. IAS, septum interauriculaire. TT, tendon de Todaro. CS, sinus coronaire. CT, crista terminalis. TC, zone transitionnelle. CFB, corps fibreux central. CN, nœud compact. PNE, extension nodale postérieure. HIS, faisceau de His. TV, valve tricuspide. Modifié de Reid et al, J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1342-1350. Référence # 32.

adulte normal mesure en moyenne 17 ± 3 mm de longueur et de 13 ± 3 mm de largeur. Ces valeurs ont été calculées à partir de la distance entre le septum fibreux et l'ouverture du sinus coronaire pour la longueur, et à partir de l'anneau tricuspide jusqu'au bord supérieur du sinus coronaire pour la largeur (Figure 1). Ces mêmes travaux ont permis de conclure que la taille du triangle de Koch varie peu en fonction du sexe, de la taille, du poids, ou de l'aire de surface corporelle de l'individu.³⁹ Chez l'humain, le nœud compact mesure en moyenne 3.7 ± 0.9 mm de long et l'extension postérieure 4.4 ± 2.0 mm.⁴³ D'autre part, Medkour et al¹⁷ ont trouvé que la longueur totale du nœud AV de lapin mesure 4.85 ± 0.608 mm et son extension postérieure 2.488 ± 0.331 mm. Le diamètre du nœud compact est de 1.242 ± 0.095 mm.¹⁷ James mesura aussi la taille du nœud compact du lapin. Il rapporte une variation de la longueur entre 0.3 à 0.5 mm, de la largeur entre 0.8 et 1.0 mm, et de l'épaisseur entre 0.15 à 0.25 mm.⁴¹

Contrairement à l'adulte, d'importantes variations de la dimension du triangle de Koch et du nœud AV sont observées chez l'enfant.^{41,44} En 2000, Waki et al⁴⁴ ont rapporté, chez les humains âgés entre 0 et 20 ans, des variations importantes dans la géométrie et la morphologie des extensions inférieures du nœud AV. Ils proposent que la taille de l'extension droite augmente avec l'âge.

D. Composition et caractéristiques cellulaires

Le nœud AV peut être subdivisé selon les caractéristiques anatomiques, électriques et fonctionnelles des cellules qui le composent. Le nœud AV contient une partie antérieure encapsulée (enclosed) par une gaine fibreuse qui l'isole électriquement des tissus environnants et une partie postérieure dite ouverte parce que non encapsulée.^{26,40,45} La partie antérieure du nœud compact est encapsulée alors que sa partie postérieure ne l'est pas. La portion encapsulée du nœud compact communique directement avec le faisceau de His tandis que la portion ouverte est

en contact avec le tissu transitionnel qui le sépare du tissu auriculaire contractile. On retrouve aussi du tissu transitionnel dans la partie encapsulée du nœud AV.²⁶ Le point d'entrée du collet fibreux qui délimite ces deux portions du nœud AV ne correspond à aucun changement histologique particulier.

Certaines études morphologiques subdivisent le nœud AV en trois régions distinctes selon le type cellulaire composant chaque région, soit les cellules transitionnelles (TC), les cellules mi-nodales (MNC), et les cellules nodales inférieures (LNC).^{26,36,45} Les cellules transitionnelles forment la région atrionodale qui fait la jonction entre les cellules auriculaires et le début du nœud compact. La deuxième zone nodale, composée de cellules mi-nodales, correspond à peu près à la zone du nœud compact. Finalement, la zone formée des cellules nodales inférieures établit un contact avec le nœud compact et se prolonge jusqu'au faisceau de His. Les cellules transitionnelles s'étalent sur toute la surface du nœud. Elles sont pâles, de petite taille, et séparées entre elles par du tissu conjonctif. On reconnaît trois types de cellules transitionnelles : supérieures, profondes, et postérieures.³⁶ Les cellules mi-nodales qui sont localisées principalement dans le nœud compact sont de petite taille et de forme sphérique. Elles sont fortement enchevêtrées et sont séparées par moins de tissu conjonctif comparativement aux cellules transitionnelles. Ces caractéristiques leur confèrent une allure de nœud. Les cellules nodales inférieures constituent le groupe de cellules qui composent la zone de transition entre les cellules mi-nodales et les cellules qui entrent en contact avec le faisceau de His. Elles sont en forme de bâtonnet, donc plus allongées que les cellules mi-nodales.^{36,46}

Il est aussi possible de subdiviser le nœud AV en fonction des caractéristiques électrophysiologiques des cellules nodales. Paes de Carvalho et Almeida⁴⁷ en 1960 ont subdivisé, à partir des temps d'activation et de la forme des potentiels d'action des cellules, le nœud AV en

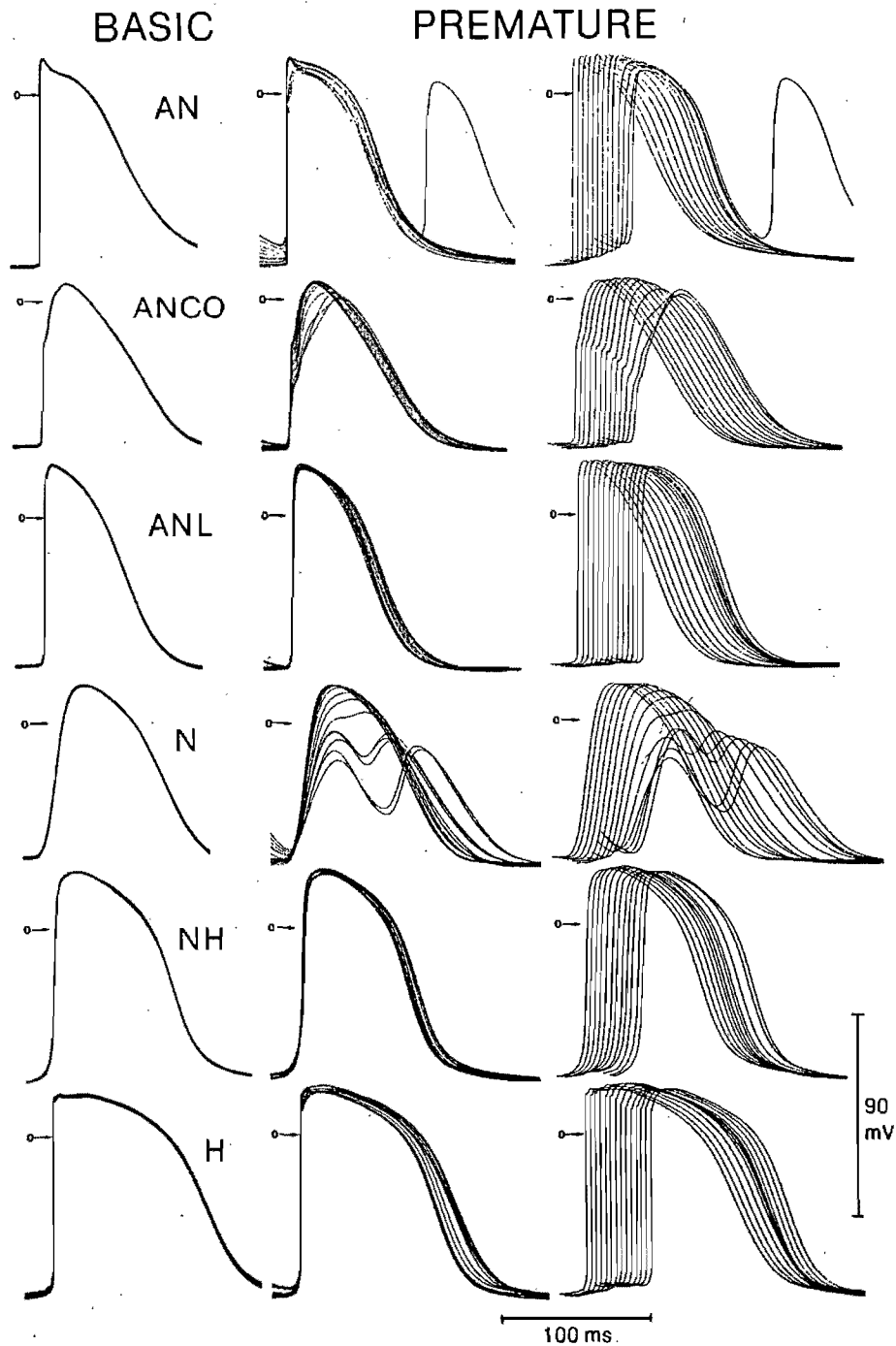


Figure 2 : Enregistrements des potentiels d'action transmembranaires des six types cellulaires de la région nodale (AN, ANCO, ANL, N, NH, H) à différents degrés de prématurité. Gauche, superposition des potentiels obtenus aux derniers battements de base. Centre, superposition des potentiels d'action prématurés. Droite, potentiels d'action obtenus aux intervalles de couplage courts. Reproduit de Billette et al, Am J Physiol 1987;252:H153-H177. Référence # 30.

trois régions. Ils ont décrit une région AN pour atrionodale, une région N pour nodale et en une région NH pour nodo-hissienne. Dans l'axe atrio-hissien, les cellules AN occupent une position proximale, les cellules N une position centrale, et les cellules NH une position distale.^{26,47} Une étude plus détaillée, celle-ci basée sur la morphologie des potentiels d'action transmembranaires ainsi que des effets de stimulation prématurée sur les temps d'activation et la forme des potentiels d'action, a permis d'identifier six types cellulaires dans la région nodale: AN, ANCO, ANL, N, NH, H (Figure 2).³⁰ Les cellules AN typiques ont une phase de dépolarisation rapide ainsi qu'une phase 1 et un plateau bien défini. Les cellules ANCO diffèrent légèrement des cellules AN dans la phase de dépolarisation qui montre deux composantes bien définies. Les cellules ANL sont les dernières AN activées et montrent une vitesse de dépolarisation ralentie. Les cellules N ont un potentiel d'action très particulier par rapport aux autres cellules du nœud AV. Elles ont un potentiel de repos réduit, une vitesse de dépolarisation très lente non suivie d'une repolarisation initiale (phase 1), un plateau arrondi et court, et une dépolarisation spontanée durant la phase 4. Leur potentiel d'action se divise en deux composantes en réponse à l'augmentation de la prématurité. La première composante demeure synchrone avec le potentiel d'action des cellules ANL et la deuxième suit le potentiel d'action des cellules NH. La deuxième composante ne peut être liée à une deuxième activation de la cellule puisqu'elle est alors en période réfractaire absolue. On attribue la deuxième composante à un courant électrotonique en provenance des cellules NH. Il est à noter qu'aucune dépolarisation cellulaire ne survient entre les deux composantes du potentiel d'action des cellules N. L'augmentation de la prématurité entraîne aussi une réduction progressive de la vitesse de dépolarisation des cellules N. La durée des potentiels d'action des cellules NH et H est réduite avec l'augmentation de la prématurité.

Les potentiels d'action des cellules H ont une durée maximale qui est grandement réduite avec la prématurité (Figure 2).³⁰

E. Vascularisation

1. Artères

Le nœud sinusal et le nœud AV sont les structures les plus vascularisées du cœur. Chez l'homme, l'apport sanguin au nœud AV est assuré par une artère septale principale aussi appelée artère nodale.^{42,48} Elle se divise en une branche antérieure et une branche postérieure. Elle prend origine de l'artère coronaire droite dans 90% des cas et de l'artère circonflexe gauche dans les autres 10% des cas. Occasionnellement, ces deux artères contribuent à l'irrigation nodale. L'artère nodale tend à former des anastomoses avec les artères environnantes. Il est intéressant de noter que le nombre d'anastomoses augmente chez les individus atteints de maladie coronarienne.^{41,48,49}

Chez le chien, deux artères irriguent le nœud AV. Antérieurement, le nœud AV est irrigué par l'artère septale qui prend sa source de l'artère descendante antérieure et se distribue dans le côté ventriculaire du nœud AV. Postérieurement, le nœud AV est irrigué par l'artère septale postérieure qui puise sa source de l'artère circonflexe gauche et irrigue le côté auriculaire du nœud AV.^{50,51} L'importance de l'artère septale (antérieure) est particulièrement mise en évidence par les observations de Hashimoto et al qui démontrent que sa ligature peut mener au ralentissement de la conduction nodale.⁵²

Contrairement aux deux autres espèces mentionnées ci-haut, le nœud AV du lapin n'est irrigué que par une source artérielle antérieure ayant pour origine l'artère coronaire gauche. Les branches de l'artère septale sont perpendiculaires à son axe principal; elles traversent l'endocarde

du septum ventriculaire avant de pénétrer, en premier lieu, le faisceau de His puis, par après, le reste du nœud AV.⁵⁰

2. Veines

Deux veines principales sont impliquées dans le drainage sanguin du nœud AV. La première est une veine Thébésienne qui draine le sang de la partie supérieure du nœud AV et qui se déverse à proximité de l'ostium du sinus coronaire. La deuxième veine, celle-ci moins importante, draine les sections médianes et postérieures du nœud AV et se déverse au niveau de la veine cardiaque moyenne.⁴⁸

F. Innervation

Le nœud AV reçoit une innervation en provenance de la branche sympathique et de la branche parasympathique du système nerveux autonome.^{7-9,53} Le nœud AV est plus densément innervé que le myocarde contractile auriculaire et ventriculaire.^{54,55} Les branches du système nerveux autonome innervent le nœud AV à partir de la crête du cœur (AV crest, point de jonction commun aux oreillettes et aux ventricules) pour se distribuer ensuite à sa surface endocardique.

1. Système parasympathique

C'est au niveau des ganglions intracardiaques que sont localisées les synapses entre les fibres pré- et post-ganglionnaires de la branche parasympathique du système nerveux autonome. Les synapses des fibres qui vont au nœud AV sont localisées à l'intérieur de coussins graisseux situés près de la jonction entre la veine cave inférieure (IVC) et du ventricule à proximité de l'embouchure du sinus coronaire.^{9,56} Les corps cellulaires des fibres parasympathiques efférentes sont localisés dans le noyau moteur dorsal du nerf vague et dans le noyau ambigu de la medulla. Les fibres efférentes au cœur voyagent par les nerfs vagues droit et gauche mais c'est le nerf vague gauche qui transporte préférentiellement les fibres qui se distribuent au nœud AV.⁵⁷

Une stimulation vagale induit la relâche d'acétylcholine par les fibres efférentes. L'acétylcholine cause une hyperpolarisation membranaire des cellules nodales ainsi qu'une diminution de la vitesse de dépolarisation cellulaire et de l'amplitude du potentiel d'action.^{57,58} Ceci diminue la vitesse de conduction et allonge la période réfractaire. La stimulation nodale parasympathique exerce plus d'effet au niveau des cellules mi-nodales et distales du nœud AV (cellules N et NH).⁵⁹ Plusieurs études confirment ce rôle de la branche parasympathique au niveau du nœud AV. En 1986, Randall et al⁶⁰ ont démontré qu'une excision des ganglions parasympathiques chez le chien élimine l'inhibition vagale sur la conduction nodale. Dans la même ligne, d'autres études ont montré que la stimulation vagale peut contrer avec succès les effets accélérateurs de la fibrillation auriculaire (AF) sur la fréquence ventriculaire chez le chien.⁶¹ Des techniques visant à appliquer cette approche chez l'homme sont en développement.⁶²

2. Système sympathique

L'innervation sympathique du cœur prend origine dans les ganglions stellaires supérieur, moyen et inférieur ainsi que dans les quatre premiers ganglions sympathiques thoraciques. Ce sont les ganglions stellaires qui contribuent le plus à l'innervation sympathique cardiaque.^{53,63} Les corps cellulaires des fibres sympathiques présynaptiques sont localisés au niveau des segments cervicaux et thoraciques de la moelle épinière. Les synapses entre les fibres préganglionnaires et postganglionnaires sympathiques sont localisés au niveau de la chaîne sympathique paravertébrale, des ganglions stellaires, des ganglions cervicaux (moyen et supérieur) et des ganglions thoraciques. Les fibres postsynaptiques proviennent de la chaîne paravertébrale et innervent différentes parties du cœur.^{53,57,64} Celles qui innervent le nœud AV partent surtout des ganglions stellaires et longent la face postérieure des veines et artères pulmonaires pour finalement atteindre leur cible nodale.^{63,65-67}

Une stimulation sympathique induit la relâche d'acétylcholine par les fibres sympathiques présynaptiques au niveau de la chaîne paravertébrale. Les fibres partant de la chaîne paravertébrale relâchent de la norépinéphrine au niveau de la fente synaptique des différentes régions du cœur. Ce neurotransmetteur est alors capté par des récepteurs β -adrénergiques. L'effet induit au niveau du nœud AV par la norépinéphrine est une augmentation de la vitesse de dépolarisation et de l'amplitude du potentiel d'action cellulaire. Les conséquences de ceci sont un raccourcissement du temps de conduction nodal et de la période réfractaire nodale.^{40,57,68}

3. Interaction sympathique-parasympathique

Chez certaines espèces, les fibres sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome se lient pour former un faisceau commun, le tronc vago-sympathique. Cependant, les deux composantes du système nerveux autonome fonctionnent de manière opposée et exercent des effets contraires sur la plupart de leurs cibles.⁵³

Levy⁶⁹ a trouvé que la branche parasympathique du système nerveux autonome module d'abord l'automaticité du nœud AV alors que la composante sympathique influence principalement la conduction nodale. Warner et al⁷⁰ ont trouvé qu'en conditions basales (normales) la composante parasympathique exerce plus d'influence sur la conduction nodale que la composante sympathique. Les propriétés fonctionnelles du nœud sont modulées par les deux composantes du système nerveux autonome.^{71,72} Des études récentes montrent que la régulation autonome du cœur et conséquemment du nœud AV est beaucoup plus complexe que celle basée sur la dichotomie entre le tonus sympathique et le tonus parasympathique.⁷³ Les fibres du complexe vago-sympathique droit génèrent une plus forte réponse auriculaire que les nerfs juxta-cardiaques médiastinaux plus caudaux.⁷⁴ L'activation de ces fibres peut causer l'apparition de

fibrillation auriculaire.^{74,75} Les nerfs médiastinaux ont un effet cholinergique et adrénergique efférent.^{75,76} Les axones sympathiques et parasympathiques sont entremêlés et ont des interactions complexes. Les principaux effets vagues sont la bradycardie sinusale, le bloc AV, le raccourcissement des potentiels d'action et des périodes réfractaires des cellules myocardiques, alors que les effets sympathiques principaux sont l'amélioration de l'automatisme et la génération de battements ectopiques.^{75,77} Toutefois, le blocage des deux composantes du système nerveux autonome n'altère pas les propriétés intrinsèques du nœud,⁷⁸ qui sont donc indépendantes du système nerveux autonome.

G. Voies de conduction et inputs nodaux

1. Voies de conduction internodales

Le nœud sinusal initie chaque impulsion qui se propage ensuite à l'oreillette et au nœud AV.^{37,79} La dépolarisation de l'oreillette droite se fait de manière organisée avec des fronts d'onde qui semblent emprunter certaines voies préférentielles. Au contraire, la dépolarisation de l'oreillette gauche peut être qualifiée de plus chaotique, avec une moins grande uniformité dans la propagation de l'activation et la présence de nombreuses collisions.^{80,81}

La nature des voies conduisant l'onde d'activation depuis le nœud sinusal jusqu'au nœud AV demeure controversée. La question à savoir si ces voies contiennent des tissus spécialisés au même titre que celles du réseau de Purkinje ou, alternativement, proviennent simplement de l'architecture auriculaire demeure au centre de ce débat.

L'existence de voies spécialisées auriculaires est en particulier supportée par des évidences indiquant que le front d'onde voyage plus rapidement au niveau de ces voies qu'au niveau du tissu auriculaire myocardique adjacent.⁸²⁻⁸⁴ Elle est aussi basée sur la présence de fibres de Purkinje dispersées au niveau de ces voies.⁴² Cependant, une majorité de chercheurs

sont en accord avec les conclusions tirées à la conférence de 'Deutschen pathologischen Geselleschaft' en 1910. Ils soutiennent qu'il n'existe pas de structure spécialisée reliant le nœud sinusal au nœud AV,^{85,86} et que la présence de cellules de Purkinje à elle seule ne peut confirmer l'existence de faisceaux de conduction préférentiels de type spécialisés. Les voies empruntées par les impulsions sinusales le sont par défaut. La propagation rapide du signal serait une conséquence de l'architecture auriculaire, dont en particulier de l'agencement des fibres, de la présence d'orifices (veine cave supérieure, veine cave inférieure, ostium du sinus coronarien et foramen oval), et de l'anisotropie cellulaire (les fibres parallèles favorisent une conduction plus rapide que les fibres perpendiculaires).⁸⁷ Cette architecture favoriserait une conduction préférentielle à certains endroits sans qu'il soit nécessaire que ceux-ci contiennent du tissu spécialisé.

Malgré ce débat, la majorité des scientifiques reconnaissent la présence de trois voies préférentielles de conduction internodale dont une antérieure, une moyenne et une postérieure) (Figure 3).^{41,42,88,89} La voie antérieure quitte le nœud sinusal par sa marge antérieure, voyage par la crista terminalis le long de la veine cave supérieure puis par le septum interauriculaire vers le nœud AV. Avant d'entreprendre son cheminement septal, la voie antérieure émet une branche vers l'oreillette gauche, le faisceau de Bachmann.⁸⁸ La voie moyenne quitte le nœud sinusal par sa marge postérieure et/ou supérieure, longe le côté droit du septum interauriculaire et atteint le nœud AV dans sa partie supérieure.⁸⁸ La voie moyenne se fusionne à la voie antérieure lorsque les deux se rapprochent du nœud AV. La voie postérieure correspond à la crista terminalis; elle quitte le nœud sinusal en direction de l'ouverture du sinus coronarien, contourne cette structure et arrive au nœud AV dans sa partie postérieure (Figure 3).

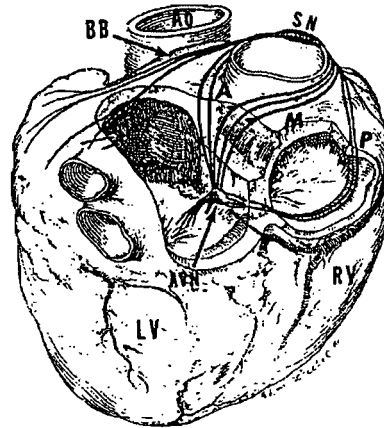


Figure 3: Illustration du cœur (vue postérieure) présentant les voies de conduction internodales (antérieure, moyenne, et postérieure). SN, nœud sinusal. Ao, aorte. A, voie antérieure. M, voie moyenne. P, voie postérieure. AVN, nœud AV. RV, ventricule droit. LV, ventricule gauche. Reproduit de Sherf et al, Dis Chest 1969;55:127-140. Référence # 89.

Une variante de ces voies a été décrite par Racker⁸² en 1989. Elle identifie trois faisceaux différents: le faisceau auriculaire latéral (LAB), le faisceau auriculaire moyen (MAB), et le faisceau auriculaire supérieure (SAB). Ces faisceaux convergeraient ensemble au niveau proximal du nœud pour former un faisceau commun, le faisceau auriculoventriculaire proximal (PAVB), pour pénétrer le nœud AV postérieurement.

2. Inputs nodaux

Quatre inputs au nœud AV ont été identifiés (Figure 4): l'input antérieur situé en avant du foramen ovale, l'input postérieur passant sous la base du sinus coronarien, l'input intermédiaire formé du sinus septal et de la musculature entre le sinus coronarien et le foramen ovale, et l'input gauche en provenance du côté gauche du septum interauriculaire.^{80,90} De ces quatre portes d'entrée au nœud AV, les deux plus importantes sont l'input antérieur qui voyage par le septum

interauriculaire (IAS) et l'input postérieur qui voyage par la crista terminalis (CT). Ces deux entrées ont longtemps été associées à la double voie de conduction du nœud AV. On a longtemps

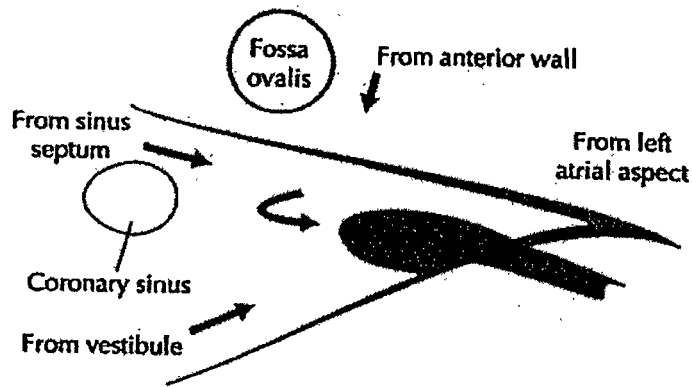


Figure 4 : Schéma de la jonction AV. Les flèches illustrent les quatre inputs antérieur, postérieur, intermédiaire et gauche (flèche courbée), du nœud AV.

Reproduit de Kléber et al, Oxford University Press 2001:455-530. Référence #80.

postulé une asymétrie fonctionnelle entre ces deux inputs qui pourrait ainsi contribuer à la double voie, la voie lente se connectant avec la crista terminalis et la voie rapide avec le septum interauriculaire.^{91,92} Les travaux de Amellal et Billette^{93,94} ont démontré à l'aide de stimulation et d'enregistrements locaux que ces deux inputs ne sont pas fonctionnellement asymétriques et donc pas en soi responsables de la double voie. Ces études ont aussi montré que la variation du mode d'activation de ces inputs (activation de chaque input pris séparément, des deux inputs en même temps ou avec différentes phases entre eux) n'altère pas les propriétés nodales de récupération, facilitation et fatigue du nœud AV. Contrairement à des opinions antérieures qui suggéraient un effet de sommation entre les inputs,^{92,95-97} ces observations plus récentes indiquent que, tout au moins dans le cœur normal, les deux inputs ont une efficacité équivalente pour activer le nœud et que leur synchronie a peu d'effet sur l'activation nodale. Quoiqu'il en

soit, à un certain point dans la zone transitionnelle, les différents fronts d'onde convergent pour en former un seul. Ce dernier constitue la source d'activation qui doit se propager à travers le nœud (Figure 5).

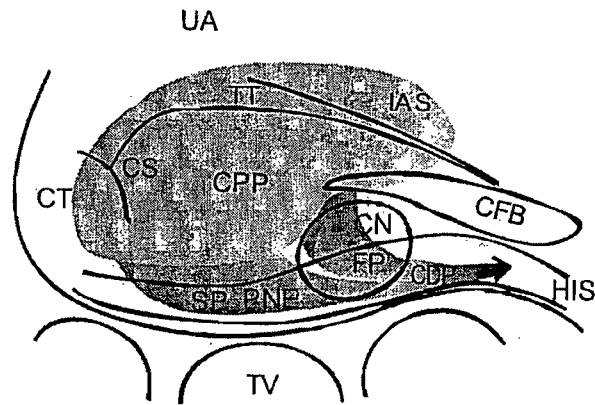


Figure 5 : Schéma de la jonction AV avec les repères physiologiques ainsi que les voies de conduction nodales (régions ombragées). UA, atrium supérieur. IAS, septum interauriculaire. TT, tendon de Todaro. CS, sinus coronaire. CT, crista terminalis. CFB, corps fibreux central. CN, nœud compact. PNE, extension nodale postérieure. HIS, faisceau de His. TV, valve tricuspide. CPP, voie commune proximale. SP, voie lente. FP, voie rapide. CDP, voie commune distale.

3. Conduction intranodale

Le front d'onde résultant de la convergence des inputs auriculaires se propage à la partie encapsulée du nœud puis au faisceau inférieur, au faisceau de His et au réseau spécialisé ventriculaire (Figure 5).^{26,27,98,99} L'activation du nœud en direction rétrograde se fait largement de façon inverse par rapport à l'activation antérograde.^{27,100} Toutefois, les impulsions tendent à activer le septum interauriculaire avant la crista terminalis.

Section 2 : Propriétés fonctionnelles du nœud AV

A. Le délai nodal

1. Définition

Le délai de conduction au niveau du nœud AV compte pour près de 50% du temps d'activation total du cœur.^{31,37} Le délai ou temps de conduction est le temps total que prend l'impulsion pour traverser le nœud. On évalue le temps de conduction nodale par l'intervalle AH (temps écoulé entre une activation auriculaire détectée aussi près que possible de l'entrée du nœud et l'activation Hissienne résultante). L'intervalle AH est aussi mesurable chez l'homme mais nécessite l'utilisation d'un cathéter endocavitaire. Toutefois, la conduction auriculoventriculaire est plus couramment estimée chez l'homme à partir de l'intervalle PR accessible sur l'électrocardiogramme standard (Figure 6).

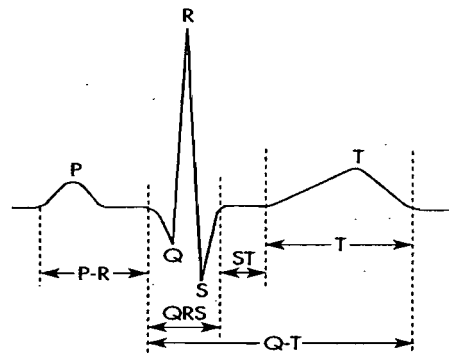


Figure 6 : Tracé électrocardiographique avec les déflexions et les intervalles importants marquant l'activation électrique du cœur.

L'onde P correspond à l'activation électrique auriculaire. Le complexe QRS correspond à l'activation électrique ventriculaire.

2. Déterminants du délai nodal

Jonctions gaps : Les connections intercellulaires sont très importantes pour permettre le passage efficace de courants ioniques d'une cellule à l'autre. Dans le cœur, les jonctions gaps jouent un rôle prépondérant à ce niveau. Ces jonctions sont formées de protéines nommées connexines qui s'associent en connexons et forment ainsi des canaux intercellulaires permettant le passage d'ions et de petites molécules.¹⁰¹ Le rôle des connexines est donc d'assurer la propagation du signal d'activation d'une cellule à l'autre en offrant une résistance faible aux courants ioniques.^{102,103} Il existe plusieurs types de connexines cardiaques (connexines 40, 43, et 45) chez les mammifères.^{45,88,104-106} La connexine 43 est la plus abondante au niveau du myocarde contractile.¹⁰³ Elle est aussi présente au niveau des tissus spécialisés qui assurent une conduction rapide mais elle est rare ou absente au niveau des tissus lents tels que le nœud AV, où la connexine 45 domine.^{88,103-106} Selon les études de Gourdie et al¹⁰³ sur le rat, il y a une grande colocalisation des connexines 40 et 43 au niveau du myocarde et du réseau de Purkinje, tandis que ces connexines sont comparativement en très petit nombre au niveau nodal, avec la plus faible densité au niveau mi-nodal. Davis et al¹⁰⁷ ont non seulement noté une faible présence de connexine 43 au niveau mi-nodal chez l'homme et chez le rat, mais ils ont aussi démontré l'importance de la connexine 40, sans laquelle la conduction nodale devient plus lente. Ces résultats sont confirmés par les observations de Van Kempen et al¹⁰⁸ qui décrivent l'absence de connexine 43 au niveau du canal AV du cœur en développement du rat. La connexine 43 est indétectable jusqu'à la naissance. D'autre part, les travaux de Davis et al¹⁰⁹ n'ont exposé qu'une faible concentration de connexine 40 et 45 au niveau du nœud AV du chien, de la souris, du rat, de l'homme et du bovin. Lorsque l'on combine ces résultats avec le fait qu'il y a trois fois moins de jonctions gaps au niveau nodal par rapport au myocarde contractile auriculaire ou

ventriculaire,¹¹⁰ on peut conclure qu'un des déterminants majeurs du délai nodal est le nombre de jonctions gaps et leur composition en connexines. L'absence de connexine 43 jouerait un rôle primordial dans la genèse du délai nodal.

Courants ioniques : Les courants ioniques ont aussi un rôle à jouer dans la détermination du délai nodal. Toutefois, les connaissances actuelles sur les courants ioniques sous-tendant les différents potentiels d'action caractéristiques des cellules nodales demeurent limitées. Cette difficulté vient du fait qu'il est actuellement impossible de suivre une cellule nodale de sa position fonctionnelle in situ jusqu'au bain physiologique nécessaire à l'étude des courants ioniques transmembranaires. Malgré ces difficultés, on a pu établir certaines caractéristiques des courants ioniques. Les cellules myocardiques contractiles ont une vitesse de dépolarisation rapide et un potentiel de repos membranaire situé aux alentours de -90 mV. Le potentiel de repos est de -80 mV dans les fibres de Purkinje. Les cellules N ont un potentiel de repos qui se situe autour de -60 mV.³⁰ Leur dépolarisation est très lente. Ces caractéristiques en font une source d'activation peu efficace favorisant la conduction lente.^{40,111} Il est intéressant de noter qu'à -60 mV, 95% des canaux sodiques rapides contribuant à la dépolarisation rapide dans les fibres de Purkinje sont inactivés.¹¹² Une raison importante pour une vitesse de conduction plus lente dans le nœud AV par rapport aux fibres de Purkinje est la faible densité de canaux sodiques rapides et une activation dépendant principalement de canaux calciques lents. Plusieurs études supportent le rôle prépondérant des canaux Ca^{2+} (favorisant une dépolarisation lente) et le manque de canaux Na^+ (dont la présence favoriserait une dépolarisation cellulaire plus rapide).^{45,113,114} Noma et al¹¹⁵ ont effectué des tests identifiant le courant ionique le plus important du nœud AV dans leur étude sur du tissu nodal de lapin. Ils ont trouvé que l'ajout de la tétrodothine, un bloqueur de canaux sodiques rapides, ne change pas le potentiel d'action nodal, tandis que l'ajout

d'un bloqueur des canaux calciques lents dérivé du vérapamil, la D600, diminue ou abolit le potentiel d'action nodal.¹¹⁵ Les courants calciques entrants lents joueraient donc un rôle clef dans la dépolarisation du nœud AV. Des études basées sur le marquage immunohistochimique ont établi la présence de canaux sodiques au niveau des cellules AN et NH du nœud AV mais leur absence au niveau des cellules N.¹¹⁶ Zipes et Mendez¹¹⁷ ont trouvé que les d'ions manganèses (bloqueur des canaux Na^+ et Ca^{2+}) du nœud AV inhibent l'activité des cellules AN, N, et NH mais non les cellules A et H. Ils ont aussi trouvé que l'ajout d'un bloqueur des canaux sodiques (tétrodotoxine) au nœud AV a pour conséquence l'inhibition de l'activité des cellules de type A et H. Ils ont donc conclu que les canaux ioniques les plus importants du nœud AV sont du type voltage dépendant à ouverture tardive favorisant le passage d'ions sodiques et calciques.

La collision des fronts d'onde (effet additif ou suppressif),^{95,96} l'anisotropie cellulaire (l'orientation en parallèle des fibres au niveau proximal est plus favorable à la conduction que l'orientation perpendiculaire au niveau distal du nœud AV)⁴⁰ et le mode d'activation des inputs nodaux ne constitueraient que des facteurs secondaires dans la formation du délai nodal.^{40,90,117}

3. Mécanisme du délai nodal

Une observation clef dans la compréhension des mécanismes sous-tendant la conduction dans le nœud AV est la dissociation des potentiels d'action des cellules N en deux composantes dont la séparation augmente avec la prématurité (Figure 2).^{30,98} La première composante est synchronisée avec l'activation des cellules AN. Le temps d'activation de cette première composante change très peu avec la prématurité. L'amplitude de cette composante tend à diminuer dans différentes cellules N situées de plus en plus profondément dans le nœud et avec l'augmentation de la prématurité. La deuxième composante est synchronisée avec l'activation des cellules NH et survient à un temps de plus en plus tardif avec l'augmentation de la prématurité. Son amplitude

décroit en sens inverse de celle de la première composante, soit des cellules NH vers les cellules AN. Le délai entre ces composantes croît en fonction de la prématurité et aucune activation cellulaire n'a pu être enregistrée entre ces deux composantes.³⁰

Le délai entre les deux composantes du potentiel d'action des cellules N correspond au temps nécessaire pour que les cellules AN induisent la dépolarisation des cellules NH. Ce délai augmente avec la prématurité parce que l'amplitude décroissante de la première composante constitue une source d'activation de moins en moins efficace. Conséquemment, cette source prendra de plus en plus de temps pour dépolariser les cellules NH vers leur seuil d'activation. Les cellules N agiraient donc comme un circuit résistif-capacitif (RC) placé entre deux portions excitables constituées par les cellules AN et NH.³⁰ La dépolarisation des cellules AN serait transmise à travers les cellules N de façon électrotonique i.e., sans ou avec peu de réponse membranaire. Cette dépolarisation demeure toutefois suffisante pour amener les cellules NH vers leur seuil d'activation. Le temps nécessaire pour y arriver augmente avec la prématurité parce que la source devient moins efficace en même temps que le degré de récupération des cellules NH diminue. Un temps plus long sera donc alors nécessaire pour activer les cellules NH.³⁰ On a observé un phénomène semblable dans certains tissus de conduction spécialisés du cœur.¹¹⁸

La théorie de Billette énoncée précédemment semble être la plus logique pour expliquer le mécanisme du délai nodal. Elle est en accord avec des travaux précédents de Rosenblueth.¹¹⁹ Ce dernier explique le délai nodal comme étant le résultat d'une conduction très lente survenant à un niveau donné du nœud AV (one step delay). Toutefois, la conduction électrotonique proposé par Billette³⁰ n'est pas compatible avec la conduction décrementielle (decremental conduction) postulée par Rosenblueth¹¹⁹ qui implique un délai se cumulant par conduction lente d'une cellule à l'autre.²⁸

Hoffman et Cranefield²⁸ présentent une explication alternative suggérant que le délai nodal provient d'une conduction décrementielle impliquant l'ensemble du tissu nodal plutôt qu'une région limitée. Selon cette théorie, l'impulsion traversant le nœud AV rencontre des cellules dont le potentiel seuil est de plus en plus difficile à atteindre au fur et à mesure que l'on avance dans le nœud AV. Conséquemment, la vitesse de dépolarisation et l'amplitude du potentiel d'action générés sont de plus en plus faibles, résultant en une vitesse de conduction de plus en plus lente. Cette explication est rendue invraisemblable par l'absence de dépolarisation survenant entre les deux composantes des potentiels des cellules N.³⁰

Billette³⁰ a rapporté que 25% du délai nodal total provient des cellules proximales du nœud (AN, ANCO, ANL) alors que la majeure partie du délai, 50%, est attribuable à la transmission du signal entre les cellules N et NH. Les 25% restant proviennent de la transmission dans le faisceau inférieur.

B. Propriétés de conduction du nœud AV

1. Généralités

Le délai généré au niveau du nœud AV varie avec la fréquence cardiaque et la durée d'une fréquence donnée. En 1925, Lewis et Master⁶ ont été les premiers à identifier les trois propriétés fonctionnelles du nœud AV aujourd'hui connues sous les noms de récupération, facilitation et fatigue. Depuis ce temps, les propriétés fonctionnelles du nœud AV ont été abondamment étudiées mais demeurent l'objet de controverses. Les recherches de Billette et al^{4,120-122} ont permis de caractériser indépendamment chacune de ces propriétés à l'aide de protocoles de stimulation prématurée spécialement programmés à cet effet. Le protocole prématuré utilisé pour établir les conditions contrôles consiste à mener le cœur à un rythme régulier imposé à un cycle cardiaque 30 ms plus court que le cycle spontané et à insérer un

battement prématuré test à chaque 20^e battement. La variation de la longueur du cycle test permet alors d'explorer la conduction nodale à différents temps après l'activation précédente jusqu'à l'obtention d'un bloc AV. La compilation des temps de conduction ainsi obtenus en fonction de la longueur des cycles précédents permet de caractériser la récupération nodale après une activation. La courbe résultante (A_2H_2 vs A_1A_2 ou H_1A_2) représente la propriété de récupération. La compilation des intervalles H_1H_2 pris à la sortie du nœud en fonction des intervalles A_1A_2 pris à l'entrée du nœud donne une autre courbe qui caractérise l'état réfractaire du nœud AV.^{16,123,124} Les implications de cette courbe sont abordées plus loin.

2. Récupération

Le nœud AV récupère son excitabilité lentement et progressivement après une activation.^{6,29} Le temps de récupération mesure le temps où se trouve le nœud dans cette récupération postactivation.^{6,29,123,125} Deux variables ont été utilisées à cette fin, soit l'intervalle AA (A_1A_2 , temps entre le complexe auriculaire du dernier battement de base et le complexe auriculaire prématuré) et l'intervalle HA i.e., His-auriculaire (H_1A_2 , temps entre le dernier complexe Hissien des battements de base et le complexe auriculaire prématuré)^{6,23,29,125-127} Il est à noter que ce temps de récupération reflète la somme d'évènements de récupération très différents survenant au niveau des cellules AN, N et NH.³⁰ Selon que l'index de récupération utilisé est le AA ou le HA, il y a respectivement une surestimation du temps de récupération des cellules distales ou une sous-estimation du temps de récupération des cellules proximales.^{23,128-130} La courbe de récupération a une allure exponentielle avec une section droite plate allongée dans le domaine des intervalles de couplage longs et moyens et une section gauche ascendante rapide aux intervalles de couplage courts (Figure 7).^{6,29,129,131,132} Le temps de récupération est le déterminant le plus important des changements du temps de conduction nodale.^{3,120,121,125,131}

Cette propriété est largement indépendante de la fréquence et de la durée du rythme de base.^{129,131,132}

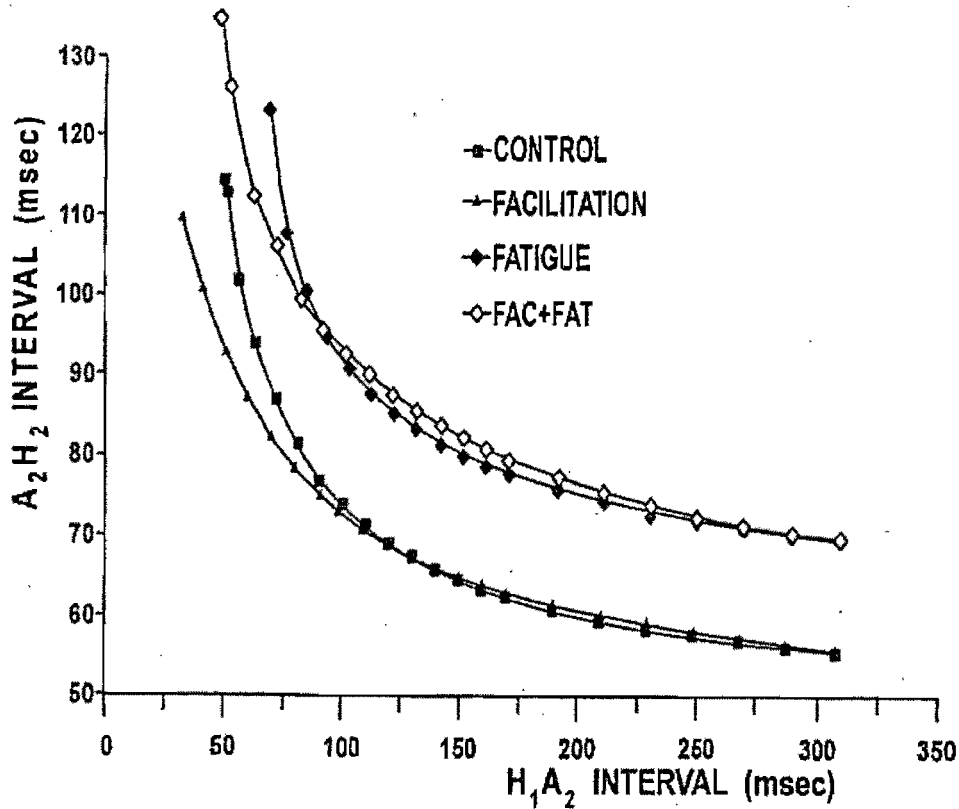


Figure 7 : Courbes de récupération représentant les propriétés fonctionnelles du nœud AV (récupération, facilitation, et fatigue). Chaque symbole représente un temps de conduction nodale (A_2H_2) obtenu en réponse à une stimulation prématurée. ■ A_2H_2 obtenues avec le protocole de stimulation prématuré contrôlé. ▲ l'addition d'un cycle court avant le battement prématuré raccourcit les A_2H_2 dans le domaine des H_1A_2 courts (facilitation). ♦ un rythme de base rapide allonge tous les A_2H_2 obtenues avec le protocole de stimulation prématuré (fatigue). ◇ l'addition d'un cycle court avant le battement prématuré raccourcit les A_2H_2 dans le domaine des H_1A_2 courts (effet combiné de fatigue + facilitation). Reproduit de Billette et al, Marcel Dekker 1991:141-160. Référence # 123.

3. Fatigue

Pour un temps de récupération donné et une fréquence de base constante, le temps de conduction nodal augmente avec le temps, un phénomène appelé fatigue.^{6,29,122,131} Cette augmentation est d'autant plus marquée que la fréquence de base est rapide. Le développement de la fatigue lors d'un rythme rapide et sa dissipation lors du retour au rythme lent suivent un décours temporel similaire.¹²² La fatigue se développe rapidement au cours de la première minute d'un rythme rapide et est stable au bout de 5 minutes chez le lapin. Sa dissipation suit un décours temporel inversé.

Les travaux de Billette et al^{4,122} ont permis de caractériser sélectivement les effets de fatigue sur la conduction et les périodes réfractaires du nœud AV. Ceci a été rendu possible grâce à l'insertion d'un cycle long entre le dernier battement de base et le battement prématuré dans le protocole de stimulation prématurée. Ce cycle long élimine la facilitation. Dans ces conditions, la fatigue déplace toute la courbe de récupération vers le haut de façon uniforme autant pour la courbe AA que pour la courbe HA. Toutefois, la présence d'effets facilitateurs qui surviennent concurremment avec les effets de fatigue lors d'un rythme rapide rend la mesure des effets de fatigue difficile particulièrement aux intervalles de couplage courts.¹³² Le phénomène de fatigue correspondrait à une diminution de l'excitabilité des cellules nodales.²⁹

4. Facilitation

Une troisième propriété nodale est la facilitation. Toutefois, son existence même est remise en question.^{128,130} Ce phénomène réfère à la capacité du nœud de générer un temps de conduction raccourci par rapport au contrôle pour un intervalle HA et un niveau de fatigue constant lorsqu'un cycle court précède le cycle test.^{3,6,123,125} La facilitation se traduit par une inclinaison de la courbe vers la gauche et vers le bas par rapport à la courbe contrôle dans le

domaine des intervalles H_1A_2 courts (Figure 7). De plus, dans ces conditions, la conduction nodale persiste à des intervalles HA courts pour lesquels elle était bloquée dans des conditions contrôles. La facilitation se développe après un seul cycle court et se dissipe après l'insertion d'un seul cycle long (équivalent à la longueur du cycle sinusal).^{3,123,125} La facilitation augmente avec la diminution du cycle court mais n'est pas altérée par la répétition du cycle court.³

Lewis et Master⁶ ont rapporté que le deuxième battement obtenu lors d'un rythme rapide est conduit plus rapidement que le précédent pour un même RP (ou HA). Lorsque les mêmes temps de conduction sont compilés en fonction des intervalles PP ou AA, on n'observe pas d'effets de facilitation.^{6,29,126,129,132} Dans ce cas, et contrairement aux courbes construites en HA, les effets de la facilitation sont masqués par les effets de variation du temps de conduction de base.¹²⁹ Il est nécessaire d'effectuer des corrections sur les courbes construites en AA afin de percevoir clairement les effets de facilitation.^{129,132} D'autre part, les études de Billette et al^{4,120,122} ainsi que celles de Talajic et al¹³³ et de Nayeypour et al¹³⁴ ont permis de différencier les effets de la facilitation de ceux de la récupération et de la fatigue.

L'origine exacte de la facilitation dans les cellules nodales demeure peu comprise. Le raccourcissement marqué de la durée du potentiel d'action dans les cellules distales du nœud AV après un seul cycle court pourrait expliquer la facilitation.³⁰ Une autre possibilité serait que les cellules nodales proximales ont, pour un même HA, un temps de récupération allongé à la suite d'un cycle court.¹²⁸⁻¹³⁰ Cette plus longue récupération entraînerait un raccourcissement du temps de conduction.

5. Fatigue et facilitation combinées

Les effets combinés de fatigue et facilitation sont présents lors de rythmes cardiaques rapides imposés.¹²⁵ Les effets combinés sont caractérisés à l'aide d'un protocole où l'on omet le

cycle long utilisé pour dissiper la facilitation. La courbe de récupération résultant des effets combinés de fatigue et facilitation ressemble à la courbe de fatigue aux intervalles AA ou HA longs et intermédiaires. Elle en dévie vers la droite et vers la gauche, respectivement, au niveau des intervalles AA et HA courts (Figure 7).¹²⁵

6. Indices de récupération et propriétés nodales

Malgré sa grande utilité dans l'étude de la fonction nodale, la courbe de récupération demeure un outil problématique à cause de sa dépendance de l'index de récupération utilisé. Les mêmes réponses nodales apparaissent différemment lorsque évaluées en courbe AA ou en courbe HA et sont conséquemment l'objet d'interprétation différentes parfois même opposées. Ce problème sémantique empêche la compréhension unanime de la fonction nodale qui, conséquemment, a été et demeure l'objet de controverses. Les tenants de l'approche AA argumentent que le AA est plus facile à mesurer et évite la sousestimation du temps de récupération dans la partie proximale du nœud.^{128,130} D'autres argumentent que le HA doit être utilisé si on veut éviter la surestimation du temps de récupération dans la partie distale du nœud qui survient à la suite d'une augmentation du temps de conduction de base.^{6,129}

L'intervalle H_1A_2 mesure le temps entre l'activation hissienne du dernier battement de base et l'activation auriculaire au battement test. L'intervalle A_1A_2 mesure le temps entre l'activation au dernier battement de base et l'activation auriculaire au battement test.^{29,127,131,135} L'intervalle H_1A_2 commence avec la fin de l'activation nodale alors que l'intervalle A_1A_2 commence avant même le début de l'activation nodale. Aucun de ces deux indices ne peut mesurer directement la récupération nodale qui débute en réalité avec la repolarisation i.e., la fin des potentiels d'action.

Une étude récente effectuée dans notre laboratoire a permis d'établir que les propriétés de récupération et de fatigue pouvaient être mesurées de façon équivalente avec les courbes AA et HA, les différences entre ces courbes provenant entièrement du changement du temps de conduction au dernier battement avant le battement test.¹³² Des études sont en cours pour quantifier l'impact du changement du temps de conduction au dernier battement de base sur les courbes AA et HA. Les données actuelles indiquent que autant le AA que le HA, bien que de façon différente, dévient du temps de récupération nodale réelle. Quand ce biais est quantifié et éliminé par correction des courbes de récupération, il devient possible d'établir une fonction nodale fréquence-dépendante basée uniquement sur les propriétés de récupération et de fatigue et également réfléchi sur les courbes AA et HA. Si ces résultats se confirment, ils pourraient rendre l'évaluation nodale consistante quelque soit l'indice de récupération choisi.

C. Propriétés réfractaires du nœud AV

1. Courbe d'état réfractaire

La période réfractaire absolue correspond à la durée pendant laquelle, après son activation, la cellule demeure réfractaire à toute nouvelle activation. Dans la plupart des cellules de type rapide, la période réfractaire correspond assez bien à la durée du potentiel d'action. Dans les études sur le nœud AV, la durée du potentiel d'action est rarement disponible et les protocoles de caractérisation de l'excitabilité ne sont pas directement applicables. De plus, le nœud AV contient différents types cellulaires avec des périodes réfractaires différentes.³⁰ Toutefois, on croit généralement que les cellules typiques du nœud AV récupèrent leur excitabilité lentement et progressivement après une activation.²⁹ Le protocole de stimulation prématurée fournit un moyen indirect d'évaluer l'état réfractaire nodal dans son ensemble. Cette évaluation est basée sur l'usage de la courbe d'état réfractaire nodal qui est obtenue en compilant

les intervalles H_1H_2 en fonction des intervalles A_1A_2 correspondants.^{4,23,136} Deux indices de l'état réfractaire nodal peuvent être établis à l'aide de cette courbe, soit la période réfractaire efficace (ERP, effective refractory period of AV node) et la période réfractaire fonctionnelle (FRP, functional refractory period of AV node).^{16,123,124}

2. Période réfractaire efficace (ERP)

L'ERP correspond à l'intervalle auriculaire le plus long entre le battement de base et le battement test qui résulte en un bloc de conduction dans le nœud AV ou, plus techniquement, le plus long A_1A_2 qui n'induit pas une réponse H_2 .¹²⁴ Dans le cas où la période réfractaire auriculaire est plus longue que celle du nœud AV i.e., lorsque le bloc auriculaire survient avant le bloc nodal, l'ERP est estimée par le A_1A_2 le plus court entraînant une réponse nodale.^{4,16} L'ERP augmente avec la fréquence cardiaque mais cette augmentation varie de faible à marquée et est occasionnellement remplacée par un raccourcissement pour des raisons qui demeurent incertaines.^{131,137-139} Selon Billette,³⁰ l'ERP correspond à l'état réfractaire des cellules proximales du nœud AV qui seules peuvent être activées avec un intervalle minimum correspondant à l'ERP.

3. Période réfractaire fonctionnelle (FRP)

La FRP est définie comme l'intervalle H_1H_2 minimum conduit à travers le nœud AV.^{4,124} Elle estime la capacité du nœud AV à imposer un intervalle minimum entre deux activations ventriculaires lors de fréquences auriculaires rapides.^{4,123} Typiquement, la FRP est légèrement raccourcie sous l'effet d'un rythme de base rapide.^{4,138-142} Toutefois, comme pour l'ERP, les effets observés sont très variables et sont assez souvent nuls ou inversés. Selon Billette,³⁰ la FRP aurait son origine dans la partie distale du nœud AV, les cellules de cette région étant les seules à avoir un intervalle minimum d'activation corrélé avec la FRP.

D. Nœud AV et double voie de conduction

Les impulsions auriculaires arrivent au nœud AV par quatre voies principales.¹⁴³ Deux de ces voies, le septum interauriculaire et la crista terminalis, constitueraient des inputs principaux. On a souvent attribué un rôle dominant au septum interauriculaire dans la voie rapide et à la crista terminalis dans la voie lente. Ce concept de double voie de conduction est proposé en 1956 par Moe et al¹⁴⁴ qui postulent que le nœud AV peut être fonctionnellement séparé en deux voies distinctes de conduction. Ce postulat visait à expliquer la présence de battements de réentrée et de sauts subits du temps de conduction nodal observés chez le chien. Dix ans plus tard, une étude de Mendez et Moe⁹¹ basée sur l'enregistrement de potentiels d'action transmembranaires révéla une dissociation entre les deux voies de conduction qu'ils nommèrent α et β .

La voie rapide est dominante en ceci qu'elle conduit de façon préférentielle dans le domaine des cycles longs et intermédiaires, et masque ainsi l'expression de la voie lente. La voie rapide est caractérisée par un temps de conduction court et une période réfractaire longue. La voie lente est caractérisée par un temps de conduction plus long et une période réfractaire courte.^{16,32,145} Dans la courbe de récupération, la voie rapide assure la conduction aux intervalles de couplage A_1A_2 longs et intermédiaires. Bien que fonctionnelle, la voie lente est alors imperceptible parce qu'empêchée par la voie rapide de propager jusqu'au faisceau de His. Lorsque l'intervalle A_1A_2 devient plus court que la période réfractaire de la voie rapide, celle-ci cesse de conduire, de sorte que la voie lente prend la relève. Cette transition est souvent associée à une augmentation subite du temps de conduction manifesté par un saut subit dans la courbe de récupération chez les patients souffrant de tachycardie nodale par réentrée.¹⁴⁶ Toutefois, chez les espèces étudiées à date, incluant l'humain normal, cette transition est associée à des manifestations plus discrètes au niveau de la courbe de récupération.^{15-17,32,91,147,148}

Le grand succès de la thérapie par ablation ciblant les inputs nodaux pour traiter la tachycardie nodale par réentrée a été à l'origine d'une nouvelle vague d'intérêt pour le fonctionnement du nœud AV. Les premiers pas dans ce développement ont été réalisés par des chirurgiens qui ont appliqué des lésions au septum interauriculaire pour interrompre la voie rapide. Malgré un grand succès dans l'élimination des tachycardies nodales, cette approche menait occasionnellement à des blocs nodaux, un inconvénient majeur. On s'est alors attaqué à l'input postérieur avec encore plus de succès et sans complications de type bloc AV. Finalement, des cathéters endocavitaires ont été développés pour appliquer le même traitement à thorax fermé.^{12,149,150} À différentes phases de ce développement, les lésions endocavitaires appliquées à la crista terminalis ont été produites successivement par courant électrique direct, par radiofréquence et plus récemment par refroidissement. Le grand succès de cette thérapie ciblant les inputs pour interrompre l'une ou l'autre des voies nodales a initialement semblé confirmer le rôle prépondérant des deux inputs dans la double voie nodale. Mais contrairement aux attentes, les nombreuses recherches effectuées pour confirmer l'existence d'une conduction lente au niveau de la crista terminalis et d'une conduction rapide au niveau du septum interauriculaire sont demeurées infructueuses jusqu'à ce jour.

Amellal et al^{94,151} ont caractérisé les propriétés de conduction des inputs en stimulant et enregistrant au niveau des inputs mêmes. Ils n'ont pas détecté d'asymétrie fonctionnelle entre l'input septal et l'input postérieur qui pourrait rendre compte pour la double voie. Ils ont aussi démontré que la stimulation des inputs séparément ou ensemble entraînait des changements locaux du mode d'activation périnodal qui n'affectaient pas les propriétés fréquentielles du nœud AV. Ils ont conclu qu'un input pouvait activer le nœud AV aussi bien que l'autre et que les inputs ont des propriétés conductrices et réfractaires similaires. Ils ont aussi suggéré que la zone

transitionnelle du nœud forme une espèce de zone tampon qui peut recevoir des impulsions provenant de n'importe où dans les oreillettes pour les transformer en un signal qui puisse être efficacement conduit à travers le nœud. D'autres recherches^{15,16,32,148} ont prouvé qu'il est possible d'éliminer la voie lente et la voie rapide sans influencer leurs inputs respectifs. Pour ce faire, l'ablation de la voie lente est accomplie à l'aide de microlésions appliquées à l'extension postérieure et l'ablation de la voie rapide avec des lésions appliquées à la jonction du tissu transitionnel et du nœud compact.^{15,16,32,148} Ces résultats suggèrent que l'extension postérieure et le nœud compact pourraient constituer respectivement le substrat pour la voie lente et la voie rapide. Dans ce modèle, la zone transitionnelle agirait comme une voie commune proximale alors que le faisceau inférieur formerait une voie commune distale (Figure 5).

Section 3 : Tachycardie par réentrée nodale (AVNRT)

A. Définition et généralités

La tachycardie par réentrée nodale (AVNRT) est la plus commune des tachyarythmies paroxystiques supraventriculaires rencontrées chez les humains adultes.¹⁵⁰ Elle cause une augmentation de la fréquence cardiaque qui est alors située entre 100 et 285 battements par minute.⁷⁹ Elle est aussi présente mais plus rare chez les enfants.^{152,153} Trois types d'AVNRT ont été définis, soit le type *slow/fast* (le plus commun), le type *fast/slow* et le type *slow/slow* (ces deux types sont dits antidromiques ou atypiques).¹⁵⁴ L'AVNRT est liée à la double voie de conduction nodale par le fait qu'il existe des différences fonctionnelles entre la voie rapide et la voie lente du nœud AV en conditions de conduction antérograde et rétrograde qui facilitent la réentrée.¹⁵⁵

L'AVNRT de type *slow/fast* qui est rencontrée dans près de 90% des cas d'AVNRT implique une conduction antérograde par la voie lente et une conduction rétrograde du battement

de réentrée par la voie rapide. L'activation auriculaire rétrograde qui se fait au niveau septal est dite concentrique.¹⁵⁶ L'intervalle PR en conduction antérograde est plus long que l'intervalle RP en conduction rétrograde.^{32,155} Dans cette situation, les activations auriculaires et ventriculaires sont rapprochées. Ce phénomène se manifeste à l'électrocardiogramme par un tracé montrant une onde P masquée par le complexe QRS ou une onde P qui apparaît juste après le QRS.¹⁵⁶

Les AVNRT atypiques, dites antidromiques ou *fast/slow*, sont moins fréquentes et caractérisées par un intervalle RP plus long que l'intervalle PR.¹⁵⁴ L'activation auriculaire résultante se fait au niveau de l'ostium du sinus coronaire ou au niveau de l'anneau tricuspide; c'est une activation dite excentrique.¹⁵⁶ Le type *fast/slow* est marqué par une conduction antérograde qui emprunte la voie rapide et une conduction rétrograde qui passe par la voie lente. Ceci est possible car, dans cette situation, la période réfractaire de la voie lente est plus longue que celle de la voie rapide. La manifestation électrocardiographique typique de cette arythmie est un intervalle PR plus court que le RP qui suit.¹⁵⁶ Le type *slow/slow* est caractérisé par une conduction antérograde et une conduction rétrograde qui toutes deux empruntent la voie lente, mais à des vitesses de propagation différentes.

B. Mécanisme et circuits

Plusieurs chercheurs ont tenté d'expliquer les battements de réentrée nodale par la présence de 2 inputs fonctionnellement distincts. Chez l'homme¹⁵⁷ comme chez le lapin,¹⁵⁸ la réentrée nodale peut être induite et arrêtée par stimulation des inputs IAS et CT. Les différences de V_{MAX} et de la période réfractaire des inputs nodaux favoriseraient la réentrée. L'IAS aurait un V_{MAX} rapide et une période réfractaire longue tandis que la CT aurait un V_{MAX} lent et une période réfractaire plus courte.^{92,96,143} Toutefois, quand les inputs sont directement étudiés à l'aide de stimulation et d'enregistrements locaux, ils ne démontrent pas d'asymétrie de

conduction capable d'expliquer la double voie de conduction.^{93,94} La recherche d'un substrat fonctionnel alternatif ont mené Medkour et al¹⁷ à proposer que l'extension postérieure et le nœud compact pourraient constituer le substrat de la voie lente et la voie rapide, respectivement. Le circuit de la réentrée impliquerait un bloc à l'entrée du nœud compact, la conduction antérograde dans l'extension postérieure et une activation rétrograde du nœud compact.

C. Traitements

Plusieurs approches thérapeutiques sont utilisées pour terminer et prévenir la réinitiation des AVNRT. Entre autres, la stimulation parasympathique par le massage du sinus carotidien, l'administration d'agents antiarythmiques et l'interruption chirurgicale d'un des inputs ont été utilisées à cette fin.

Les deux branches du système nerveux autonome peuvent influencer le cœur lorsqu'en situation d'arythmie, comme par exemple lors de tachyarythmies par réentrée nodale. Une augmentation du tonus sympathique et/ou une diminution du tonus parasympathique causent une diminution de la période réfractaire nodale pouvant mener à l'initiation d'AVNRT.^{159,160} À l'opposé, une augmentation de l'influence parasympathique et/ou une diminution de la stimulation sympathique causent une augmentation de la vitesse de conduction nodale et peuvent mener à l'arrêt d'AVNRT.^{161,162}

Entre autres médicaments, l'adénosine et le vérapamil sont utilisés pour le traitement d'épisodes aigus d'AVNRT.¹⁶³ Ils visent à ralentir la conduction nodale. Les substances telles que le diltiazem, la digitale, les β -bloqueurs ont aussi été utilisées pour le traitement d'AVNRT chronique avec un faible taux de succès et beaucoup d'effets secondaires indésirables.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Ces drogues ont pour but la prolongation de la période réfractaire du nœud AV et le blocage de la conduction antérograde dans la voie lente.¹⁶⁶

Le traitement de l'AVNRT le plus efficace est l'ablation des voies de conduction à l'aide de lésions créées par radiofréquence.^{11,13,167,168} Comme mentionné plus haut, l'élimination de la voie rapide ou de la voie lente du nœud AV arrête et prévient l'AVNRT mais l'ablation de la voie lente est un premier choix, compte tenu de son efficacité au delà de 95% et d'une incidence de bloc AV de seulement 1%.^{10,12,164,169} Il y a deux approches utilisées pour repérer le site efficace d'application de lésions. L'approche anatomique consiste à positionner un cathéter entre l'ouverture du sinus coronaire et l'anneau tricuspide puis à effectuer des lésions à des positions de plus en plus antérieures jusqu'au moment où l'on observe la réponse désirée.¹⁷⁰ L'approche électrophysiologique consiste à rechercher des potentiels lents au niveau de la portion postérieure de nœud près de l'ouverture du sinus coronaire. L'apparition de potentiels lents à composantes multiples sert à repérer la voie lente. La disparition du signal sous l'effet de lésions indique l'interruption de la voie lente.^{12,171,172} L'existence d'une ou plusieurs voies intermédiaires a souvent été postulée, entre autres, pour expliquer l'inefficacité occasionnelle de l'ablation de la voie lente ou de la voie rapide.^{173,174} Certaines études expérimentales ont aussi conclu à l'existence de voies intermédiaires.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Section 4 : Fibrillation auriculaire

A. Définition et généralités

La fibrillation auriculaire (AF) est caractérisée par un rythme de décharges auriculaires très rapide qui peut atteindre jusqu'à 600 impulsions par minute.^{79,179} Ceci représente une augmentation considérable par rapport à la fréquence cardiaque normale qui est respectivement de 60 et 200 impulsions par minute au repos et à l'exercice chez l'adulte normal.^{37,179} À l'électrocardiogramme, la fibrillation auriculaire apparaît comme un tracé dépourvu d'onde auriculaire normale mais surtout montrant une grande irrégularité des intervalles ventriculaires

(Figure 8). La fibrillation auriculaire est souvent accompagnée d'autres maladies cardiaques telles que la péricardite, les maladies de la valve mitrale, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension. Ces maladies peuvent être la cause ou la conséquence de fibrillation auriculaire. Lorsque la fibrillation auriculaire apparaît seule, on parle de fibrillation auriculaire primaire.¹⁷⁹

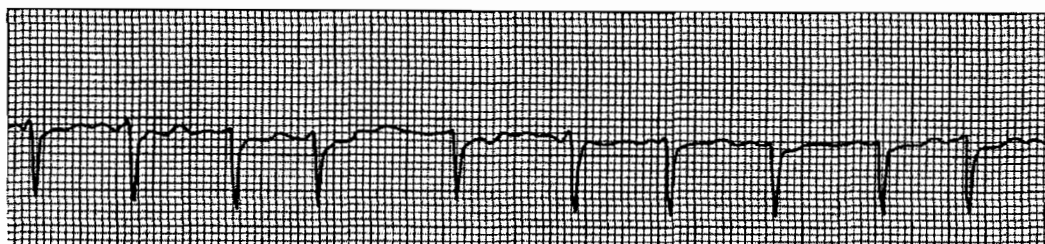


Figure 8 : Tracé électrocardiographique caractéristique de fibrillation auriculaire. Reproduit de Berne et Levy, Mosby 2001:7-53. Référence # 63.

La survie d'individus souffrant de fibrillation auriculaire dépend souvent du bon fonctionnement du nœud AV qui doit filtrer les impulsions. Des 400 à 600 impulsions auriculaires fibrillatoires par minute, seulement une fraction sera conduite par le nœud AV jusqu'aux ventricules.¹⁷⁹ Le rythme ventriculaire est donc déterminé par les facteurs qui influencent la capacité de filtrage du nœud AV.¹⁷⁹

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant la fibrillation auriculaire est importante. Cette maladie est la plus fréquente des arythmies auriculaires particulièrement chez les personnes âgées et peut mener à des dysfonctions ventriculaires incluant l'arrêt cardiaque.^{179,180} On reconnaît deux types de fibrillation auriculaire. La fibrillation auriculaire paroxystique se traduit chez le patient par des palpitations cardiaques, la sensation de pesanteur au niveau de la poitrine, et des sensations d'étourdissements légers. La fibrillation auriculaire chronique induit souvent l'apparition d'insuffisance cardiaque ou la formation de plaquettes qui

causent des thromboses auriculaires qui peuvent s'emboliser dans le réseau artériel et causer des infarctus.^{179,181} La thérapie pharmacologique donne des résultats divergents. Les médicaments antiarythmiques ont des effets positifs en agissant sur les propriétés électrophysiologiques ventriculaires mais ont un manque de spécificité auriculaire et ont parfois des effets proarythmiques.^{179,182} On assiste actuellement à des développements importants des thérapies antifibrillatoires basées sur l'ablation par radiofréquence. Le taux de succès de cette approche est toutefois inférieur à celui obtenu dans le traitement de l'AVNRT.^{179,183}

B. Mécanismes

On croit actuellement que la décharge de foyers ectopiques situées à l'origine des veines pulmonaires ou ailleurs entraîne des phénomènes de réentrée auriculaires qui provoquent l'apparition de la fibrillation auriculaire et favorise son maintien.^{179,184,185} Ce type de fibrillation auriculaire est contré par des médicaments réduisant l'automaticité ou par l'excision chirurgicale du centre ectopique.¹⁷⁹

La fibrillation peut aussi être induite par des circuits de réentrée simples ou multiples. La réentrée présuppose une propagation asymétrique entre différentes zones tissulaires. Une impulsion ectopique provenant d'une zone donnée peut emprunter différentes voies pour réactiver une autre zone qui à son tour peut réactiver la zone qui vient de l'activer, initiant ainsi un circuit de réentrée.¹⁷⁹ La réentrée dépendra de la durée des périodes réfractaires des tissus impliqués, de la longueur d'onde de l'impulsion de réentrée et de la distance que celle-ci doit parcourir pour initier une réactivation. La période réfractaire des cellules auriculaires est importante dans l'apparition et la disparition de la fibrillation auriculaire.^{179,186,187} C'est principalement la période réfractaire qui détermine si la longueur d'onde d'une impulsion de réentrée permet le maintien de la réentrée ou non. Si la distance à parcourir est plus courte que la

longueur d'onde d'une impulsion donnée, celle-ci traversera le circuit puis retournera vers son point d'origine où le tissu est réfractaire et empêche la propagation. Si, comme le proposent Allesie et al¹⁸⁶, la réentrée s'établit en se conformant à la longueur d'onde, une diminution de celle-ci diminue la distance minimale d'un circuit pour maintenir la fibrillation auriculaire, et favorise ainsi la présence de circuits de réentrée multiple (différentes impulsions par différents passages) et la persistance de la fibrillation auriculaire.¹⁷⁹ Au contraire, une augmentation de la période réfractaire, et par association de la longueur d'onde diminue le nombre de circuits possibles et défavorise la présence de fibrillation auriculaire. La présence de circuits de réentrée simple est contrée par les médicaments qui prolongent la période réfractaire.¹⁷⁹ La réentrée causée par des circuits multiples est traitée chirurgicalement par la subdivision de l'oreillette en sections électriquement isolées.^{179,188}

La fibrillation auriculaire altère les propriétés électrophysiologiques des cellules auriculaires et favorise son propre maintien par remodelage de ces propriétés.^{179,189} Ceci favorise la sortie des ions Ca^{2+} responsables du maintien du plateau des potentiels d'action cardiaques, ce qui entraîne une diminution de la période réfractaire et de la durée des potentiels d'action. Les agents bloqueurs des canaux rectificateurs K^+ (responsables de la repolarisation cellulaire) contrent ce remodelage.

C. Fibrillation auriculaire et conduction cachée.

La conduction cachée est depuis longtemps considérée comme un déterminant principal de la réponse irrégulière des battements ventriculaires lors de la fibrillation auriculaire.^{19,190,191} Cependant, ses effets spécifiques demeurent inconnus. Le rôle présumé de la conduction cachée dans la fibrillation auriculaire est extrapolé à partir d'observations faites sur les caractéristiques fonctionnelles de la conduction cachée. Une propagation électrotonique au delà de la zone de

bloc permettrait aux impulsions bloquées d'exercer un effet sur les tissus situés en aval du site du bloc.^{192,193} Ce type de transmission serait présent dans les fibres de Purkinje déprimées¹⁹⁴ et présumément aussi dans le nœud AV.³⁰ Une impulsion bloquée dans la partie proximale du nœud AV affecterait donc les cellules distales par une activation subliminale (qui n'induit pas de potentiel d'action) en modulant leurs propriétés intrinsèques.^{192,193} Les cellules distales subirait une augmentation de leur seuil d'excitabilité. Suite à un battement bloqué, la dépolarisation des cellules distales devient impossible ou prend plus de temps à atteindre le seuil lors du battement suivant.¹⁹⁴ La réponse ventriculaire est dans les deux cas décalée. Les battements cachés causeraient donc une inhibition électrotonique, une inactivation partielle du courant calcique transitoire entrant ($I_{Ca, T}$) qui supposément relie les cellules proximales aux cellules distales du nœud AV.¹⁹⁵ Une impulsion ne pénétrant que partiellement le nœud AV induirait une dépolarisation subliminale des cellules distales à la zone de bloc.

Section 5 : Physiologie de la conduction cachée

Le terme conduction cachée ou plus exactement 'concealed conduction' a été pour la première fois utilisé par Langendorf¹⁹⁶ en 1948 pour représenter un phénomène initialement observé et décrit par Engelmann et al près de 50 ans auparavant.¹⁹⁷ Ce phénomène réfère à l'augmentation du temps de conduction nodale au battement qui suit un battement auriculaire bloqué dans le nœud.¹⁹⁷ Une étude d'Ashman confirme en 1925 ces observations.¹⁹⁸ Ashman ajoute qu'un battement bloqué très tôt dans le cycle d'excitabilité cardiaque a moins d'effet sur le battement suivant qu'un battement qui arrive plus tard. Lewis et Master⁶ ont démontré la même année qu'un battement auriculaire n'induisant pas de réponse ventriculaire cause une augmentation du temps de conduction du battement suivant au niveau du nœud AV.

La conduction cachée a été abondamment étudiée depuis ce temps.^{22,23,195,196,199-202} Une des études de Langendorf²⁰⁰ visait à démontrer la présence de conduction cachée dans le cœur humain. Il montre qu'un battement de conduction cachée induit un intervalle PR (temps entre la dépolarisation auriculaire et ventriculaire sur un tracé électrocardiographique) allongé au battement suivant par rapport au battement précédent (Figure 6).²⁰⁰ On a documenté depuis que l'allongement de l'intervalle PR correspond à un allongement du temps de conduction nodal.²⁰³

Très tôt, on a reconnu que la conduction cachée pourrait peut-être expliquer la grande irrégularité de la réponse ventriculaire à la fibrillation auriculaire.^{20,200,201} La haute fréquence de la fibrillation auriculaire permettrait de réactiver le nœud AV très tôt après la fin de sa période réfractaire, souvent dans la fenêtre de conduction cachée. La variation du degré de pénétration du nœud par les battements cachés et leur répétition mèneraient à des intervalles ventriculaires de longueur très variable.^{20,24,25} La présence d'un battement caché pénétrant à différents niveaux fait varier la capacité de récupération et surtout les propriétés réfractaires des cellules nodales, affectant de cette manière le battement suivant. La démonstration objective d'un tel mécanisme reste à faire. Entre autres, des essais de prédiction des intervalles ventriculaires à partir des indices de conduction cachée n'ont pas donné le résultat escompté.²⁰⁴

Une deuxième étude effectuée par Langendorf et al en 1965 avait pour but d'établir le rôle de la conduction cachée au niveau du nœud AV lors de la fibrillation auriculaire et de déterminer son influence sur la réponse ventriculaire.²⁵ Ils trouvèrent qu'un battement caché peut affecter l'impulsion suivante en la bloquant, en causant un délai de sa conduction ou encore en induisant la répétition de la conduction cachée.²⁵ Ils trouvèrent aussi que le moment d'arrivée du battement dans le cycle d'excitabilité cellulaire est un déterminant important des effets de la conduction cachée.

La réduction de l'excitabilité cellulaire et l'allongement de la période réfractaire des cellules centrales du nœud AV (cellules N) pourraient être responsables des effets de la conduction cachée.²⁰⁵ Cependant, comme l'origine exacte des cellules N dans le nœud compact demeure à éclaircir et comme le site de bloc du battement caché peut varier considérablement,^{40,205,206} les effets véritables des battements cachés sur les cellules nodales, et plus particulièrement celles situées distalement à la zone de bloc, demeurent incertains.

L'analyse des changements des courbes de récupération nodale en réponse des battements explorant différentes portions de la zone de conduction cachée a mené à la proposition qu'un battement caché aurait un effet semblable à un battement tout juste conduit.²³ La présence d'impulsions bloquées induit un déplacement graduel et proportionnel de la courbe de récupération vers la droite en fonction de l'augmentation de la longueur de cycle du battement bloqué.^{22,23,199,201,204,207} La présence d'impulsions bloquées ne change pas la forme de la courbe de récupération.²³ Ces résultats suggèrent qu'au même titre que les cellules proximales au bloc, les cellules distales au bloc subiraient un 'resetting' i.e., une remise à zéro de leur cycle excitabilité comme si elles avaient été pleinement activées. Puisque la conduction cachée survient après que la voie lente ait cessé de conduire, il est probable que la voie lente a un rôle majeur dans ce phénomène. Liu et al²⁰⁸ ont observé que la présence de battements cachés empêche la conduction d'impulsions dans la voie lente de manière similaire à une élimination de la voie lente par des lésions de radiofréquence. Les battements cachés causent une amputation de la partie ascendante gauche des courbes de récupération de patients atteints d'AVNRT. Les auteurs ont conclu que la voie lente a un rôle important dans la propagation de battements cachés.²⁰⁸ Cependant, une étude récente de notre laboratoire sur les effets de la conduction cachée dans la double voie de conduction nodale a dévoilé des résultats différents montrant que

l'ablation de l'extension postérieure du nœud AV (substrat de la voie lente) favorisait plutôt qu'inhibait l'expression de la conduction cachée.²³ Puisque ceci survient en présence d'une voie lente interrompue, il faut postuler qu'un phénomène autre que la conduction incomplète dans la voie lente est responsable de la conduction cachée. Xu et al²³ proposent que, même si la voie rapide ne peut conduire aux cycles auriculaires résultant en une conduction cachée, l'impulsion bloquée dans la voie rapide peut tout de même influencer par interaction électrotonique les tissus de la partie distale du nœud. Si cette hypothèse est vraie, une interruption de la voie rapide devrait prévenir l'expression de conduction cachée. La présente étude vise à établir les effets de l'ablation de la voie rapide effectuée en présence d'une voie lente intacte sur la conduction cachée.

Section 6 : Objectifs

- 1) Développer un protocole capable d'induire la présence de battements cachés de manière fiable et reproductible avec et sans cycle conditionnant court.
- 2) Déterminer les effets d'un cycle conditionnant court inséré avant le battement caché sur la dimension de la zone de conduction cachée (CZ) avant et après ablation de la voie rapide.
- 3) Caractériser les effets d'un battement caché sur les courbes de fonction nodale à l'aide de protocoles de stimulation prématurée avant et après ablation de la voie rapide, en présence ou non d'un cycle conditionnant court.
- 4) Comparer les effets d'un battement tout juste conduit à ceux d'un battement tout juste bloqué avant et après ablation de la voie rapide.

CHAPITRE 2 : RECHERCHE

A. Matériel et démarches expérimentales

Les expériences ont été réalisées sur 5 préparations isolées et superfusées de cœur de lapins (1.5 à 1.8 kg). La garde, le maintien, et le traitement des animaux répondaient aux directives de la Déclaration de Helsinki (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>). Cette préparation a été choisie parce qu'elle est en utilisation courante depuis plusieurs années dans le laboratoire.^{15-17,23,32,148} Les données antérieures forment une base de comparaison qui facilite la validation et l'interprétation de nouveaux résultats. Cette préparation est reconnue comme un modèle acceptable de la fonction nodale normale chez les plus gros mammifères incluant l'humain.^{26,29,47,129,201} Elle permet aussi de comparer les propriétés fonctionnelles globales du nœud AV avec celles des cellules le composant, permettant ainsi d'explorer les mécanismes sous-tendant ces propriétés. Ceci n'est pas possible dans des préparations venant de cœurs plus gros à cause de la difficulté de maintenir un équilibre homéostatique stable et d'effectuer des enregistrements cellulaires. La préparation, le système de perfusion, la solution de Tyrode, les techniques de stimulation, et le système de capture des signaux (enregistrements) ont été récemment décrits.^{15,17,32} Les éléments clefs de la préparation et du montage sont résumés plus bas.

L'anesthésie est induite en injectant une dose de somnotol (entre 2 cc et 5 cc) dans la veine marginale (latérale) de l'oreille du lapin. Une dose d'héparine (0.2 ml/kg) est aussi alors injectée afin de prévenir la coagulation sanguine. Le plastron thoracique est sectionné pour accéder au cœur qui est retiré du thorax et placé dans un bain de dissection contenant une solution de Tyrode oxygéné. Une préparation contenant essentiellement l'oreillette droite est obtenue en retirant les ventricules par une incision passant sous les anneaux fibreux et en retirant

l'oreillette gauche. L'ouverture de l'oreillette droite par une incision partant de l'anneau fibreux et remontant jusqu'à la pointe de l'appendice auriculaire permet d'exposer l'endocarde auriculaire droit et la jonction AV où se trouve le nœud AV avec ses connections à l'oreillette et au faisceau de His. La préparation (Figure 1) est alors placée dans le bain d'expérimentation et positionnée à l'aide d'épingles. Le bain est maintenu à une température de 37.0°C et l'oxygénation est maintenue à niveau stable, pour garder le gradient pH du liquide physiologique entre 7.37 et 7.39.

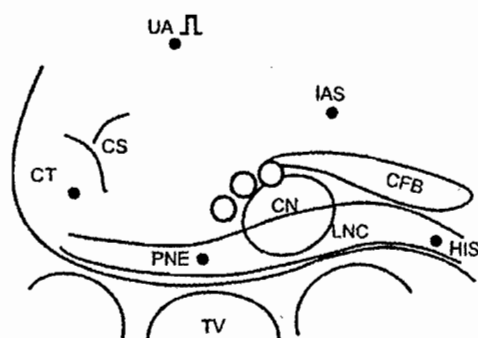


Figure 9 : Schéma de la préparation expérimentale, du site de stimulation (onde rectangulaire dans l'oreillette haute) et des sites d'enregistrement (cercles noirs), ainsi que des sites de lésions pour ablation de la voie rapide (cercles blancs). UA, atrium supérieur. IAS, septum interauriculaire. CS, sinus coronaire. CT, crista terminalis. CFB, corps fibreux central, CN, nœud compact. PNE, extension nodale postérieure. HIS, faisceau de His. LNC, faisceau de cellules nodales inférieures. TV, valve tricuspide. Reproduit de Lin et al, J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:479-486. Référence # 16.

La stimulation de la préparation est effectuée à l'aide d'une paire d'électrodes bipolaires de platine et iridium placée près de la région du nœud sinusal (Figure 9). Les impulsions de

stimulation ont une durée de 2 ms et sont appliquées à une intensité de 2 fois le seuil. La capture des signaux se fait à l'aide d'électrodes d'argent unipolaires de 250 μm de diamètre positionnées à différents endroits sur la préparation, soit l'oreillette haute (UA), la crista terminalis (CT), le septum interauriculaire (IAS), l'extension postérieure (PNE) et le faisceau de His (HIS) (Figure 9). Une électrode de référence est placée dans la solution physiologique où baigne la préparation. Les signaux captés sont digitalisés en ligne à 5 kHz par canal, puis traités pour visualisation en temps réel à l'aide du logiciel Axoscope (Axon Instruments, Foster City, CA, USA). Les signaux sont simultanément enregistrés sur disque dur pour traitement ultérieur hors ligne.

B. Protocoles de stimulation

Cinq protocoles de stimulation prématurée (Figure 10) ont été utilisés pour caractériser les propriétés fonctionnelles du nœud AV avant et après ablation de la voie rapide. Ces protocoles ont été appliqués à un cycle de base constant et répétés 15 fois. Ce cycle de base est imposé à une valeur de 30 ms plus courte que le rythme auriculaire spontané. Le rythme de base est suivi d'un cycle test dont l'intervalle de couplage (prématurité) avec le dernier battement de base est varié à chaque nouveau cycle test jusqu'à l'apparition d'un bloc nodal afin d'explorer toute la plage de conduction ainsi que la plage de bloc. L'intervalle de couplage est réduit par échelon de 20, 10 et 5 ms dans la zone de conduction puis de 3, 2 et 1 ms dans la zone de bloc. Cette approche permet une caractérisation rapide de la fonction nodale tout en assurant une précision de 1 ms dans la détermination des paramètres clefs. La stabilité de la préparation durant le temps expérimental est évalué à partir du changement du temps de conduction au dernier battement de base.

Le protocole P1 (protocole contrôle) est caractérisé par une stimulation prématurée introduite à des intervalles A_1A_2 de plus en plus courts. Ce protocole permet une caractérisation

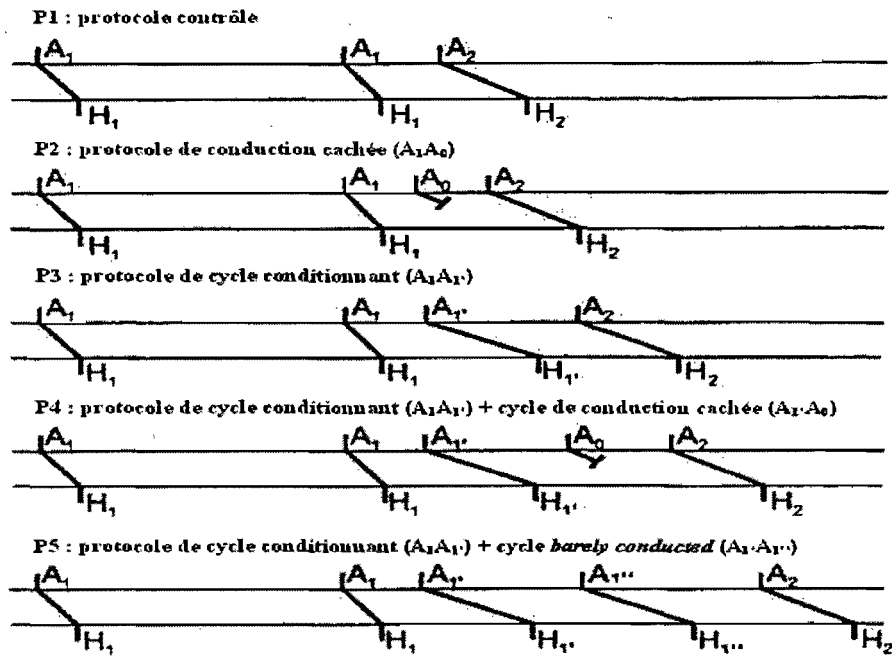


Figure 10 : Diagrammes en échelle des protocoles de stimulation. P1, protocole contrôle. P2, protocole de conduction cachée dans lequel le A_1A_0 provoque un bloc du battement A_0 . P3, protocole de cycle conditionnant dans lequel A_1A_1' correspond à un cycle de conduction 10 ms plus long que l'ERPn déterminé au contrôle et où le battement A_1' est conduit. P4, protocole des effets combinés d'un cycle conditionnant suivi d'un cycle de conduction cachée. P5, protocole des effets combinés d'un cycle conditionnant suivi d'un battement "barely conducted" dans lequel A_1A_1'' correspond à un cycle de conduction 10 ms plus long que l'ERPn déterminée avec un cycle conditionnant seul, et où le battement A_1'' est conduit. A_1 , battement de base. A_2 , battement test. A_0 , battement caché. A_1' , battement conditionnant court. A_1'' , battement "barely conducted".

indépendante des propriétés de récupération nodale. À partir de la longueur des cycles résultant en des blocs nodaux, nous pouvons établir la longueur des cycles cachés à tester avec le

protocole P2 et la longueur du cycle A_1A_1' à utiliser pour le protocole P3. Le protocole P2 établit les effets d'un battement caché A_0 introduit entre le dernier battement de base A_1 et le battement test A_2 sur le battement test. Différents cycles de conduction cachée A_1A_0 sont ainsi testés. Les limites de la zone de conduction cachée (CZ) correspondent à la période réfractaire efficace du nœud (ERP_N, le plus long A_1A_2 non conduit) et à la période réfractaire fonctionnelle de l'oreillette (FRPA, le plus court A_1A_2 atteint). Le cycle de conduction cachée à tester le plus long correspond à l'ERP_N – 5 ms et le plus court à FRPA + 5 ms. La zone de conduction cachée est alors divisée en parts égales, et les cycles A_1A_0 intermédiaires à tester diffèrent d'au moins 10 ms. Le protocole P3 diffère du protocole P1 par l'insertion d'un cycle court conduit entre le dernier battement de base et le battement test. La longueur du cycle court A_1A_1' , aussi appelé cycle conditionnant, est de 10 ms plus long que l'ERP_N obtenue avec le protocole P1. Le protocole P4 vise à étudier les effets d'un cycle court identique à celui du protocole 3 sur la zone de conduction cachée. Le protocole P4 permet de déterminer les effets combinés d'un battement conditionnant court A_1' suivi d'un battement caché A_0 . Les nouveaux cycles de battements cachés $A_1'A_0$ à tester sont établis avec les valeurs de P3 de la même manière que pour P2. P5 établit les effets d'un battement conditionnant court A_1' suivi d'un battement "barely conducted" A_1'' . La longueur du cycle "barely conducted" $A_1'A_1''$ est 10 ms plus longue que l'ERP_N obtenue avec P3 (Figure 10). Les protocoles 4 et 5 permettent d'établir si les effets d'un battement auriculaire survenant à la limite supérieure de la conduction nodale diffèrent de ceux d'un battement bloqué qui résulte en des effets de conduction cachée.

C. Ablation par microlésions

L'ablation de la voie rapide a été obtenue par l'application de microlésions (30ms, 100V) au niveau de la jonction entre le tissu transitionnel et le nœud compact (Figure 11A).¹⁶ Le succès

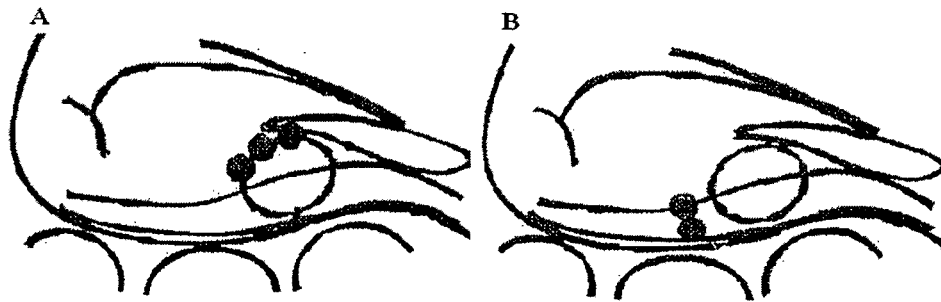


Figure 11 : Sites de lésions (cercles pleins) utilisés pour l'ablation de la voie rapide (A) et de la voie lente (B) sur la préparation.

de l'ablation de la voie rapide se manifeste par un allongement du temps de conduction de base sans changement de l'ERP. Ce succès doit être confirmé en fin d'expérience par l'obtention de bloc du 3^e degré en réponse à des microlésions appliquées à l'extension postérieure pour interrompre la voie lente (SP) (Figure 11B).^{15,23,32} Ce bloc se traduit par une désynchronisation complète des complexes auriculaires et Hissiens.

D. Acquisition de données et analyses

Les signaux captés sont analysés en temps différé avec le programme DATAPAC 2000 (Run Technologies, Mission Viejo, CA, USA) et les intervalles mesurés sont transformés avec Dataworks pour Excel (Windows). Le temps de conduction nodal est déterminé à partir du délai entre l'activation de la crista terminalis ou du septum interauriculaire et celle du faisceau de His. Comme nos données ne diffèrent pas entre les deux inputs comme ce fut le cas dans le passé,^{93,94} nous présentons seulement les temps de conduction nodaux obtenus à partir des électrogrammes captés sur la crista terminalis.

La réponse nodale à chaque protocole est représentée par une courbe de récupération (A_2H_2 vs A_1A_2 , temps de conduction du battement test en fonction de la longueur du cycle auriculaire précédent) et par une courbe de l'état réfractaire (H_1H_2 vs A_1A_2 , cycle hissien test en

fonction du cycle auriculaire correspondant). À partir de ces courbes sont déterminées les valeurs de AH_{max} , ERPN, et FRPN présentées plus loin. Toutefois, à cause de la présence de battements conditionnants et de battements cachés dans les protocoles P2, P3, P4, et P5, les valeurs du cycle auriculaire sont respectivement obtenues en mesurant les intervalles $A_1A_0A_2$, $A_1A_1A_2$, $A_1A_0A_2$, et $A_1A_1A_2$. La période réfractaire efficace du nœud AV (ERP) est le cycle A_1A_2 , $A_1A_0A_2$, $A_1A_1A_2$, $A_1A_0A_2$, ou $A_1A_1A_2$ le plus long qui ne conduit pas jusqu'au faisceau de His. La période réfractaire fonctionnelle du nœud AV (FRPN) correspond aux intervalles H_1H_2 (P1, P2), H_1H_2 (P3, P4) ou H_1H_2 (P5) obtenues les plus courtes. Nous considérons le nœud AV comme étant l'ensemble des structures qui contribuent à la courbe de récupération, soit la zone transitionnelle, le nœud compact, le faisceau nodal inférieur, l'extension nodale postérieure et le faisceau de His.^{15,17,23,26,31-33} Les effets de l'ablation de la voie rapide et du protocole sur différentes variables (limite inférieure et supérieure de la zone de conduction cachée, ERPN et FRPN) ont été évalués statistiquement avec un ANOVA pour mesures répétées avec le programme SPSS 15.0 pour Windows.

E. Résultats : Effets de l'ablation de la voie rapide sur les manifestations de la conduction cachée

1. Zone de conduction cachée

Une zone de conduction cachée a été observée dans toutes les préparations avant et/ou après l'ablation de la voie rapide. Une préparation montrait de la conduction cachée seulement en présence d'un battement conditionnant. L'ablation de la voie rapide a entraîné une disparition de la conduction cachée dans la préparation #5. La présence d'un cycle court A_1A_1 (protocole P3) a élargi la zone de conduction cachée par rapport à celle observée en son absence avec le protocole P1 dans 4 des 5 préparations (Tableau 1 et Figure 13). La zone de conduction cachée

Tableau 1 : Effets de l'ablation de la voie rapide sur les limites inférieures et supérieures, en ms, de la zone de conduction cachée ainsi que sur sa dimension.

Préparation	Voie de conduction	Protocole	Zone de conduction cachée		
			Lim inf	Lim sup	Dimension
1	DP	P1	69	105	36
	DP	P3	177	230	53
	SP	P1	71	105	34
	SP	P3	181	235	54
2	DP	P1	68	68	0
	DP	P3	142	296	154
	SP	P1	68	68	0
	SP	P3	145	300	155
3	DP	P1	97	106	9
	DP	P3	189	228	39
	SP	P1	83	102	19
	SP	P3	172	266	94
4	DP	P1	81	109	28
	DP	P3	194	234	40
	SP	P1	89	113	34
	SP	P3	201	251	50
5	DP	P1	100	118	18
	DP	P3	216	294	78
	SP	P1	126	126	0
	SP	P3	262	262	0
Moyenne	DP	P1	83	101	18
	DP	P3	184	256	72
	SP	P1	87	103	16
	SP	P3	192	263	71

DP, dual pathways; SP, slow pathway; lim sup = limite supérieure = ERPn; lim inf = limite inférieure = FRPA

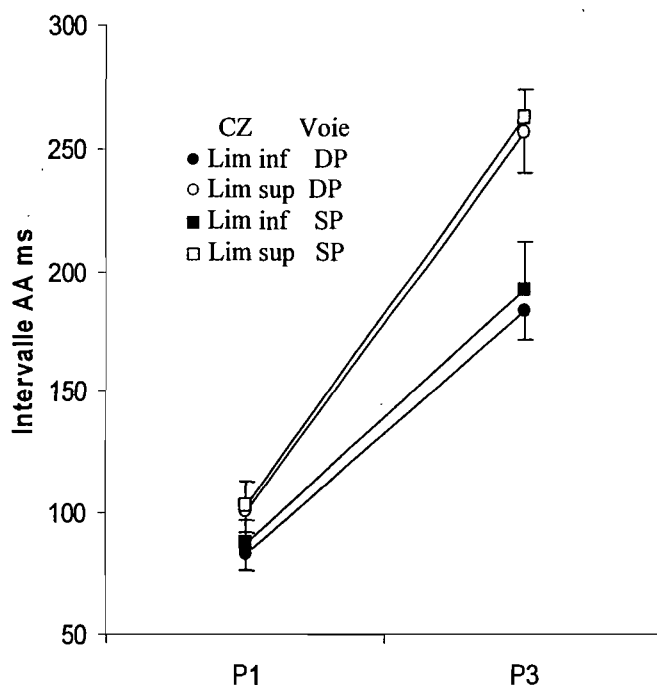


Figure 12 : Absence d'effet de l'ablation de la voie rapide sur la zone de conduction cachée. Moyenne±ES des limites inférieures (symboles pleins) et supérieures (symboles vides) de la zone de conduction cachée avant (DP) et après (SP) l'ablation de la voie rapide en présence (P3) et en l'absence (P1) d'un cycle court conditionnant.

obtenue avec le protocole P1 variait de 9 ms à 36 ms alors que celle obtenue avec le protocole P3 variait de 40 ms à 154 ms (Tableau 1). Une augmentation de la limite supérieure de la zone de conduction cachée correspond à un bloc AH qui survient à des intervalles AA plus longs. Une augmentation de la limite inférieure correspond à l'apparition de blocs auriculaires à des intervalles plus longs. La limite inférieure et la limite supérieure ont été toutes deux augmentées par la présence d'un cycle court (Tableau 1 et Figure 12). Toutefois, l'augmentation de la limite supérieure était plus grande que celle de la limite inférieure menant à une zone de conduction cachée élargie. Les effets des protocoles P1 vs P3 étaient hautement significatif ($p \leq 0.01$) autant

avant qu'après l'ablation de la voie rapide. La limite supérieure était aussi statistiquement différente ($p \leq 0.01$) de la limite inférieure.

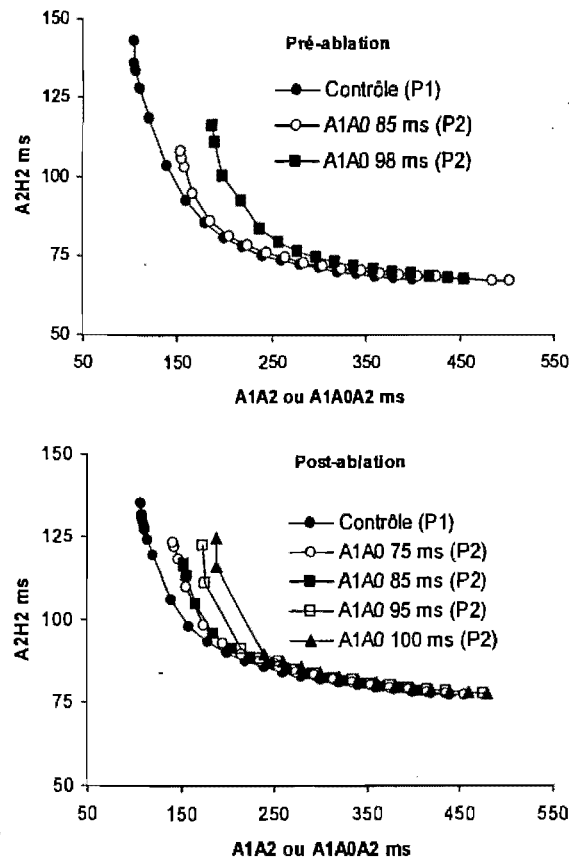


Figure 13. A, courbes de récupération nodale obtenues au contrôle (P1) et avec des battements cachés (P2) avant l'ablation de la voie rapide dans la préparation #1. Les battements cachés causent une translation de la courbe de récupération vers la droite qui augmente avec la longueur du cycle de conduction cachée A_1A_0 . B, courbes de récupération obtenues avec P1 et P2 après l'ablation de la voie rapide. La conduction cachée cause une translation des courbes vers la droite semblable à celles observées en A.

Une observation importante dans le contexte de cette étude est le parallélisme entre les courbes obtenues avant et après l'ablation de la voie rapide (Figure 12). Ce résultat de même que les analyses statistiques associées montrent sans ambiguïté que l'ablation de la voie rapide n'a pas d'effets significatifs sur la limite inférieure et la limite supérieure de la zone de conduction cachée. Il faut toutefois noter que, dans la préparation #5 (Tableau 1), la zone de conduction cachée est disparue après l'ablation de la voie rapide (voir la discussion pour une explication de cette divergence).

2. Récupération nodale

La présence d'un battement caché provoque un déplacement de la courbe de récupération vers la droite qui augmente avec la longueur du cycle de conduction cachée. Ce phénomène survient autant avant et qu'après l'ablation de la voie rapide (Figure 13). Cette dépendance de la longueur du cycle de conduction cachée est aussi observée en présence d'un cycle court (Figure 14). Le déplacement maximal des courbes vers la droite augmente légèrement en présence d'un cycle court conditionnant. Cet effet est sensiblement le même avant vs. après l'ablation de la voie rapide. La conduction cachée provoque aussi des variations du temps de conduction nodal maximal (AHmax) mais ces variations se sont avérées inconsistantes (Tableau 2). Les valeurs manquantes empêchent toute analyse statistique rigoureuse.

L'ablation de la voie rapide cause un allongement du AH d'environ 10 ms dans le domaine des intervalles AA longs et intermédiaires, ce qui se traduit par un déplacement de la courbe de récupération vers le haut (Figure 15). Malgré ce déplacement, les courbes de récupération de la voie lente montrent une plage de cycles auriculaires résultant en une conduction semblable à celle prévalant avant l'ablation. Plus spécifiquement, ces courbes subissent un déplacement vers le haut aux intervalles de couplage longs et moyens mais demeurent largement inchangées aux

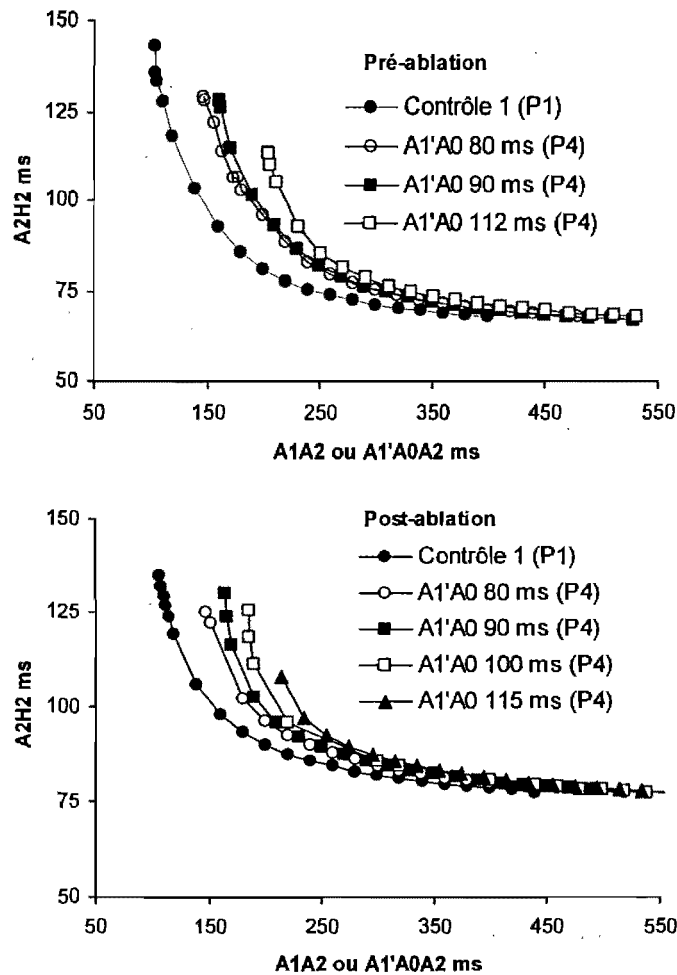


Figure 14: A, courbes de récupération nodale obtenues au contrôle (P1) et lors de l'évaluation de différents cycles de conduction cachée en présence d'un cycle court (P4) avant ablation de la voie rapide (expérience #1). Les battements cachés causent un déplacement de la courbe de récupération vers la droite proportionnel à l'augmentation du cycle $A_1 \cdot A_0$. B, courbes de récupération obtenues au contrôle et en réponse aux cycles de conduction cachée après l'ablation de la voie rapide.

intervalles de couplage courts (Figure 15). L'ablation de la voie rapide altère la ligne de base des courbes mais pas la plage de conduction.

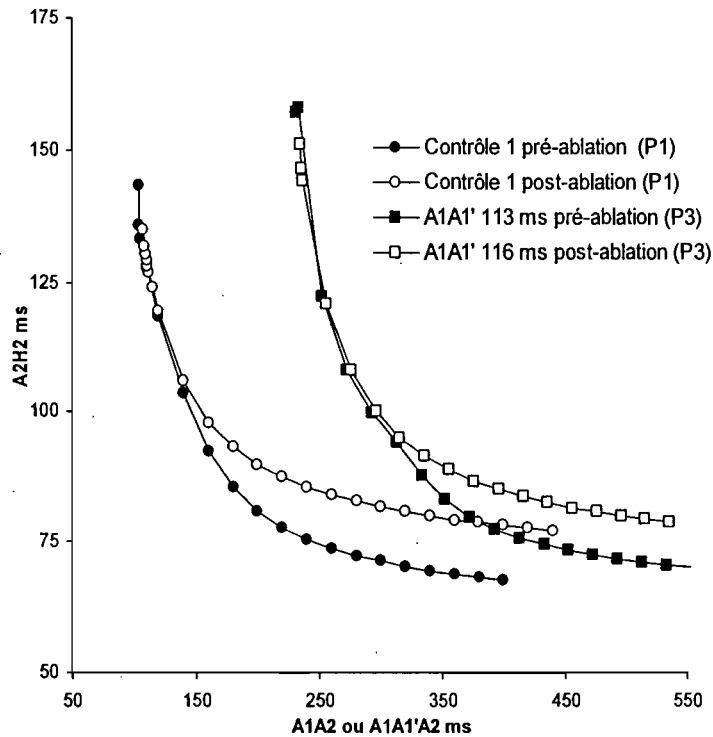


Figure 15 : Courbes de récupération obtenues avec P1 et P3 avant et après ablation de la voie rapide dans une préparation. L'ablation de la voie rapide cause une augmentation du AH de base d'environ 10 ms. Les courbes de récupération sont déplacées vers le haut aux intervalles de couplage longs et moyens par l'ablation mais demeurent peu changées aux intervalles de couplage court. L'insertion d'un cycle court conditionnant avant le battement test déplace les courbes entières vers la droite sans en changer la forme.

L'insertion d'un cycle court avant le cycle prématuré (protocole P3) déplace les courbes vers la droite sans altérer les effets d'ablation. Un autre phénomène observé de façon consistante est le plus grand déplacement des courbes vers la droite aux cycles de conduction cachée longs par rapport aux courts. Ceci survient pour des changements comparables dans la longueur du cycle de conduction cachée. Ce phénomène est observé avant et après l'ablation, de même qu'avec ou sans la présence d'un cycle court A_1A_1' . Par exemple, la Figure 13-B illustre des

courbes de récupération presque superposées pour les intervalles de conduction cachée A_1A_0 de 75 ms et 85 ms, alors que les courbes des cycles A_1A_0 de 85 ms et 95 ms sont éloignées l'une de l'autre. Le phénomène de superposition est aussi illustré à la Figure 14-A où les courbes de récupération obtenues avec les cycles A_1A_0 de 80 ms et 90 ms ainsi qu'à la Figure 14-B pour les courbes A_1A_0 de 70 ms et 80 ms. Ce phénomène a été observé dans toutes les préparations. En bref, les courbes de récupération nodale sont déplacées vers la droite par les cycles de conduction cachée. Ce phénomène augmente de façon non linéaire avec la longueur du cycle de conduction cachée et n'est pas altéré par l'ablation de la voie rapide.

Tableau 2 : Variations de AHmax, en ms, avant et après l'ablation de la voie rapide pour les cinq protocoles de stimulation utilisés (P1 à P5).

Prep	Voie	Protocole						
		P1	P2		P3	P4		P5
			CZmin	CZmax		CZmin	CZmax	
1	DP	133	108	116	158	129	200	150
	SP	138	123	159	151	132	205	149
2	DP	175	*	*	179	141	156	75
	SP	176	*	*	144	148	173	145
3	DP	147	107	118	139	133	135	165
	SP	150	167	128	177	154	131	161
4	DP	148	68	75	145	81	102	121
	SP	150	111	112	163	132	149	162
5	DP	108	115	106	86	94	100	97
	SP	88	*	*	110	*	*	100
Moy	DP	142	100	104	141	116	139	122
	SP	140	134	133	149	142	165	143

* absence de conduction cachée. CZmin et CZmax font référence à la longueur des cycles de conduction cachée A_1A_0 et A_1A_0 les plus courts et les plus longs testés avec P2 et P4.

3. Battements “barely conducted” et “barely blocked”

Un battement “barely conducted” (A_1'') est un battement transmis jusqu’au faisceau de His à un interval de couplage $A_1 \cdot A_1''$ de 10 ms plus long que l’ERP_N déterminée avec P3. Un battement “barely blocked” correspond à un battement caché introduit avec le cycle de conduction cachée le plus long possible. La longueur de ce cycle était fixée à la valeur de l’ERP_N – 5 ms tel qu’obtenue avec le protocole P3. La courbe de référence pour ces deux types de battements est obtenue avec P3 où un cycle court $A_1 A_1'$ est placé entre le dernier battement régulier (A_1) et le battement test (A_2). Dans ces protocoles (P4 et P5 à la Figure 10), les battements “barely blocked” et “barely conducted” étaient précédés d’un même cycle $A_1 A_1'$ court afin d’assurer des conditions de base comparables. Autrement, les battements “barely blocked” et “barely conducted” auraient été comparés pour des $A_1 \cdot H_1$ différents. Comme mentionné précédemment, les effets d’un battement caché sur la courbe de récupération est un déplacement par rapport à la courbe basale obtenue avec P1 (pré et post-ablation). De la même manière, un battement “barely conducted” induit un déplacement de la courbe de récupération vers la droite par rapport à celle obtenue avec P1 (Figure 16). Ceci s’applique avant et après l’ablation. Le déplacement induit par un battement A_1'' est toujours plus grand à celui induit par un battement “barely blocked” lorsqu’on prend la courbe obtenue avec le protocole P1 comme référence (Figure 16). Cependant, ces deux types de battements ont des effets inverses lorsque la courbe de P3 est prise comme référence. La courbe affectée par les battements “barely blocked” est déplacée vers la gauche par rapport à celle résultant du protocole P3 alors que celle affectée par les battements “barely conducted” est déplacée vers la droite. Les battements “barely conducted” semblent accentuer les effets du cycle court $A_1 A_1'$ en causant un plus grand déplacement vers la droite alors que les battements “barely blocked” semblent atténuer ces effets

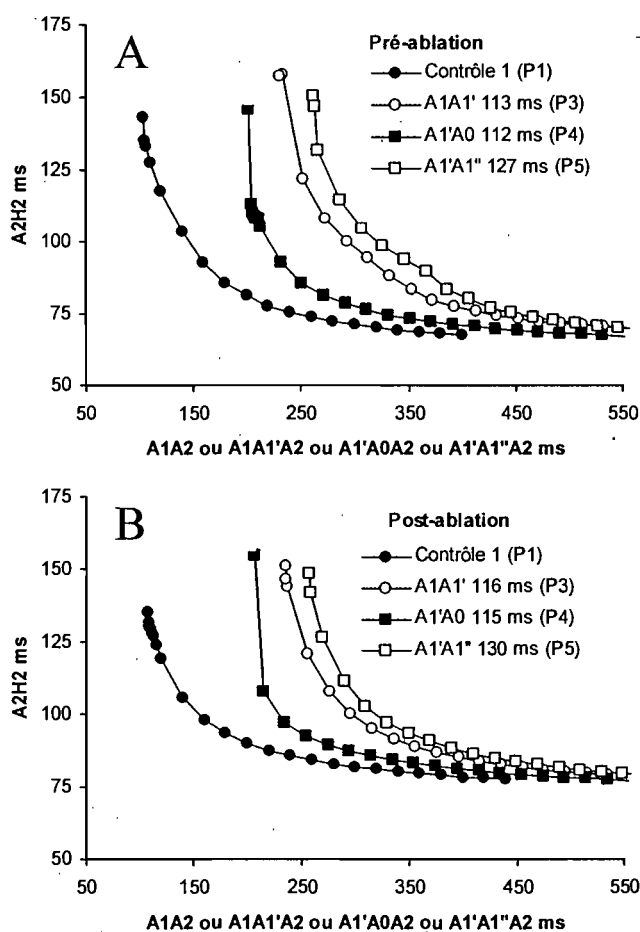


Figure 16 : A, courbes de récupération obtenues au contrôle (P1), avec un cycle court $A_1A_{1'}$ (P3), avec un cycle court $A_1A_{1'}$ suivi du cycle $A_1'A_0$ le plus long induisant un battement “barely blocked” (P4), et avec un cycle court $A_1A_{1'}$ suivi d’un cycle $A_1'A_{1''}$ induisant un battement “barely conducted” (P5) avant l’ablation de la voie rapide (expérience #1). B, courbes post-ablation correspondantes. Les battements “barely blocked” ou “barely conducted” induisent tous deux un déplacement de la courbe de récupération vers la droite par rapport à la courbe de P1 mais pas par rapport à P3.

tel qu’indiqué par un déplacement vers la gauche (Figure 16). Selon la référence utilisée, les battements “barely blocked” et “barely conducted” ont des effets similaires ou inverses.

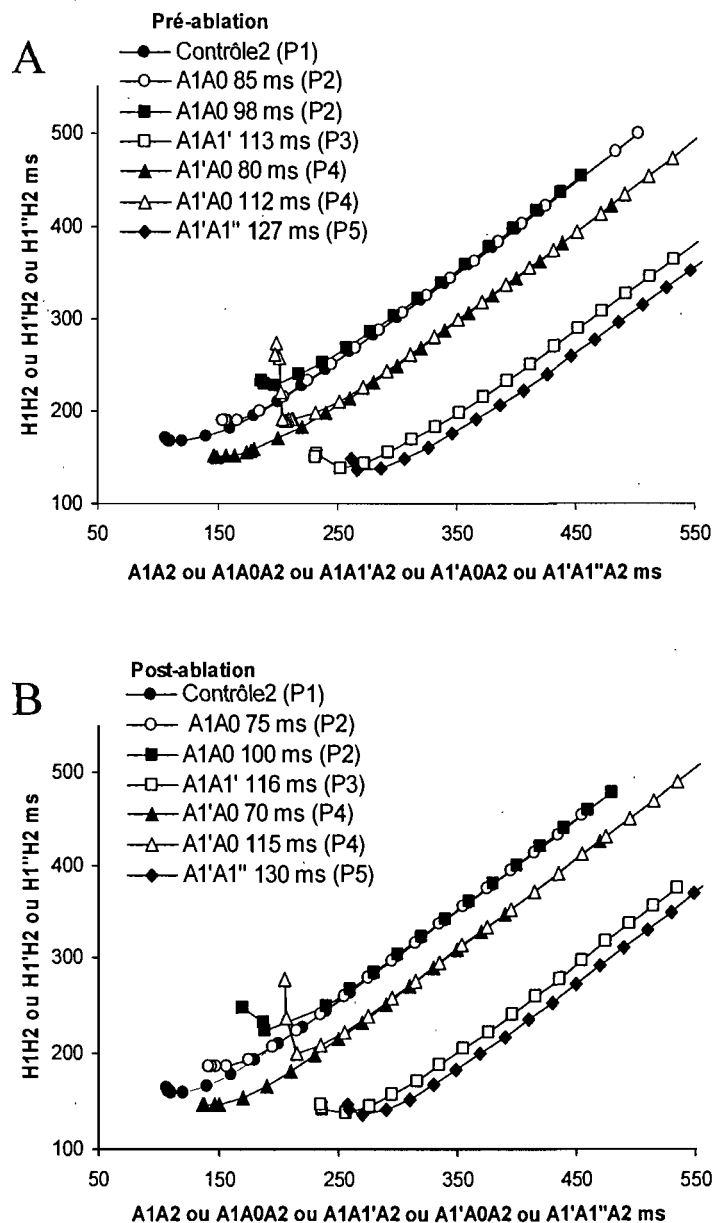


Figure 17: Absence d'effets notables de l'ablation sur les courbes réfractaires. A, courbes obtenues avant l'ablation de la voie rapide dans une préparation en réponse aux différents protocoles (P1 ... P5). B, courbes correspondantes obtenues après l'ablation de la voie rapide. Des effets très similaires des différents protocoles sur les courbes réfractaires sont observés avant et après l'ablation.

4. Périodes réfractaires du nœud AV

Les effets des cycles de conduction cachée et de cycles courts “barely conducted” sur les courbes réfractaires nodales obtenues avant et après l’ablation de la voie rapide sont illustrés à la Figure 17. Les valeurs de la période réfractaire nodale efficace (ERP_N) et fonctionnelle (FRP_N) sont présentées au Tableau 3. Les valeurs moyennes de ERP_N et FRP_N sont illustrées à la Figure 18. À cause des données manquantes, il est impossible de procéder à une analyse statistique rigoureuse de ces données. Toutefois, certaines observations en ressortent clairement. Une première observation concerne les effets de l’ablation de la voie rapide. Clairement, les changements de l’ERP_N et la FRP_N causés par les protocoles testés ne diffèrent pas avant vs. après l’ablation de la voie rapide (Figures 17 et 18, et Tableau 3). Les valeurs de ERP_N et FRP_N obtenues avant (DP) et après (SP) l’ablation suivent un patron de changements largement parallèle. Une autre observation concerne les effets d’un cycle court sur les effets d’un cycle de conduction cachée. Quand un cycle de conduction cachée est évalué sans cycle court, il prolonge autant la ERP_N que la FRP_N (Figure 18, A et C). Cet allongement est largement indépendant de la longueur du cycle de conduction cachée. Lorsqu’un cycle court précède le cycle de conduction cachée, les réponses sont substantiellement altérées (Figure 18, B et D). B’abord, notons que le cycle court seul (P3) prolonge ERP_N alors qu’il raccourci FRP_N. Lorsque le cycle de conduction cachée est parmi les plus courts possibles, ERP_N diminue et FRP_N s’allonge légèrement par rapport aux valeurs obtenues avec le protocole P3. Lorsque le cycle de conduction cachée est long, ERP_N et FRP_N s’allongent tous les deux par rapport aux valeurs obtenues aux cycles courts de conduction cachée. Le protocole P5 produit un allongement maximal de ERP_N par rapport à P3 (Figure 18B) alors qu’il a peu d’effets sur FRP_N (Figure 18D). Une autre observation concerne la ligne de base des courbes réfractaires. La présence d’un cycle court

Tableau 3 : Effets des battements cachés et des battements “barely conducted” sur ERPN et FRPN en ms avant et après ablation de la voie rapide.

Prep	Voie	Protocole						P5
		P1	P2		P3	P4		
			CZmin	CZmax		CZmin	CZmax	
ERP								
1	DP	106	153	187	231	147	198	262
	SP	106	142	169	235	205	136	258
2	DP	92			314	211	405	471
	SP	91			301	210	296	384
3	DP	104	165	195	265	160	230	296
	SP	107	151	196	258	160	229	280
4	DP	113	171	193	236	160	218	285
	SP	118	187	201	253	180	235	314
5	DP	123	225	229	295	222	274	303
	SP	137			264			274
Moyenne	DP	108	179	201	268	180	265	323
	SP	112	160	189	262	189	224	302
FRPN								
1	DP	168	190	229	144	151	191	163
	SP	159	225	186	137	200	146	137
2	DP	187			182	172	298	198
	SP	188			175	171	265	136
3	DP	167	217	238	161	172	220	143
	SP	167	193	242	318	174	229	124
4	DP	164	189	214		152	22	
	SP	176	213	227		172	223	
5	DP	160	269	275	25	225	273	150
	SP	162			9			124
Moyenne	DP	169	216	239	128	174	201	164
	SP	170	210	218	160	179	216	130

“barely conducted” déplace systématiquement la ligne de base de la courbe réfractaire vers la droite (Figure 17). Le déplacement est maximal pour les protocoles P3 et P5 i.e., pour les battements “barely conducted”. Bien que la conduction cachée n’affecte pas la ligne de base des courbes réfractaires, lorsqu’un cycle court précède le cycle de conduction cachée un déplacement résiduel provenant du cycle court affecte aussi la ligne de base des courbes obtenues en conduction cachée. Les effets de cycle courts et de cycle de conduction cachée sur l’état réfractaire nodal sont complexes et font l’objet d’une étude différente. Retenons principalement l’absence d’effets de l’ablation de la voie rapide sur ERPN et FRPN.

F. Discussion

1. Sommaire

Cette recherche a permis de caractériser les effets de battements cachés et de battements “barely conducted” sur la fonction nodale avant et après ablation de la voie rapide. Nos données montrent principalement, que contrairement à notre hypothèse de travail, les propriétés de conduction cachée du nœud AV ne sont pas altérées par l’ablation de la voie rapide. Par contre tel qu’expliqué plus bas, ce résultat est en soi très intéressant puisqu’il permet de guider plus loin la recherche du substrat de la conduction cachée.

Nos données confirment aussi celles d’une de nos études antérieures²³ montrant que l’addition d’un cycle court avant le cycle de conduction cachée permet d’exposer une zone de conduction cachée élargie et consistante dans toutes les préparations étudiées de nœud AV de lapin. Notre étude a aussi permis de comparer systématiquement les effets de battements “barely conducted” et “barely blocked” sur la conduction et l’état réfractaire du nœud AV. Cette comparaison démontre qu’un battement “barely conducted” a systématiquement plus d’effet sur la conduction et l’état réfractaire du nœud AV qu’un battement “barely blocked”. Toutefois, la

forme des courbes n'était pas différente. Ceci indique que les effets du battement "barely conducted" et du battement "barely blocked" diffèrent par le degré plutôt que par le type de changements produits.

2. Double voie de conduction et substrat de la conduction cachée dans le nœud AV

La présence d'une double voie de conduction dans le nœud AV de lapin est bien documentée.^{16,23,31-33,91,209,210} La voie rapide a une longue période réfractaire et un temps de conduction court tandis que la voie lente est caractérisée par une période réfractaire courte et un temps de conduction plus long.^{16,32,145} On attribue à la voie rapide la partie horizontale de la courbe de récupération nodale et à la voie lente la partie ascendante rapide de la courbe.

Une étude récente de notre laboratoire a démontré que l'ablation sélective de la voie lente élargit la zone de conduction cachée et altère l'effet de battements cachés sur la courbe de récupération que dans la mesure où elle permet la survenue de cycles de conduction cachée plus longs. Puisque, dans un cœur normal, la conduction cachée survient à des longueurs de cycles auriculaires légèrement plus courtes que celles correspondant à la limite de la conduction dans la voie lente, on se serait attendu à ce que l'ablation de la voie lente prévienne, plutôt que favorise, la conduction cachée.²³ La même étude a aussi montré que la conduction cachée entraîne une translation vers la droite de la courbe de récupération sur l'axe des x autant avant qu'après l'ablation de la voie lente. Ce phénomène est compatible avec un "resetting" du cycle d'excitabilité nodal au même titre que le fait un battement conduit. Puisque ce "resetting" persiste quand la voie lente est interrompue, il faut donc postuler que ce resetting se fait par une autre voie. À cet égard, la voie rapide apparaît comme la principale alternative. Nos résultats actuels démontrent que l'ablation de la voie rapide quand la voie lente demeure intacte n'a pas d'effets significatifs sur la conduction cachée.

Une explication de ce résultat pourrait être que le "resetting" prend place dans une voie intermédiaire, différente de la voie lente et de la voie rapide. Chez l'homme, la présence de voies accessoires^{195,198-202} et intermédiaires¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ ont déjà été associées à la conduction cachée et à la présence d'arythmies.^{174,211-213} Cette possibilité est toutefois invraisemblable puisque les ablations de la voie lente effectuées en fin d'expérience pour prouver que l'ablation de la voie rapide avait été efficace ont mené à des blocs AV complets. Ce résultat suggère qu'aucune voie intermédiaire était fonctionnelle après l'ablation de la voie rapide.

Une autre explication plus plausible serait que le "resetting" peut se faire autant par la voie rapide que par la voie lente. Le "resetting" se ferait par courant électrotonique¹⁹⁵ pouvant emprunter autant la voie lente que la voie rapide. Ainsi le "resetting" ne pourrait être prévenu ni par l'ablation de la voie lente ni par l'ablation de la voie rapide prises séparément.

Malheureusement, cette possibilité ne peut pas être vérifiée à l'aide d'une ablation des deux voies, car elle entraîne un bloc AV complet. Les effets des battements cachés ou conduits ne peuvent être évalués dans ces conditions.

2. Bases fonctionnelles des effets d'un cycle court sur la conduction cachée

Quatre des cinq préparations ont montré une zone de conduction cachée étroite avec le protocole P1 alors qu'une autre n'en a pas présenté (Tableau 1). L'addition d'un cycle conditionnant court A_1A_1' a toujours mené à une zone de conduction consistante et élargie comme ce fut le cas dans une étude antérieure.²³ L'insertion d'un cycle court cause une augmentation de la ERP_N par rapport au contrôle (Tableau 3). Ceci s'explique par le fait qu'un cycle A_1A_1' court entraîne un A_1H_1' long qui provoque un délai dans le temps d'activation et de récupération de cellules de plus en plus distales dans le nœud. Ce délai allongé proviendrait vraisemblablement d'une conduction dans la voie lente. Tout battement subséquent arrivera donc

plus tôt dans la récupération nodale à toute longueur du cycle auriculaire, entraînant ainsi une translation des courbes vers la droite sur l'axe horizontal.

L'ablation de la voie lente cause une augmentation de la zone de conduction cachée ainsi qu'une augmentation de la ERPN. L'ablation de la voie lente cause aussi une augmentation du cycle de A_1A_1' minimum qui peut être testé. Plus A_1A_1' est court, plus $A_1'H_1'$ est long, plus le délai de l'activation et de la récupération des cellules distales est accentué, et plus la zone de conduction cachée est élargie. Après l'ablation de la voie lente, l'addition d'un cycle conditionnant expose une zone de conduction cachée plus grande qu'avant l'ablation.²³ Au contraire, l'ablation de la voie rapide ne cause que de petites variations de la zone de conduction cachée et de la ERPN (Tableaux 1 et 3). La voie lente est alors exprimée à tous les intervalles de couplage (Figure 15) et la longueur du cycle A_1A_1' est à peu près de la même valeur qu'avant l'ablation (Tableau 1). Le domaine des intervalles auriculaires pour lesquels un bloc nodal survient est alors peu ou pas changé. La ERPN n'étant pas altérée par l'ablation de la voie rapide et la période réfractaire fonctionnelle de l'oreillette n'étant pas touchée par l'ablation, la zone de conduction cachée demeure inchangée. Par contre, l'insertion d'un cycle court avant le battement test a augmenté significativement la limite inférieure et la limite supérieure de la zone de conduction cachée (Figure 12). La limite supérieure était toutefois beaucoup plus augmentée.

3. Effets des battements cachés

La présence de battements cachés dans le cycle d'excitabilité cellulaire entraîne des itérations de la position d'opération nodale sur la courbe de récupération sans en altérer les propriétés. Cette interprétation est supportée par les effets de la conduction cachée sur les courbes de récupération nodales. Autant en présence qu'en absence d'un cycle conditionnant court, les battements cachés provoquent un déplacement des courbes de récupération vers la

droite sans modifier leur morphologie (Figures 13 et 14). Nous partageons l'avis de Xu et al²³ à l'effet que les battements cachés entraînent un "resetting" du cycle d'excitabilité des cellules nodales. Un battement caché active la partie proximale du nœud AV dont le cycle d'excitabilité est ainsi remis à 0. Le battement caché entraîne aussi une activation du courant calcique dans les cellules situées distalement par rapport au site du bloc sans toutefois en déclencher une pleine activation et un potentiel d'action.¹⁹⁵ Ce phénomène pourrait être favorisé à la suite d'un cycle court mais cette possibilité demeure non documentée.

Sans cycle conditionnant, les battements cachés introduits à des cycles longs ont plus d'effet que les battements cachés introduits avec des cycles courts (Figures 13 et 14). Le déplacement des courbes de récupération se fait vers la droite par rapport à la courbe contrôle et de manière graduelle en relation avec la longueur de A_1A_0 . Tel que mentionné précédemment, l'élimination de la voie rapide change peu ou pas la taille de la zone de conduction cachée et n'interfère pas avec les effets de la conduction cachée. Par contre, la présence d'un battement caché fait varier le temps de conduction nodal AHmax de manière inconsistante (Tableau 2 et Figures 13 et 14). Bien que le AHmax montre une certaine tendance à diminuer légèrement après un cycle de conduction cachée court, il n'y a pas de relation bien définie entre la longueur du cycle de conduction cachée et le AHmax en accord avec ce qui a été rapporté antérieurement.²³

4. Battements "barely blocked" et "barely conducted"

Notre étude supporte aussi une comparaison des effets de battements "barely blocked" et "barely conducted" sur la conduction et l'état réfractaire du nœud AV au battement suivant. Ces effets caractérisent le comportement nodal près de la limite supérieure de la zone de conduction cachée qui s'est avérée la plus sensible aux effets d'un cycle court (Figure 12). Une comparaison rigoureuse nécessite que les événements précédant le battement "barely blocked" ou "barely

conducted” soient identiques. Or, l’étude des effets des battements cachés était optimale en présence d’un cycle court conditionnant (protocole P4). Parce qu’un cycle court provoque une augmentation de l’ERP_N, il faut reproduire cette condition. Il a donc fallu ajouter un cycle court comparable avant le cycle court du battement “barely conducted” dans le protocole P5. Le battement “barely conducted” était introduit avec un cycle $A_1 \cdot A_1$ de 10 ms plus long que l’ERP_N obtenue en présence d’un cycle court (protocole P3). Le battement “barely blocked” correspond au battement caché obtenu avec le plus long cycle $A_1 \cdot A_0$, soit de 5 ms plus court que l’ERP_N obtenue avec le protocole P3. La comparaison des courbes résultantes à la courbe contrôle obtenue (protocole P1) montre que ces battements causent tous les deux des déplacements de la courbe de récupération vers la droite (Figure 16). Le déplacement causé par le battement “barely conducted” est par contre systématiquement plus grand (Figure 16). Toutefois, la comparaison de ces courbes à un contrôle qui tienne compte de la présence d’un cycle court identique dans les deux cas, soit la courbe obtenue avec le protocole P3, montre des variations moindres et de direction opposée. La courbe des battements “barely conducted” est déplacée vers la droite alors que la courbe des battements “barely blocked” est déplacée vers la gauche. On peut peut-être expliquer ce résultat à l’aide de données récentes qui montrent qu’un cycle n donné n’affecte la conduction nodale au cycle suivant $n+1$ que dans la mesure où le temps de conduction du cycle n est allongé et que cette influence est limitée à un seul cycle.²¹⁴ Dans ces conditions, la différence entre les effets du battement “barely blocked” et du battement “barely conducted” représenterait une différence dans le degré plutôt que dans la nature des effets produits. L’effet du battement “barely blocked” serait moindre simplement parce qu’il ne produit pas de temps de conduction allongé comme le fait le battement “barely conducted”. Ceci survient malgré que les deux événements soient associées à des cycles auriculaires très voisins.

5. Cas de la préparation #5

Contrairement aux autres préparations, l'ablation de la voie rapide cause une disparition complète de la conduction cachée dans la préparation #5. Les effets de battements cachés sur la conduction étaient d'autre part semblables à ceux observés dans les autres préparations. Avant l'ablation, cette préparation présentait une zone de conduction cachée étroite en réponse au protocole P1 et une élargie en réponse à l'addition d'un cycle court avec le protocole P3. En rétrospective, nous avons constaté que, dans cette préparation, le bloc des battements cachés survenait avant que l'activation auriculaire n'atteigne le septum interauriculaire. Cette observation invalide la décision d'inclure cette préparation avec celles montrant une conduction cachée typique qui implique l'activation de la partie proximale du nœud AV par le battement caché. Ce résultat qui semblait à première vue supporter notre hypothèse doit donc être considéré comme un faux positif.

G. Conclusions

Une petite zone de conduction cachée peut être démontrée avec un protocole de stimulation prématuré standard dans une majorité de nœuds AV de lapin. L'ajout d'un cycle court conditionnant avant le cycle de conduction cachée expose une zone de conduction cachée plus large et plus consistante. Un battement caché seul déplace la courbe de récupération nodale graduellement vers la droite proportionnellement à la longueur du cycle de l'impulsion cachée. Un battement caché précédé d'un cycle conditionnant court induit un déplacement similaire mais de plus grande importance à cause de l'augmentation de la zone de conduction cachée. L'ablation de la voie rapide n'a pas éliminé ou changé les effets de la conduction cachée. Notre hypothèse de départ est donc infirmée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tawara S. The Conduction System of the Mammalian Heart: an Anatomico-histological Study of the Atrioventricular Bundle and the Purkinje Fibers (Translated by Suma, K. and Shimada, M.)(Preface by Anderson, R.H.). London: Imperial College Press, 2000.
2. Zipes DP: The atrioventricular node: A riddle wrapped in a mystery inside an enigma. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc, 2000: xi-xiv.
3. Billette J: Short time constant for rate-dependent changes of atrioventricular conduction in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:H26-H33.
4. Billette J, Métayer R: Origin, domain, and dynamics of rate-induced variations of functional refractory period in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1989;65:164-175.
5. Billette J, Shrier A: Atrioventricular nodal activation and functional properties. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders, 1995: 216-228.
6. Lewis T, Master AM: Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 1925;12:209-269.
7. Blair DM, Davies F: Observations on the Conducting System of the Heart. *J Anat* 1935;69:303-323.
8. Martin PJ, Levy JR, Wexberg S, Levy MN: Phasic effects of repetitive vagal stimulation on atrial contraction. *Circ Res* 1983;52:657-663.
9. Randall WC, Ardell JL, O'Toole MF, Wurster RD: Differential autonomic control of SAN and AVN regions of the canine heart: structure and function. *Prog Clin Biol Res* 1988;275:15-31.

10. Chen SA, Chiang CE, Tsang WP, Hsia CP, Wang DC, Yeh HI, Ting CT, Chuen WC, Yang CJ, Cheng CC: Selective radiofrequency catheter ablation of fast and slow pathways in 100 patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am Heart J* 1993;125:1-10.
11. Gamache MC, Bharati S, Lev M, Lindsay BD: Histopathological study following catheter guided radiofrequency current ablation of the slow pathway in a patient with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:247-251.
12. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF: Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation* 1992;85:2162-2175.
13. Inoue S, Becker AE, Riccardi R, Gaita F: Interruption of the inferior extension of the compact atrioventricular node underlies successful radio frequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Cardiol Electrophysiol* 1999;3:273-277.
14. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI: Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *New Engl J Med* 1992;327:313-318.
15. Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ: Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1439-1451.

16. Lin LJ, Billette J, Medkour D, Reid MC, Tremblay M, Khalife K: Properties and substrate of slow pathway exposed with a compact node targeted fast pathway ablation in rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:479-486.
17. Medkour D, Becker AE, Khalife K, Billette J: Anatomic and functional characteristics of a slow posterior AV nodal pathway: role in dual-pathway physiology and reentry. *Circulation* 1998;98:164-174.
18. Zhang Y, Bharati S, Sulayman R, Mowrey KA, Tchou PJ, Mazgalev TN: Atrioventricular nodal fast pathway modification: mechanism for lack of ventricular rate slowing in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2004;61:45-55.
19. Moe G, Abildskov JA: Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964;14:447-460.
20. Moore EN: Observations on concealed conduction in atrial fibrillation. *Circ Res* 1967;21:201-208.
21. Billette J, Nadeau RA, Roberge F: Relation between the minimum RR interval during atrial fibrillation and the functional refractory period of the AV junction. *Cardiovasc Res* 1974;8:347-351.
22. Wu D, Denes P, Dhingra RC, Wyndham CR, Rosen KM: Quantification of human atrioventricular nodal concealed conduction utilizing S1S2S3 stimulation. *Circ Res* 1976;39:659-665.
23. Xu B, Billette J, Lavallée M: Concealed conduction in nodal dual pathways: Depressed conduction, prolonged refractoriness, or reset excitability cycle? *Heart Rhythm* 2006;3:212-221.

24. Cohen SI, Lau SH, Berkowitz WD, Damato AN: Concealed conduction during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1970;25:416-419.
25. Langendorf R, Pick A, Katz LN: Ventricular response in atrial fibrillation. Role of concealed conduction in the A-V junction. *Circulation* 1965;32:69-75.
26. Anderson RH, Janse MJ, van Capelle FJL, Billette J, Becker AE, Durrer D: A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. *Circ Res* 1974;35:909-922.
27. van Capelle FJL, Janse MJ, Varghese PJ, Freud GE, Mater C, Durrer D: Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. *Circ Res* 1972;31:602-616.
28. Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. New York: McGraw-Hill Book Co., 1960.
29. Merideth J, Mendez C, Mueller WJ, Moe GK: Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 1968;23:69-85.
30. Billette J: Atrioventricular nodal activation during periodic premature stimulation of the atrium. *Am J Physiol* 1987;252:H163-H177.
31. Billette J: What is the atrioventricular node? Some clues in sorting out its structure-function relationship. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:515-518.
32. Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R: Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1342-1350.

33. Efimov IR, Nikolski VP: Mechanisms of AV nodal excitability and propagation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders, 2004: 203-212.
34. Anderson RH, Ho SY: The Atrial Connections of the Specialized Axis Responsible for AV Conduction. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 3-24.
35. Bharati S: Anatomic-Morphologic Relations Between AV Nodal Structure and Function in tht Normal and Diseased Heart. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View For The Millenium*. Armonk, NY: Futurama Publishing Company, 2000: 25-48.
36. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L: The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur J Cardiol* 1975;3:11-25.
37. Marieb EN: Système Cardiovasculaire: Le Coeur. *Anatomie et physiologies humaines*. Saint-Laurent (Québec): Éditions du Renouveau Pédagogique inc., 1999: 658-691.
38. Koch W: Über die Blutversorgung des Sinusknotens und etwaige Beziehungen des letzeren zum Atrioventrikularknoten. *München Med Wchschr* 1909;56:2362.
39. McGuire MA, Johnson DC, Robotin M, Richards DA, Uther JB, Ross DL: Dimensions of the triangle of Koch in humans. *Am J Cardiol* 1992;70:829-830.
40. Meijler FL, Janse MJ: Morphology and electrophysiology of the mammalian atrioventricular node. *Physiol Rev* 1988;68:608-647.

41. James TN: Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circ Res* 1967;20:638-648.
42. James TN: Morphology of the human atrioventricular node, with remarks pertinent to its electrophysiology. *Am Heart J* 1961;62:756-771.
43. Inoue S, Becker AE: Posterior extensions of the human compact atrioventricular node: a neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998;97:188-193.
44. Waki K, Kim JS, Becker AE: Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: a feature of potential clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1144-1151.
45. Petrecca K, Shrier A: Spatial Distribution of Ion Channels, Receptors, and Innervation in the AV Node. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 89-105.
46. Munk AA, Adjemian RA, Zhao J, Ogbaghebriel A, Shrier A: Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node. *J Physiol* 1996;493:801-818.
47. Paes de Carvalho A, de Almeida DF: Spread of activity through the atrioventricular node. *Circ Res* 1960;8:801-809.
48. Kennel AJ, Titus JL: The vasculature of the human atrioventricular conduction system. *Mayo Clin Proc* 1972;47:562-566.
49. Hutchinson MC: A study of the atrial arteries in man. *J Anat* 1978;125:39-54.
50. James TN: Small arteries of the heart. *Circulation* 1977;56:2-14.

51. Mitsuoka T, Pelleg A, Michelson EL, Dreifus LS: Canine AV nodal artery: anatomical variations and a detailed description of cannulation technique. *Am J Physiol* 1987;253:H968-H973.
52. Hashimoto K, Iijima T, Taira N: The isolated and cross-circulated AV node preparation of the dog. *Tohoku J Exper Med* 1972;107:263-275.
53. Marieb EN: Le Système Nerveux Autonome. *Anatomie et physiologies humaines*. Saint-Laurent (Québec): Éditions du Renouveau Pédagogique inc., 1999: 495-517.
54. Martin P: The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. [Review] [70 refs]. *Circ Res* 1977;41:593-599.
55. Petrecca K, Shrier A: Spatial distribution of nerve processes and beta-adrenoreceptors in the rat atrioventricular node. *J Anat* 1998;192:517-528.
56. Ardell JL, Randall WC: Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol* 1986;251:t-73.
57. Wallick DW, Stuesse SL, Levy MN: Mechanisms of Vagosympathetic Control of the Atrial AV Nodal Conduction. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 133-154.
58. Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL, Pelleg A: Vagally induced hyperpolarization in atrioventricular node. *Am J Physiol* 1986;251:t-43.
59. Mazgalev T, Dreifus LS, Michelson EL, Pelleg A, Price R: Phasic effects of postganglionic vagal stimulation on atrioventricular nodal conduction. *Am J Physiol* 1986;251:t-30.

60. Randall WC, Ardell JL, Calderwood D, Milosavljevic M, Goyal SC: Parasympathetic ganglia innervating the canine atrioventricular nodal region. *J Auton Nerv Syst* 1986;16:311-323.
61. Zhang Y, Mazgalev TN: Achieving regular slow rhythm during atrial fibrillation without atrioventricular nodal ablation: selective vagal stimulation plus ventricular pacing. *Heart Rhythm* 2004;1:469-475.
62. Billette J, Lavalée M: From selective parasympathetic modulation of AV Node to rate control therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1368-1369.
63. Berne RM, Levy MN: Regulation of the Heartbeat. *Cardiovascular Physiology*. St. Louis, Missouri: Mosby inc., 2001: 85-114.
64. Friedman WF, Pool PE, Jacobowitz D, Seagren SC, Braunwald E: Sympathetic innervation of the developing rabbit heart. *Circ Res* 1968;23:25-32.
65. Kaye MP, Geesbreght JM, Randall WC: Distribution of autonomic nerves to the canine heart. *Am J Physiol* 1970;218:1025-1029.
66. Randall WC, Thomas JXJ, Barber MJ, Rinkema LE: Selective denervation of the heart. *Am J Physiol* 1983;244:H607-H613.
67. Friedman WF, Pool PE, Jacobowitz D, Seagren SC, Braunwald E: Sympathetic Innervation of the Developing Rabbit Heart. *Circ Res* 1968;23:25-32.
68. Irisawa H, Caldwell WM, Wilson MF: Neural regulation of atrioventricular conduction. *Jpn J Physiol* 1971;21:15-25.
69. Levy MN: Sympathetic-vagal interactions in the sinus and atrioventricular nodes. *Prog Clin Biol Res* 1988;275:187-197.

70. Warner MR, deTarnowsky JM, Whitson CC, Loeb JM: Beat-by-beat modulation of AV conduction. II. Autonomic neural mechanisms. *Am J Physiol* 1986;251:H1126-H1133.
71. Nayebpour M, Talajic M, Villemaire C, Nattel S: Vagal modulation of the rate-dependent properties of the atrioventricular node. *Circ Res* 1990;67:1152-1166.
72. Nayebpour M, Talajic M, Nattel S: Effects of beta-adrenergic receptor stimulation and blockade on rate-dependent atrioventricular nodal properties. *Circ Res* 1992;70:902-911.
73. Armour JA: The little brain on the heart. *Cleve Clin J Med* 2007;74 Suppl 1:S48-S51.
74. Page P, Andrew AJ, Yin Y, Vermeulen 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.
75. Armour JA, Richer LP, Page P, Vinet A, Kus T, Vermeulen M, Nadeau R, Cardinal R: Origin and pharmacological response of atrial tachyarrhythmias induced by activation of mediastinal nerves in canines. *Auton Neurosci* 2005;118:68-78.
76. 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.
77. Nadeau R, Cardinal R, Armour JA, Kus T, Richer LP, Vermeulen M, Yin Y, Page P: Cervical vagosympathetic and mediastinal nerves activation effects on atrial arrhythmia formation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7 Suppl 1:34-36.
78. Gendreau R, Billette J, Zhao J, Couture R: Intrinsic origin of atrioventricular nodal functional properties in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:722-727.
79. Berne RM, Levy MN: Electrical Activity of the Heart. In: Schmitt WR, Dowell RE, editors. *Cardiovascular Physiology*. St. Louis, Missouri: Mosby, 2001: 7-53.

80. Kleber AG, Janse MJ, Fast VG: Normal and abnormal conduction in the heart. In: Page E, Fozzard HA, Solaro J, editors. *Handbook of Physiology; Section 2 The Cardiovascular System, Volume 1: The Heart*. New York: Oxford University Press, 2001: 455-530.
81. Spach MS, King TD, Barr RC, Boaz DE, Morrow MN, Herman-Giddens S: Electrical potential distribution surrounding the atria during depolarization and repolarization in the dog. *Circ Res* 1969;24:857-873.
82. Racker DK: Atrioventricular node and input pathways: a correlated gross anatomical and histological study of the canine atrioventricular junctional region. *Anat Rec* 1989;224:336-354.
83. Racker DK: Sinoventricular transmission in 10 mM K⁺ by canine atrioventricular nodal inputs. Superior atrionodal bundle and proximal atrioventricular bundle. *Circulation* 1991;83:1738-1753.
84. Racker DK: Transmission and reentrant activity in the sinoventricular conducting system and in the circumferential lamina of the tricuspid valve. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:513-525.
85. Baird JA, Robb JS: Study, reconstruction and gross dissection of the atrioventricular conducting system of the dog heart. *Anat Rec* 1900;108:747-762.
86. Janse MJ, Anderson RH: Specialized internodal atrial pathways - fact or fiction? *Eur J Cardiol* 1974;2:117-136.
87. Spach MS, Miller WTI, Barr RC: Electrophysiology of the internodal pathways: determining the difference between anisotropic cardiac muscle and a specialised tract system. In: Little RC, editor. *Physiology of Atrial Pacemakers and*

Connective Tissues. Mount Kisko, New York: Futura Publishing Company, 1980: 367-380.

88. James TN: The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963;66:498-508.
89. Sherf L, James TN: A new electrocardiographic concept: synchronized sinoventricular conduction. *Dis Chest* 1969;55:127-140.
90. Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Ho SY: "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:561-572.
91. Mendez C, Moe GK: Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1966;19:378-393.
92. Tchou PJ, Cheng YN, Mowrey K, Efimov IR, Van Wagoner DR, Mazgalev TN: Relation of the atrial input sites to the dual atrioventricular nodal pathways: crossing of conduction curves generated with posterior and anterior pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1133-1144.
93. Amellal F, Billette J: Effects of atrial pacing site on rate-dependent AV nodal function in rabbit hearts. *Am J Physiol* 1995;269:H934-H942.
94. Amellal F, Billette J: Selective functional properties of dual atrioventricular nodal inputs. Role in nodal conduction, refractoriness, summation, and rate-dependent function in rabbit heart. *Circulation* 1996;94:824-832.
95. Zipes DP, Mendez C, Moe GK: Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973;32:170-177.

96. Mazgalev T, Dreifus LS, Ininuma H, Michelson EL: Effects of the site and timing of atrioventricular nodal input on atrioventricular conduction in the isolated perfused rabbit heart. *Circulation* 1984;70:748-759.
97. Miller JM, Rosenthal ME, Vassallo JA, Josephson ME: Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: studies on upper and lower 'common pathways'. *Circulation* 1987;75:930-940.
98. Billette J, Janse MJ, van Capelle FJ, Anderson RH, Touboul P, Durrer D: Cycle-length-dependent properties of AV nodal activation in rabbit hearts. *Am J Physiol* 1976;231:1129-1139.
99. Billette J, Nattel S: Mapping of the rabbit atrioventricular node: normal and arrhythmogenic activation. In: Shenasa M, Borggreffe M, Breithardt G, editors. *Cardiac Mapping*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co., Inc, 1993: 291-307.
100. Spach MS, Lieberman M, Scott JG, Barr RC, Johnson EA, Kootsey JM: Excitation sequences of the atrial septum and the AV node in isolated hearts of the dog and rabbit. *Circ Res* 1971;29:156-172.
101. Berne RM, Levy MN: Regulation of the Heart Beat. *Cardiovascular Physiology*. St. Louis, Missouri: Mosby inc., 2001: 85-114.
102. Marieb EN: La Cellule: Unité Fondamentale De La Vie. *Anatomie et physiologie humaines*. Saint-Laurent (Québec): Éditions Du Renouveau Pédagogique inc., 1999: 63-107.
103. Gourdie RG, Severs NJ, Green CR, Rothery S, Germroth P, Thompson RP: The spatial distribution and relative abundance of gap-junctional connexin40 and connexin43

- correlate to functional properties of components of the cardiac atrioventricular conduction system. *J Cell Sci* 1993;105:985-991.
104. Ko YS, Yeh HI, Ko YL, Hsu YC, Chen CF, Wu S, Lee YS, Severs NJ: Three-dimensional reconstruction of the rabbit atrioventricular conduction axis by combining histological, desmin, and connexin mapping data. *Circulation* 2004;109:1172-1179.
 105. Severs NJ, Rothery S, Dupont E: Immunocytochemical analysis of connexin expression in the healthy and diseased cardiovascular system. *Microsc Res Tech* 2001;52:301-322.
 106. Gros D, Jongasma HG: Connexins in mammalian heart function. *Bioessays* 1996;18:719-730.
 107. Davis LM, Rodefeld ME, Green K, Beyer EC, Saffitz JE: Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:813-822.
 108. Van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, Moorman AF, Lamers WH: Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ Res* 1991;68:1638-1651.
 109. Davis LM, Kanter HL, Beyer EC, Saffitz JE: Distinct gap junction protein phenotypes in cardiac tissues with disparate conduction properties. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1124-1132.
 110. Pollack GH: Intercellular coupling in the atrioventricular node and other tissues of the rabbit heart. *J Physiol* 1976;255:275-298.
 111. Rougier O, Vassort G, Garnier D, Gargouil YM, Coraboeuf E: Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. *Pflüg Arch - Eur J Physiol* 1969;308:91-110.

112. Rudy Y: Principle of Slow Conduction in Cardiac Tissue: Mathematical Modeling. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millenium*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 2000: 61-72.
113. Nattel S: The molecular and ionic specificity of antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:272-282.
114. Scheinman MM: Atrioventricular nodal conduction and refractoriness. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:592-598.
115. Noma A, Irisawa H, Kokobun S, Kotake H, Nishimura M, Watanabe Y: Slow current systems in the A-V node of the rabbit heart. *Nature* 1980;285:228-229.
116. Petrecca K, Amellal F, Laird DW, Cohen SA, Shrier A: Sodium channel distribution within the rabbit atrioventricular node as analysed by confocal microscopy. *J Physiol* 1997;501:263-274.
117. Zipes DP, Mendez C: Action of manganese ions and tetrodotoxin on atrioventricular nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts. *Circ Res* 1973;32:447-454.
118. Jalife J, Moe GK: Excitation, conduction, and reflection of impulses in isolated bovine and serum cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1981;49:233-247.
119. Rosenblueth A: Two processes for auriculoventricular and ventriculo-auricular propagation of impulses in the heart. *Am J Physiol* 1958;194:495-498.
120. Billette J, Gossard JP, Lepanto L, Cartier R: Common functional origin for simple and complex responses of atrioventricular node in dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H920-H925.
121. Billette J, St-Vincent M: Functional origin of rate-induced changes in atrioventricular nodal conduction time of premature beats in the rabbit. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:2329-2337.

122. Billette J, Métayer R, St Vincent M: Selective functional characteristics of rate-induced fatigue in rabbit atrioventricular node. *Circ Res* 1988;62:790-799.
123. Billette J, Giles WR: Electrophysiology of the atrioventricular node; conduction, refractoriness, and ionic current. In: Dangman KH, Miura DS, editors. *Electrophysiology and Pharmacology of the Heart; A Clinical Guide*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1991: 141-160.
124. Kraye O, Mandoki J, Mendez C: Studies on veratrum alkaloids. XVI. The action of epinephrine and of veratramine on the functional refractory period of the auriculoventricular transmission in the heart lung preparation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1951;105:412-419.
125. Billette J, Nattel S: Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:90-102.
126. Billette J: Preceding His-atrial interval as a determinant of atrioventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. *Am J Cardiol* 1976;38:889-896.
127. Lehmann MH, Steinman RT, Meissner MD, Schuger CD: Quantitating AV nodal function: has A1A2 outlived its usefulness? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1674-1677.
128. Fahy GJ, Efimov I, Cheng Y, Kidwell GA, Van Wagoner D, Tchou PJ, Mazgalev T: Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in the rabbit heart: role of the distal AV node. *Am J Physiol* 1997;272:H2815-H2825.

129. Billette J, Amellal F, Zhao J, Shrier A: Relationship between different recovery curves representing rate-dependent AV nodal function in rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:63-75.
130. Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, Tchou PJ: Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am J Physiol* 1997;273:H1658-H1668.
131. Ferrier GR, Dresel PE: Relationship of the functional refractory period to conduction in the atrioventricular node. *Circ Res* 1974;35:204-214.
132. Tadros R, Lavallee M, Billette J: Unified rate-dependent atrioventricular nodal function: Consistent recovery and fatigue properties revealed with S1S2S3 protocols and different recovery indexes. *Heart Rhythm* 2007;3:959-966.
133. Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Glass L, Nattel S: A unified model of atrioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in Wenckebach periodicity. *Circ Res* 1991;68:1280-1293.
134. Nayebpour M, Talajic M, Nattel S: Quantitation of dynamic AV nodal properties and application to predict rate-dependent AV conduction. *Am J Physiol* 1991;261:H292-H300.
135. Ferrier GR, Dresel PE: Role of the atrium in determining the functional and effective refractory periods and the conductivity of the atrioventricular transmission system. *Circ Res* 1973;33:375-385.
136. Childers R: The AV node: normal and abnormal physiology. *Prog Cardiovasc Dis* 1977;19:361-384.

137. Cagin NA, Kunstadt D, Wolfish P, Levitt B: The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and AV conducting system. *Am Heart J* 1973;85:358-366.
138. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM: The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation* 1974;49:32-41.
139. Wiener I, Kunkes S, Rubin D, Kupersmith J, Packer M, Pitchon R, Schweitzer P: Effects of sudden change in cycle length on human atrial, atrioventricular nodal and ventricular refractory periods. *Circulation* 1981;64:245-248.
140. Young ML, Wolff GS, Castellanos A, Gelband H: Application of the Rosenblueth hypothesis to assess cycle length effects on the refractoriness of the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1986;57:142-145.
141. Mendez C, Gruhzt C, Moe GK: Influence of cycle length upon refractory period of auricles, ventricles, and AV node in the dog. *Am J Physiol* 1956;184:287-295.
142. Cagin NA, Kunstadt D, Levitt B: The influence of cycle length on the effective and functional refractory period of the human AV node. *Angiology* 1976;27:468-474.
143. McGuire MA, Janse MJ: New insights on anatomical location of components of the reentrant circuit and ablation therapy for atrioventricular junctional reentrant tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:3-8.
144. Moe GK, Preston JB, Burlington H: Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res* 1956;4:357-375.
145. McGuire MA, Janse MJ, Ross DL: "AV nodal" reentry: Part II: AV nodal, AV junctional, or atrionodal reentry? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:573-586.

146. Denes P, Wu D, Dhingra RC, Chuquimia R, Rosen KM: Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1973;48:549-555.
147. Sheahan RG, Klein GJ, Yee R, Le Feuvre CA, Krahn AD: Atrioventricular node reentry with 'smooth' AV node function curves: A different arrhythmia substrate? *Circulation* 1996;93:969-972.
148. Lin LJ, Billette J, Khalife K, Martel K, Wang J, Medkour D: Characteristics, circuit, mechanism, and ablation of reentry in the rabbit atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:954-964.
149. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Hocini M, Takahashi A, Gaita F, Barold SS, Clementy J: Analysis of electrophysiological activity in Koch's triangle relevant to ablation of the slow AV nodal pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2470-2481.
150. Otomo K, Wang Z, Lazzara R, Jackman WM: Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: electrophysiologic characteristics of four forms and implications for the reentrant circuit. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 504-521.
151. Amellal F, Hall K, Glass L, Billette J: Alternation of atrioventricular nodal conduction time during atrioventricular reentrant tachycardia: are dual pathways necessary? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:943-951.
152. Crosson JE, Hesslein PS, Thilenius OG, Dunnigan A: AV node reentry tachycardia in infants. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:2144-2149.

153. Dhala A, Bremner S, Deshpande S, Blanck Z, Natale A, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M: Efficacy and safety of atrioventricular nodal modification for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the pediatric population. *Am Heart J* 1994;128:903-907.
154. Prystowsky EN: Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:552-571.
155. Kadish A, Goldberger J: Ablative therapy for atrioventricular nodal reentry arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37:273-293.
156. Knight BP, Morady F: Atrioventricular Reentry and Variants. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology, from Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders, 2004: 529-536.
157. Stein KM, Lerman BB: Evidence for functionally distinct dual atrial inputs to the human AV node. *Am J Physiol* 1994;267:H2333-H2341.
158. Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J, Michelson EL: The mechanism of AV junctional reentry: role of the atrionodal junction. *Anat Rec* 1981;201:179-188.
159. Huycke EC, Lai WT, Nguyen NX, Keung EC, Sung RJ: Role of intravenous isoproterenol in the electrophysiologic induction of atrioventricular node reentrant tachycardia in patients with dual atrioventricular node pathways. *Am J Cardiol* 1989;64:1131-1137.
160. Wu D, Denes P, Bauernfeind R, Dhingra RC, Wyndham C, Rosen KM: Effects of atropine on induction and maintenance of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1979;59:779-788.

161. Belz MK, Stambler BS, Wood MA, Pherson C, Ellenbogen KA: Effects of enhanced parasympathetic tone on atrioventricular nodal conduction during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;80:878-882.
162. Wu D, Denes P, Dhingra R, Khan A, Rosen KM: The effects of propranolol on induction of A-V nodal reentrant paroxysmal tachycardia. *Circulation* 1974;50:665-677.
163. DiMarco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S, Sharma AD, Platia E, McGovern B, Scheinman MM, Govier WC: Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. Assessment in placebo-controlled, multicenter trials. *Ann Intern Med* 1990;113:104-110.
164. Akhtar M, Jazayeri MR, Sra J, Blanck Z, Deshpande S, Dhala A: Atrioventricular nodal reentry. Clinical, electrophysiological, and therapeutic considerations. *Circulation* 1993;88:282-295.
165. Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Nayebpour M, Nattel S: Antiarrhythmic actions of diltiazem during experimental atrioventricular reentrant tachycardias. Importance of use-dependent calcium channel-blocking properties. *Circulation* 1990;81:334-342.
166. Levy S, Ricard P: Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias. *Eur Heart J* 1997;18:C-27-C-32.
167. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J: Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Circulation* 1991;83:827-835.
168. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ: Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence

- for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit. *Circulation* 1992;85:1675-1688.
169. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI: Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *New Engl J Med* 1992;327:313-318.
170. Wathen M, Natale A, Wolfe K, Yee R, Newman D, Klein G: An anatomically guided approach to atrioventricular node slow pathway ablation. *Am J Cardiol* 1992;70:886-889.
171. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI: Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *New Engl J Med* 1992;327:313-318.
172. Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Williamson B, Vorperian VR, Man C, Hummel JD, Langberg JJ, Morady F: Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of the slow pathway of atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:716-723.
173. Dopirak MR, Schaal SF, Leier CV: Triple AV nodal pathways in man? *J Electrocardiol* 1980;13:185-188.
174. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chen YJ, Chang MS: Multiple anterograde atrioventricular node pathways in patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:725-731.

175. Antz M, Scherlag BJ, Otomo K, Pitha J, Tondo C, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Evidence for multiple atrio-AV nodal inputs in the normal dog heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:395-408.
176. Hirao K, Scherlag BJ, Poty H, Otomo K, Tondo C, Antz M, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R: Electrophysiology of the atrio-AV nodal inputs and exits in the normal dog heart: radiofrequency ablation using an epicardial approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:904-915.
177. Patterson E, Scherlag BJ: Functional anatomy of AV conduction: changing concepts in the ablation era. *J Electrocardiol* 2001;34:135-141.
178. Wu J, Wu J, Olgin J, Miller JM, Zipes DP: Mechanisms underlying the reentrant circuit of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in isolated canine atrioventricular nodal preparation using optical mapping. *Circ Res* 2001;88:1189-1195.
179. Nattel S: New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-226.
180. Hart RJ: Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:95-106.
181. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P: Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:95-106.
182. Nattel S: Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res* 1998;37:567-577.
183. Nattel S: Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995;130:1094-1106.

184. Allesie MA: Reentrant mechanisms underlying atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Beside*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1995: 562-566.
185. Garrey WE: Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4:215-250.
186. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977;41:9-18.
187. Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ: Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 1988;62:395-410.
188. Cox JL, Ad N: New surgical and catheter-based modifications of the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:68-73.
189. Wijffels MC: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
190. Moore EN: Microelectrode studies on concealment of multiple premature atrial responses. *Circ Res* 1966;18:660-672.
191. Watanabe Y, Watanabe M: Impulse formation and conduction of excitation in the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:517-531.
192. Jalife J, Moe GK: Effect of electrotonic potentials on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole. *Circ Res* 1976;39:801-808.
193. Wennemark JR, Ruesta VJ, Brody DA: Microelectrode study of delayed conduction in the canine right bundle branch. *Circ Res* 1968;23:753-769.

194. Antzelevitch C, Moe GK: Electrotonic inhibition and summation of impulse conduction in mammalian Purkinje fibers. *Am J Physiol* 1983;245:H42-H53.
195. Liu Y, Zeng W, Delmar M, Jalife J: Ionic mechanisms of electronic inhibition and concealed conduction in rabbit atrioventricular nodal myocytes. *Circulation* 1993;88:1634-1646.
196. Langendorf R: Concealed A-V conduction: The effect of blocked impulses on the formation and conduction of subsequent impulses. *Am Heart J* 1948;35:542-552.
197. Engelmann TW: Beobachtungen Und Versuche An Suspendirten Herzen. *Pflug Arch - Eur J Physiol* 1894;56:149-202.
198. Ashman R: Conductivity in compressed cardiac muscle. I. The recovery of conductivity following impulse transmission in compressed auricular muscle of the turtle heart. *Am J Physiol* 1925;74:121-139.
199. Chorro FJ, Sanchis J, Lopez-Merino V, Such L, Avellana JA, Valentin V: Effects of atrial impulse timing on AV concealed conduction in the rabbit heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:842-853.
200. Langendorf R, Pick A, Edelist A, Katz LN: Experimental demonstration of concealed AV conduction in the human heart. *Circulation* 1965;32:386-393.
201. Moe G, Abildskov JA, Mendez C: An experimental study of concealed conduction. *Am Heart J* 1964;67:338-356.
202. Steinman RT, Lehmann MH: Beat-to-beat changes in atrioventricular nodal excitability and its modulation by concealed conduction during functional 2:1 block in man. *Circulation* 1987;76:759-767.

203. Kilborn MJ, McGuire MA: Electrocardiographic Manifestations of Supernormal Conduction, Concealed Conduction, and Exit Block. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology, From Cell To Bedside*. Philadelphia: Saunders, 2004: 733-738.
204. Fujiki A, Tani M, Mizumaki K, Yoshida S, Sasayama S: Quantification of human concealed atrioventricular nodal conduction: relation to ventricular response during atrial fibrillation. *Am Heart J* 1990;120:598-603.
205. Billette J: Anatomy and physiology of concealment in dual atrioventricular nodal pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:150-152.
206. Janse MJ, van Capelle FJL, Anderson RH, Touboul P, Billette J: Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. In: Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, editors. *The Conduction System of the Heart*. Leiden, The Netherlands: Stenfert Kroese, 1976: 296-315.
207. McKinnie J, Avitall B, Caceres J, Jazayeri M, Tchou P, Akhtar M: Electrophysiologic spectrum of concealed intranodal conduction during atrial rate acceleration in a model of 2:1 atrioventricular block. *Circulation* 1989;80:43-50.
208. Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S: Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:144-149.
209. Mazgalev T, Tchou P: Atrioventricular nodal conduction gap and dual pathway electrophysiology. *Circulation* 1995;92:2705-2714.
210. Mazgalev TN, Tchou PJ: The AV nodal dual pathway electrophysiology: still a controversial concept. In: Mazgalev TN, Tchou PJ, editors. *Atrial-AV Nodal*

Electrophysiology: A View from the Millennium. Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc, 2000: 217-236.

211. Lee KL, Chun HM, Liem LB, Lauer MR, Young C, Sung RJ: Multiple atrioventricular nodal pathways in humans: electrophysiologic demonstration and characterization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:129-140.
212. Swiryn S, Bauernfeind RA, Palileo EA, Strasberg B, Duffy CE, Rosen KM: Electrophysiologic study demonstrating triple antegrade AV nodal pathways in patients with spontaneous and/or induced supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1982;103:168-176.
213. Arena G, Bongiorni MG, Soldati E, Gherarducci G, Mariani M: Incessant nonreentrant atrioventricular nodal tachycardia due to multiple nodal pathways treated by radiofrequency ablation of the slow pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1636-1642.
214. Tadros R, Lavallee M, Billette J: Dependence of AV nodal function curves on the selected recovery index: pivotal role of pretest conduction time. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;(In press).