



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>



CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 023

**ETUDE PORTANT SUR LA TRANSPOSITION CHEZ LE CHIEN DE LA
TECHNIQUE D'ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE PAR
CARDIOVERSION INTRACARDIAQUE UTILISANT LA RADIOFREQUENCE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 juin 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

CASTAGNO Marie



CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2024 - Thèse n° 023

**ETUDE PORTANT SUR LA TRANSPOSITION CHEZ LE CHIEN DE LA
TECHNIQUE D'ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE PAR
CARDIOVERSION INTRACARDIAQUE UTILISANT LA RADIOFREQUENCE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 juin 2024
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

CASTAGNO Marie

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (13/03/2024)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAG	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,

De Vetagro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Pour nous transmettre votre intérêt pour la médecine avec patience et passion,

Nos hommages respectueux.

A Madame la Professeure Vanessa Louzier

De Vetagro-Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'encadrer cette thèse,

Pour l'intérêt porté à ce travail, votre aide précieuse et votre bienveillance,

Nos remerciements chaleureux.

Au Docteur Alexandra Nectoux,

De Vetagro-Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail,

Nos remerciements sincères.

Table des matières

Liste des annexes	11
Liste des figures	13
Liste des tableaux	15
Liste des abréviations	17
Introduction	19
Partie 1 : L'activité cardiaque	21
I. Le modèle théorique.....	21
1. Potentiel électrochimique d'un ion.....	21
2. Potentiel membranaire	23
3. Courant ionique.....	24
4. Technique du Patch-clamp	26
5. Activité d'un canal	26
6. Structure et fonctionnement des canaux : exemple du canal sodique	27
II. L'activité électrique cardiaque.....	30
1. Les cardiomyocytes : des cellules excitables	30
2. Potentiel d'action et courants ioniques	32
a. Les courants dépolarisants.....	32
b. Les courants repolarisants	33
3. Période réfractaire	35
4. Différences morphologiques et fonctionnelles du potentiel des cardiomyocytes et des cellules nodales.....	36
a. Potentiels des cellules auriculaires et ventriculaires	37
b. Potentiels des cellules nodales et du tissu conducteur	38
5. Mesure de l'activité électrique du cœur : l'électrocardiogramme.....	40
III. L'activité mécanique cardiaque.....	41
1. Le myocarde	41
2. Organisation d'un sarcomère	41
3. Structure moléculaire.....	43
4. Fonctionnement d'un sarcomère	46
IV. Couplage excitation-contraction	47
1. Organisation du tissu nodal.....	47
a. Nœud sinusal	48
b. Nœud atrio-ventriculaire	49
c. Voies internodales	50
d. Faisceau de His.....	50

e. Réseau de Purkinje.....	51
2. Notion de pacemaker	52
3. Propagation du signal électrique.....	54
4. Couplage excitation-contraction	55
a. Rôle central du calcium.....	56
b. Le récepteur de la ryanodine RyR2	57
c. Les étapes du glissement	59
d. Relaxation	60
Partie 2 : La fibrillation atriale (FA) chez le chien : état des connaissances actuelles.....	63
I. Définition	63
II. Épidémiologie	64
III. Diagnostic	65
IV. Pathophysiologie de la FA	67
1. Anomalie de formation : remodelage électrique	68
a. L'hyperautomaticité	69
b. L'activité déclenchée.....	69
2. Anomalies de conduction : remodelage tissulaire	73
a. Définition	73
b. Description d'une réentrée	73
c. Conditions nécessaires à la réentrée	74
d. Réentrée anatomique/fonctionnelle	76
e. Les modèles de réentrées	78
3. Anomalies de conduction : remodelage histologique	82
a. Dilatation.....	83
b. Fibrose.....	83
4. Foyers d'arythmies : les veines pulmonaires.....	84
Partie 3 : Le traitement de la fibrillation atriale par ablation : technique, outils et faisabilité.....	87
I. Généralités.....	87
II. Indications.....	88
III. Considérations techniques : imagerie et radiofréquence	90
1. Imagerie en cardiologie interventionnelle	90
a. Angiographie et fluoroscopie	90
b. Échocardiographie tridimensionnelle	91
(1) Matériel.....	92
(2) Procédure.....	94
(3) Complications.....	98

(4) Perspectives	99
2. Source d'énergie : la radiofréquence	99
a. Radiofréquence vs cryothérapie	99
b. Principe	100
c. Paramètres influençant la réussite de la procédure	101
d. Les lésions	102
e. Complications.....	104
IV. Proposition d'un protocole pour la réalisation d'une ablation de la FA par radiofréquence chez le chien	104
1. Temps préopératoire.....	105
a. Examen clinique	105
b. Examens ECG et échocardiographies.....	105
c. Examens d'imagerie et sanguins préopératoires	105
2. Utilisation d'anticoagulants.....	106
a. Risque de thrombo-embolie per-opératoire chez l'homme	106
b. Données chez le chien.....	107
3. Anesthésie.....	108
4. Accès veineux	108
5. Les étapes de l'ablation	109
6. Post-opératoire	111
7. Complications	112
8. Succès et récurrence	113
Conclusion	115
Bibliographie	119
Annexes	129

Liste des annexes

Annexe 1 : Recommandations concernant la mise en place des traitements anticoagulants (Calkins et al., 2018).....	129
Annexe 2 : Grille d'aide à la réalisation d'un examen cardiovasculaire complet (Source : Vetagro-Sup).	130

Liste des figures

Figure 1 : Principe de la diffusion passive à travers une membrane biologique (Source : Castagno Marie)	22
Figure 2 : Répartition ionique et gradient électrochimique d'une cellule cardiaque au repos (Source : Collet, Le Bobinnek 2001)	23
Figure 3 : Fonctionnement de la pompe sodium-potassium Na^+ / K^+ (Source : Castagno Marie)	24
Figure 4 : Les variations du potentiel membranaire génèrent des courants potassiques repolarisant ou dépolarisation (Source : Castagno Marie)	26
Figure 5 : Les différents états physiologiques d'un canal voltage-dépendant (Source : Bourdain et Fontaine, 2005).....	28
Figure 6 : Figure 7 : Structure du canal sodium. (Source : Balser 1999).	29
Figure 8 : Potentiel d'action d'un cardiomyocyte et principaux courants ioniques (D'après : Nattel 2002).....	31
Figure 9 : Morphologie du PA selon la région du cœur considérée (Source : Nattel 2002).....	37
Figure 10 : Morphologie d'un potentiel d'action d'un cardiomyocyte auriculaire/ventriculaire (Source : Castagno Marie).....	38
Figure 11 : Morphologie d'un potentiel d'action d'une cellule nodale localisée au niveau du nœud sinusal (Source : Castagno Marie).....	39
Figure 12 : Organisation de l' ultra-structurale d'un sarcomère en microscopie électronique (en haut) et modèle simplifié (en bas) (D'après : Ottenheim, Heunks, Dekhuijzen 2008).....	42
Figure 13 : Structure moléculaire d'un filament fin (Source : Castagno Marie)	43
Figure 14 : Structure moléculaire d'un filament épais (Source : Castagno Marie)	44
Figure 15 : Structure d'une molécule de myosine (Source : Castagno Marie).....	45
Figure 16 : Structure d'une strie scalariforme (Source : Castagno Marie).....	46
Figure 17 : Organisation du système de conduction chez le chien. Le tissu nodal est souligné en bleu (D'après : Santilli et al., 2018).....	47
Figure 18 : Nœud sinusal et repères anatomiques de l'oreillette droite chez le chien (D'après : Santilli et al., 2018).....	48
Figure 19 : Nœud atrio-ventriculaire et repères anatomiques de l'oreillette droite chez le chien (D'après : Santilli et al., 2018).....	49
Figure 20 : Anatomie détaillée des voies de conductions internodales (D'après : Santilli et al., 2018).	50
Figure 21 : Anatomie du système de conduction ventriculaire (D'après : Santilli et al., 2018)	51
Figure 22 : Variations du rythme de dépolarisation et de la vitesse de propagation du signal électrique au sein du système de conduction (D'après : Santilli et al., 2018)	53
Figure 23 : Cycle cardiaque du calcium (Bers, 2002).	57
Figure 24 : Représentation de la structure du récepteur de la ryanodine cardiaque RyR ₂ (Source : Mercadier et al., 2019)	58
Figure 25 : Mécanisme moléculaire et cycle de la contraction des myofibrilles (D'après : Rigoard et al., 2009).....	60
Figure 26 : les étapes du fonctionnement de la protéine SERCA (D'après : Bers, 2002).....	61
Figure 27 : ECG enregistré chez un chien atteint de fibrillation atriale– rythme cardiaque variant entre 150 et 300 bpm (vitesse 25 mm.s ⁻¹ ; calibration 1 mm.mV ⁻¹) (Source : Schroeder 2021).....	66
Figure 28 : Morphologie de PA de cellules ventriculaires associés à des phénomène de post-dépolarisations (D'après : Leenhardt et al., 2011).....	70
Figure 29 : Les courants ioniques conduisant à une post-dépolarisation précoce (D'après : Heijman et al., 2014)	71

Figure 30 : Les courants ioniques conduisant à une post-dépolarisation retardée (D'après : Heijman et al., 2014)	72
Figure 31 : Schéma d'une onde de réentrée (D'après : Gaztañaga. et al., 2012).	73
Figure 32 : Les étapes de blocage, contournement et réactivation d'une réentrée (D'après : Bradley et Klein, 2007).	75
Figure 33 : Modèles des réentrées anatomiques (A) et fonctionnelles (B) (Source : Waks et al., 2014).	77
Figure 34 : Représentation schématique du modèle du cercle directeur (D'après : Nattel, 2002).	78
Figure 35 : Représentation schématique du modèle de la conduction anisotrope (Source : Castagno Marie).	79
Figure 36 : Représentation schématique du modèle de la réentrée en 8 (Source : Issa et al., 2023)..	80
Figure 37 : Représentation schématique du modèle de la réflexion (Source : Castagno Marie).	80
Figure 38 : Représentation du modèle de rotor (Source : Waks et al., 2014).	81
Figure 39 : Orientation des faisceaux de myocytes par rapport à la paroi de la veine pulmonaire – coupe histologique réalisée parallèlement à l'axe de la veine pulmonaire et perpendiculaire à la paroi du vaisseau, d'un cœur de chien colorée par une technique modifiée de trichrome de Masson (Hocini et al., 2002).	85
Figure 40 : Illustration du système de fluoroscopie C-arm et de son utilisation (Koppert et al., 2019).	90
Figure 41 : Vues thoraciques chez un chien de navigation endovasculaire sous fluoroscopie en position latérale droite (A) et dorsoventrale (B) (Battaia et al., 2021).	91
Figure 42 : Sonde d'échocardiographie intracardiaque (Chetboul et Taton, 2018).	92
Figure 43 : Présentation des dispositifs d'échographie intracardiaque. Cathéter ViewFlex™ Xtra (A), poignée ViewFlex™ Xtra (B), cathéther AcuNav connecté à son système d'ultrasons (C), poignée AcuNav (Source : Paiva et al., 2019 ; Berti et al., 2021).	94
Figure 44 : "Vue de base" : le cathéter se trouve au centre de l'OD (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).	95
Figure 45 : "Vue de la fosse ovale" : deux rotations horaires de 15 degrés (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).	95
Figure 46 : Position de la sonde permettant de contrôler l'absence d'épanchement péricardique (D'après : Vaina et al., 2006).	96
Figure 47 : "Vue septale" utilisée lors de la ponction transseptale (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).	96
Figure 48 : vue "standard" des cavités cardiaques gauches (Source : Berti et al., 2021).	97
Figure 49 : vue "supra-mitrale" (Source : Berti et al., 2021).	98
Figure 50 : Formule pondérée de l'indice d'ablation (Source : Das et al., 2016).	101
Figure 51 : En haut, un schéma représentant l'agencement spatial du modèle de lésions WACA est présenté. En bas, une capture d'écran du logiciel de cartographie prise lors de la procédure d'ablation (Source : Das et al., 2016).	102
Figure 52 : Représentation des différentes stratégies d'ablation : VP seule (rouge), VP et lésions linéaires additionnelles (rouge et orange) ou VP et électrogrammes complexes fractionnés (rouge et vert) (D'après : Verma et al., 2015).	103
Figure 53 : Description des différentes étapes de la technique de Seldinger permettant l'accès veineux percutané chez un chien (Source : Scansen, 2017).	109
Figure 54 : Illustration des systèmes de coordination (vert) et du système de localisation des cathéters (jaune) à partir de radiographies thoraciques chez un chien (Source : Hellemans et al., 2022).	110

Liste des tableaux

Tableau I : Concentrations ioniques intracellulaires et extracellulaires, en millimoles, des cellules cardiaques (Source : Babuty et al., 2008)	21
Tableau II : Caractéristiques ECG de la FA chez le chien (Source : Santilli et al., 2018).	67
Tableau III : Indications chez l'homme à un traitement par RFCA selon le type de FA (Source : Calkins et al., 2018).....	88
Tableau IV : Caractéristiques techniques des sondes ICE (Sources : Paiva et al., 2019 ; St. Jude Medical 2011).....	93
<i>Tableau V : Avantages et inconvénients des principales vues des cavités cardiaques gauches pouvant être utilisées lors des procédures d'échocardiographie intracardiaque (D'après : Berti et al., 2021).</i> ..	98
Tableau VI : Présentation des avantages et des inconvénients de la technique d'ICE (Chetboul et Taton, 2018).....	99
Tableau VII : Traitements antithrombotiques (Source : Orton et Monnet, 2017).....	108
Tableau VIII : Paramétrage de la sonde et protocole d'ablation (Hellemans et al., 2022).	111

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
ATP : adénosine triphosphate
bpm : battement par minute
 Ca^{2+} : ions calcium
Cellules P : cellules pacemaker
Cellules T : cellules transitionnelles
CF: complexes fractionnés
CURATIVE: American College of Veterinary Emergency and Critical Care Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care
 Cl^- : ions chlore
DAD : post-dépolarisations retardées (en anglais : Delayed After Depolarization)
EAD : post-dépolarisations précoces (en anglais : Early After Depolarization)
ECF : électrogramme complexe fractionné
ECG : électrocardiogramme
EIC : échographie intracardiaque
ETO : échocardiographie transoesophagienne
FA : fibrillation atriale
FEM : force électromotrice
ICE : échocardiographie intracardiaque (en anglais : intracardiac echocardiography)
 K^+ : ions potassium
kDa : kilodalton
ms : millisecondes
 m.s^{-1} : mètre par seconde
mV : millivolts
 Na^+ : ions sodium
NAV : noeud atrio-ventriculaire
nm : nanomètre
NS : nœud sinusal
PR : potentiel de repos
PVI : isolement des veines pulmonaires
RFCA : ablation par cathéter à radiofréquence
TA : thrombose aortique
TCA : temps de céphaline activée
 μm : micromètre

INTRODUCTION

La fibrillation atriale est une arythmie caractérisée par une activité électrique atriale désorganisée. Elle entraîne une contraction rapide et irrégulière des oreillettes qui aboutit à une altération du fonctionnement de la pompe cardiaque.

Il s'agit du trouble du rythme cardiaque le plus fréquemment diagnostiqué chez le chien (Noszczyk-Nowak et al. 2017). Récemment, il a été rapporté l'existence d'une forme idiopathique de fibrillation atriale, c'est-à-dire en l'absence d'affection cardiaque sous-jacente, chez les chiens de grandes races ou de races géantes. Cette découverte amène à reconsidérer la prise en charge de la fibrillation atriale chez le chien.

Chez l'homme, l'essor de la cardiologie interventionnelle a été rendu possible grâce au développement des techniques de cathétérisme et d'imagerie. Initialement diagnostic, ces techniques ont rapidement permis de progresser dans la compréhension des cardiopathies. Elles sont aujourd'hui employées comme outils thérapeutiques lors de la prise en charge de cardiopathies congénitales, de valvulopathies et, depuis peu, de troubles du rythme.

L'ablation de la fibrillation atriale par voie intra cavitaire a été décrite pour la première fois par le Professeur Haïssaguerre et son équipe dans les années 90. Elle est à présent reconnue comme un traitement efficace et sécuritaire de la fibrillation atriale, grâce au développement des outils d'isolement électrique et de modélisation tri-dimensionnelle.

Chez le chien, le traitement de la fibrillation atriale repose sur l'administration de médicaments antiarythmiques et la prise en charge des cardiopathies associées. Les progrès dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'une part et l'essor des techniques de cardiologie interventionnelle d'autre part permettent d'envisager de nouvelles options thérapeutiques. Notre étude s'inscrit dans ce contexte ; elle vise à évaluer la faisabilité de l'ablation de la fibrillation atriale chez le chien par cardioversion et à en décrire la procédure.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons rappelé les bases de l'électrophysiologie cardiaque ; nous avons ensuite décrit le fonctionnement électrique puis mécanique du cœur ;

avant de terminer par l'étude du couplage excitation-contraction permettant le fonctionnement de la pompe cardiaque. Dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à la fibrillation atriale chez le chien et aux connaissances actuelles de cette arythmie ; la physiopathologie de la fibrillation atriale chez le chien a notamment été étudiée. Dans la dernière partie de cette étude, nous avons proposé un protocole détaillé d'ablation de la fibrillation atriale chez le chien ; il a été discuté des indications au traitement par ablation, des techniques de modélisation tridimensionnelle et d'isolement électrique des foyers de fibrillation ; à partir de l'ensemble de ces informations, un protocole étape par étape a été présenté.

PARTIE 1 : L'ACTIVITE CARDIAQUE

L'activité cardiaque repose sur les propriétés électrophysiologiques de cellules spécialisées ; elles présentent une activité électrique (excitabilité, conductivité, automatisme) ainsi qu'une activité mécanique (distensibilité, contractilité, relaxation). Au sein du tissu cardiaque, les cellules ne présentent pas toutes la même activité. On distingue les cellules du myocarde ou cardiomyocytes dont l'activité est essentiellement mécanique et les cellules cardionectrices spécialisées dans l'initiation et la propagation des phénomènes électriques (Fornes 2006).

Il est nécessaire de rappeler, dans un premier temps, le mode de fonctionnement du cœur et les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques, avant d'exposer les mécanismes physiopathologiques responsables de la fibrillation atriale et afin d'en faciliter la compréhension.

I. Le modèle théorique

La membrane plasmique est formée d'une bicouche lipidique qui constitue une barrière hydrophobe qui s'oppose à la libre diffusion des molécules. Elle est ponctuée de structures protéiques assurant une perméabilité sélective aux ions et aux molécules polaires telles que l'eau. Elle maintient ainsi des concentrations ioniques différentes entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (Babuty *et al.*, 2008).

*Tableau I : Concentrations ioniques intracellulaires et extracellulaires, en millimoles, des cellules cardiaques (Source : Babuty *et al.*, 2008).*

Milieux	Intracellulaire	Extracellulaire
Sodium	5 - 15	140
Potassium	140	3 - 5
Calcium	1/1000 ^{ème} de calcium libre	1 - 2

1. Potentiel électrochimique d'un ion

Soit deux milieux séparés par une membrane perméable à un ion et qui présentent des concentrations différentes pour cet ion, notés C1 et C2 sur la figure 1. L'ion diffuse entre les milieux un et deux selon son gradient électrochimique, synthèse des gradients chimique et électrique.

La différence de concentration existante entre les milieux un et deux génère un gradient chimique à l'origine de la diffusion de l'ion du compartiment le plus concentré vers le compartiment le moins concentré (figure 1.A). Or la diffusion ionique déséquilibre la répartition des charges de part et d'autre de la membrane. Cela aboutit à la mise en place d'une force électromotrice qui s'oppose à la force chémomotrice (figure 1.B). Au fur et à mesure de la diffusion ionique, le gradient chimique diminue tandis que le gradient électrique augmente, jusqu'à ce qu'ils s'égalisent ; le gradient électrochimique résultant s'annule alors et l'équilibre est atteint (figure 1.C) (Babuty *et al.*, 2008).

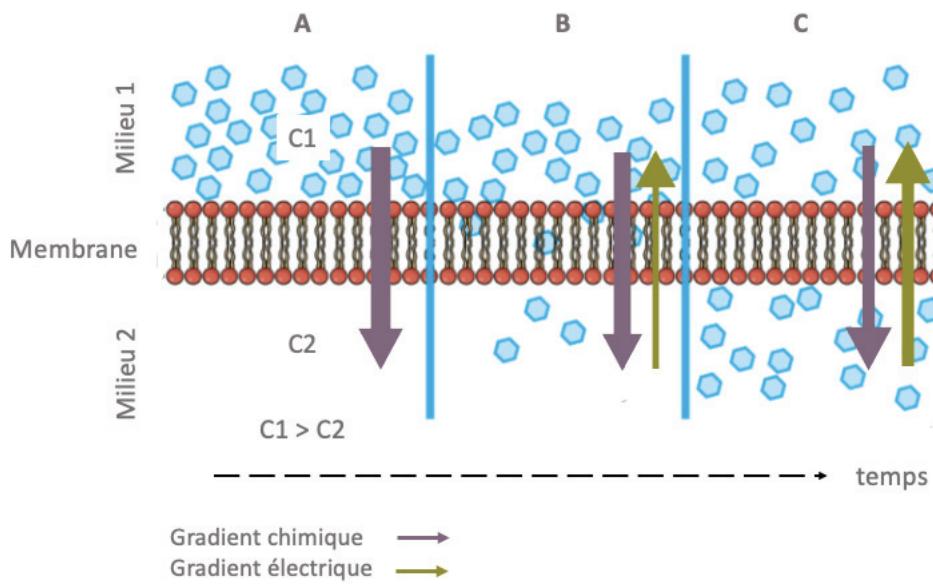


Figure 1 : Principe de la diffusion passive à travers une membrane biologique (Source : Castagno Marie).

Lorsque le système est à l'équilibre, le flux net d'ions traversant la membrane s'annule car le gradient chimique est égal au gradient électrique. En revanche, les milieux un et deux ne comportent pas le même nombre de charges. Par conséquent, il existe une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane qui correspond au potentiel d'équilibre de l'ion. Il peut être calculé à partir de l'équation de Nernst (Corabœuf et Nargeot, 1993) :

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_{\text{ext}}}{[\text{ion}]_{\text{int}}}$$

Avec E_{ion} : potentiel d'équilibre de l'ion, R : constante des gaz parfaits ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$), T : température (en kelvins), z : valence de l'ion, F : constante de Faraday ($96\,485 \text{ c.mol}^{-1}$), $[\text{ion}]_{\text{ext}}$: concentration extracellulaire de l'ion, $[\text{ion}]_{\text{int}}$: concentration intracellulaire de l'ion.

2. Potentiel membranaire

Au repos, les cellules sont polarisées ; le milieu intracellulaire est chargé négativement tandis que le milieu extracellulaire est chargé positivement. Cette différence de potentiel est la conséquence de l'inégale répartition des ions sodium Na^+ , potassium K^+ et calcium Ca^{2+} , de part et d'autre de la membrane, associée aux variations de la conductance membranaire à ces ions. Cela aboutit à la mise en place du potentiel de membrane (Corabœuf et Nargeot, 1993).

La membrane plasmique est une fine enveloppe isolante séparant deux milieux conducteurs et peut ainsi être assimilée, par analogie et de façon théorique, à un condensateur. La séparation des charges positives et négatives de part et d'autre de la membrane aboutit à une différence de potentiel qui peut s'écrire :

$$V = \frac{q}{Cm}$$

Avec V : différence de potentiel entre les deux milieux ; q : charges transférées à travers le condensateur ; Cm : capacité du condensateur.

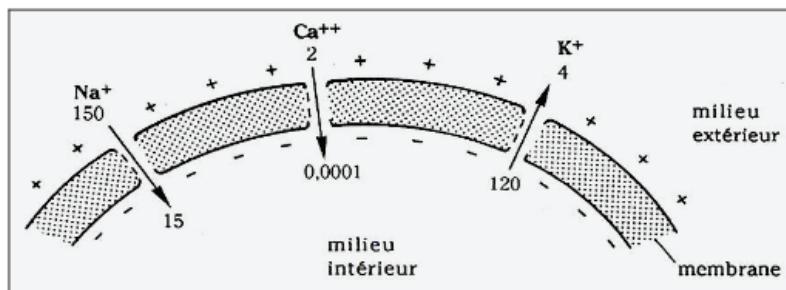


Figure 2 : Répartition ionique et gradient électrochimique d'une cellule cardiaque au repos (Source : Collet, Le Bobinnec 2001).

Au repos, la mesure expérimentale du potentiel de membrane ou potentiel de repos (PR) des cardiomyocytes ventriculaires est compris entre -80 millivolts (mV) et -85 mV chez l'homme (Whalley et al., 1995). Le potentiel de repos est proche du potentiel d'équilibre des ions potassium (K^+) car la membrane des cardiomyocytes au repos est presque exclusivement perméable au potassium. Il est

cependant tamponné par la présence d'autres cations perméants, notamment l'ion sodium (Na^+) (Bradley et Klein, 2007; Corabœuf et Nargeot, 1993).

Le potentiel de repos de la cellule est maintenu constant grâce à l'activité de la pompe sodium-potassium (Na^+/K^+), schématisée sur la figure 3 ci-dessous. Il s'agit d'une protéine membranaire qui assure le transport actif des ions sodium et potassium en sens inverse de leurs gradients. L'hydrolyse d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) libère l'énergie nécessaire à l'entrée de deux ions potassium simultanément à la sortie de trois ions sodium. Cet échange génère un gradient sodique dirigé de l'extérieur vers l'intérieur ainsi qu'un gradient potassique dirigé dans le sens inverse, de l'intérieur vers l'extérieur. De plus, l'accumulation des charges positives à l'extérieur de la cellule n'est pas compensée par un flux de cations entrants. Par conséquent, le milieu intracellulaire est chargé négativement, ce qui participe au maintien du potentiel de repos de la cellule (Whalley *et al.*, 1995).

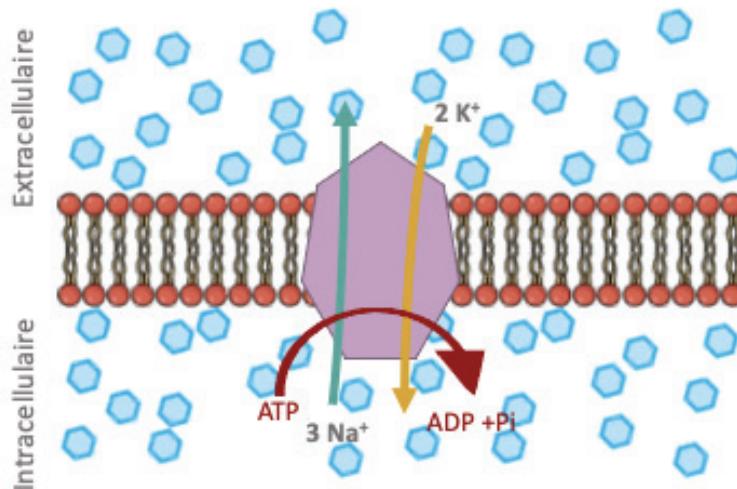


Figure 3 : Fonctionnement de la pompe sodium-potassium Na^+ / K^+ (Source : Castagno Marie).

L'hydrolyse d'une molécule d'adénosine triphosphate ATP génère l'énergie nécessaire à la sortie de deux ions potassium K^+ et l'entrée de trois ions sodium Na^+ . ADP : adénosine diphosphate, Pi : phosphate inorganique.

3. Courant ionique

Les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques reposent sur la perméabilité de la membrane plasmique aux ions.

Un courant ionique est le résultat de la diffusion d'un ion à travers la membrane, ce qui se produit lorsque le potentiel de la membrane s'éloigne du potentiel d'équilibre de l'ion. Il obéit à la loi d'Ohm (Whalley *et al.*, 1995) :

$$I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$$

Avec I_{ion} : courant créé par les mouvements transmembranaires des ions, g_{ion} : conductance de la membrane, $(V_m - E_{ion})$ force électromotrice

Ainsi la diffusion d'un ion est proportionnelle à la conductance de la membrane pour cet ion, c'est-à-dire à la perméabilité de la membrane qui dépend du nombre de canaux ioniques ouverts à un instant donné. Elle dépend également de l'existence d'une force électromotrice qui sous-tend le passage de l'ion d'un compartiment à un autre.

La différence entre le potentiel de membrane et le potentiel d'un ion correspond à la force électromotrice (FEM). De manière générale, pour un cation donné, si la FEM est positive, c'est-à-dire si le potentiel membranaire est supérieur au potentiel d'équilibre du cation, alors le courant sortant est repolarisant. Si la FEM est négative alors le flux net cationique sortant est dépolarisant. Le potentiel de membrane est le résultat des flux dépolarisants et repolarisants la traversant à chaque instant.

En ce qui concerne les ions potassium, le potentiel d'équilibre (E_k) est de -100 mV. Cette valeur est proche du potentiel de repos du cardiomyocyte qui, comme mentionné précédemment, avoisine les -85 mV chez l'homme et dont la membrane plasmique est hautement perméable au potassium. Lorsque le potentiel membranaire augmente et s'éloigne du potentiel d'équilibre des ions potassium, les ions K^+ sortent de la cellule, sous l'effet du gradient électrochimique créé (figure 4.A). Ce transfert de molécules chargées positivement de l'intérieur vers l'extérieur tend à repolariser ou hyperpolariser la membrane. A l'inverse, lorsque le potentiel de la membrane diminue, les ions K^+ entrent et l'accumulation de charges positives du côté intracellulaire tant à dépolariser la membrane créée (figure 4.B).

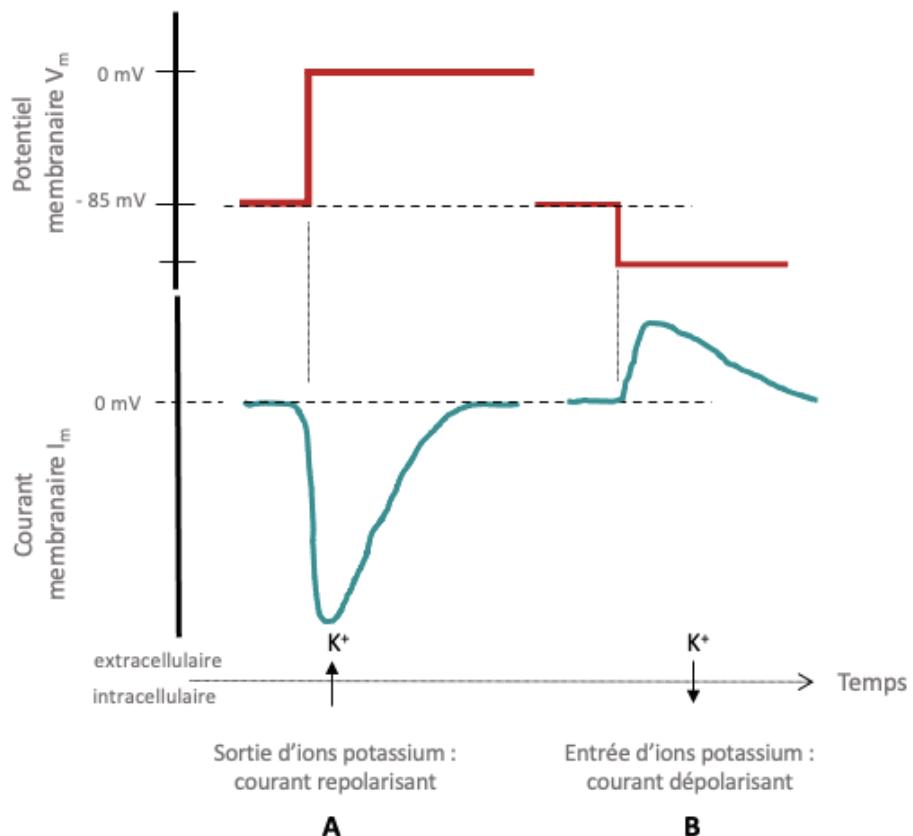


Figure 4 : Les variations du potentiel membranaire génèrent des courants potassiques repolarisant ou dépolarisation
(Source : Castagno Marie).

4. Technique du Patch-clamp

La technique du patch clamp a été mise au point par Neher et Sakmann et récompensée d'un prix Nobel en 1991 (Neher et Sakmann, 1991). Elle permet d'étudier l'activité électrique d'un canal ionique en isolant une minuscule partie de la membrane cellulaire au moyen d'une pipette en verre, placée au contact de la membrane. Le potentiel à l'intérieur de la pipette est imposé et aboutit à la formation d'un courant ionique vérifiant la loi d'Ohm. Cette technique permet ainsi de caractériser l'activité d'un canal en mesurant sa conductance, sa sélectivité vis-à-vis de l'espèce ionique et sa probabilité d'ouverture (Babuty *et al.*, 2008).

5. Activité d'un canal

La conductance élémentaire d'un canal se mesure lorsqu'il se trouve en position ouverte et en faisant varier le potentiel membranaire. Lorsque la courbe représentant la conductance du canal en fonction de la différence de potentiel transmembranaire est une droite, alors la perméabilité du canal ouvert est constante. Lorsque la relation courant-potentiel n'est pas linéaire, la perméabilité du canal

dépend de paramètres tels que la concentration ionique intracellulaire ou l'intervention de facteurs capables de moduler l'état ouvert ou fermé du canal. On dit alors que le canal rectifie (Whalley *et al.*, 1995).

La sélectivité du canal à un ion s'évalue au potentiel d'inversion. Il correspond au potentiel membranaire pour lequel le courant traversant le canal s'annule. Comme cela a été expliqué ci-dessus, chaque espèce ionique possède un potentiel d'équilibre, calculé à partir de l'équation de Nernst. Ainsi, plus le potentiel d'inversion du canal est proche du potentiel d'équilibre de l'ion, plus le canal est sélectif de l'espèce ionique.

La probabilité d'ouverture d'un canal ionique s'obtient par la mesure du temps global où le canal se trouve en position ouverte.

Pour un ion donné, le courant global traversant la membrane à un instant donné est le résultat des courants traversant chacun des canaux perméables à cet ion. Il vérifie la relation (Corabœuf et Nargeot, 1993 ; Babuty *et al.*, 2008) :

$$I = i \cdot N \cdot P_o$$

Avec i l'intensité du courant traversant un canal, N le nombre de canaux fonctionnels et P_o la probabilité d'ouverture des canaux pour un potentiel membranaire donné.

6. Structure et fonctionnement des canaux : exemple du canal sodique

L'ensemble des canaux ioniques présentent une structure très similaire avec quatre sous unités divisées en deux, quatre ou six segments transmembranaires. Leur conformation tridimensionnelle délimite des pores, espaces hydrophiles au sein de la membrane, et permet ainsi le passage des ions. Chaque segment joue un rôle dans le fonctionnement du canal. Le segment S4 intervient notamment dans l'ouverture et fermeture du canal (Grant 2001).

La majorité des canaux ioniques impliqués dans la genèse de l'activité électrique cardiaque sont potentiel-dépendants. La figure 4 illustre le fonctionnement d'un canal voltage-dépendant. Ils oscillent entre les états fermés, ouverts ou inactivés en fonction du potentiel de membrane et selon une valeur de potentiel seuil. On peut citer notamment les canaux potassiques, sodiques, calciques, les canaux à protons et les canaux à cations. Cette propriété est liée à la présence de protéine chargée

jouant le rôle de ‘porte’. Chaque canal possède deux portes, une porte d’activation et une porte d’inactivation. Lorsque le canal se trouve en position fermée, le passage des ions est bloqué par la porte d’activation qui empêche le passage des ions à travers le canal. A l’état ouvert activé, le canal est traversé par les ions et les deux portes sont en position ouverte. A l’état inactivé, le passage des ions est de nouveau bloqué par la porte d’inactivation (Balser 1999 ; Grant 2001).

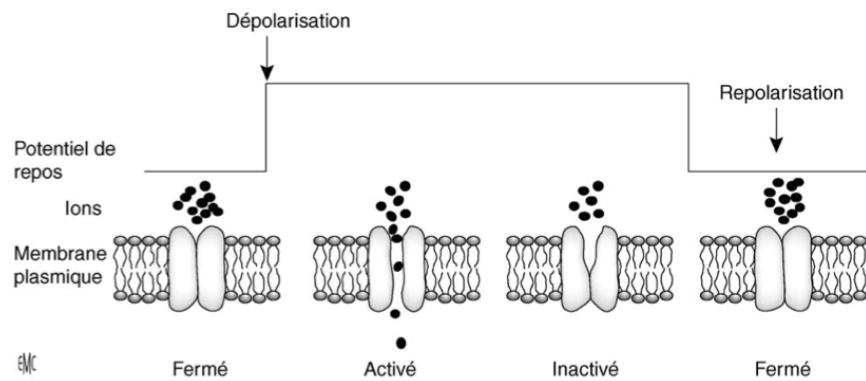


Figure 5 : Les différents états physiologiques d’un canal voltage-dépendant (Source : Bourdain et Fontaine, 2005).

Lorsque le potentiel de membrane atteint un certain seuil, le canal est activé et permet le passage des ions à travers la membrane. Puis le canal entre dans un état inactivé dans lequel il ne répond plus au changement de potentiel membranaire. Le passage des ions est bloqué par la porte d’inactivation. Le canal revient en position fermé. Le passage des ions est bloqué par la porte d’activation jusqu’à la prochaine modification du potentiel membranaire.

Dans le cœur, les canaux sodiques jouent un rôle majeur : ils sont responsables du courant de dépolarisation rapide de la membrane. Le fonctionnement d’un canal potentiel-dépendant est présenté ci-dessous à partir de l’exemple du canal sodique.

Le canal sodique est une structure protéique constituée de 4 domaines homologues DI à DIV, encore appelés sous-unités alpha. Chaque sous-unité est formée de 6 segments transmembranaires S1 à S6 qui présentent une structure hélicoïdale (figure 5). La sensibilité du canal Na^+ au potentiel membranaire provient du segment S4 qui a été identifié comme la région du canal intervenant dans la détection du potentiel membranaire. Il s’agit d’un segment fortement chargé du fait de la présence de résidus d’arginine et de lysine qui forment une bande s’enroulant le long de l’hélice S4 (Whalley *et al.*, 1995). Pour rappel, le potentiel membranaire est défini selon la répartition des charges entre les milieux intra et extracellulaire et correspond à un état d’équilibre au repos. Une variation du potentiel membranaire provoque un déplacement local des molécules chargées qui force la rotation vers l’extérieur de l’hélice riche en charges positives, portée par le segment S4. Ce changement de conformation est ensuite transmis à la boucle S5-S6 qui forme le filtre de sélectivité du canal et aboutit à son ouverture.

Le changement de conformation du segment S4 du canal n'est possible que si la quantité de charges mise en jeu est suffisante à rompre l'équilibre du canal. L'activation d'un canal sodique est donc voltage dépendante ce qui se traduit à l'échelle de la membrane par l'existence d'un 'potentiel seuil'.

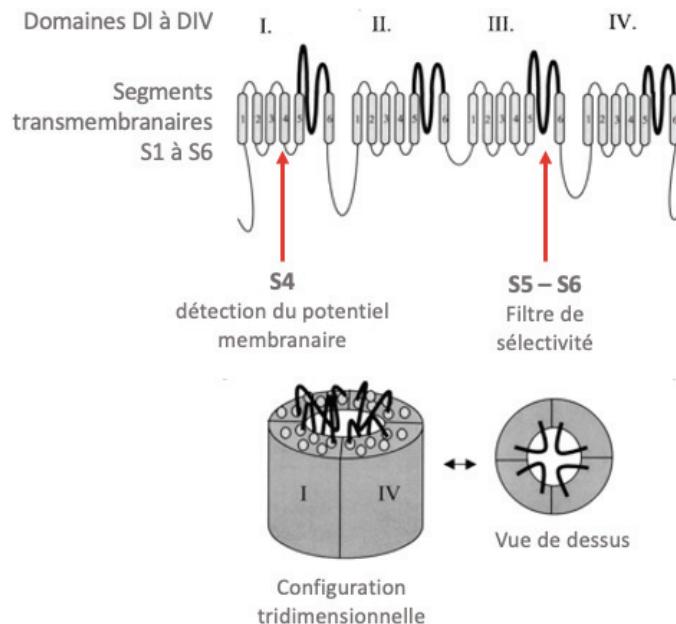


Figure 6 : Figure 7 : Structure du canal sodium. (Source : Balser 1999).

Représentation des domaines I à IV du canal Na^+ . Chaque domaine est formé de 6 segments transmembranaires. Le segment S4 détecte le potentiel membranaire tandis que l'ensemble S5-S6 forme le filtre de sélectivité du pore.

En position ouverte, le canal permet le passage des ions qui génère un courant ionique. Le basculement d'un état ouvert à un état inactivé est régulé par la boucle intracellulaire située entre les domaines III et IV. Elle est formée de 3 acides aminés formant le motif IFM, isoleucine, phénylalanine et méthionine, capable de se fixer à la partie intracellulaire du pore. La boucle se replie sur la membrane et bloque la diffusion des ions. Le canal se trouve alors dans un état inactivé. Le passage d'un état activé ouvert à un état inactivé est indépendant du potentiel membranaire. En revanche, il a été montré que l'inactivation était rapide et indépendante du Pm lorsque le canal se trouve dans un état activé et ouvert, tandis qu'elle est difficile pour les canaux activés en position fermée (Balser 1999 ; Grant 2001).

Conclusion partielle :

La membrane plasmique est une bicouche lipidique semi-perméable qui sépare les milieux intra- et extracellulaires. Elle possède un potentiel membranaire qui correspond à la différence de charges électriques générée par la répartition hétérogène des ions de part et d'autre de la membrane plasmique. Au repos, le potentiel mesuré est de – 85 mV dans les cardiomyocytes ventriculaires chez l'homme. Les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques reposent sur la perméabilité de la membrane plasmique aux ions. La diffusion d'un ion à travers la membrane dépend de son potentiel électrochimique, qui est la synthèse des gradients électriques et chimiques existants. Les ions traversent la membrane grâce à la présence de canaux transmembranaires. A l'échelle de la membrane, l'ensemble des mouvements d'ions entraîne des changements de polarité de la membrane qui se traduisent sous la forme d'une courbe de potentiel d'action et qui correspond à l'activité électrique du cœur.

II. L'activité électrique cardiaque

Le cœur est un organe pluritissulaire dont le fonctionnement est lié à la régionalisation et la spécialisation de ses tissus. Le rythme cardiaque est le résultat de la synchronisation des activités électrique et mécanique.

Il est formé de trois tissus différents : le tissu musculaire, composé de cardiomyocytes, dont les contractions rythmées permettent le fonctionnement de la pompe cardiaque ; le tissu nodal, formé de cellules cardionectrices, qui assure la conduction électrique au sein du cœur ; le tissu nerveux qui intervient dans le contrôle de l'activité motrice involontaire du muscle cardiaque. La fonction de pompe est rendue possible grâce à l'activité coordonnée de l'ensemble des tissus cardiaques.

1. Les cardiomyocytes : des cellules excitables

Les cardiomyocytes sont des cellules dites excitables c'est-à-dire capables de moduler leur activité en réponse à une stimulation. L'arrivée d'un signal déclenche l'ouverture et la fermeture séquentielles des canaux ioniques de la membrane ce qui fait varier la polarité de la membrane. Le

signal électrique ainsi généré par les courants ioniques constitue le potentiel d'action (PA) (Corabœuf et Nargeot, 1993).

Le PA d'une cellule cardiaque ventriculaire se décompose en cinq phases successives : la phase 0 de dépolarisation, la phase 1 de repolarisation transitoire, la phase 2 dite de plateau, la phase 3 de repolarisation et enfin la phase 4 de repos. La figure 8 représente les courants mis en jeu au cours des différentes phases du PA. Il convient de s'y référer pour le paragraphe ci-dessous.

La durée d'un PA est en moyenne de 100 à 250 millisecondes dans une cellule cardiaque ventriculaire, contre 1 à 2 millisecondes pour une cellule musculaire (Corabœuf 1978).

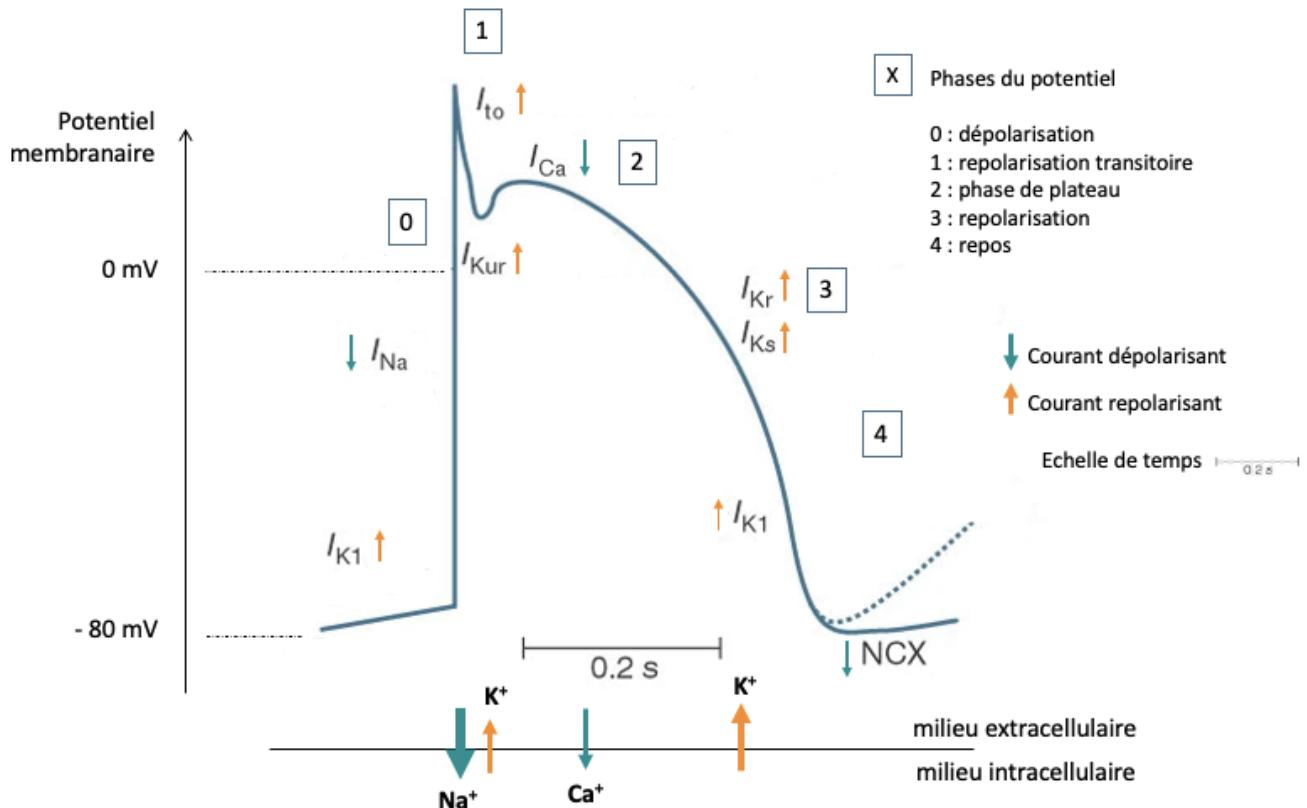


Figure 8 : Potentiel d'action d'un cardiomyocyte et principaux courants ioniques (D'après : Nattel 2002).

I_{K1} : courant potassium responsable du maintien du potentiel de repos ; I_{Na} : courant sodium qui intervient lors de la phase 0 de dépolarisation rapide ; I_{to} : courant potassium transitoire qui intervient lors de la phase 1 de repolarisation transitoire ; I_{Ca2+} : courant calcium intervenant lors de la phase 2 de plateau ; I_K : courant potassium dont I_{Kur} : repolarisation 'ultra' rapide ; I_{Kr} : repolarisation rapide ; I_{Ks} : repolarisation lente ; NCX : échangeur Na^+-Ca^{2+}

2. Potentiel d'action et courants ioniques

Durant un PA, les différents courants ioniques sont générés par l'ouverture et la fermeture séquentielles des canaux transmembranaires. Les courants peuvent participer soit à la dépolarisation de la membrane, soit à sa repolarisation. Dans cette partie, nous décrirons le PA d'action d'un cardiomyocyte ventriculaire et les courants qui en sont à l'origine.

a. *Les courants dépolarisants*

Les courants dépolarisants regroupent : les courants sodiques I_{Na} , les courants calciques $I_{Ca,L}$, les courants d'échange sodium/calcium $I_{Na/Ca}$ et les courants entrant activés par le calcium intracellulaire $I_{Na,K}$ (Corabœuf 1978; Babuty *et al.*, 2008).

Les courants sodiques I_{Na}

L'arrivée d'une onde d'excitation provoque l'ouverture des canaux sodiques de la membrane et l'entrée d'ions sodium dans la cellule. Le courant sodique ainsi généré initie la phase 0 du potentiel d'action. L'activation des canaux sodiques est très rapide (de l'ordre d'une milliseconde) tandis que l'inactivation est progressive et dure 10 à 15 millisecondes (ms). Le potentiel membranaire évolue de -90 mV à +60 mV : le courant sodique provoque l'inversion de la polarité de la membrane qui se rapproche du potentiel d'équilibre du sodium. A noter que quelques canaux sodium s'activent très lentement et participent ensuite au maintien du PA autour d'une valeur plateau lors de la phase suivante.

Les courants calciques $I_{Ca,L}$

Le myocarde comporte des canaux calciques lents de type L majoritairement et quelques canaux de type T. Il existe un potentiel seuil à -40 mV à partir duquel ces canaux calciques sont activés. Lors de la phase 0, l'ouverture des canaux provoque l'entrée des ions calcium dans le milieu intracellulaire ce qui participe à l'inversion du potentiel membranaire. Les canaux sont inactivés lorsque le potentiel atteint +60 mV. L'activation des canaux est de quelques millisecondes tandis que l'inactivation nécessite 100 à 200 ms. D'autre part, l'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium participe à l'inactivation des canaux calciques de la membrane plasmique.

Les courants d'échange sodium/calcium $I_{Na/Ca}$

Le courant sodium/calcium $I_{Na/Ca}$ est généré par un échangeur, une protéine transmembranaire permettant le transport de trois ions sodiques contre un ion calcique. Ce système d'échange tend à rétablir les gradients de concentration ionique modifiés par les transporteurs actifs et ne consomme pas d'énergie mais dépend des forces électromotrices à l'œuvre.

Au début de la phase de dépolarisation, les canaux Na^+ sont les premiers activés et génèrent un courant sodique entrant. Par conséquent, la concentration intracellulaire en sodium augmente et aboutit à la mise en place d'un gradient électrochimique à l'origine d'une sortie d'ions Na^+ à travers l'échangeur. Il se produit en même temps une entrée d'ion Ca^{2+} .

Le franchissement du seuil d'ouverture des canaux calciques provoque une entrée d'ions Ca^{2+} . Le gradient électrochimique mis en place s'oppose à présent à l'entrée passive d'ions calciques dans le milieu intracellulaire et tend au contraire à inverser le sens des mouvements ioniques se produisant à travers l'échangeur : le courant calcique est à présent sortant et impose un courant sodique entrant.

La concentration calcique intracellulaire est donc un facteur contrôlant les mouvements ioniques à travers l'échangeur. Lors d'une surcharge calcique intracellulaire, l'activation de l'échangeur calcium/sodium est responsable d'une entrée d'ions sodium qui semble impliquée dans les phénomènes de post-dépolarisations.

Courant entrant activé par le calcium intracellulaire $I_{Na, K}$

La concentration intracellulaire en calcium contrôle les flux ioniques de canaux membranaires non-spécifiques. Ces canaux présentent une perméabilité équivalente en ions sodium et potassium. Il semble que ces canaux soient de même responsables de phénomènes de post-dépolarisations retards lorsque la concentration en calcium augmente.

b. Les courants repolarisants

Au cours de la phase de dépolarisation, l'augmentation du potentiel membranaire provoque l'activation des canaux potassiques. Lors de la phase de repolarisation, les courants de potassium et de chlore participent au rétablissement du potentiel de repos (Corabœuf 1978; Babuty *et al.*, 2008).

Canaux potassiques

Au fur et à mesure de la dépolarisation, le potentiel de la membrane s'éloigne du potentiel d'équilibre du potassium ce qui aboutit à la mise en place d'une force électromotrice. Lorsque le potentiel seuil est dépassé, l'ouverture des canaux déclenche une sortie de potassium. Néanmoins, la transition d'un état fermé à un état ouvert n'est pas immédiate et le retard à l'ouverture permet l'achèvement de la phase de dépolarisation. La mise en place du courant potassique sortant marque le début de la phase de plateau suivie de la repolarisation de la membrane. De même à la fin du PA, la fermeture progressive des canaux entraîne une phase d'hyperpolarisation.

Les canaux potassiques qui interviennent lors de la repolarisation sont nombreux et diffèrent par le nombre de segments transmembranaires qu'ils présentent (six, deux ou quatre).

Les canaux potassiques à six segments sont potentiel-dépendants.

Le premier courant potassique traversant la membrane lors du PA est le courant transitoire I_{to} (qui comprend les courants I_{tofast} et I_{toslow}). L'ouverture des canaux provoque une repolarisation rapide de la membrane lors de la phase 1 qui se traduit par une « encoche » sur le tracé du PA. Elle participe ensuite au maintien d'une valeur plateau du potentiel lors de la phase 2 et permet aux canaux calciques de rester activés. De plus, l'amplitude du courant est d'autant plus faible que la fréquence de stimulation est élevée ce qui contribue à adapter la durée du PA à la durée du cycle.

Lors de la phase 2 de plateau, la membrane est également traversée par les courants I_{sus} et I_{Kur} dont l'inactivation est lente.

Le canal de Herg est caractérisé par la production d'un faible courant I_{Kr} sortant car il a pour particularité de s'inactiver rapidement après son activation. Par conséquent, lorsque le potentiel de repos est restauré, le canal a atteint sa période réfractaire relative et s'oppose à toute potentielle dépolarisation, contrairement aux autres canaux qui se trouvent en période réfractaire absolue. Cette caractéristique prolonge la période réfractaire, prévient les phénomènes de réactivation prématurées (Guicheney *et al.*, 1998).

Le courant I_{Ks} participe à la repolarisation après un temps d'activation lent qui démarre lorsque le potentiel atteint -30 mV. L'inactivation est lente également.

Les canaux potassiques à deux segments correspondent à des pores transmembranaires. Il s'agit des canaux Kir traversés par un flux d'ions K^+ entrant lorsque le potentiel de la membrane s'éloigne du potentiel d'équilibre de l'ion. Le courant I_{K1} augmente en même temps que la concentration

extracellulaire en potassium. Ils participent au maintien du potentiel membranaire autour de -90 mV lorsque la cellule est au repos.

Les courants potassiques à quatre segments transmembranaires ont été découverts récemment et interviennent en cas de repolarisation accélérée.

Les courants chlore

Les courants chlore participent, de même que les courants potassiques, à la repolarisation de la cellule. Le potentiel d'équilibre du chlore est de -60 mV et le mouvement d'ions est sortant. Il permet de raccourcir la durée du PA et de réguler le volume de la cellule (en provoquant une diminution de ce volume).

Les courants de pompe

La pompe sodium potassium Na^+/K^+ est un transporteur actif d'ions. La consommation d'ATP permet l'échange de deux ions K^+ entrants et la sortie de trois ions Na^+ . Le fonctionnement de la pompe aboutit à un courant globalement sortant repolarisant. Elle intervient à la fin du PA lors de la phase 4 d'hyperpolarisation. Lorsque la cellule présente une surcharge en sodium, elle est également activée et permet d'abaisser la concentration intracellulaire en ions Na^+ .

3. Période réfractaire

L'arrivée d'une stimulation et le déclenchement d'un PA marque le début de la période dite réfractaire. Il s'agit d'une période durant laquelle aucun autre PA ne peut être initié, en raison de l'inactivation des canaux sodiques qui empêche toute réponse à une nouvelle stimulation (Bradley et Klein, 2007 ; Santilli *et al.*, 2018).

On distingue quatre types de périodes réfractaires et qui sont liées aux états d'inactivation par lesquels passent les canaux sodiques et calciques : Lors de la **période réfractaire absolue**, les canaux sodium sont inactivés. Aucune activité électrique ne peut être déclenchée indépendamment de l'intensité de la stimulation mise en jeu. Cette période débute dès l'apparition du PA et se poursuit jusqu'à la moitié de la phase 3. Lorsqu'un PA est ensuite déclenché par une stimulation de forte intensité sans qu'il y ait de propagation de l'influx nerveux, on parle de **période réfractaire effective**, tandis que la **période réfractaire** est dite **relative** si un stimulus suffisamment fort permet de

déclencher un PA suivi d'une contraction. Une **période réfractaire supranormale correspond** à une période durant laquelle l'excitabilité cellulaire est augmentée et un PA peut faire suite à une stimulation même de faible intensité (Bradley et Klein, 2007 ; Santilli *et al.*, 2018).

La période réfractaire des cellules cardiaques chez le chien est d'environ 200 ms, tandis que celle des cellules musculaires squelettiques dure en moyenne 2 ms (Santilli *et al.*, 2018). L'allongement de la période réfractaire dans les cellules cardiaques par rapport aux autres cellules excitables de l'organisme, garantit l'existence d'une phase de relaxation systématique entre deux contractions cardiaques. De cette manière, le cœur est un organe non tétanisable et les cavités cardiaques se remplissent efficacement durant la phase de relaxation. De plus, ce mécanisme garantie une propagation unidirectionnelle du signal, ce qui empêche notamment la survenue de courants de réentrées, qui correspondent à des stimulations répétées des tissus par des ondes circulant en boucle. Les anomalies de la conduction électrique seront étudiées dans la seconde partie de ce travail, au chapitre IV.2 (Bradley et Klein, 2007 ; Santilli *et al.*, 2018).

4. Différences morphologiques et fonctionnelles du potentiel des cardiomyocytes et des cellules nodales.

Au sein du tissu cardiaque, il existe une pluralité de PA en raison de la répartition hétérogène des canaux ioniques dans les différents tissus (figure 9) ; selon la région du cœur à laquelle appartient le cardiomyocyte, le type et le degré d'expression des canaux membranaires diffèrent. Par conséquent, la morphologie des PA varie en forme, en amplitude et en durée (Corabœuf et Nargeot, 1993). On peut classer les cardiomyocytes en différentes catégories selon l'aspect général de leur PA. Une première dichotomie consiste à différencier les cellules dites à dépolarisation rapide de celles à dépolarisation lente (Bradley et Klein, 2007).

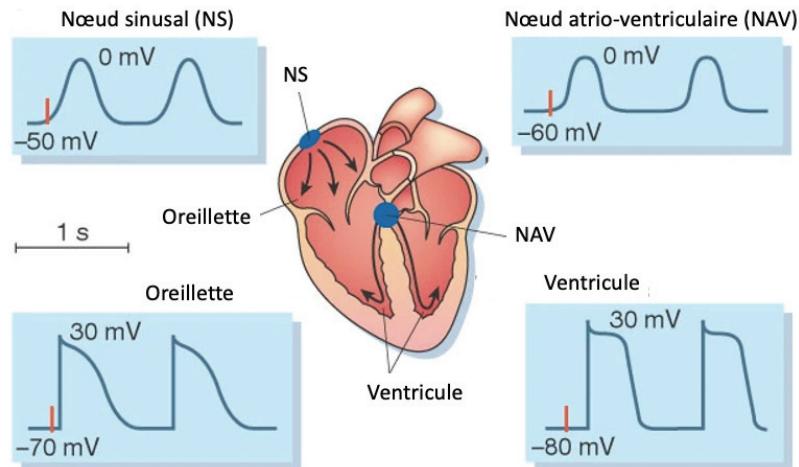


Figure 9 : Morphologie du PA selon la région du cœur considérée (Source : Nattel 2002)

En revanche, les cellules cardiaques ont en commun la durée de leur PA qui est plus longue que chez les autres cellules excitables, nerveuses ou musculaires, comme cela a été mentionné précédemment. Cette particularité est essentielle au bon déroulement du cycle cardiaque.

a. Potentiels des cellules auriculaires et ventriculaires

Les cellules à dépolarisation rapide appartiennent aux cardiomyocytes des tissus auriculaires et ventriculaires. Leur PA présente un tracé tangent à une verticale lors de la phase 0. Cette caractéristique traduit à l'échelle de la membrane, une inversion très rapide du potentiel membranaire déclenché par l'ouverture brutale des canaux sodium et l'entrée massive d'ions Na^+ . Pour cette raison, le PA des cellules à dépolarisation rapide est qualifié de sodique.

La figure 10 présente le PA des cellules cardiaques auriculaires et ventriculaires, et les courants ioniques associés. Après la phase de dépolarisation rapide, la courbe de PA présente une phase de plateau. L'entrée d'ions sodium est alors contrebalancée par la sortie d'ions potassium. Lors de la phase de repolarisation finale, la sortie d'ions K^+ participe à la restauration du potentiel de repos. Deux PA sont systématiquement entrecoupés d'une période de repos caractérisée par l'absence de prépotentiel ou d'excitation spontanée, ce qui n'est pas le cas au sein des tissus présentant une activité électrique.

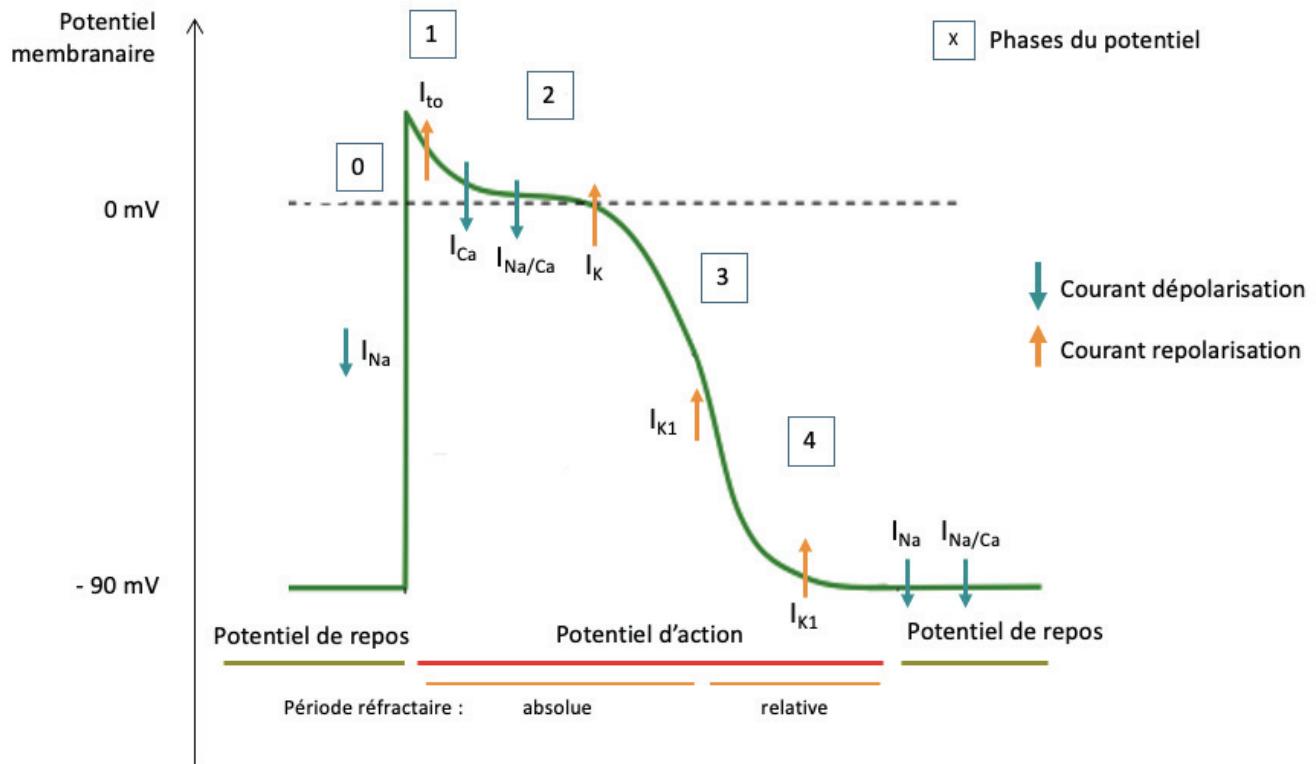


Figure 10 : Morphologie d'un potentiel d'action d'un cardiomyocyte auriculaire/ventriculaire (Source : Castagno Marie)

I_{Na} : courant sodium ; I_{to} : courant potassium transitoire ; I_{Ca} : courant calcium ; $I_{Na/Ca}$: courant d'échange sodium-calcium ; I_K : courant potassium ; I_K et I_{K1} : courant potassium.

b. Potentiels des cellules nodales et du tissu conducteur

Les cellules responsables de l'activité électrique du cœur sont les cellules dites cardionectrices. Ces cellules sont capables, sans stimulation, de se dépolariser spontanément et d'agir comme un pacemaker. L'activité électrique spontanée provient de la phase 4 de dépolarisation lente des cellules cardionectrices au cours de laquelle interviennent des courants ioniques spécifiques et qui entraîne un PA de forme triangulaire caractéristique (Le Heuzey, 2004).

Le PA des cellules cardionectrices et les courants ioniques qui y sont associés sont représentés sur la figure 11. Le PA présente une phase de dépolarisation lente puis rapide, suivie directement d'une phase de repolarisation. On note l'absence de phase de plateau et de période de repos entre les PA. Dans ce cas, le PA est dit calcique car la phase de dépolarisation lente est dépendante du flux de calcium (Whalley *et al.*, 1995 ; Satoh 2003).

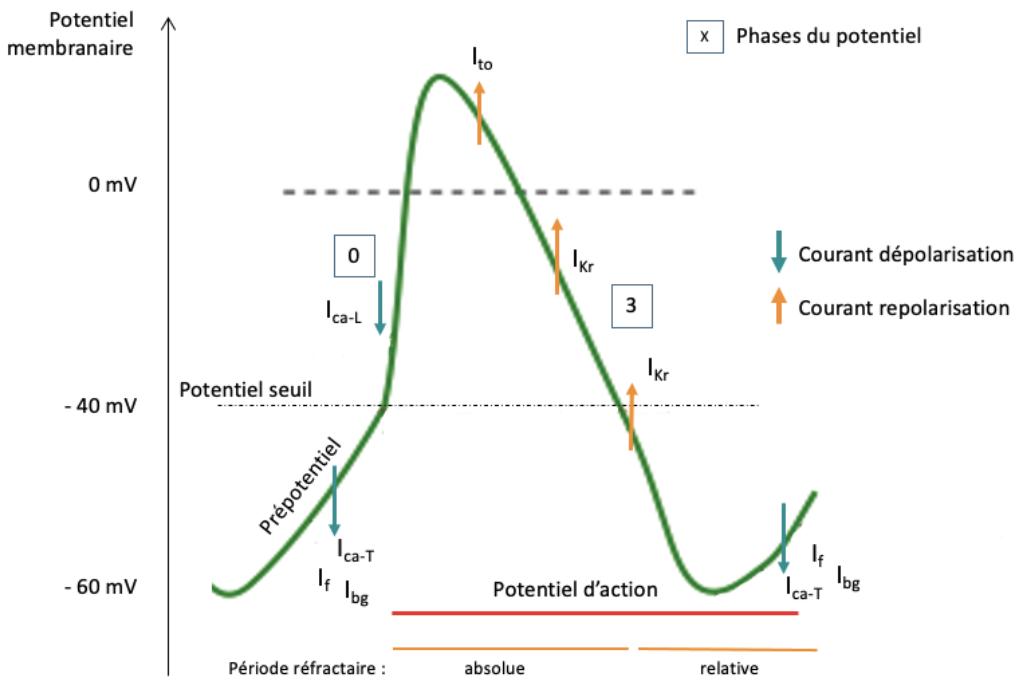


Figure 11 : Morphologie d'un potentiel d'action d'une cellule nodale localisée au niveau du nœud sinusal (Source : Castagno Marie)

I_f : courant pacemaker ; I_{CaT} : courant calcique de type T ; I_{bg} : courant de fond ; I_{Ca-L} : courant calcique de type L ; I_{to} : courant potassium transitoire ; I_{Kr} : courant potassium.

La première étape du PA correspond à la phase de dépolarisation diastolique lente, spécifique des cellules présentant une activité électrique spontanée. Elle est portée par trois types de courants : le courant pacemaker I_f , le courant calcique de type T I_{CaT} et le courant de fond I_{bg} . Le courant I_f correspond à une entrée d'ions sodium et potassium. Il est activé par l'état d'hyperpolarisation dans lequel se trouve la membrane en fin de repolarisation, lorsque le potentiel membranaire est compris entre -40 mV et -60 mV chez l'homme (Le Heuzey, 2004). Le courant I_{CaT} est un courant calcique entrant et transitoire, lorsque le potentiel membranaire atteint -60 mV chez l'homme (Le Heuzey, 2004). Le courant de fond I_{bg} traverse la membrane en permanence et est soutenu par la pompe sodium-potassium, l'échangeur sodium-calcium et un courant sodique. Ce courant est démasqué par la fermeture des canaux potassiques à la fin de la phase de repolarisation.

La membrane se dépolarise ainsi lentement, passant d'un potentiel diastolique maximal (PDM) autour de -60 mV, qui correspond au potentiel membranaire le plus bas atteint en fin de repolarisation, à un potentiel seuil de -40 mV qui correspond au seuil d'ouverture des canaux calciques de type L. L'entrée d'ions calcium déclenche la phase de dépolarisation systolique qui marque le début du PA. Bien que la vitesse de dépolarisation accélère avec l'apparition du courant I_{Ca-L} , celle-ci est bien plus lente que la vitesse de dépolarisation des autres cellules cardiaques, pour

lesquelles la dépolarisation est portée par le courant sodique rapide, absent chez les cellules pacemaker (Whalley *et al.*, 1995 ; Satoh 2003 ; Le Heuzey, 2004).

Lorsque l'inversion du potentiel membranaire atteint + 30mV, elle se trouve limitée par l'introduction d'un courant sortant transitoire I_{to} . La phase de dépolarisation rapide laisse alors place à une étape de repolarisation précoce des cellules nodales. Celle-ci permet un raccourcissement de la durée du PA en comparaison aux cellules présentant une repolarisation tardive uniquement, précédée d'un plateau. Lors de la dernière phase du PA, l'ouverture des canaux potassium génère un courant retard entrant et permet la repolarisation de la membrane jusqu'au potentiel diastolique maximal (Whalley *et al.*, 1995).

5. Mesure de l'activité électrique du cœur : l'électrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est un appareil permettant de mesurer l'activité électrique du cœur en temps réel (Schroeder, 2021)

L'activité électriques des cellules est responsable de l'état polarisé ou dépolarisé du tissu cardiaque. Cet état varie selon la phase du PA dans laquelle se trouve le tissu concerné. Il peut être représenté dans l'espace sous la forme d'un vecteur en chaque point du cœur. Un vecteur est caractérisé par sa longueur qui correspond à la magnitude du signal électrique émis, sa direction et son sens qui est orienté par convention du pôle négatif vers le pôle positif (Santilli *et al.*, 2018 ; Schroeder, 2021). La différence de polarité des tissus cardiaques permet d'identifier le cœur à un dipôle au sein duquel s'exerce un champ électrique. L'ECG est la représentation sous forme d'un tracé du potentiel électrique cardiaque, mesuré en continu grâce à des électrodes placés sur l'individu (Santilli *et al.*, 2018).

Conclusion partielle :

L'activité électrique du tissu cardiaque repose sur l'excitabilité de ses cellules. Elles sont capables de percevoir les signaux extérieurs et de moduler leur activité. Leur fonctionnement repose sur l'ouverture et la fermeture de leurs canaux ioniques faisant varier le potentiel membranaire de façon séquentiel aboutissant à un potentiel d'action. Le PA d'une cellule ventriculaire se décompose en une succession de cinq phases : une phase 0 de dépolarisation due à l'ouverture de canaux sodiques et l'entrée d'ions sodium dans la cellule, une phase 1 de repolarisation

transitoire correspondante à une sortie d'ions potassium, une phase 2 de plateau durant laquelle la polarisation de la membrane est stable, une phase 3 de repolarisation avec une sortie accrue d'ions potassium et une phase 4 de repos durant laquelle la cellule ne peut pas être de nouveau stimulée. La durée d'un PA dans ces cellules est de 100 à 250 millisecondes. L'hétérogénéité de l'expression des canaux ioniques au sein du tissu cardiaque entraîne des PA variés selon la région du cœur considérée. La mesure de l'activité électrique cardiaque peut être réalisée à l'aide d'un électrocardiogramme.

III. L'activité mécanique cardiaque

1. Le myocarde

Le muscle cardiaque ou myocarde est composé de cardiomyocytes qui sont des cellules musculaires striées spécialisées, séparées les unes des autres par l'espace interstitiel.

Les cardiomyocytes sont des cellules contractiles. Elles représentent un tiers des cellules cardiaques mais occupent 75% du volume de l'organe (Fornes 2006). Chez les mammifères, la structure des cardiomyocytes est conservée. Il s'agit de cellules allongées, d'environ 20 µm de diamètre et 100 µm de long (Zachary, MacGavin 2012). Les cardiomyocytes sont le plus souvent mononucléées mais peuvent parfois être bi ou tétraploïdes. Le noyau ovoïde se trouve au centre de la cellule, le long de son grand axe. Le reste du cytoplasme est majoritairement occupé par des myofibrilles responsables de l'activité contractile des cellules. L'unité structurale et fonctionnelle de la contraction des cardiomyocytes est le sarcomère. Il s'agit d'un motif répété de filaments d'actine et de myosine dont l'enchaînement forme une myofibrille (Fornes 2006 ; Zachary, MacGavin 2012). L'ensemble des cardiomyocytes sont reliés les uns aux autres par un système de jonction, qui sera étudié plus loin et qui assure la cohésion du tissu cardiaque.

La fibrillation atriale est associée à un remodelage du tissu cardiaque et des modifications des propriétés électriques des cellules chez le chien (Zachary, MacGavin 2012). La structure du myocarde ainsi que son organisation cellulaire et moléculaire sont décrites dans les paragraphes suivants, afin que les conséquences des lésions structurelles induites lors de fibrillation atriale, abordées dans la seconde partie de ce travail, puissent être mieux comprises.

2. Organisation d'un sarcomère

En microscopie électronique, le sarcomère apparaît constitué d'une alternance de bandes sombres, dites bandes A (anisotropes) et de bandes claires, dites bandes I (isotropes) comme présenté sur la figure 12. La bande A occupe le centre du sarcomère et est encadrée de part et d'autre de deux demi-bandes I (Rigoard et al. 2009).

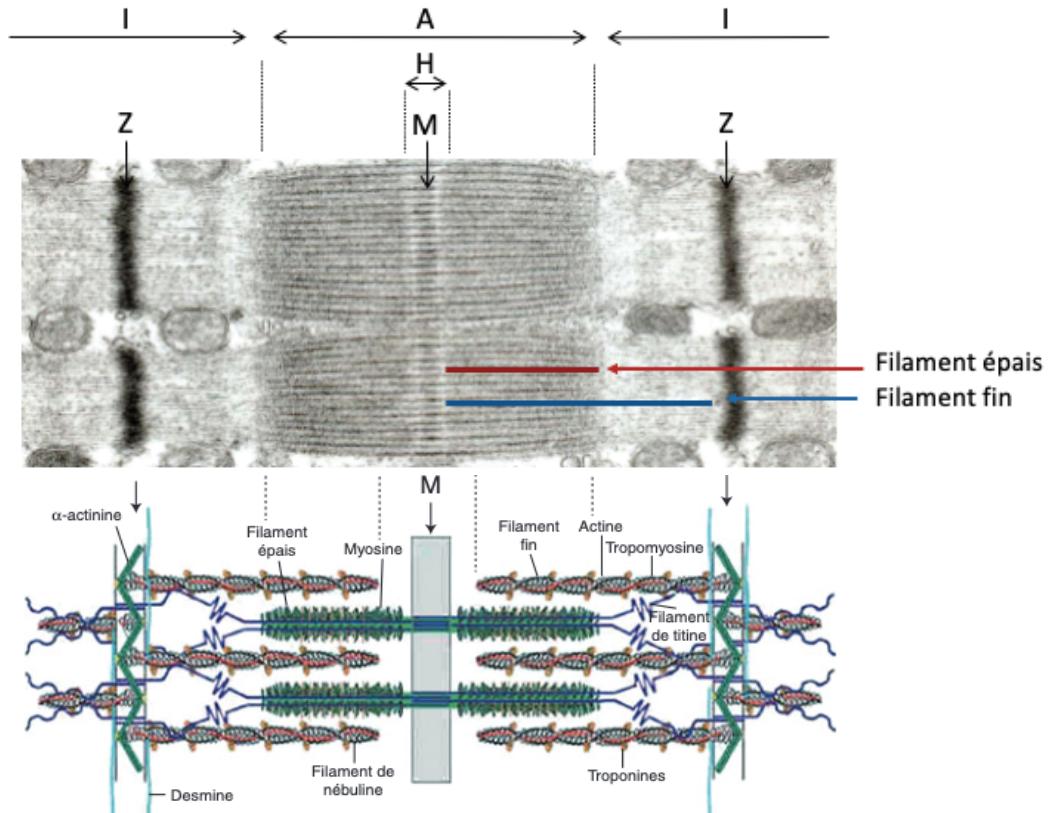


Figure 12 : Organisation de l'ultra-structure d'un sarcomère en microscopie électronique (en haut) et modèle simplifié (en bas) (D'après : Ottenheijm, Heunks, Dekhuijzen 2008).

Bande A : composée de filaments fins et épais, lieu de la formation des ponts d'union entre l'actine et la myosine permettant le glissement des filaments et la naissance d'une force de contraction ; bande I : composée de filaments fins et de protéines d'ancrage, bande qui s'allonge lors du coulissolement des filaments ; bande Z : structure protéique qui délimite un sarcomère, lieu d'ancrage des filaments fins qui structure le sarcomère ; bande H : formée de filaments épais, bande qui se raccourcit lors du coulissolement des filaments ; bande M : formée de filaments épais et de protéines, assure la structure et la stabilité des filaments épais.

Une myofibrille est constituée d'une série de sarcomères. Elle comprend deux types de myofilaments : les filaments fins et les filaments épais. La bande A est le résultat de la superposition des filaments fins et épais, dont le glissement les uns par rapport aux autres génère une force de contraction. La bande A recouvre également deux autres bandes H et M. La bande H (strié de Hensen) correspond à une zone plus claire située au centre de la bande A, dépourvue de filaments fins. Elle se raccourcit passivement lors d'une contraction, en raison de l'absence de chevauchement des myofilaments épais/fins dans cette région. La bande H est parcourue par une ligne sombre, la bande

M (strie de Mittelscheibe) qui est formée de filaments épais et de protéines structurelles. Bien qu'elle ne participe pas directement à la contraction, elle maintient la cohésion des différents éléments structuraux et l'organisation du sarcomère. Les bandes I se situent de part et d'autre de la bande A centrale, à cheval sur deux sarcomères adjacents. Elles sont composées de filaments fins. De même que la bande H, elles s'allongent passivement pendant la contraction. Chaque bande I est divisée en son centre par un disque Z (Zwischenscheibe), qui marque la limite entre deux sarcomères et joue un rôle majeur dans le maintien de la structure du sarcomère et l'ancrage des filaments épais (Rigoard et al. 2009; Wang et al. 2021).

3. Structure moléculaire

L'architecture moléculaire d'un sarcomère, décrite dans le paragraphe précédent et présentée sur la figure 12, constitue la pierre angulaire des phénomènes de contraction musculaire. Les molécules mises en jeu lors de la contraction sont : l'actine, la myosine, la troponine (Tn), la tropomyosine (Tm), la titine, la protéine C et les systèmes de jonctions cellulaires (desmosomes et *fascia adherens*) (Fornes 2006).

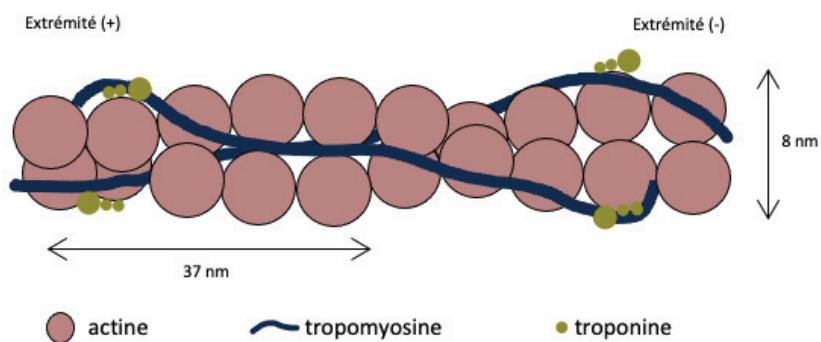


Figure 13 : Structure moléculaire d'un filament fin (Source : Castagno Marie).

Un filament fin d'actine est un homopolymère formé de molécules d'actine G globulaires qui se polymérisent et forment l'actine F dite filamenteuse (figure 13). L'entrecroisement de deux filaments d'actine en double hélice constitue un microfilament. Il est stabilisé par la liaison avec une molécule d'ATP hydrolysée et un ion calcium. Le microfilament d'actine s'associe à des protéines régulatrices, les troponines et les tropomyosines. L'ensemble forme un filament fin (Fornes 2006).

La tropomyosine est une protéine allongée d'environ 42 nanomètre (nm). Il s'agit d'une super-hélice provenant de l'enroulement de deux sous-unités alpha et béta. Chaque sous-unité correspond à une forme polymérisée, homodimérique ou hétérodimérique selon l'espèce et/ou la région cardiaque considérée. La tropomyosine se place dans le sillon délimité par le microfilament d'actine qui participe d'une part à la rigidification de la structure et d'autre part à la régulation des interactions car l'encombrement créé empêche la liaison de l'actine et des têtes de myosines (Sweeney, Hammers 2018).

La troponine se lie ponctuellement à la tropomyosine tous les 40 nm. Elle est constituée de trois sous-unités différentes : la troponine T (TnT) qui assure la liaison entre la tropomyosine et la troponine, la troponine C (TnC) qui fixe le calcium et la troponine I (TnI) qui interagit avec l'actine (Sweeney, Hammers 2018).

Les filaments fins sont des structures dynamiques qui se polymérisent en permanence. Ce renouvellement est régulé par les molécules de tropomoduline et la protéine CapZ.

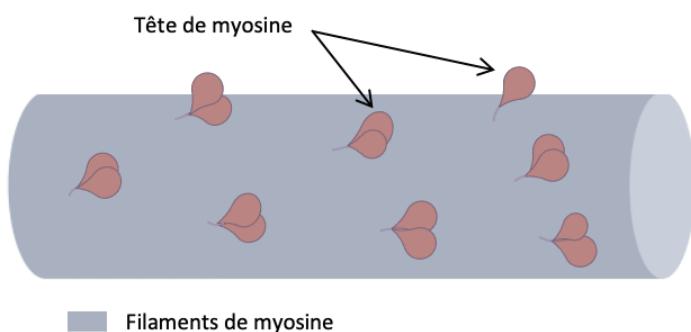


Figure 14 : Structure moléculaire d'un filament épais (Source : Castagno Marie)

Les filaments épais (figure 14) sont composés majoritairement de myosine. Il s'agit d'une protéine formée de six sous-unités qui comptent deux chaînes lourdes et quatre chaînes légères (figure 15). La molécule de myosine est polarisée : à l'extrémité C terminale, la 'queue de myosine' est formée de l'enroulement des deux chaînes lourdes en hélice tandis qu'à l'extrémité N terminale, les chaînes lourdes s'assemblent en structure globulaire correspondant à la 'tête de myosine' sur laquelle viennent se lier les chaînes légères de myosine. Un filament épais est le résultat de l'association de plus d'une centaine de myosines avec les queues disposées parallèlement les unes aux autres et les têtes orientées vers l'extérieur (Fornes 2006).

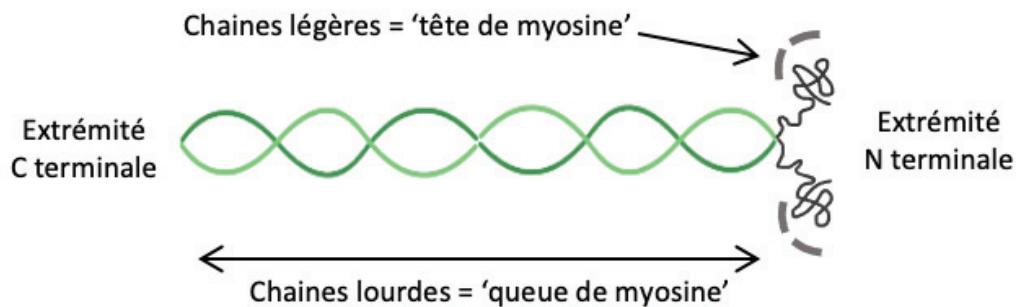


Figure 15 : Structure d'une molécule de myosine (Source : Castagno Marie)

La molécule de myosine s'allonge à son extrémité C terminale par polymérisation, ce qui consiste à ajouter des acides aminés à la protéine, tandis qu'elle se raccourt à son extrémité N terminale par dépolymérisation.

Les filaments épais sont reliés les uns aux autres par l'intermédiaire de protéines capables de se fixer aux molécules de myosine. Il s'agit par exemple des protéines M et C qui relient les filaments épais entre eux. La protéine C permet également le pontage à un troisième type de filaments, les filaments élastiques, grâce à sa double interaction avec les molécules de myosine et de titine (Fornes 2006).

La titine ou connectine est une protéine filamentuse qui participe à la régulation de la force contractile dans les muscles striés. Elle s'étend de la bande M à la bande Z, soit le long d'un demi-sarcomère. Au repos, la protéine est fortement repliée sur elle-même. Lors de l'extension du sarcomère, son élasticité lui permet de jouer un double rôle en fonction de sa localisation ; au niveau de la bande I, l'allongement séquentiel des segments permet la mise en tension de la structure et permet le développement d'une force passive. Au contraire, au niveau de la bande A, elle interagit avec le filament épais et est alors inextensible. Elle assure la rigidité de la structure (Sweeney, Hammers 2018).

L'extrémité des cardiomyocytes présente un système de jonction entre cellules adjacentes appelé stries scalariformes (figure 16). Les stries scalariformes sont formées de segments transversaux, ou disques intercalaires, et de segments longitudinaux. Les jonctions cellulaires présentes au niveau de ces segments sont : des desmosomes (*macula adherens*) et des *zonula adherens*, au niveau des segments transversaux ; des jonctions communicantes (*nexus* ou *gap junctions*) au niveau des segments longitudinaux. Ce réseau tridimensionnel assure l'interconnexion mécanique et électrique entre les cardiomyocytes et permet une contraction synchrone de l'ensemble du tissu cardiaque (Fornes 2006).

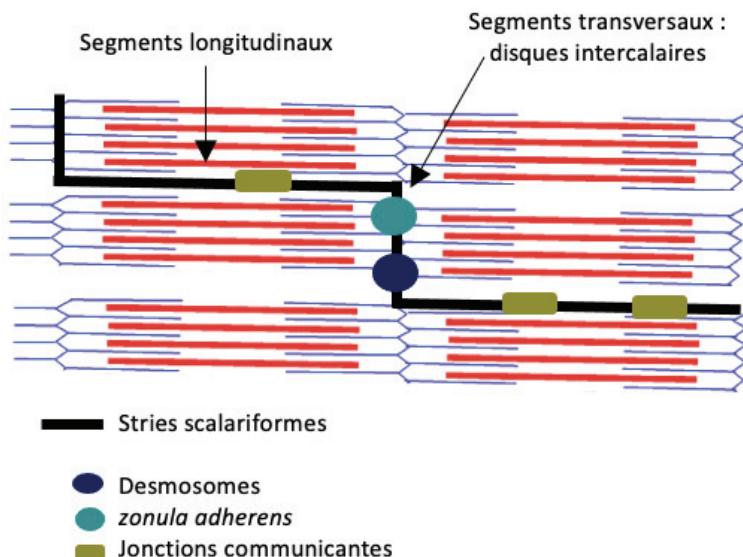


Figure 16 : Structure d'une strie scalariforme (Source : Castagno Marie)

Les desmosomes sont un système de jonction cellulaire formé de molécules transmembranaires (la desmoglaine 2 et la desmocolline 2), de molécules de plaques (appartenant à différentes familles) et qui sont reliés aux filaments intermédiaires de desmine.

Les *fascia adherens* sont formés de molécules transmembranaires appartenant à la famille des cadhérines (les N cadhérines) et de molécules de plaques appartenant à diverses familles, le tout est relié aux microfilaments d'actine (Fornes, 2006).

4. Fonctionnement d'un sarcomère

Le coulisserement des myofilaments fins d'actine le long des myofilaments épais de myosine provoque le raccourcissement du sarcomère. Le mouvement des myofilaments dans le sens de leur longueur dépend des interactions établies entre les têtes de myosine et les filaments d'actine qui forment les ponts d'actomyosine. Selon le degré de recouvrement des myofilaments et du nombre de ponts d'actomyosines présents, la force mécanique développée sera plus ou moins forte. De plus, la contraction de la cellule est un phénomène actif qui consomme de l'énergie. Les mécanismes de coulisserement des myofilaments sont détaillés ci-dessous, dans le paragraphe IV.4.c.

Conclusion partielle :

L'activité mécanique du tissu cardiaque repose sur la présence de cellules musculaires striées spécialisées, les cardiomyocytes. Elles sont composées de sarcomères, qui constituent l'unité contractile du tissu cardiaque. Ils sont formés de l'assemblage de filaments d'actine et de myosine. De plus, un système de jonctions assure la cohésion entre les cardiomyocytes et l'unité du tissu cardiaque.

IV. Couplage excitation-contraction

1. Organisation du tissu nodal

Les cellules vectrices de l'activité électrique sont les cellules cardionectrices. Il s'agit de cellules non contractiles, capables de générer et/ou conduire l'influx nerveux à travers le cœur. L'ensemble de ces cellules forme le système de conduction cardiaque, appelé tissu nodal. Il est composé du nœud sinusal et du nœud auriculo-ventriculaire, dont les cellules se dépolarisent spontanément, et d'un ensemble de faisceaux isolés du reste du myocarde, le faisceau de His et le réseau de Purkinje, dont les cellules assurent la propagation rapide de l'influx nerveux (Santilli *et al.*, 2018 ; Fornes, 2006).

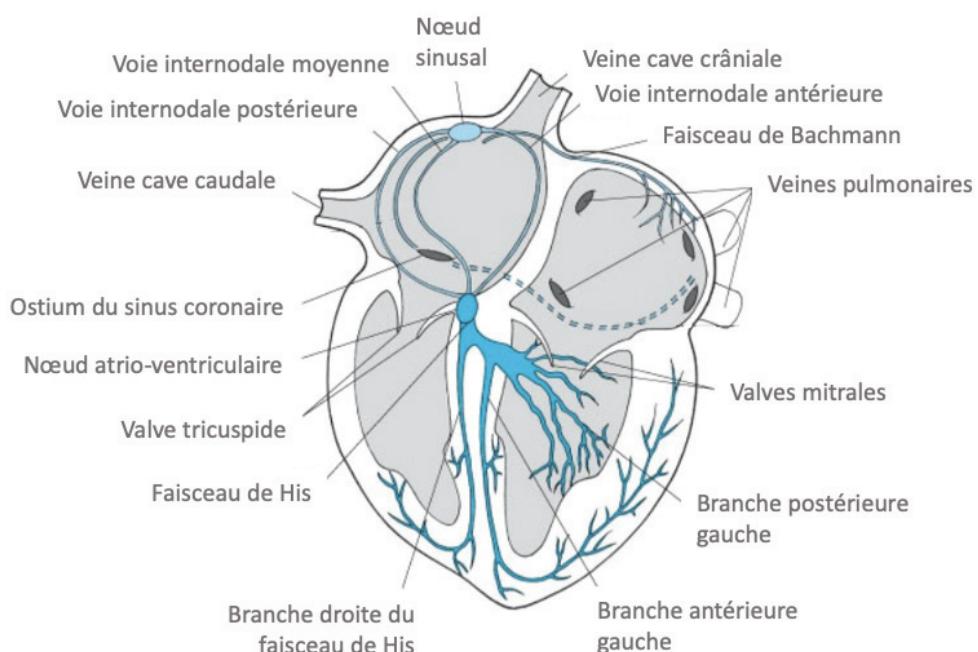


Figure 17 : Organisation du système de conduction chez le chien. Le tissu nodal est souligné en bleu (D'après : Santilli *et al.*, 2018).

a. Nœud sinusal

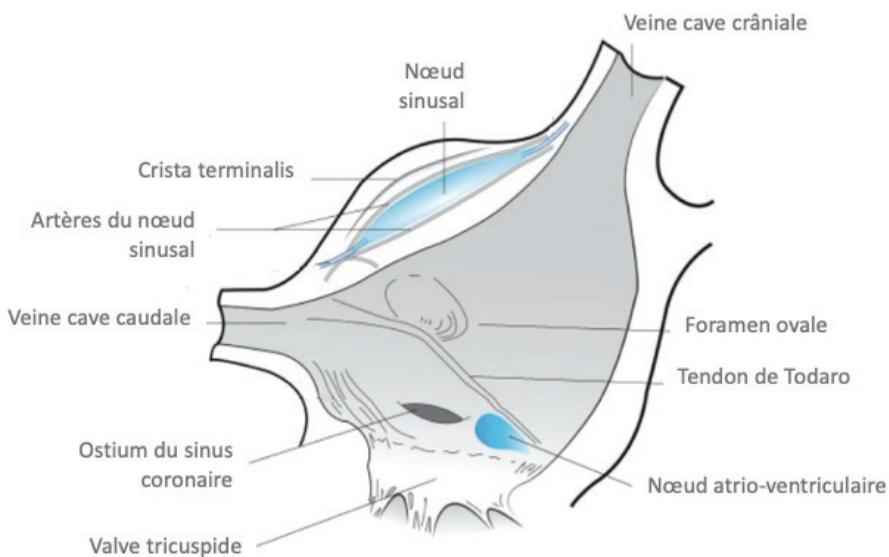


Figure 18 : Nœud sinusal et repères anatomiques de l'oreillette droite chez le chien (D'après : Santilli et al., 2018).

Le nœud sinusal (NS) est une structure ovoïde mal délimitée, ancrée sous la surface de l'épicarde. Il est situé à la jonction entre l'oreillette droite et la veine cave crâniale, autour de la *crista terminalis* ; il s'agit de la crête terminale de l'atrium droit qui s'étend de l'ostium de la veine cave crâniale jusqu'à l'ostium de la veine cave caudale, comme représenté sur la figure 18. Elle constitue une ligne de démarcation fibreuse et participe à isoler le NS des structures voisines. Chez le chien, le NS mesure entre 15 et 20 mm de long, cinq et sept mm de large et environ 200 µm d'épaisseur (Santilli et al., 2018). De manière générale, les cellules nodales sont de petites tailles, avec un cytoplasme riche en glycogène et un réseau fibrillaire peu important. La forme et la structure des cellules du NS diffèrent selon leur position. On distingue les cellules pacemaker (P) qui se trouvent au centre du nœud et les cellules transitionnelles (T) en périphérie. Les cellules P présentent les caractéristiques typiques d'une cellule nodale, à savoir une petite taille et un contenu cellulaire épars. Elles peuvent être de forme ovoïde, allongée ou archéenne. On parle dans ce dernier cas de cellules araignées. Les cellules P représentent 45 à 50% des cellules formant le NS. Le reste de la population cellulaire du NS correspond aux cellules T. Elles établissent la transition entre le centre du nœud et les cardiomyocytes auriculaires (Santilli et al., 2018). Du centre vers la périphérie, le cytosquelette se densifie et le réseau de myofibrilles s'organise. Elles présentent des morphologies variées. Entre les cellules s'intercale un tissu conjonctif riche en collagène et vaisseaux sanguins. L'ensemble du NS est entouré d'une structure annulaire de tissu conjonctif qui isole les cellules cardionectrices des cardiomyocytes à rôle contractile (Satoh, 2003).

b. Nœud atrio-ventriculaire

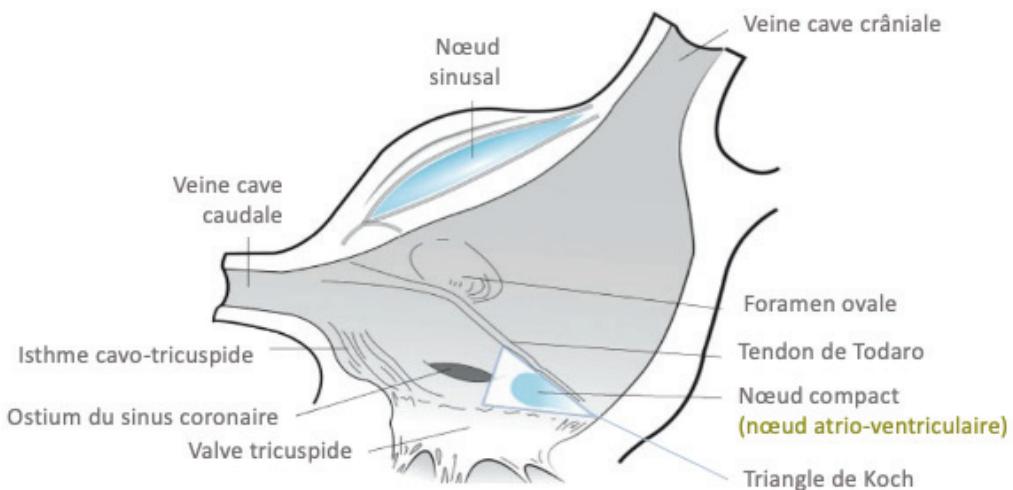


Figure 19 : Nœud atrio-ventriculaire et repères anatomiques de l'oreillette droite chez le chien (D'après : Santilli et al., 2018).

Le nœud atrio-ventriculaire (NAV) est situé dans le septum inter-atrial, au niveau du triangle de Koch, qui délimite une zone comprise entre la valvule septale de la tricuspidate, l'ostium du sinus coronaire et le tendon de Todaro (figure 19). Il s'agit d'un ligament fibreux qui s'étend de la veine cave caudale à l'anneau fibreux de la valve tricuspidate. Le NAV mesure deux à quatre mm de long, deux mm de large et 0,5 à un mm d'épaisseur (Santilli et al., 2018). Les cellules formant le NAV présentent des propriétés électrophysiologiques diverses responsables de la propagation anisotrope de l'influx nerveux au sein du nœud. Sur la base de ces caractéristiques, on identifie trois régions différentes : la partie proximale du nœud correspond à la région atrionodale (AN) (formée des faisceaux atrionodal et auriculoventriculaire proximal) ; au centre se trouve la région nodale (N) encore appelée nœud compact ; la partie distale correspond à la région nodo-hisienne (NH).

Il est à noter que la vitesse de conduction est nettement moins élevée dans le NAV que dans le NS, et particulièrement dans la région nodale du NAV. Cette particularité est liée à la faible densité de jonctions communicantes entre les cellules cardionectrices. Elle garantit d'une part le maintien d'un délai entre la contraction des oreillettes et des ventricules, et d'autre part, confère au NAV le rôle de filtre. En effet, si deux impulsions apparaissent de façon rapprochée dans le temps, les cellules cardionectrices se trouvent inexcitables lors de l'arrivée de la seconde stimulation ce qui empêche la transmission du signal qui pourrait engendrer une arythmie (Santilli et al., 2018).

c. Voies internodales

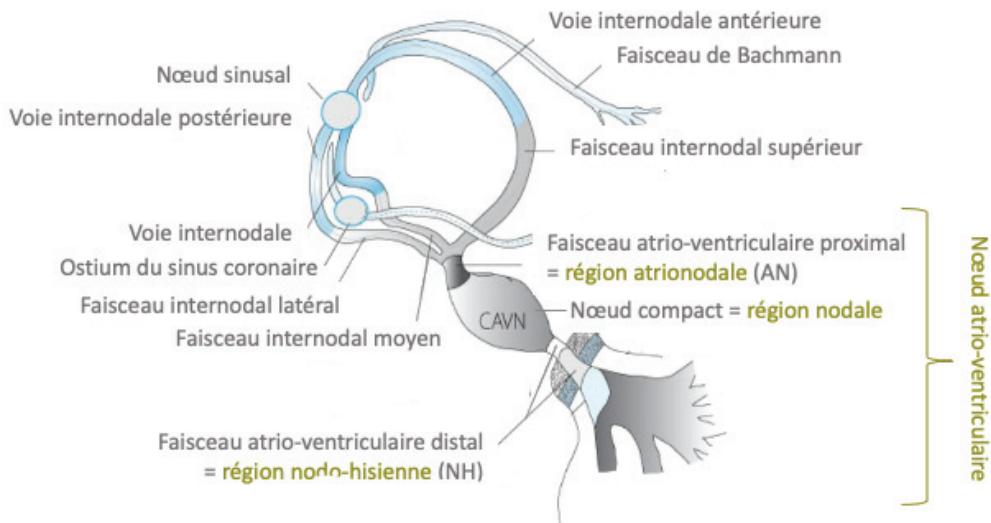


Figure 20 : Anatomie détaillée des voies de conductions internodales (D'après : Santilli et al., 2018).

L'existence de voies de conduction à part entière entre les nœuds sinusal et atrio-ventriculaire est sujet à controverse. Les études menées par DK Racker ont permis de démontrer leur existence chez le chien, tandis que chez d'autres espèces, la transmission de l'influx nerveux semble médiée par certains cardiomyocytes de l'oreillette, sans qu'un réseau de cellules spécialisées n'ait été identifié (Racker, 2004).

D'après le modèle de Racker, il existe, chez le chien, trois voies de conduction qui assurent la propagation du signal électrique du NS vers le NAV : une voie internodale antérieure, une voie internodale moyenne et une voie internodale postérieure (figure 20). A cela s'ajoute le faisceau de Bachmann qui conduit l'influx nerveux du NS jusque dans l'oreillette gauche. L'influx nerveux qui prend naissance dans le NS se propage le long des voies internodales qui se prolongent sous la forme de faisceaux atrionodaux, avant de s'unir en un faisceau atrio-ventriculaire proximal qui pénètre dans le NAV (Racker et Kadish, 2000).

d. Faisceau de His

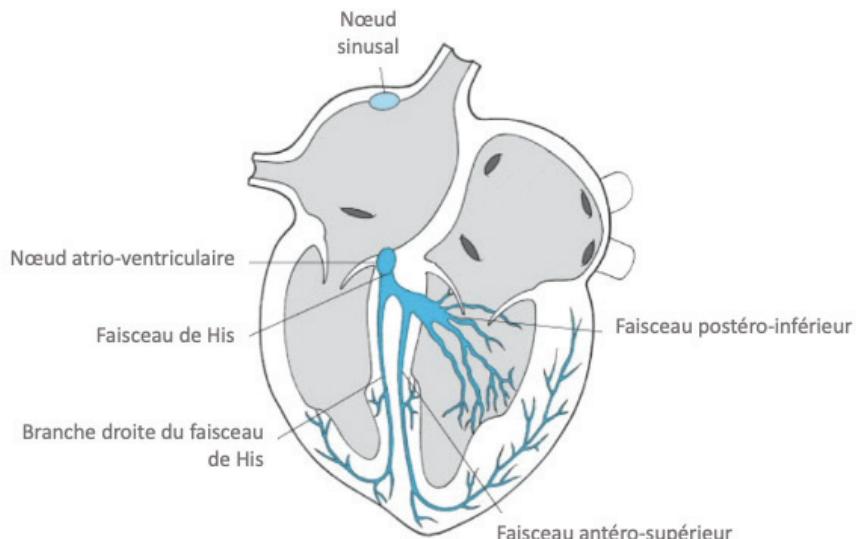
Le NAV est entouré d'un anneau qui se prolonge en un squelette fibreux couvrant l'ensemble de la jonction auriculo-ventriculaire. Ces structures fibreuses permettent de bloquer la conduction nerveuse entre les oreillettes et les ventricules. Le NAV constitue alors l'unique point de passage du signal électrique.

L'influx nerveux pénètre dans le NAV via le faisceau atrio-ventriculaire proximal. Il traverse le nœud compact et atteint le faisceau auriculo-ventriculaire distal ou faisceau de His. Il s'agit d'une structure

allongée mesurant entre cinq et 10 millimètres de long chez le chien. Elle forme une branche unique de conduction jusque dans le septum interventriculaire où elle se divise alors en deux branches droite et gauche. Le système de conduction se ramifie ensuite dans le tissu ventriculaire sous-endocardique et forme le réseau de Purkinje (Santilli *et al.*, 2018).

e. Réseau de Purkinje

Le réseau de Purkinje constitue un système anastomosé complexe dont la structure n'a, pour l'heure, pas été entièrement élucidée (Garcia-Bustos *et al.*, 2017). Il démarre au niveau des branches droite et gauche, qui se ramifie en faisceaux de Purkinje libres (PFL) et faisceaux de Purkinje terminaux (PFT) qui se déploient dans l'ensemble des ventricules. Il présente une forte asymétrie entre les parties droite et gauche du cœur.



*Figure 21 : Anatomie du système de conduction ventriculaire (D'après : Santilli *et al.*, 2018).*

La branche droite parcourt la partie membraneuse du septum sous la forme d'un cordon jusqu'au muscle papillaire antérieur à partir duquel elle se prolonge en une branche modératrice. Le long des branches droite et modératrice se ramifient des PF libres qui couvrent la face droite du sillon interventriculaire. Quelques branches se prolongent en PF terminaux pariétaux qui se projettent sur la paroi libre du ventricule droit (Garcia-Bustos *et al.*, 2017).

La branche gauche du faisceau de Purkinje se présente sous la forme d'un ruban, large de cinq mm et longue de six à huit millimètres, qui prend naissance au niveau de la crête du septum interventriculaire. Elle se divise rapidement en deux faisceaux, faisceau postéro-inférieur et un faisceau antéro-supérieur, qui cheminent à la surface de l'endocarde du ventricule gauche, en

direction des muscles papillaires septaux et pariétaux. Ils sont prolongés par de nombreux faisceaux de Purkinje terminaux, lieux de la transmission de l'influx nerveux aux cardiomycocytes et dont la structure des ramifications est très variable d'un individu à l'autre.

Le réseau de Purkinje est formé de cellules de grande taille qui mesurent en moyenne 90 mm de long. Leur cytoplasme est riche en glycogène et pauvre en myofibrilles ce qui leur confère une couleur pâle caractéristique. Elles comportent un grand nombre de jonctions cellulaires et notamment de disques intercalaires, à l'origine d'une vitesse de conduction élevée de l'ordre de deux mètres par seconde du signal électrique.

En région basale des ventricules, les cellules du réseau s'organisent en d'épaisses fibres entourées d'un tissu conjonctif dense formant une gaine. Au fur et à mesure de la progression distale, les fibres sont moins épaisses, le tissu conjonctif plus lâche jusqu'à disparaître à l'extrémité apicale. Au cours de leur parcours, les fibres établissent des connexions avec des cellules transitionnelles qui assurent la jonction avec une première couche de cardiomycocytes au niveau du myocarde. Dans certains cas, les cellules des faisceaux interagissent directement avec les cardiomycocytes (Garcia-Bustos *et al.*, 2017; Santilli *et al.*, 2019).

2. Notion de pacemaker

L'ensemble des cellules cardionectrices sont des cellules pacemakers, encore appelées cellules P. Il s'agit de cellules capables de se dépolariser spontanément et de générer un PA, en l'absence de stimulation externe (Babuty *et al.*, 2008). Comme abordé au chapitre II.4.b, le PA d'une cellule cardionectrice présente des spécificités majeures à savoir l'absence de phase de plateau et de potentiel de repos, l'instabilité du potentiel membranaire après la phase de repolarisation, qui oscille entre -65 et -45 mV chez l'homme et l'initiation d'une phase de dépolarisation lente en phase 4 (Babuty *et al.*, 2008). L'activité pacemaker des cellules cardionectrices est liée à la présence de courants spécifiques au tissu nodal. Les courants calciques de type T I_{CaT} , pacemaker I_f et de fond I_{bg} interviennent lors de la phase de prépotentiel. La phase de dépolarisation est marquée par la présence d'un courant calcique lent I_{CaL} et l'absence de courant sodium (Satoh, 2003). Il a été montré que les canaux correspondants s'expriment très majoritairement au sein du nœud sinusal ; à titre d'exemple le transcriptome du canal I_f est 25 fois supérieur dans les cellules du NS que dans les cellules des fibres de Purkinje (Shi *et al.*, 1999). Un transcriptome est l'ensemble des acides

ribonucléiques (ARN) qui sert d'intermédiaire entre l'information portée par l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la synthèse des protéines de la cellule, par l'intermédiaire des phénomènes de transcription de l'ADN en ARN puis de traduction de l'ARN en protéines.

La fréquence des dépolarisations spontanées est régulée par l'intensité des courants mis en jeu et, par conséquent, varie selon le pattern d'expression des canaux ioniques dans les différents tissus nodaux. En condition physiologique, le NS présente la fréquence de dépolarisation la plus élevée et impose son rythme au reste des tissus. Chez le chien sain, le rythme cardiaque est dit sinusal. Le mécanisme par lequel la fréquence de dépolarisation la plus haute masque les autres impulsions est nommé suppression de la surmultiplication. Il correspond à une hyperpolarisation des cellules cardionectrices n'appartenant pas au NS, ce qui rallonge la durée nécessaire pour atteindre le potentiel seuil de dépolarisation. L'hyperpolarisation est générée par l'hyperactivité de la pompe ATPase Na^+/K^+ et la sortie excessive d'ions sodium. La compétition entre les sites pacemakers est ainsi supprimée.

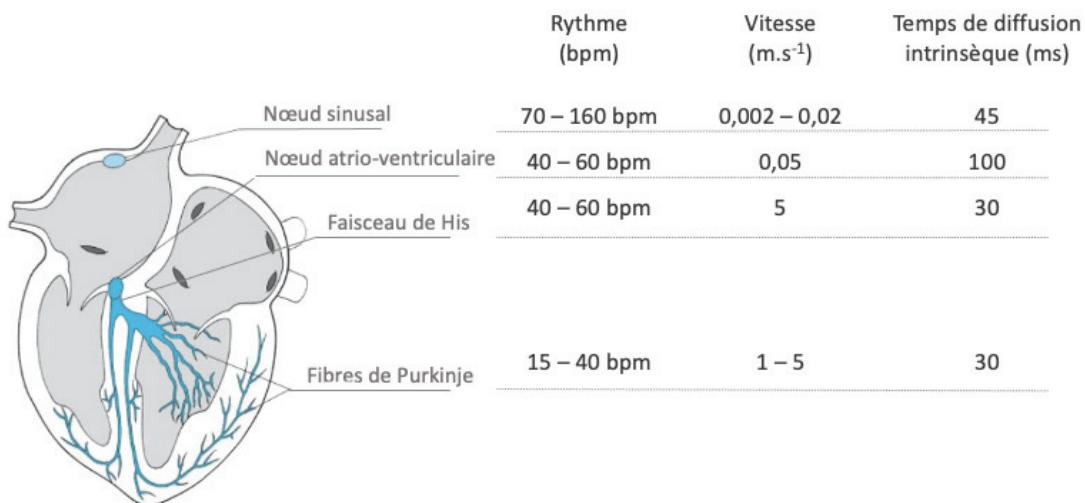


Figure 22 : Variations du rythme de dépolarisation et de la vitesse de propagation du signal électrique au sein du système de conduction (D'après : Santilli et al., 2018)

Bpm : battement par minute ; m.s⁻¹ : mètre par seconde ; ms : milliseconde

L'impulsion électrique se propage de proche en proche et parcourt l'ensemble du tissu cardiaque selon un schéma prédéfini et invariant. L'excitation prend naissance au centre du nœud sinusal et est conduite vers le nœud atrio-ventriculaire. Elle s'étend en parallèle à l'ensemble des tissus de l'oreillette droite puis gauche ce qui génère une systole auriculaire. Après son passage par le NAV, le signal électrique se propage à travers le faisceau de His puis le réseau de Purkinje (Santilli et al., 2018).

La diffusion de l'impulsion à l'ensemble du tissu ventriculaire aboutit à sa contraction. Le couplage entre l'excitation et la contraction est présenté ci-dessous, au chapitre IV.4.

Le signal électrique est caractérisé par sa vitesse de propagation, sa fréquence, la durée du PA et son amplitude (figure 22).

Comme mentionné précédemment, le NS présente la fréquence de dépolarisation la plus élevée, autour de 100 battements par minute, et impose son rythme au reste du tissu cardiaque. En revanche, la vitesse de propagation de l'onde au sein du nœud est lente, avec une durée de PA longue et une amplitude faible. Cela est d'autant plus marqué au centre du NS : la vitesse varie de 0,002 mètre par seconde ($m.s^{-1}$) à 0,02 $m.s^{-1}$. L'ensemble de ces particularités préserve le NS des courants de réentrée (Santilli *et al.*, 2018).

Le front d'onde se propage ensuite dans le myocarde auriculaire et le long des voies préférentielles à une vitesse de 0,5 à 1 $m.s^{-1}$, assurant ainsi une contraction synchrone du myocarde auriculaire. Cette vitesse chute brutalement à 0,05 $m.s^{-1}$ lorsque l'influx nerveux atteint le NAV. Le ralentissement de la dépolarisation garantie la dissociation des contractions auriculaire et ventriculaire d'une part et participe au contrôle de dépolarisations anormales.

En cas de défaillance du NS, le rythme de dépolarisation qui s'impose est celui du NAV qui devient le pacemaker du cœur avec une fréquence de dépolarisation plus basse entre 40 et 60 battements par minute chez le chien (Santilli *et al.*, 2018).

Le PA acheminé par les réseaux His-Purkinje voit sa vitesse réaugmenter progressivement, entre un et deux $m.s^{-1}$, avant de ralentir en région apicale, à la jonction entre le système conducteur et le myocarde. La vague de contraction du myocarde ventriculaire est ascendante (Santilli *et al.*, 2018).

3. Propagation du signal électrique

Le signal électrique se propage à travers l'ensemble du tissu cardiaque au moyen de jonctions communicantes établies entre les cellules, encore appelées jonctions à trou ou en anglais « gap junction » (Hervé *et al.*, 2008). Il s'agit de structures en plaque assurant la continuité cytoplasmique entre deux cellules adjacentes. L'espacement entre les membranes est réduit à deux ou trois millimètres au niveau de la jonction, facilitant ainsi le pontage des cellules au moyen de canaux intercellulaires. Un connexon est un pore de un à 1,5 nanomètre (nm), à travers lequel diffusent les ions et les métabolites de petite taille (inférieure à 1 kDa). Il est formé de six protéines

transmembranaires également appelées connexines (Hervé *et al.*, 2008 ; Fornes, 2006). Les connexions ont d'abord été décrites comme des canaux présentant une faible sélectivité et une probabilité d'ouverture élevée autorisant un flux ionique passif. Des études se sont ensuite intéressées à la multiplicité des connexines, responsable de la diversité structurale des canaux. Cette hétérogénéité explique la variabilité fonctionnelle en termes de perméabilité, conductance, et de mécanismes de régulation des jonctions à trou (Hervé *et al.*, 2008). Dans le cœur, les connexines les plus fréquemment rencontrées sont les connexines Cx40, Cx43 et Cx45 (Liu *et al.*, 2022).

Les jonctions communicantes assurent la transmission intercellulaire du signal électrique et l'établissement d'un syncytium fonctionnel nécessaire à l'activité électrique du cœur. Elles se distribuent au sein du tissu cardiaque selon les propriétés électrophysiologiques spécifiques de ce dernier. Les régions nodales sont pauvres en jonctions communicantes, elles-mêmes ne présentant que quelques canaux. Par conséquent, l'activité électrique se propage lentement. A l'inverse, au sein des tissus conducteurs, la propagation des impulsions y est rapide du fait d'un nombre élevé de jonctions communicantes (Hervé *et al.*, 2008).

Une étude portant sur des cardiomyocytes de souris s'est intéressée aux conséquences de la modification de l'expression de la connexine Cx34 (Liu *et al.*, 2022). Chez les souris atteintes d'insuffisance cardiaque causée par une sténose de la valvule aortique, le degré d'expression de la connexine 43 était diminué, par rapport aux individus sains, et sa répartition inégale au sein du myocarde. L'expression anormale des connexines Cx43 perturbe les mécanismes de couplage et de transduction du signal électrique, et, par conséquent, la continuité fonctionnelle entre les cellules. Celle-ci est à l'origine de lésions du myocarde, et notamment l'apparition de fibrose. Le lien existant entre les voies de signalisation et les modifications structurelles n'est, jusqu'à maintenant, pas élucidé. Les changements structuraux du myocarde entraînent une altération de la fonction du cœur pouvant conduire à une insuffisance cardiaque (Liu *et al.*, 2022).

4. Couplage excitation-contraction

Le couplage excitation-contraction consiste en la transformation d'un signal électrique excitateur en un phénomène mécanique de contraction. L'ion calcium joue un rôle central dans la transduction du signal.

a. Rôle central du calcium

Le rôle du calcium dans le fonctionnement de la cellule cardiaque est illustré à la figure 23. L'arrivée d'une onde de dépolarisation provoque l'inversion transitoire du potentiel membranaire de la cellule grâce à l'ouverture des canaux calciques de type L et l'initiation d'un courant I_{Ca-L} (figure 23.1). Cependant, l'entrée d'ions calcium est insuffisante pour initier une contraction. Un mécanisme d'amplification de la réponse est déclenché au moyen des récepteurs de ryanodine de type 2 (*RyR2*) (figure 23.2). Il s'agit de récepteurs présents sur la membrane du réticulum sarcoplasmique qui forment des canaux permettant la sortie des ions calcium. Par conséquent, l'activation des récepteurs amplifie la concentration calcique intracellulaire en provoquant un déstockage massif du calcium présent dans le réticulum sarcoplasmique (figure 23.3). Les ions calcium libérés modifient alors les liaisons établies entre les microfilaments et les glissements répétés qui en résultent, génèrent une contraction (figure 23.4) (Mercadier *et al.*, 2019).

Le mécanisme par lequel l'entrée d'une petite quantité d'ions calcium engendre un déstockage massif de calcium du réticulum sarcoplasmique dans le milieu intracellulaire correspond au phénomène dit de libération de calcium induite par le calcium, ou en anglais « calcium-induced calcium-release » (Mercadier *et al.*, 2019). Il joue un rôle clé dans le couplage de l'excitation et de la contraction. Le calcium permet à la fois de percevoir l'arrivée d'un signal électrique et de déclencher une réaction rapide de la cellule, en amplifiant la quantité de calcium intracellulaire. Cela aboutit à une contraction musculaire cardiaque à l'échelle de l'organe (Eisner *et al.*, 2017).

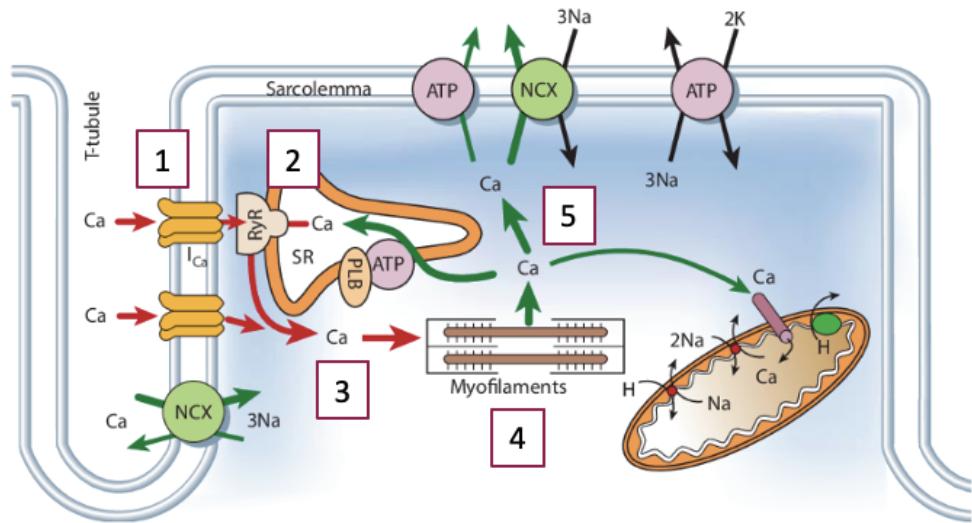


Figure 23 : Cycle cardiaque du calcium (Bers, 2002).

1 : arrivée d'un PA et ouverture des canaux calciques de type L ; 2 : activation des récepteurs de la ryanodine type 2 (RyR2) et amplification de la réponse ; 3 : concentration calcique intracellulaire élevée ; 4 : coulisser des myofilaments et raccourcissement des sarcomères ; 5 : rétablissement des concentrations calciques
 Ca : calcium ; Na : sodium ; I_{Ca} : courant calcique ; SR : réticulum sarcoplasmique ; ATP : adénosine triphosphate ; NCX : échangeur sodium-calcium ; PLB + ATP : protéine SERCA ; H : hydrogène

b. Le récepteur de la ryanodine RyR2

Le récepteur de la ryanodine de type 2, également appelé RyR2 (figure 24), est un canal ancré dans la membrane du réticulum sarcoplasmique qui permet la sortie des ions calcium. Il est formé de quatre sous-unités identiques, d'un poids moléculaire de plus de 50 kDa chacune, et associées à de nombreuses protéines régulatrices qui forment ainsi un complexe volumineux. Le centre du canal comporte un pore qui assure le passage des ions calcium avec une forte capacité mais une faible spécificité (Franzini-Armstrong et Protasi, 1997).

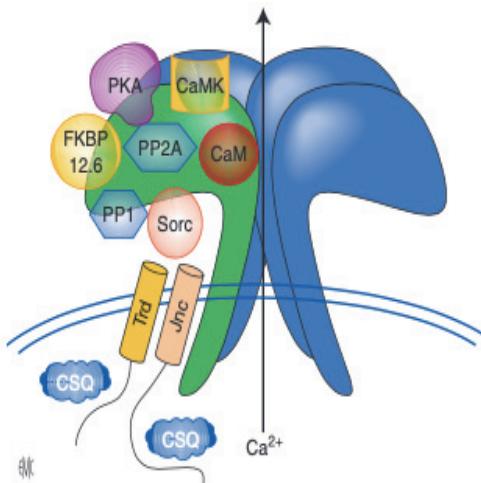


Figure 24 : Représentation de la structure du récepteur de la ryanodine cardiaque RyR₂ (Source : Mercadier et al., 2019)

Les différents sites de fixation des protéines régulatrices : CaM : protéine calmoduline qui a une action inhibitrice sur le RyR₂ ; FKBP : protéine calstabine qui stabilise l'état fermé du canal ; PKA /CaMK : protéine kinase A et calmoduline kinase qui entraînent la phosphorylation du canal ; PP1 et PP2A : phosphatases ; CSQ : calsequestrine

Les variations de concentration calcique déclenchées par l'arrivée d'un signal au niveau de la membrane entraînent la phosphorylation des récepteurs RyR₂ du sarcoplasme. Parmi les molécules régulatrices formant un complexe moléculaire cytoplasmique, la protéine kinase A et la calmoduline kinase sont responsables de la phosphorylation du canal, ce qui provoque la dissociation de la calstabine 2, dont le rôle est de maintenir le canal fermé. La diminution de la concentration calcique du réticulum sarcoplasmique déclenche la fermeture du récepteur RyR₂ via l'action de la calsequestrine. Le canal reste alors fermé jusqu'à ce que la concentration calcique soit rétablie (Lacampagne et al., 2008).

La faible affinité du canal pour le calcium semble être de prime abord un frein au rôle précédemment évoqué du récepteur RyR₂, à savoir amplifier la variation de concentration calcique. Son étude du canal a permis de mettre en évidence deux dispositifs architecturaux spécifiques constituant une adaptation à cette problématique. Le premier dispositif consiste en une adaptation de la morphologie de la membrane plasmique à proximité de la bande Z. Des invaginations de la membrane en forme de tube, appelées tubules T, s'allongent transversalement et s'enfoncent dans le cytoplasme de la cellule. Les courants ioniques dont la diffusion se limite au cytoplasme localisé juste sous la membrane peuvent ainsi atteindre le centre de la cellule. Par conséquent, les variations de concentration calcique déclenchées par l'arrivée d'un signal au niveau de la membrane peuvent

être perçues par les récepteurs RyR2 du sarcoplasme (Mercadier *et al.*, 2019 ; Cheng et Lederer, 2008).

Les récepteurs RyR2 présentent également une disposition particulière au sein de la membrane sarcoplasmique puisqu'ils se trouvent regroupés ; on parle de clusters. Cette promiscuité permet aux récepteurs RyR2 de s'activer les uns les autres ; en effet, lorsqu'un canal se trouve activé, le passage des ions crée un courant local dont la diffusion aboutit à l'activation en chaîne des canaux voisins.

Les adaptations structurales en lien avec les récepteurs RyR2 assurent une diffusion ionique rapide dans un espace restreint. Elles assurent le déstockage en masse du calcium contenu dans le sarcoplasme et participent ainsi à l'amplification de la réponse au signal perçu par la cellule

c. *Les étapes du glissement*

Les variations de la concentration calcique dans les cellules cardiaques déclenchent le coulisser des myofilaments qui structurent le cytoplasme et sont responsables des phénomènes de contraction et relaxation.

Comme cela a été décrit précédemment, les myofilaments fins sont formés d'un filament d'actine associé à deux protéines régulatrices : la tropomyosine et la troponine. Le complexe troponine comprend la troponine C capable de fixer le calcium, la troponine T associée à la myosine et la troponine I qui bloque l'association actine-myosine. Lorsque la concentration calcique est basse, c'est-à-dire lors de la diastole, l'encombrement créé par la liaison troponine/tropomyosine empêche l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine. Lorsque la concentration calcique intracellulaire augmente, les ions calcium se fixent à la troponine C qui passe d'un état 'off' à un état 'on'. Le changement de conformation des sous-unités du complexe modifie l'interaction troponine-tropomyosine et met à jour le site de fixation de la troponine T sur lequel viennent s'attacher les ponts d'union de la myosine. La myosine est alors en position 'haute énergie', associée à une molécule d'ATP (figure 25.1). L'hydrolyse de l'ATP libère l'énergie nécessaire au basculement de la tête de myosine le long du filament d'actine vers le centre du sarcomère (figure 25.3). La fixation d'une nouvelle molécule d'ATP sur la myosine provoque le détachement des filaments d'actine et de myosine (figure 25.5). Le cycle peut alors reprendre et la répétition du mouvement de glissement des

filaments est responsable du raccourcissement du sarcomère qui se traduit à l'échelle macroscopique par la contraction du muscle cardiaque (Rigoard *et al.*, 2009).

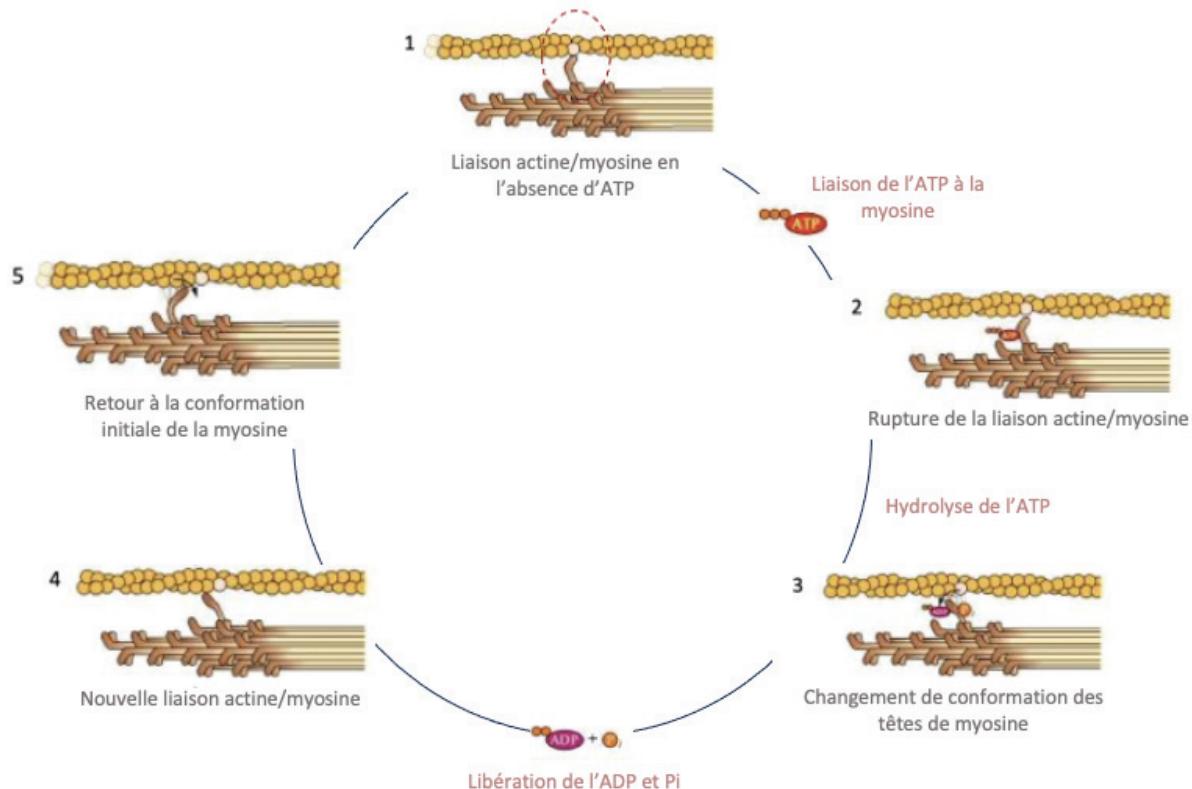


Figure 25 : Mécanisme moléculaire et cycle de la contraction des myofibrilles (D'après : Rigoard *et al.*, 2009).

d. Relaxation

La contraction du myocarde est suivie d'une phase de relaxation qui dépend de nouveau de la concentration en calcium du cytoplasme des cardiomyocytes. Dans un premier temps, la fermeture des récepteurs RyR2 stoppe l'accumulation de calcium dans le cytoplasme des cellules. Dans un second temps, le calcium est extrudé vers les organites ou le milieu extracellulaire au moyen de différents échangeurs, engendrant une diminution de la concentration calcique du cytoplasme : les protéines SERCA (*sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATP*) présentes sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, l'échangeur sodium-calcium (NCX) intégré à la membrane plasmique et les pompes calciques (voir étape cinq de la figure 23).

La protéine SERCA est une pompe disposée dans la membrane du réticulum sarcoplasmique (RS) et qui permet l'entrée d'ions calcium dans le RS, dans le sens inverse de son gradient. Par conséquent, le transport actif de l'ion consomme de l'énergie sous forme d'ATP. L'activité de la pompe est régulée par un ensemble de protéines, dites régulatome, qui se fixent sur la protéine SERCA, diminuent

l'affinité de la pompe pour le calcium et inhibent ainsi son activité. Lors de la phase de dépolarisation, le pic transitoire calcique atteint provoque la phosphorylation du régulateur qui se détache alors de la protéine SERCA et permet une levée d'inhibition. L'affinité de la protéine pour le calcium augmente et les ions calcium sont alors redirigés vers le RS (Rigoard *et al.*, 2009 ; Bers, 2002).

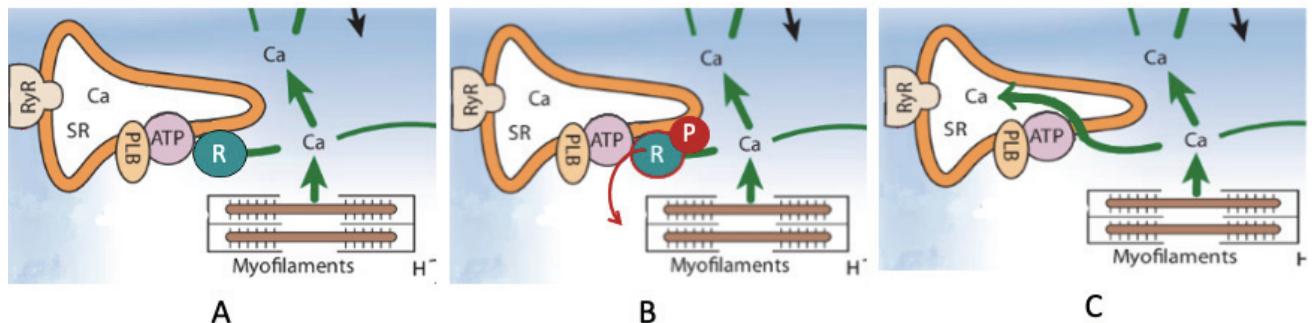


Figure 26 : les étapes du fonctionnement de la protéine SERCA (D'après : Bers, 2002).

A : Le régulateur R inhibe l'activité de la pompe SERCA ; B : l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire entraîne la phosphorylation du régulateur qui se détache de la pompe ; C : la levée d'inhibition permet la translocation du calcium dans le réticulum sarcoplasmique SR via la pompe SERCA

PLB + ATP : protéine SERCA

Au niveau de la membrane plasmique, l'entrée de trois ions sodium est associée à la sortie d'un ion calcium à travers l'échangeur NCX. L'échange est rendu possible grâce à l'existence d'une différence de concentration sodique de part et d'autre de la membrane, participant à la mise en place d'un gradient chimique. Lors de cet échange, les ions calcium sont expulsés hors de la cellule.

Enfin, les pompes calcium intégrées à la membrane plasmique ou à la membrane mitochondriale participent à faire sortir les ions calciques restants.

Chez le chien, le calcium est expulsé du cytoplasme en majorité grâce à la pompe SERCA qui assure la sortie de 70% des ions calcium. L'échangeur NCX contribue à hauteur de 28 % à l'expulsion du calcium et la pompe calcium assure 2 % des échanges (Rigoard *et al.*, 2009 ; Bers, 2002).

Conclusion partielle :

Le couplage excitation-contraction correspond à l'ensemble des mécanismes qui, à partir d'un stimulus électrique, aboutissent à une contraction des cellules cardiaques. La propagation de l'activité électrique au sein du tissu cardiaque est portée par le système de conduction composé de cellules cardionectrices. Il s'agit de cellules non contractiles capables de transmettre l'influx

nerveux. Ainsi, une onde d'excitation prend naissance au sein du nœud sinusal sous forme d'un potentiel d'action. Elle est transmise au nœud atrio-ventriculaire qui a pour particularité de retarder légèrement la conduction de l'onde électrique et permet ainsi une contraction efficace des oreillettes et un remplissage optimisé des ventricules. Le faisceau de His puis le réseau de Purkinje assurent une propagation rapide de l'influx nerveux et aboutissent à la contraction des cardiomyocytes.

A l'échelle de la cellule, l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire joue un rôle central dans la contraction cardiaque. Elle se déroule en deux temps : tout d'abord, l'arrivée d'un signal électrique provoque l'entrée d'ion calcium dans la cellule. Celle-ci entraîne l'activation des récepteurs à la ryanodine de type deux et le déstockage massif de calcium du réticulum sarcoplasmique vers le milieu intracellulaire. Il s'agit d'un phénomène d'amplification du signal appelé calcium induced - calcium released. Le calcium modifie les interactions entre les myofilaments d'actine et de myosine et provoque un raccourcissement des sarcomères aboutissant à une contraction cellulaire.

PARTIE 2 : LA FIBRILLATION ATRIALE (FA) CHEZ LE CHIEN : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

I. Définition

La fibrillation atriale est une tachyarythmie supraventriculaire. Elle se traduit, chez le chien, par une activité électrique auriculaire désorganisée, avec une absence d'ondes P sur le tracé de l'électrocardiogramme et un rythme ventriculaire rapide et irrégulier. Elle est la plupart du temps secondaire à une maladie cardio-vasculaire sous-jacente. Elle entraîne une perte de l'efficacité hémodynamique des oreillettes (Saunders *et al.*, 2009).

Chez l'homme, la société européenne de cardiologie a établi une classification de la fibrillation en 5 types selon la durée de l'épisode et la réponse au traitement initié (Calkins *et al.*, 2018).

- La **fibrillation atriale paroxystique** se caractérise par des épisodes de FA qui débutent soudainement et s'achèvent spontanément ou après la mise en place d'un traitement médicamenteux. Les épisodes durent de quelques minutes à sept jours au maximum.
- La **fibrillation atriale persistante** correspond à un type de FA qui se maintient au-delà de sept jours. Le rythme sinusal est rétabli après intervention médicale ou cardioversion électrique.
- La **fibrillation atriale persistante de longue durée** décrit un épisode de plus de 12 mois et pour lequel un rétablissement du rythme sinusal est tenté.
- La **fibrillation atriale permanente** correspond à une arythmie pour laquelle aucune tentative de rétablissement du rythme n'est entreprise. Elle correspond à un choix thérapeutique et non à une caractéristique pathophysiologique de la FA.
- Le **premier épisode de fibrillation atriale** correspond à un épisode de FA diagnostiquée pour la première fois et qui n'est pas encore classable par le clinicien.

Chez le chien, on distingue deux types de FA selon que l'arythmie est secondaire à une cardiopathie sous-jacente, ou non. En revanche, il n'existe pas de consensus concernant la classification de la FA. Par analogie à celle utilisée chez l'homme, le terme **FA paroxystique**

désigne une arythmie intermittente, qui survient brusquement et s'achève d'elle-même, tandis que la **FA persistante** correspond à un épisode qui dure dans le temps et ne s'achève pas spontanément (Pedro *et al.*, 2020b). Chez le chien, la FA persistante est la plus fréquemment décrite tandis que, chez l'homme, la forme paroxystique est la plus courante. En revanche, la prévalence des différents types de FA chez le chien demeure inconnue. (Willis *et al.*, 2018 ; Pedro *et al.*, 2020b).

Dans la majorité des cas, la fibrillation atriale chez le chien est associée à une autre affection cardiaque et à une modification de la structure des oreillettes. Il peut s'agir d'une maladie valvulaire dégénérative, d'une cardiomyopathie dilatée, d'une endocardite ou d'une maladie congénitale non traitée (Pedro *et al.*, 2020b ; Guglielmini *et al.*, 2000).

Des cas de fibrillation atriale sans aucune autre cardiopathie sous-jacente ont été rapportés chez les chiens de grande race ; la FA est alors dite primaire, idiopathique ou encore solitaire (Guglielmini *et al.*, 2000). Ceci est lié à la dilatation de l'oreillette gauche chez les grandes races canines, permettant la naissance et le maintien de l'arythmie et dont nous discutons ci-dessous. Chez l'homme, entre 20 et 30 % des cas de FA sont considérés comme primaires (Kirchhof *et al.*, 2016), tandis que la prévalence de la FA primaire chez le chien n'est pas établie à ce jour (Guglielmini *et al.*, 2000).

II. Épidémiologie

La FA a été observée chez de nombreuses espèces d'animaux domestiques (chiens, chats, chevaux, bovins, moutons, chèvres, camélidés, porcs et lapins). Chez le chien, la prévalence globale de la FA est de 0,15 % (Tyrrell *et al.*, 2020) et elle représente environ 33 % des cas d'arythmies pathologiques diagnostiqués dans une population de référence en cardiologie (Noszczyk-Nowak *et al.*, 2017). La prévalence varie en fonction du sexe, de l'âge et de la race. Les chiens mâles et les chiens adultes à âgés sont les plus souvent atteints (Pedro *et al.*, 2020b).

D'un point de vue physiopathologique, il a été démontré que le maintien de la FA nécessite une cavité atriale de dimension suffisante (Allessie *et al.*, 1977). Lorsque la FA est secondaire

à une cardiopathie, plus la maladie cardiaque dilate l'oreillette gauche et plus elle favorise le développement de la FA. Chez les chiens de grandes races prédisposés à la FA primaire, la probabilité de développer une FA est proportionnelle à la taille de l'oreillette gauche et au poids de l'animal (Guglielmini *et al.*, 2000). Le risque de développer une FA est 5,8 fois plus élevé pour les chiens de plus de 20 kilogrammes (Borgarelli *et al.*, 2004). Parmi les grandes races et races géantes prédisposées, on retrouve le dogue de Bordeaux, l'Irish Wolfhound, le dogue allemand, le terre-neuve, le mastiff, le berger allemand, le rottweiler, le labrador et le berger australien. À noter également que certaines de ces races sont considérées à risque pour le développement de cardiomyopathie dilatée, qui est l'affection cardiaque la plus fréquemment associée à la FA (Pedro *et al.*, 2020b).

L'existence d'un lien entre la race et la FA interroge également sur l'héritabilité de cette affection. Elle a été montrée chez les chevaux Standardbred et plus récemment chez les chiens de race Irish Wolfhound (Tyrrell *et al.*, 2020).

III. Diagnostic

A l'examen clinique, les anomalies qui peuvent mener à suspecter une FA sont une fréquence cardiaque élevée et un rythme cardiaque irrégulier. Le pouls peut être normal ou diminué lorsqu'il est associé à un rythme cardiaque irrégulier. Lorsque la fréquence cardiaque augmente, un asynchronisme entre le pouls et l'auscultation cardiaque peut apparaître. L'intensité du premier bruit cardiaque est variable chez certains chiens atteints de FA. Lors de l'identification d'un souffle systolique à l'examen associé à une maladie cardiaque, le clinicien peut suspecter la présence d'une FA compte tenu du lien qui existe entre cardiopathie sous-jacente et FA (Willis *et al.*, 2018).

Des signes d'instabilité hémodynamique et d'insuffisance cardiaque congestive peuvent apparaître chez les chiens atteints de FA chronique, à savoir faiblesse, diminution de la qualité du pouls, pâleur des muqueuses et syncopes et d'autre part tachypnée, dyspnée, ascite et distension veineuse jugulaire. La fibrillation atriale est à la fois une cause et une conséquence d'insuffisance cardiaque congestive (Saunders *et al.*, 2009).

Le diagnostic de certitude de la FA nécessite la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG). Il se caractérise par l'**absence d'ondes P identifiables** et un **intervalle d'ondes R-R irrégulier** (figure 27). Les complexes QRS sont le plus souvent étroits et verticaux. Le tracé de la ligne de base présente des ondulations, correspondant aux ondes « f » fibrillaires. La fréquence ventriculaire mesurée est irrégulière. Cela s'explique d'une part par l'activité électrique auriculaire très élevée (souvent supérieure à 300 bpm) et d'autre part par la capacité du nœud auriculo-ventriculaire (NAV) à bloquer l'influx nerveux en oscillant entre un état actif et un état réfractaire (Saunders *et al.*, 2009).

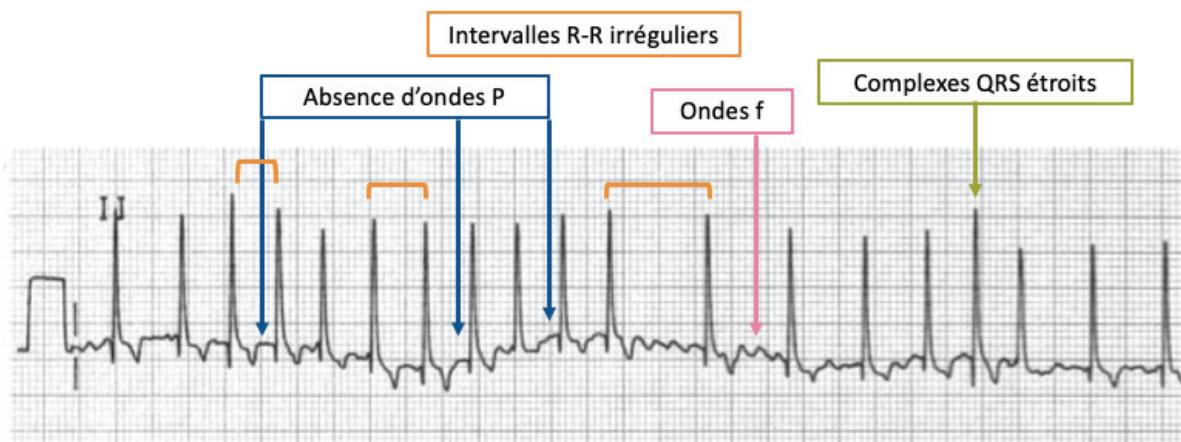


Figure 27 : ECG enregistré chez un chien atteint de fibrillation atriale – rythme cardiaque variant entre 150 et 300 bpm (vitesse 25 mm.s⁻¹ ; calibration 1 mm.mV⁻¹) (Source : Schroeder 2021)

Chez les chiens atteints de troubles cardiovasculaires, on retrouve à l'ECG des signes de ces cardiopathies. Lors de cardiomyopathie dilatée, les complexes ectopiques ventriculaires coexistent parfois avec la FA. Lors d'hypertrophie ventriculaire, les ondes R sont hautes lorsque le cœur gauche est concerné et les ondes S sont profondes lorsqu'il s'agit du cœur droit. La présence de complexes QRS anormalement petits peut être associés à des épanchements péricardiques ou pleuraux (Saunders *et al.*, 2009).

Lors de l'examen cardiaque de l'animal, il est important d'obtenir une mesure précise et fiable de la fréquence cardiaque afin d'établir un plan thérapeutique adapté. Il est conseillé d'utiliser un ECG plutôt que de calculer la fréquence cardiaque à partir de l'auscultation cardiaque ou la palpation du pouls, avec lesquelles les mesures sont souvent inexactes chez les chiens atteints de FA (Glaus *et al.*, 2003). Une analyse Holter de 24 heures à domicile permet

d'obtenir une mesure de la fréquence cardiaque la plus juste alors qu'elle est souvent surestimée en clinique.

Tableau II : Caractéristiques ECG de la FA chez le chien (Source : Santilli et al., 2018).

Caractéristiques ECG de la FA chez le chien
Fréquence cardiaque : 130 – 260 bpm selon la réponse ventriculaire
Intervalle R-R : irrégulier
Onde P : absente ; présence d'ondes f présentant des morphologie et amplitude de fréquence entre 400 et 600 bpm
Conduction atrio-ventriculaire : présente et variable
Complexe QRS : étroit (inférieur à 70 millisecondes)

Conclusion partielle :

La fibrillation atriale est un trouble du rythme cardiaque qui se produit lorsque l'activité électrique auriculaire est désorganisée. On distingue, chez l'homme, cinq types de FA : la FA paroxystique, persistante, persistante de longue durée, permanente et le premier épisode de FA. Chez le chien, la prévalence de la FA est de 0,15 %. Elle est souvent associée à une autre cardiopathie sauf chez les chiens de grande race qui développent des formes de FA dites primaires. Ceci est lié aux dimensions de leurs oreillettes et à la corrélation qui existe entre la probabilité de survenue de la FA versus la taille de l'oreillette gauche et le poids de l'animal. A l'examen clinique, l'auscultation cardiaque révèle une augmentation de la fréquence cardiaque associée à un rythme irrégulier. Le diagnostic définitif est établi à partir du tracé ECG, caractérisé par l'absence d'onde P et un intervalle R-R irrégulier.

IV.Pathophysiologie de la FA

Récemment, les études portant sur la FA ont permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes sous-jacents au déclenchement et au maintien de la FA.

L'irrégularité du rythme cardiaque observée lors de la FA est un processus multifactoriel. Elle fait suite à une anomalie lors de la formation du PA et/ou lors de la conduction de l'influx électrique. Parmi les mécanismes arythmogènes identifiés, on distingue (Iwasaki *et al*, 2011) :

- Les dépolarisations ectopiques
- Les réentrées à circuit unique
- Les réentrées à circuit multiple sous forme d'ondelettes

Ces mécanismes peuvent être regroupés en deux catégories : les **anomalies de formation** engendrées par les foyers ectopiques auriculaires à l'origine des dépolarisations anarchiques, encore appelés «déclencheurs » (Lacroix et Klein, 2020) ; les **anomalies de conduction** qui sont le résultat des caractéristiques électrophysiologiques, mécaniques et anatomiques des oreillettes et qui forment le « substrat » responsable de l'arythmie.

La FA apparaît au sein de tissus anormaux. Le remodelage peut être d'ordre **électrique**, **anatomique** ou **histologique**. Sur le plan électrophysiologique, il implique un raccourcissement de la durée des PA et des périodes réfractaires effectives. Le remodelage anatomique se traduit par une dilatation, physiologique ou pathologique, de l'oreillette gauche. Le remodelage histologique consiste en des altérations structurales et fonctionnelles du myocarde auriculaire. Les mécanismes en jeu lors d'arythmie cardiaque sont souvent multiples et aboutissent à l'établissement de circuits de réentrées dont l'autoentretien est à l'origine du caractère chronique et récidivant de la FA.

Ce chapitre présente les anomalies électriques, anatomiques et histologiques intervenant lors de la FA chez l'homme. L'étude des mécanismes pathophysiologies a pour but d'améliorer leur compréhension et le traitement des patients atteints de FA. Ils ont été principalement étudiés chez l'homme, mais sont similaires chez le chien. En l'absence d'indication contraire, les études citées ci-dessous portent sur des patients humains.

1. Anomalie de formation : remodelage électrique

L'activité auriculaire ectopique observée lors d'une FA peut être secondaire à un trouble de l'automaticité du tissu cardiaque ou à l'initiation d'impulsions électriques anormales, encore appelées en anglais triggered activity. Elle se traduit par une diminution de la période

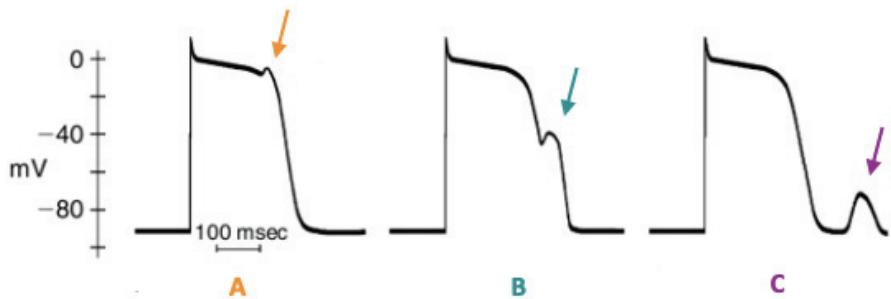
réfractaire effective, un raccourcissement du PA, un ralentissement de la conduction auriculaire et une augmentation de l'hétérogénéité électrophysiologique du tissu auriculaire.

a. L'hyperautomaticité

L'hyperautomaticité est un trouble qui apparaît lors de la formation du signal électrique et qui est causé par la survenue de dépolarisations spontanées en diastole. Les impulsions électriques ectopiques prennent naissance au sein de foyers auriculaires autres que le nœud sinusal. Ces tissus présentent une altération des courants ioniques. Le courant I_{K1} permettant le maintien du PR est supplié par un courant pacemaker I_f qui interrompt prématurément la période réfractaire et marque le début d'un nouveau PA. Il en résulte une automaticité spontanée qui interfère avec la conduction des impulsions sinusales normales. On nomme ce phénomène « l'automaticité induite par la dépolarisation ». Il est décrit chez l'homme ainsi que chez le chien (Bradley et Klein, 2007). Les facteurs prédisposants à l'apparition de ce phénomène sont les lésions tissulaires locales telles que l'ischémie ou l'inflammation, l'hyperkaliémie ou encore l'augmentation de l'activité orthosympathique (Gaztañaga *et al.*, 2012).

b. L'activité déclenchée

Contrairement à l'hyperautomaticité qui survient spontanément, l'activité déclenchée apparaît après un PA, pendant ou après la phase de repolarisation. On nomme ce phénomène : post-dépolarisation. Il s'agit d'une inversion soudaine de la courbe de repolarisation qui peut aboutir à un nouveau PA anticipé si le seuil de stimulation est atteint. Selon la phase du cycle durant laquelle elles surviennent, on distingue les post-dépolarisations précoces (EAD : Early After Depolarization ; en phases 2 et 3 de repolarisation) et les post-dépolarisations retardées (DAD : Delayed After Depolarization ; phase 4, après la repolarisation) (Leenhardt *et al.*, 2011; Santilli *et al.*, 2018).



A : post-dépolarisation précoce de phase 2 (EAD)

B : post-dépolarisation précoce de phase 3 (EAD)

C : post-dépolarisation retardée (DAD)

Figure 28 : Morphologie de PA de cellules ventriculaires associés à des phénomènes de post-dépolarisations
(D'après : Leenhardt et al., 2011).

- Post-dépolarisations précoces

Les post-dépolarisations précoces (EAD) apparaissent lors de l'allongement de la durée des PA. Elles sont secondaires à des courants repolarisants potassium insuffisants ou à la persistance de courants dépolarisants sodiques ou calciques (figure 29). En phase 2, une EAD est portée par un courant calcique lent de type L_{CaL} tandis qu'en phase 3, ce sont les courants d'échange sodium-calcium et le courant sodique qui génèrent l'EAD. L'allongement du PA permet aux canaux calciques Ca_L de revenir dans un état excitable de façon prématuée. Une EAD est suivie d'un nouveau PA lorsque le seuil de stimulation est atteint (Leenhardt et al., 2011).

Les EAD se produisent préférentiellement au niveau du myocarde moyen ventriculaire ou des fibres de Purkinje. Parmi les causes prédisposant à l'apparition d'EAD, on peut citer les lésions du tissu cardiaque, les perturbations électrolytiques, l'hypoxie, l'acidose, l'hypertrophie ventriculaire, les catécholamines et l'insuffisance cardiaque (Heijman et al., 2014).

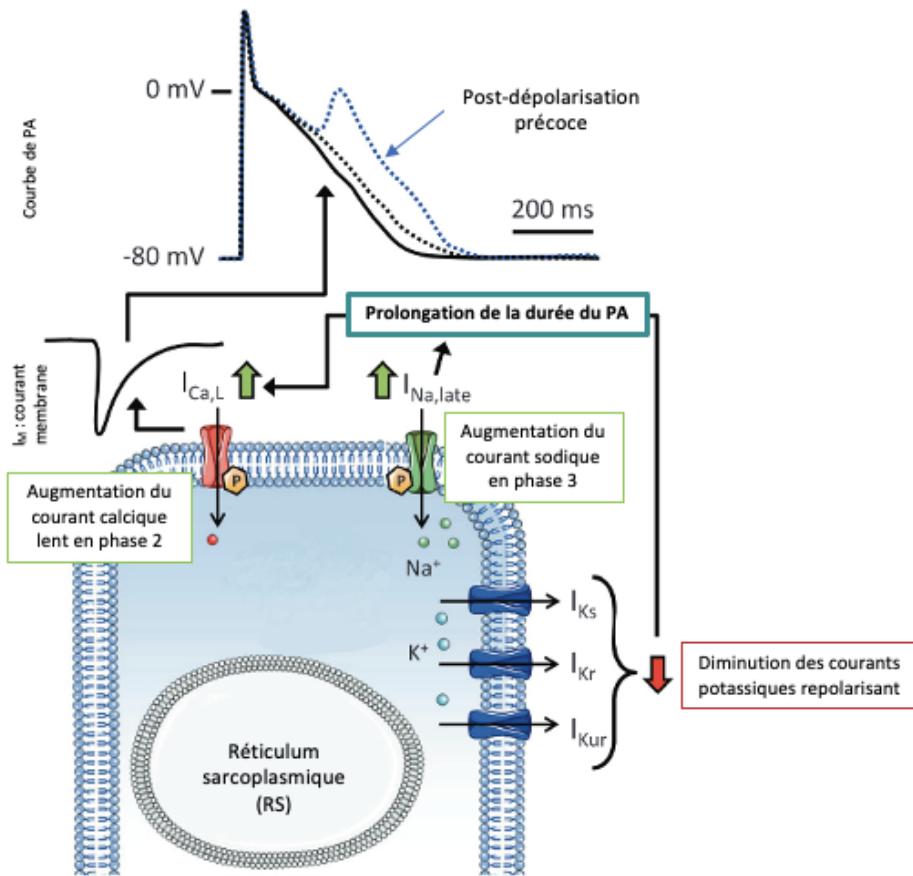


Figure 29 : Les courants ioniques conduisant à une post-dépolarisation précoce (D'après : Heijman et al., 2014).

La réduction des courants potassiques repolarisant I_{Ks} , I_{Kr} , I_{Kur} ou l'augmentation des courants dépolarisant sodium $I_{Na,late}$ ou calcique lent $I_{Ca,L}$ prolonge la durée du PA. Ceci permet à la membrane de se trouver dans un état excitable en phase 2 ou 3 et aboutit à un PA anticipé ; Na^+ : ion sodium ; K^+ : ion potassium ; I_M : courant membranaire ; P : molécule de phosphore.

- Post-dépolarisations retardées

Les post-dépolarisations retardées (DAD) sont portées par un courant transitoire dépolarisant (figure 30). Il provient d'une concentration calcique intracellulaire excessive, causée par un dysfonctionnement des récepteurs de la ryanodine RyR2 et provoquant la sortie des ions Ca^{2+} stockés dans le réticulum sarcoplasmique. L'augmentation du calcium intracellulaire en diastole active l'échangeur sodium-calcium NCX responsable de l'entrée de trois ions sodium et la sortie d'un ion calcium. L'apparition d'un « courant entrant transitoire » initie un PA (Leenhardt et al., 2011).

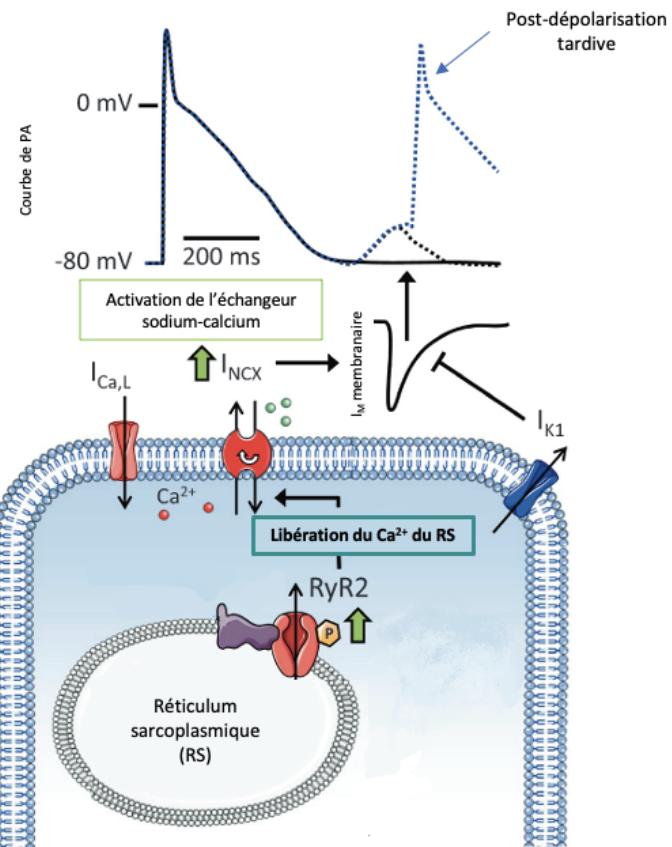


Figure 30 : Les courants ioniques conduisant à une post-dépolarisation retardée (D'après : Heijman et al., 2014).

Un dysfonctionnement du récepteur à la ryanodine RyR2 entraîne la libération de calcium Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique RS. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire active l'échangeur sodium-calcium I_{NCX} qui conduit à la formation d'un courant entrant et à une post-dépolarisation retardée ; Les courants potassiques I_{K1} s'opposent à la dépolarisation ; I_M : courant membranaire.

Les facteurs pouvant entraîner une surcharge de Ca^{2+} intracellulaire favorisent l'apparition de DAD ; on peut citer la digoxine, les catécholamines (Heijman et al., 2014).

Les EADs de phase 3 tardives présentant à la fois des caractéristiques d'EAD et de DAD, sont un type mixte de post-dépolarisation pouvant conduire à une activité déclenchée. Elles se rencontrent lors de périodes de repolarisation diminuée et d'une importante libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique (Leenhardt et al., 2011).

2. Anomalies de conduction : remodelage tissulaire

Les anomalies de la conduction correspondent à des retards ou blocages de l'influx nerveux. Elles surviennent au niveau des tissus noraux ou le long des trajets principaux qu'emprunte le signal dans le myocarde ventriculaire. Elles sont à l'origine des phénomènes de réentrées.

a. Définition

La réentrée correspond à un trouble de la conduction électrique qui se manifeste par la persistance d'une vague d'excitation après le passage d'un PA et en l'absence de nouvelle stimulation. Elle fait suite à un blocage unidirectionnel du courant et/ou à un ralentissement de la vitesse de propagation des ondes. L'influx nerveux parcourt le même circuit de manière répétitive et selon un trajet plus ou moins circulaire. Selon les voies empruntées par le signal, on distingue les **réentrées anatomiques** qui empruntent les circuits habituellement parcourus en condition physiologique, et les **réentrées fonctionnelles** qui parcourent des tissus présentant des modifications électrophysiologiques (Issa *et al.*, 2012). Les phénomènes de réentrée sont décrits chez le chien (Bradley et Klein, 2007).

b. Description d'une réentrée

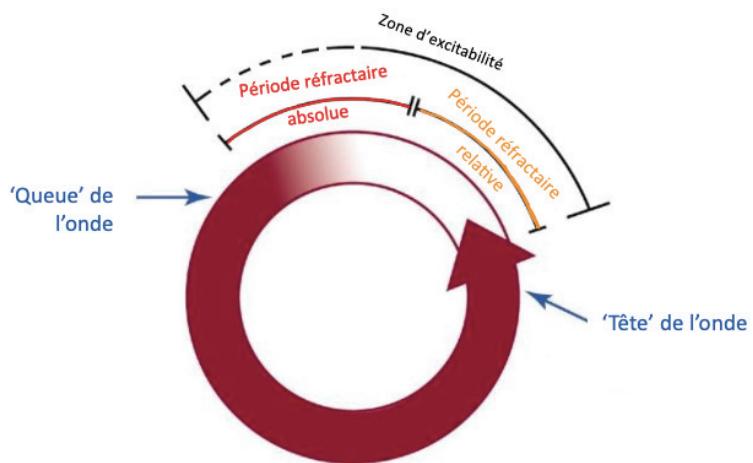


Figure 31 : Schéma d'une onde de réentrée (D'après : Gaztañaga *et al.*, 2012).

La vague d'excitation est formée d'une tête et d'une queue d'onde qui se rejoignent et forment un circuit. Entre les deux extrémités de l'onde se trouve la zone d'excitabilité dont les tissus ont partiellement ou totalement retrouvé leur excitabilité. La zone d'excitabilité est nécessaire au maintien de la réentrée car, sans elle, la tête d'onde rencontre un tissu non excitable ce qui provoque l'arrêt de la propagation de la réentrée.

Une onde se caractérise par sa longueur d'onde (LO). Elle vérifie la relation :

$$LO = V \times PR$$

Où v est la vitesse de conduction de l'onde dans le substrat et PR la période réfractaire du substrat (Nattel, 2002).

La longueur d'onde correspond alors à la distance parcourue par le front d'onde pendant la période réfractaire. Elle permet de calculer la plus petite distance capable de supporter un phénomène de réentrée. Si la longueur d'onde est supérieure ou égale au périmètre du circuit alors le front d'onde chevauche le tissu réfractaire. Si la longueur d'onde diminue, il apparaît une zone excitable entre la tête et la queue de l'onde et la réentrée peut être maintenue (Waks *et al.*, 2014).

La fréquence d'un circuit est inversement proportionnelle à sa longueur d'onde. On rappelle que la fréquence de dépolarisation la plus élevée impose son rythme au reste du tissu excitable. Il en résulte que le circuit qui aura tendance à prédominer sur les autres et soutenir la réentrée est celui avec la plus petite longueur d'onde, et donc la fréquence la plus grande.

c. Conditions nécessaires à la réentrée

La formation ainsi que le maintien d'une réentrée nécessitent qu'un certain nombre de conditions électrophysiologiques soient réunies

:

- Le substrat

Les phénomènes de réentrées s'appuient sur les propriétés anisotropes du substrat dans lequel elles évoluent. Celles-ci comprennent l'hétérogénéité des propriétés électrophysiologiques, des périodes réfractaires ou de la vitesse de conduction.

La figure 32 illustre les étapes aboutissant à la mise en place d'une réentrée. Lorsqu'un PA rencontre un obstacle anatomique ou fonctionnel au cours de sa propagation, la transmission de l'excitation est bloquée (A). L'excitation est alors transmise aux tissus tout autour de l'obstacle mais l'hétérogénéité du substrat aura tendance à bloquer la propagation de l'onde dans une des directions, entraînant un bloc de conduction (B). Le signal électrique emprunte alors un circuit formé de tissus excitables et contourne ainsi l'obstacle jusqu'à rencontrer de

nouveau la zone difficilement dépolarisable (C). La propagation du signal est ralentie dans cette zone de conduction anormale (D). Un circuit de réentrée est établi lors de la répétition du schéma de blocage-contournement-réactivation et aboutit au maintien d'une excitation électrique.

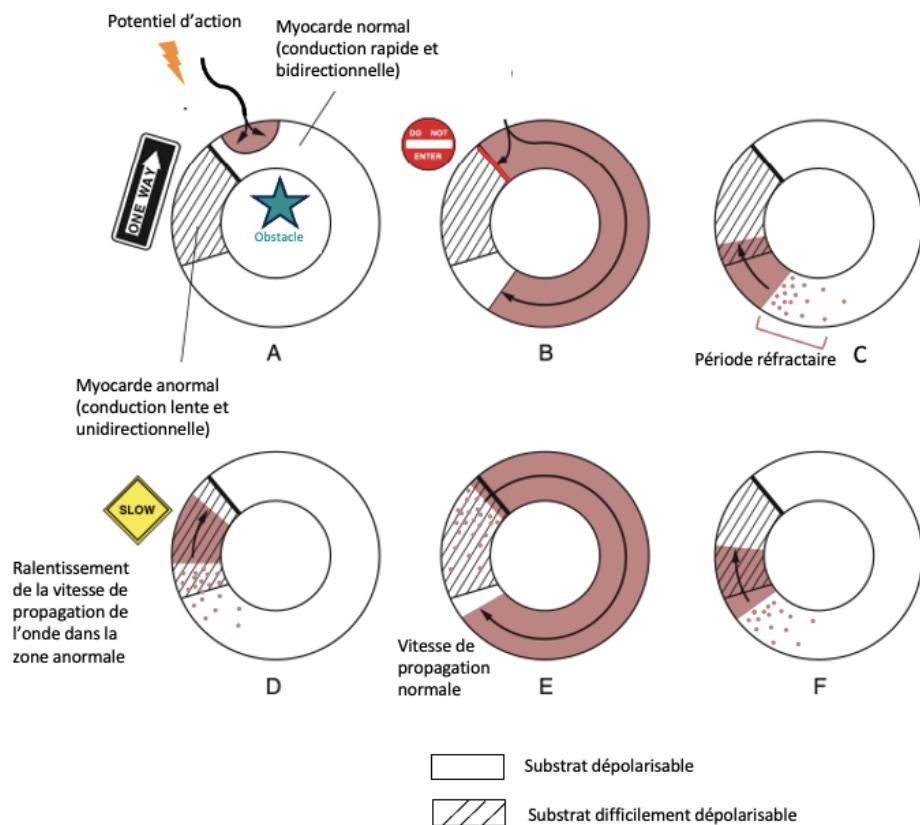


Figure 32 : Les étapes de blocage, contournement et réactivation d'une réentrée (D'après : Bradley et Klein, 2007).

- Propagation unidirectionnelle

L'onde dessine un circuit plus ou moins circulaire tout en revenant à son point de départ ; elle s'auto-entretient. Sa propagation est unidirectionnelle ce qui empêche que deux ondes se rencontrent et se télescopent.

- Noyau central

Le centre du circuit est formé d'un ensemble de tissus inexcitables correspondant au noyau. Il joue un rôle fondamental dans le soutien anatomique et fonctionnel de la réentrée. Il peut être de deux types selon qu'il est formé par du tissu physiologiquement inexcitable (comme

l’anneau tricuspidien) ou créé par la réentrée elle-même dont les stimulations électriques permanentes maintiennent le tissu dans sa période réfractaire.

- Vitesse de conduction

La vitesse de propagation de l’onde doit être suffisamment lente pour permettre aux tissus du circuit d’être de nouveau excitables lors du retour du front d’onde. Le corollaire est que plus la période réfractaire des tissus est brève, plus elle sera favorable au maintien de la réentrée.

- Masse critique

Le maintien de la FA nécessite une masse atriale minimale. Des travaux ont permis de montrer que la masse atriale était proportionnelle à la probabilité de survenue d’une FA. Par conséquent, ceci explique qu’à dilatation atriale égale, la FA est plus fréquemment rencontrée chez les chiens de grandes races plutôt que chez les petits chiens (Allesia *et al.*, 1985).

- Nombre de réentrées

Il existe une corrélation entre la probabilité de survenue d’une FA et le nombre de circuits de réentrées. Ainsi, chez un chien de race géante, six circuits de réentrées simultanées, de longueur d’onde huit centimètres, sont nécessaires au maintien d’une FA (Allesia *et al.*, 1985). Le nombre de réentrées est plus élevé avec des circuits de petite longueur d’onde et des périodes réfractaires courtes.

- Influence neurovégétative

Le système de régulation joue un rôle essentiel dans la genèse de la FA selon le contexte pathologique. Lors d’une augmentation du tonus sympathique, les périodes réfractaires sont diminuées ce qui favorise les phénomènes de réentrées, tandis que l’augmentation du tonus parasympathique favorise l’hétérogénéité des périodes réfractaires dans les tissus, et par conséquent les phénomènes de réentrées également.

d. Réentrée anatomique/fonctionnelle

Il existe deux types de rentrées formant des circuits électriques anormaux au sein du tissu cardiaque (Waks *et al.*, 2014 ; Santilli *et al.*, 2018) :

Les **réentrées anatomiques** se créent à partir d'un noyau inexcitable (figure 33.A). Elles intéressent donc des régions anatomiques spécifiques et sont soutenues par des circuits prédéterminés dont la structure et les propriétés de conduction restent inchangées. Elles s'observent parfois lors de tachycardie ventriculaire ou de flutter atriaux. Néanmoins, en conditions physiologiques, les mécanismes assurant le maintien d'une FA sont souvent plus complexes et interdépendants ce qui explique que les réentrées anatomiques constituent plutôt des modèles expérimentaux (Santilli *et al.*, 2018).

Les **réentrées fonctionnelles** se caractérisent par l'absence de support anatomique prédéfini participant au soutien de l'onde (figure 33.B). Il s'agit d'un phénomène instable dont le support intervient ou se crée lorsque les propriétés de propagation et/ou les périodes réfractaires sont favorables à la mise en place d'une réentrée. Les ondes sont généralement de petite taille, certaines ne mesurant que six à huit millimètres de circonférence. Leur localisation peut varier au cours de leur propagation. Une onde peut se fragmenter en ondelettes et multiplier ainsi le nombre de réentrées (Santilli *et al.*, 2018).

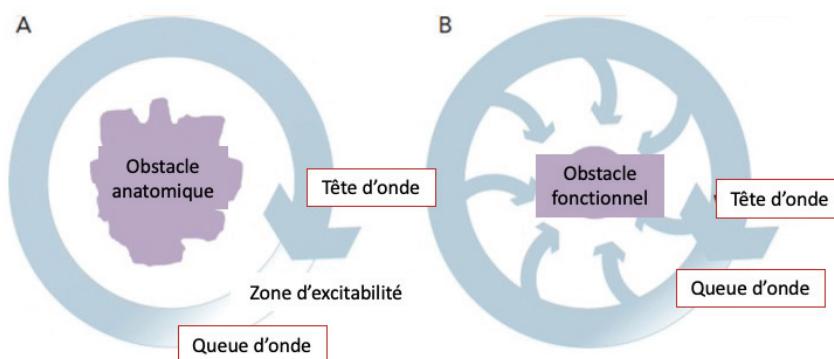


Figure 33 : Modèles des réentrées anatomiques (A) et fonctionnelles (B) (Source : Waks *et al.*, 2014).

La réentrée anatomique se propage autour d'un obstacle structurel qui joue le rôle de noyau central inexcitable. Elle est maintenue tant que la tête d'onde et séparée de la queue d'onde par la zone d'excitabilité. Les tissus de cette zone se trouvent en période réfractaire relative.

La réentrée fonctionnelle se développe autour d'un ensemble de tissus non excitables à tout instant. L'activation centripète et permanente des tissus au centre de la réentrée lors de la propagation de l'excitation les maintient en période réfractaire absolue. Il n'existe pas de zone d'excitabilité entre la tête et la queue de l'onde car la longueur d'onde est égale au périmètre de la réentrée. Il s'agit du plus petit circuit capable de maintenir une réentrée fonctionnelle.

e. Les modèles de réentrées

Six types de réentrées ont été décrits chez l'homme : l'anneau, le modèle du cercle directeur, la réentrée anisotrope, la réflexion, la réentrée en huit et les rotors (Issa *et al.*, 2023).

- L'anneau

Il s'agit du modèle le plus simple mais pertinent décrivant le mouvement unidirectionnel et circulaire de l'onde autour d'un obstacle. Il a été présenté pour la première fois par Mayer, dont le travail portait sur des méduses (Mayer 1906). A partir de ce modèle ont été étudiées les conditions nécessaires à la formation et au maintien d'une réentrée.

- Le modèle du cercle directeur ou en anglais « leading circle concept »

Dans le modèle du cercle directeur (figure 34), l'onde décrit un mouvement circulaire unidirectionnel qui se propage de façon radiale à la fois vers l'extérieur, activant le myocarde voisin, et vers l'intérieur. Elle exerce alors une excitation centripète permanente sur le centre du circuit qui le maintient dans un état réfractaire. Dans ce modèle, l'onde se propage grâce à l'**hétérogénéité des états excitables/non excitables** dans lesquels se trouvent les tissus et notamment le noyau qui assure le soutien anatomique et fonctionnel de la réentrée. Ce modèle est le premier à avoir été proposé par Allessie et ses collaborateurs, à partir d'études menées chez le rat en 1977 (Allessie *et al.*, 1977).

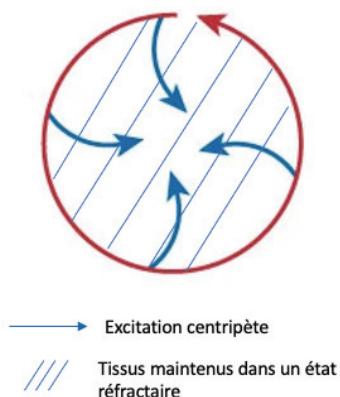


Figure 34 : Représentation schématique du modèle du cercle directeur (D'après : Nattel, 2002).

Dans ce modèle, l'onde circulante présente une longueur d'onde minimale au maintien de la réentrée. Par conséquent, le front d'onde est en contact avec du tissu faiblement excitable en période réfractaire relative et la vitesse de conduction de l'onde est faible. De plus, en raison

de l'absence de zone excitable entre le front d'onde et la queue, la réentrée est instable et s'éteint, la plupart du temps, rapidement.

- La conduction anisotrope

Dans ce modèle, le comportement de l'onde circulante varie en fonction de la direction dans laquelle elle se propage. Il s'agit d'une conséquence de l'anisotropie du muscle cardiaque.

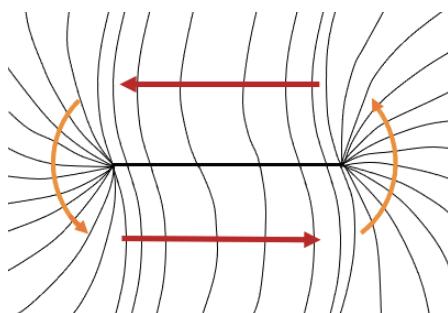


Figure 35 : Représentation schématique du modèle de la conduction anisotrope (Source : Castagno Marie).

Au sein du myocarde, les vitesses de conduction varient selon que l'onde se propage longitudinalement ou transversalement aux fibres musculaires. Comme cela a été mentionné précédemment, les cardiomyocytes sont reliés les uns aux autres par un système de jonction, comprenant un pontage transversal et un pontage longitudinal, composés respectivement de disques intercalaires et de jonctions communicantes (revoir figure 16). L'hétérogénéité du système de jonction est à l'origine de vitesses de conduction différentes selon l'axe de propagation du signal électrique. Une réentrée apparaît lorsqu'une onde qui se propage longitudinalement rencontre un obstacle. Elle change alors de direction ce qui entraîne un ralentissement de sa vitesse de conduction et favorise l'instauration de la réentrée.

L'onde circulante est de forme elliptique ou rectangulaire, conséquence de l'anisotropie, avec l'axe long de l'ellipse parallèle aux fibres musculaires. Le degré d'anisotropie est défini comme le rapport de la vitesse de conduction longitudinale sur la vitesse de conduction transversale. Il varie en fonction de la région considérée. Plus le degré d'anisotropie est élevé, plus la zone excitable est grande et la réentrée sera d'autant plus stable.

- La réentrée en huit

La réentrée en huit ou double boucle est composée de deux ondes partageant le même noyau mais circulant dans des directions opposées, l'une dans le sens des aiguilles d'une montre et la seconde en sens inverse. Elles dessinent ainsi un huit.

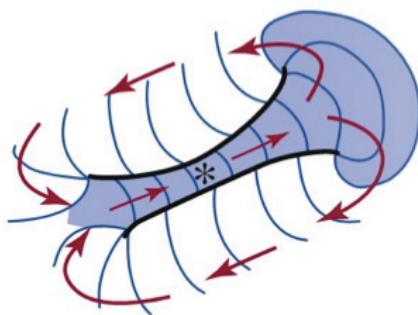


Figure 36 : Représentation schématique du modèle de la réentrée en 8 (Source : Issa et al., 2023).

- La réflexion

Ce modèle se distingue des autres par la forme atypique que prend l'onde qui effectue des va-et-vient entre une zone proximale et une zone distale, dessinant un circuit linéaire. Elle traverse le noyau inexcitable à travers lequel la conduction s'effectue de manière passive. La réentrée est maintenue lorsque le segment linéaire est de petite taille, la surface parcourue par l'onde peut alors se limiter à un ou deux millimètres carrés, et l'excitation suffisamment grande. La vitesse de conduction doit être suffisamment lente pour permettre aux zones proximales et distales d'être de nouveau excitables lors du retour de l'onde.

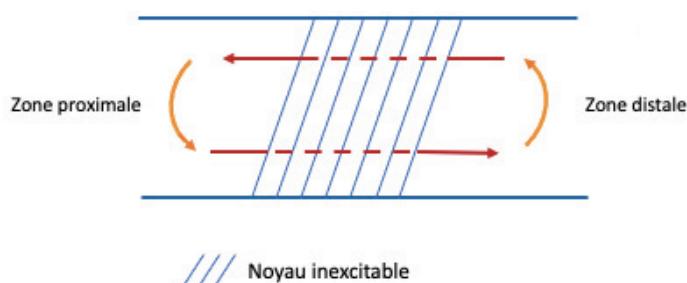


Figure 37 : Représentation schématique du modèle de la réflexion (Source : Castagno Marie).

- La réentrée de phase 2

La réentrée de phase 2 se base sur l'hétérogénéité des durées et formes des PA entre les couches endocardiques, myocardiques et épicardiques. Elle est liée à l'expression variable des canaux ioniques selon le tissu concerné. Lorsque la phase 2 de plateau est atteinte par les

cellules du myocarde, l'excitation est parfois transmise aux tissus adjacents. Au même instant, les cellules épicardiques se trouvent également en phase 2 et ne seront donc pas impactées. Les cellules endocardiques ont un cycle décalé et se réexcitent sous l'effet de cette stimulation.

- Les rotors ou ondes spiralées

Le modèle des rotors tend à introduire **une composante tridimensionnelle** dans la description des réentrées fonctionnelles.

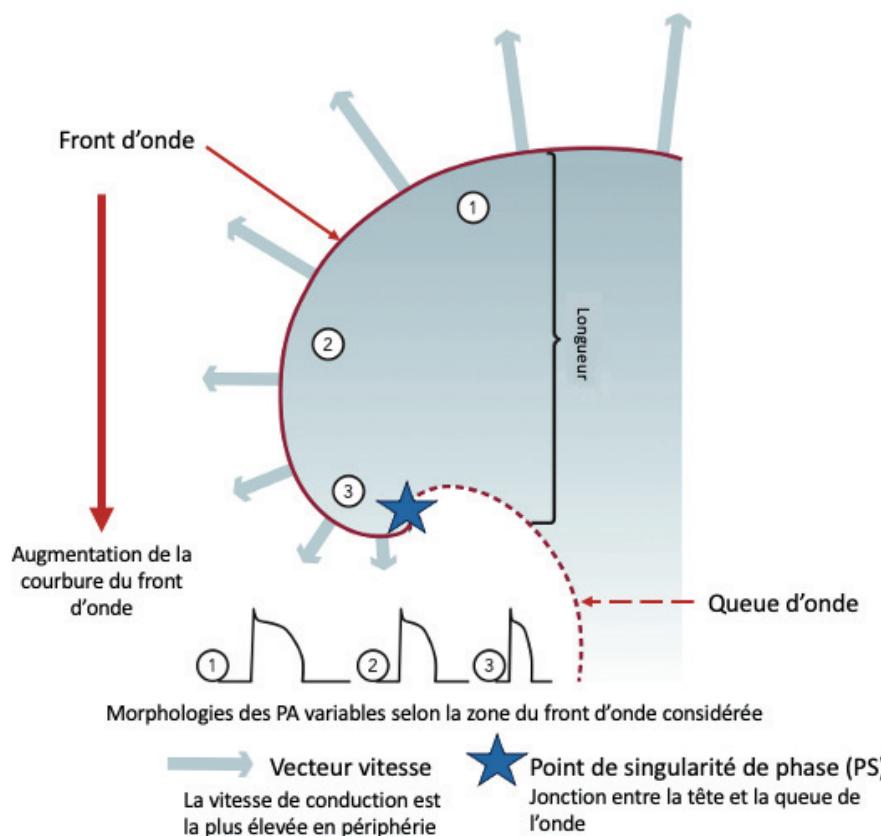


Figure 38 : Représentation du modèle de rotor (Source : Waks et al., 2014).

Comme illustré sur la figure 35, le front d'onde d'un rotor est de forme incurvée et sa courbure augmente au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre. La tête et la queue de l'onde se rejoignent au niveau d'un point appelé singularité de phase (PS) et qui se trouve proche de la zone de courbure maximale. La vitesse de conduction de l'onde est anisotrope le long du front d'onde ; elle est la plus élevée en périphérie et diminue au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre. Par conséquent, la morphologie des courbes de PA varie, comme cela est présenté sur la figure. A proximité du PS, l'onde se propage avec une courbure si élevée et une vitesse

si lente qu'elle ne peut pas transmettre la dépolarisation au noyau voisin. Les tissus au centre de la spirale sont donc très difficilement excitables. Les rotors peuvent se déplacer au sein des tissus et prendre différentes formes car leur maintien ne repose pas sur les caractéristiques d'une zone circonscrite et fixe.

3. Anomalies de conduction : remodelage histologique

Des travaux se sont intéressés au lien existant entre le remodelage structurel de l'oreillette et la FA. Il a été montré une corrélation entre l'étendue des lésions tissulaires et la persistance de la FA. Cependant, la question de savoir si ce remodelage précède ou est une conséquence de l'arythmie reste aujourd'hui encore discutée (Platonov *et al.*, 2011). Chez l'homme, des études ont permis d'identifier des facteurs favorisant la formation d'un substrat favorable à l'établissement de la FA, notamment le vieillissement et des facteurs de comorbidité, comme l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou encore l'obésité chez les patients (Lacroix et Klein, 2020).

Chez les chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive, il a été démontré que le remodelage histologique conduisait à une altération de la conduction électrique localement, responsable de troubles du rythme et du maintien de la FA. Les changements observés concernent l'ultra structure des tissus ainsi que leur composition. Il peut s'agir d'une fibrose étendue, de modifications quantitatives et qualitatives des cellules et d'une hypertrophie cellulaire. Concernant la composition du tissu conjonctif, celui-ci était enrichi en fibroblastes, collagène, substance fondamentale et cellules adipeuses. Les myocytes présentaient une hypertrophie fréquente et des signes de dégénérescence tels que des ruptures des sarcomères et une perte des myofibrilles (Li *et al.*, 1999).

Néanmoins ces modifications structurales ne se retrouvent pas systématiquement dans toutes les maladies cardiaques associées à de la FA. Lors de tachycardies ventriculaires par exemple, l'arythmie est créée par l'hétérogénéité de la réfraction des tissus (Li *et al.*, 1999).

a. Dilatation

Le remodelage anatomique consiste en une dilatation atriale gauche (Sanfilippo *et al.*, 1990). La formation de réentrées peut être une conséquence directe de cette dilatation qui offre une masse atriale suffisante au maintien de l'onde. Elle peut également être secondaire à l'étirement des cardiomycocytes provoqué par la dilatation. L'étirement des cardiomycocytes favorise la migration des connexines aux extrémités des cellules. Or les connexines assurent le couplage électrique au sein du myocarde et la vitesse de transmission d'une onde électrique entre les myocytes est dépendante de ces protéines. L'atteinte de leur expression ou de leur localisation est à l'origine de l'arythmie observée (Lacroix et Klein, 2020).

b. Fibrose

Plusieurs travaux se sont intéressés au lien existant entre fibrose et fibrillation atriale. La fibrose provoque un remaniement architectural qui favorise le maintien de la FA (Li *et al.*, 1999).

Les fibroblastes sont des cellules abondantes présentes dans le myocarde : on compte deux à trois fibroblastes par myocyte. Ils participent à la formation d'un réseau organisé tridimensionnel qui soutient les activités électriques et mécaniques du tissu cardiaque. Un stress myocardique, tel qu'une surcharge volumique ou une nécrose, peut générer un remaniement des tissus et les fibroblastes endogènes ou circulants sont alors remplacés par des myofibroblastes. Ces cellules ne sont normalement pas présentes dans un tissu sain et participent à la création d'arythmies selon plusieurs mécanismes.

Les myofibroblastes favorisent la **formation de fibrose** en sécrétant des fibres de collagène de type I et III. Ils participent également à un **remodelage électrique** de plusieurs manières. Ils sécrètent des cytokines dont la TGF-1 et l'endothéline-1 qui possèdent des propriétés électriques et perturbent les phénomènes électriques locaux. Ils peuvent modifier directement les propriétés électrophysiologiques des myocytes en établissant des jonctions communicantes. Leur potentiel de repos étant moins négatif (environ -30 mV), cela a pour effet d'élever le potentiel de repos des myocytes ce qui ralentit la réactivation des canaux sodiques et diminue la pente de dépolarisation du PA. Enfin, ils engendrent parfois un

étirement des myocytes responsable d'une désorganisation de leurs canaux ioniques, et notamment des connexines, entraînant une dérégulation du couplage électrique entre les myocytes (Hatem, 2013).

Le remaniement provoqué par la fibrose des tissus cardiaques affecte le fonctionnement mécanique du cœur et est associé à l'apparition d'une insuffisance cardiaque. La fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque sont souvent associées et présentent des mécanismes physiopathologiques communs. Par conséquent, la FA peut entraîner une insuffisance cardiaque et inversement. Chez l'homme, la prévalence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints de FA varie entre 10 et 30 %. Pour l'heure, il n'existe pas d'étude portant sur la durée d'évolution de l'insuffisance cardiaque et l'apparition de la FA, mais il serait intéressant (Ragbaoui *et al.*, 2017).

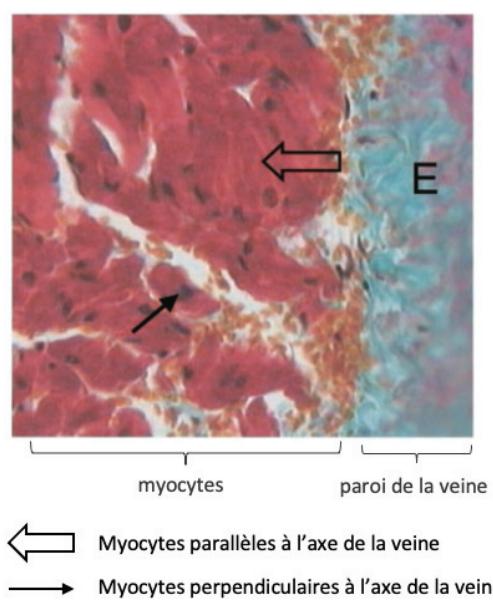
Les remaniements structurels provoqués par la fibrose des tissus cardiaques altèrent la fonction mécanique du cœur, ce qui peut contribuer au développement d'une insuffisance cardiaque. La fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque sont étroitement liées et partagent des mécanismes physiopathologiques similaires. Par conséquent, la FA peut entraîner l'apparition d'une insuffisance cardiaque et inversement. Chez l'homme, la prévalence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints de fibrillation auriculaire varie entre 10 et 30 %. À ce jour, aucune étude n'a examiné l'existence d'une corrélation entre la durée d'évolution de l'insuffisance cardiaque et l'apparition de la FA. Il serait intéressant de rechercher si un tel lien existe (Ragbaoui *et al.*, 2017).

4. Foyers d'arythmies : les veines pulmonaires

Les veines pulmonaires sont la principale source d'activité arythmogène dans le cas de la FA (Haïssaguerre *et al.*, 1998).

Chez l'homme comme chez le chien, la jonction entre l'oreillette et les veines pulmonaires est marquée par la présence de manchons myocardiques (Hocini *et al.*, 2002). Il s'agit d'un ensemble de cellules musculaires qui présente une structure histologique désorganisée, responsable de la modification des propriétés électrophysiologiques.

Les manchons sont composés de fibres longues parallèles entre lesquelles s'intercalent des fibres courtes orientées de façon anarchique, comme présenté sur la coupe histologique de la figure 39. L'orientation perpendiculaire des myocytes par rapport à l'axe de la veine pulmonaire témoigne d'une désorganisation de la structure histologique des manchons. Ces variations dans l'orientation de l'ultrastructure induisent des retards d'activation des cellules, jusqu'à 120 millisecondes après stimulation, ainsi que des retards de conduction de l'onde, qui peut mettre plus de trois millisecondes pour parcourir 0,3 millimètre. La conduction électrique anisotrope dans ces tissus prédispose à la naissance d'arythmie et à l'installation d'une réentrée (Hocini *et al.*, 2002).



*Figure 39 : Orientation des faisceaux de myocytes par rapport à la paroi de la veine pulmonaire – coupe histologique réalisée parallèlement à l'axe de la veine pulmonaire et perpendiculaire à la paroi du vaisseau, d'un cœur de chien colorée par une technique modifiée de trichrome de Masson (Hocini *et al.*, 2002).*

D'autres structures ont été identifiées comme possibles foyers d'arythmie : la paroi postérieure de l'oreillette gauche, le ligament de Marshall (reliquat de la veine cave supérieur) la *crista terminalis*, le sinus coronaire et le septum interauriculaire (se référer à la figure 18) (Santilli *et al.*, 2018).

Conclusion partielle :

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la FA sont multiples et complexes. Ils font référence aux facteurs qui initient la perturbation électrique et à ceux qui maintiennent l'anomalie lors de sa propagation. Les anomalies lors de la formation du signal électrique correspondent à des impulsions électriques qui proviennent de foyers d'automatisme ectopiques ou de phénomènes de post-dépolarisations, c'est-à-dire à une activité électrique anormale qui intervient à la suite d'un PA. Les troubles de la transmission du signal se développent au sein de tissus anormaux et correspondent aux phénomènes de réentrées. Les troubles électriques sont associés au remodelage anatomique et histologique des oreillettes. La dilatation atriale favorise les mécanismes de réentrées par l'augmentation de la masse atriale et la migration des connexines qu'elle engendre. La fibrose provoque un remaniement des tissus qui perturbe l'activité électrique des tissus. Les veines pulmonaires ont été identifiées comme la principale source d'arythmies portées par une conduction électrique anisotrope dans ces tissus qui prédispose à l'initiation et au maintien de l'arythmie.

PARTIE 3 : LE TRAITEMENT DE LA FIBRILLATION ATRIALE PAR ABLATION : TECHNIQUE, OUTILS ET FAISABILITE

I. Généralités

Le traitement de la FA par ablation consiste à identifier et détruire le ou les foyers arythmogènes responsables du déclenchement et/ou du maintien de la FA. Pour cela, des cathéters sont introduits dans les cavités cardiaques où ils induisent des lésions sélectives permettant d'isoler les tissus anormaux. En déconnectant les foyers ectopiques du reste du tissu cardiaque, l'objectif est de rétablir un rythme cardiaque sinusal. Deux sources d'énergie peuvent être utilisées : la radiofréquence et la cryothérapie (Santilli *et al.*, 2018).

L'ablation s'est révélée efficace chez le chien dans le traitement d'arythmies telles que le flutter atrial, les voies de conduction accessoires qui mènent à de la tachycardie atrio-ventriculaire, la tachycardie atriale focale, et certaines tachycardies ventriculaires réentrant. Chez l'homme, l'ablation est utilisée lors du traitement de la FA et est une alternative au traitement médicamenteux. Il s'agit d'un moyen efficace de contrôler l'arythmie et les symptômes associés.

Les techniques d'ablation se sont perfectionnées grâce au développement de systèmes de cartographie tridimensionnelle permettant de guider les instruments au sein des cavités cardiaques. L'introduction de la cartographie électro-anatomique constitue une avancée majeure ; elle permet d'obtenir une reconstruction anatomique et électrique tridimensionnelle des cavités cardiaques. A partir de ces informations, la stratégie thérapeutique consiste à isoler électriquement les veines pulmonaires en créant des lésions tissulaires par radiofréquence. Afin d'augmenter le taux de succès et limiter les récidives post-ablation, des lésions supplémentaires à celles localisées dans les veines pulmonaires peuvent être ajouter au plan d'ablation (Narducci *et al.*, 2015).

II. Indications

Le principal objectif du traitement de la FA par ablation est d'améliorer la qualité de vie du patient. Par conséquent, l'indication majeure à un traitement par ablation chez l'homme est la présence de symptômes (Calkins *et al.*, 2018). De même en médecine vétérinaire, le traitement entrepris doit mener à une diminution voire une disparition des symptômes liés à l'arythmie tels que la fatigue ou l'intolérance à l'effort.

Lors de FA symptomatiques réfractaires ou en cas d'intolérance au traitement antiarythmique, le traitement d'ablation par cathéter à radiofréquence (RFCA) est catégorisé en traitement recommandé, raisonnable ou envisageable selon qu'il s'agit d'une FA de type paroxystique, persistante ou persistante de longue date respectivement chez l'homme (Calkins *et al.*, 2018).

Un traitement par ablation peut également être envisagé en première intention, avant l'utilisation de traitements antiarythmiques. Dans ce cas, la RFCA est indiquée comme raisonnable pour les individus atteints de FA paroxystique ou persistante symptomatique et possible lors de FA persistante de longue date.

*Tableau III : Indications chez l'homme à un traitement par RFCA selon le type de FA (Source : Calkins *et al.*, 2018).*

	Indication	Types de FA	Recommandations	Classes
FA associée à des signes cliniques	Réfractaire ou intolérance au traitement antiarythmique	Paroxystique	Recommandé	I
		Persistante	Raisonnable	IIa
		Persistante de longue durée	Possible	IIb
	Précédent le traitement antiarythmique	Paroxystique	Raisonnable	IIa
		Persistante	Raisonnable	IIa
		Persistante de longue durée	Possible	IIb

Chez l'homme, une classification permet de référencer les différentes recommandations et leur niveau de preuve (Calkins *et al.*, 2018). Une recommandation est classée I lorsque les bénéfices de l'ablation de la FA sont nettement supérieurs aux risques et qu'elle est recommandée. Elle est classée IIa lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques et qu'elle peut être raisonnablement pratiquée. La classification IIb correspond aux cas pour lesquels les bénéfices sont faiblement supérieurs ou égaux aux risques et qu'elle peut être envisagée. La recommandation est classée III lorsqu'il n'existe pas de preuve de son efficacité et qu'il n'est pas recommandé de la pratiquer.

Bien que l'ablation par RCFA soit admise comme le traitement de choix lors de FA réfractaire aux traitements antiarythmiques et permette un contrôle efficace de l'arythmie post-ablation, des récidives peuvent être observées et il convient de s'interroger sur son intérêt à long terme par rapport aux traitements antiarythmiques classiques. Les récidives intervenant durant les trois premiers mois post-ablation sont qualifiées de précoces, tandis que les récidives tardives font référence aux récurrences qui apparaissent entre trois et 12 mois après la procédure (Calkins *et al.*, 2018).

L'étude CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) est le travail le plus complet mené sur ce sujet jusqu'à présent. Il s'agit d'un essai clinique chez l'homme, multicentrique et randomisé, de grande ampleur incluant 2 204 patients symptomatiques atteints de FA, dont le but était de comparer la stratégie d'ablation par cathéter versus un traitement médicamenteux adapté. Chez ces patients, les deux types de prise en charge, médicamenteuse ou par ablation, était envisageable. Les résultats n'ont pas démontré de réduction significative des effets définis comme principaux, à savoir décès, accident vasculaire cérébral invalidant, hémorragie grave ou arrêt cardiaque. En revanche, le traitement par RFCA a montré cinq ans après l'intervention, une réduction clinique significative de la mortalité toute cause confondue qui permet de prendre en compte les cardiopathies adjuvantes, une réduction du taux de récurrence et une amélioration clinique significative de la qualité de vie (Packer *et al.*, 2021).

III. Considérations techniques : imagerie et radiofréquence

1. Imagerie en cardiologie interventionnelle

Le développement et la complexification des procédures en cardiologie interventionnelle a été rendu possible grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie. Les systèmes utilisés visent à recréer en temps réel une image tridimensionnelle des cavités cardiaques (Chetboul et Taton, 2018).

a. Angiographie et fluoroscopie

La fluoroscopie consiste en l'acquisition dynamique d'images par radiographie. Elle est couplée à l'angiographie qui permet de souligner les vaisseaux grâce à l'injection de produit de contraste. La fluoroscopie permet de guider l'introduction dans le cœur d'instruments tels que les guides, sondes et cathéters. La fluoroscopie numérique C-arm est le système le plus couramment utilisé dans les centres hospitaliers vétérinaires (Weisse et Berent, 2015). Bien qu'essentiel à la réalisation de ces interventions mini-invasives, la fluoroscopie présente l'inconvénient d'exposer le personnel médical et le patient aux rayons X.

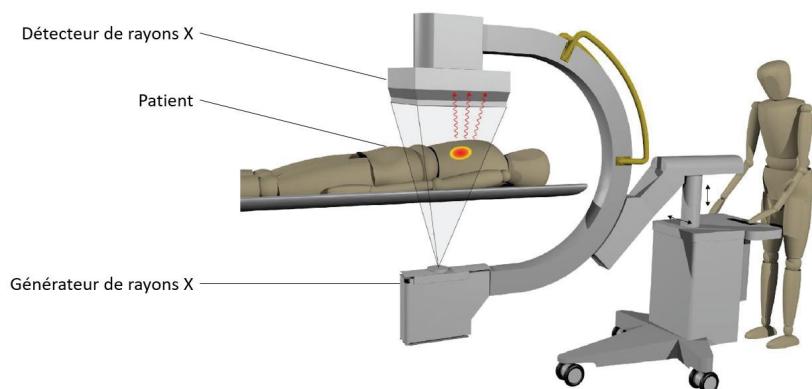


Figure 40 : Illustration du système de fluoroscopie C-arm et de son utilisation (Koppert et al., 2019).

La durée d'utilisation de la fluoroscopie est allongée de manière significative dans le cas de la FA en comparaison à d'autres procédures d'ablation ; elle est quatre fois supérieure à la durée d'ablation d'un flutter et huit fois supérieure à celle d'une tachycardie réentrant (Weisse et Berent, 2015). Cette différence s'explique du fait de la difficulté technique du geste qui

nécessite d'être répété. Le lien entre la durée d'exposition à la fluoroscopie et l'augmentation du risque pour le patient de développer une tumeur maligne mortelle a été quantifié. Pour une exposition de 60 minutes, il augmente de 0,07 % pour les femmes et 0,1 % pour les hommes. Il convient donc de limiter les temps d'exposition aux rayons X et de recourir à la fluoroscopie avec parcimonie chez l'homme (Weisse et Berent, 2015) et de prévenir les propriétaires d'animaux des risques. Pour le vétérinaire, il convient d'appliquer les règles de radioprotection.

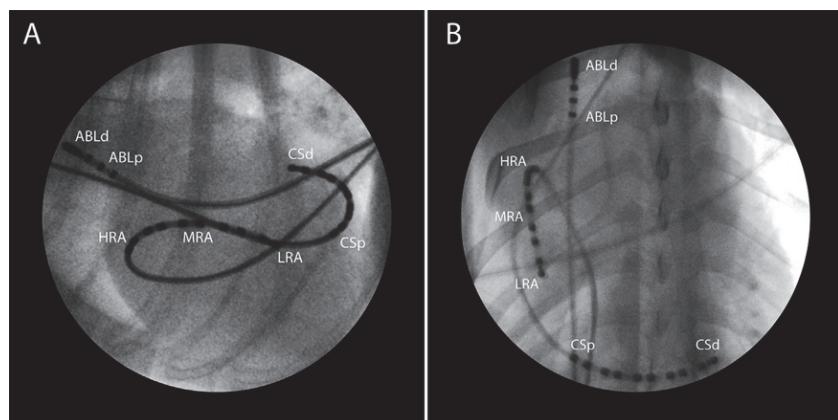


Figure 41 : Vues thoraciques chez un chien de navigation endovasculaire sous fluoroscopie en position latérale droite (A) et dorsoventrale (B) (Battaia et al., 2021).

CSp : sinus coronaire proximal, CSd : sinus coronaire distal, HRA : partie crânaile de l'oreillette droite, MRA : corps de l'oreillette droite, LRA : partie caudale de l'oreillette droite, ABLd et ABLp : cathéters d'ablation de sept French

b. Échocardiographie tridimensionnelle

L'électrocardiographie tridimensionnelle en temps réel, également appelée échographie quatre dimensions, s'est avérée être une technique sûre et efficace pour guider les procédures d'ablation grâce aux ultrasons et tout en minimisant l'utilisation de la fluoroscopie (Narducci et al., 2015 ; Berti et al., 2021).

L'échographie intracardiaque (EIC) consiste à introduire des cathéters équipés d'électrodes dans le cœur afin d'obtenir des images échographiques intraluminaires bidimensionnelles, avec Doppler couleur ou pulsé. Elle est une alternative à l'échocardiographie transoesophagienne (ETO). Elle offre une résolution de qualité similaire à supérieure à l'ETO

et une meilleure vision globale des structures cardiovasculaires grâce à la mobilité de ses cathéters (Chetboul et Taton, 2018) ce qui en fait une technique de choix pour guider les procédures d'ablation par radiofréquence (Bartel *et al.*, 2011).



Figure 42 : Sonde d'échocardiographie intracardiaque (Chetboul et Taton, 2018).

(1) Matériel

Les cathéters sont introduits par voie veineuse, généralement par la veine jugulaire. La voie artérielle rétrograde, via l'artère fémorale peut être utilisée dans certains rares cas. Le perfectionnement des sondes permet l'acquisition d'images de haute qualité et les derniers progrès ont permis de coupler les images pré-opératoires obtenues par tomodensitométrie cardiaque ou résonnance à celles obtenues par EIC. A l'heure actuelle, les deux sondes utilisées lors d'EIC sont les sondes AcuNav™ d'Acuson-Siemens et ViewFlew™ PLUS ICE Catheter de St Jude Medical. Il s'agit de cathéters radio-opaques de calibre huit ou 10 French (correspondant à des diamètres de 2,7 ou 3,3 millimètres) et de 90 centimètres de longueur. Ils comportent à leur extrémité une sonde échographique formée de nombreux capteurs ultrasons piézo-électriques, appelés capteurs *phased-array*, et qui émettent de hautes fréquences comprises entre quatre et 10 mégahertz. Les images obtenues correspondent à des coupes de 90 degrés et selon les fréquences émises, l'exploration peut aller jusqu'à 20 centimètres de profondeur. Les cathéters sont articulés et deux molettes situées sur la poignée autorisent des mouvements d'anté- et rétroflexions ainsi que latéraux. Les images sont ensuite acquises par n'importe quelle machine d'ultrason standard (Chetboul et Taton, 2018).

A ce jour, les sondes d'échocardiographie intracardiaque (ICE) utilisées ont pour limite un angle de visualisation restreint et des cathéters trop larges. Un nouveau dispositif VeriSight Pro (Philips) est en cours d'étude et pourrait obtenir bientôt une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (Berti *et al.*, 2021). Il comporte un système de reconstruction 3D à grand angle et un faible diamètre (neuf French), facilitant ainsi les manipulations notamment pour les opérateurs les moins expérimentés. Cette simplification technique encouragerait sans doute à utiliser l'échographie intracardiaque lors des procédures d'ablation.

*Tableau IV : Caractéristiques techniques des sondes ICE (Sources : Paiva *et al.*, 2019 ; St. Jude Medical 2011).*

	ViewFlex™ plus	AcuNav
Mode d'imagerie	2D, M-mode, onde continue, onde pulsée, doppler couleur	2D, onde continue, onde pulsée, doppler couleur
Longueur utile *	90 cm	90 cm
Tige	Neuf French (90 cm)	Huit ou 10 French
Nombre d'éléments	64	
Angle de visualisation	90°	90°
Fréquence	3-9 MHz	5-10 MHz
Profondeur	1,7 – 21 mm	1,7 – 16 mm

* La longueur utile correspond à la longueur comprise à partir de la poignée et jusqu'à l'extrémité de la sonde ; cm : centimètres ; mm : millimètres ; ° : degrés ; MHz : mégahertz

Le cathéter ViewFlex™ Xtra, présenté sur la figure 43, sert d'exemple pour la description du fonctionnement d'une sonde d'ICE. Le cathéter est articulé grâce à différents segments qui autorisent des mouvements dans les quatre dimensions ; le segment noté *A permet des rotations horaires ou anti-horaires, le segment *B oriente à gauche ou à droite, le segment *C permet des mouvements antérieurs/postérieurs.

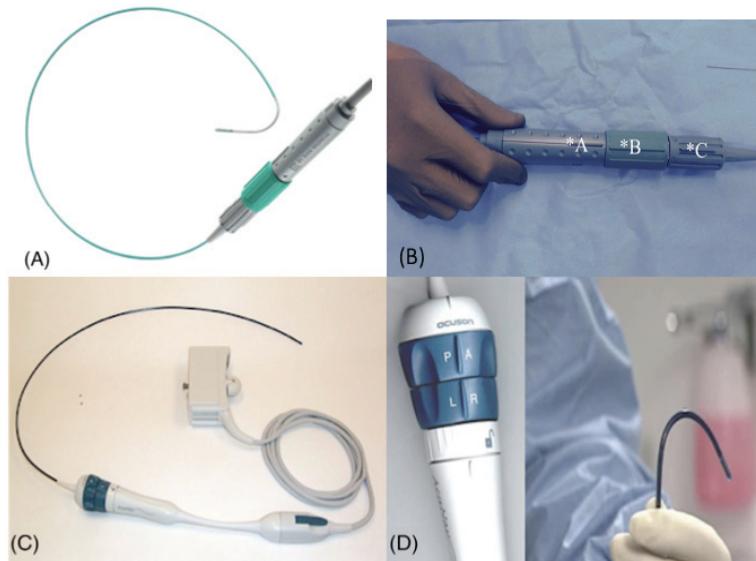


Figure 43 : Présentation des dispositifs d'échographie intracardiaque. Cathéter ViewFlex™ Xtra (A), poignée ViewFlex™ Xtra (B), cathéter AcuNav connecté à son système d'ultrasons (C), poignée AcuNav (D) (Source : Paiva et al., 2019 ; Berti et al., 2021).

(2) Procédure

Un protocole d'imagerie standardisé a récemment été proposé, rédigé à partir des études réalisées chez l'homme, disponibles dans la littérature et associés aux recommandations des auteurs (Berti *et al.*, 2021).

- Accès vasculaire et exploration de la cavité cardiaque droite

Le cathéter est inséré dans la veine fémorale gauche, à travers un introducteur de huit ou 10 French. Il est avancé jusqu'à la veine cave caudale et sous contrôle fluoroscopique afin de ne pas endommager une veine secondaire au cours de son parcours. Il est ensuite introduit dans l'oreillette droite, au milieu de la cavité et en position neutre. Une légère rotation horaire permet d'obtenir une vue du grand axe de l'oreillette droite, de la valve tricuspidale et du ventricule droit. Elle correspond à la "vue de base" ou "home view". Les auteurs recommandent de revenir en "vue de base" en cas de difficultés à s'orienter lors de la procédure (figure 44).

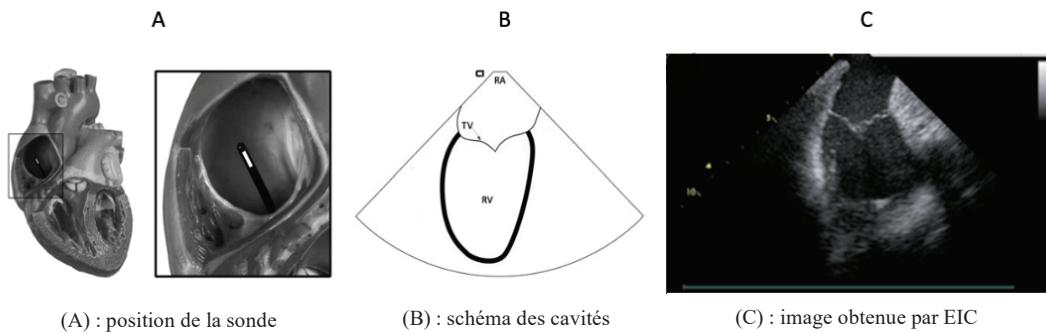


Figure 44 : "Vue de base" : le cathéter se trouve au centre de l'OD (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).

Une première rotation horaire de 15 degrés vers la gauche du patient permet de visualiser la valve aortique en vue grande axe, la racine aortique, la chambre de chasse du ventricule gauche, la valve pulmonaire et l'oreillette gauche en partie. Une seconde rotation est nécessaire pour obtenir la vue de la fosse ovale. En faisant aller le cathéter d'avant en arrière, le septum interatrial apparaît. Il s'agit de la "vue septale" qui est utilisée pour guider la ponction (figure 45).

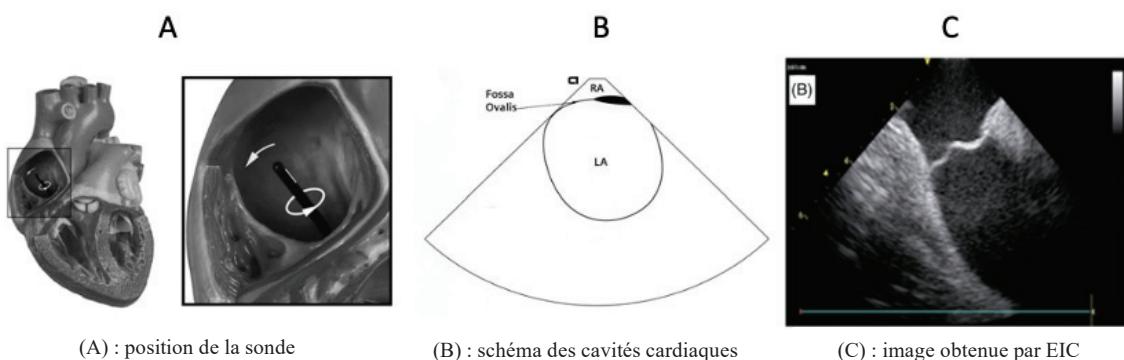


Figure 45 : "Vue de la fosse ovale" : deux rotations horaires de 15 degrés (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).

Deux autres vues sont décrites. La "vue de la veine cave crâniale" est obtenue en orientant le cathéter de 20 degrés vers l'arrière et de 10 degrés vers la droite. Le septum primum (avec la fosse ovale) et secundum, la veine cave crâniale, et généralement la veine cave caudale apparaissent. Enfin, une rotation horaire de 90 degrés associée à un recul de 10 degrés permet d'obtenir la "vue aortique" sur laquelle figure la valve aortique et le septum interatrial.

- Ponction transseptale

Au préalable, les auteurs recommandent de s'assurer de l'absence d'épanchement péricardique. Pour cela, le cathéter est avancé à travers la valve tricuspidale à partir de la vue de base et positionné au centre du ventricule droit, de sorte à obtenir une image du ventricule gauche dans son grand axe (figure 46).

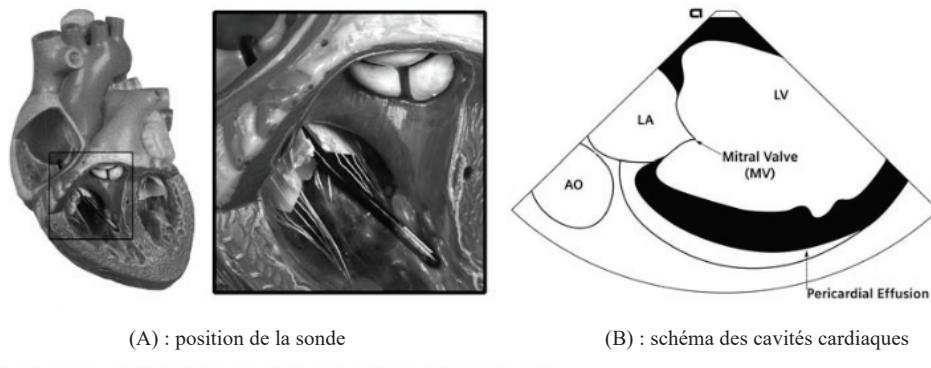


Figure 46 : Position de la sonde permettant de contrôler l'absence d'épanchement péricardique (D'après : Vaina et al., 2006).

L'utilisation de l'EIC en plus de la fluoroscopie lors de la ponction du septum est vivement recommandée. Elle permet de contrôler très précisément la position de la pointe de l'aiguille à l'intérieur de la fosse ovale et de visualiser les particularités anatomiques du patient.

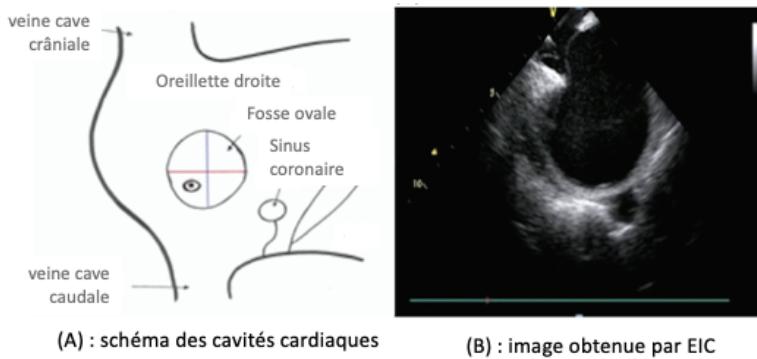


Figure 47 : "Vue septale" utilisée lors de la ponction transseptale (D'après : Vaina et al., 2006; Berti et al., 2021).

La sonde est placée en vue "septale" (figure 47) sur laquelle apparaissent les septums *primum* et *secondum*. Un guide associé à un dilatateur est introduit dans l'oreillette droite via la veine cave crâniale et déployé dans la fosse ovale. Une aiguille de Brockenbrough est introduite à travers le guide. La sonde EIC balaie le septum et guide l'aiguille lors de la ponction. Une

rotation horaire permet de visualiser les veines pulmonaires gauches qui indiquent un alignement postérieur de la sonde tandis qu'une rotation anti-horaire fait apparaître la valve aortique et indique un alignement antérieur.

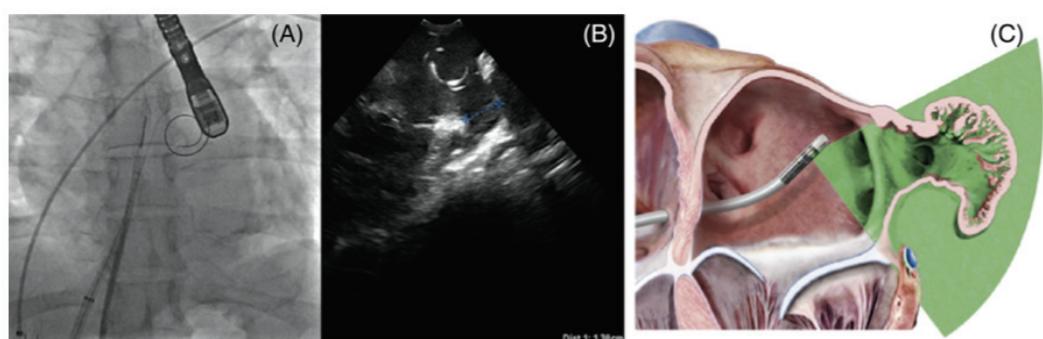
Le septum interatrial est ponctionné au niveau du foramen ovale et il est recommandé de cibler la zone inféro-postérieure ou inféro-médiane du foramen.

La communication créée est ensuite agrandie par le dilatateur qui effectue des mouvements de va-et-vient atraumatiques à travers la communication. Le système est ensuite retiré transitoirement pour permettre le passage de la sonde d'échocardiographie intracardiaque de l'oreillette droite à l'oreillette gauche. La gaine est ensuite introduite dans les cavités gauches. Les auteurs recommandent d'utiliser un unique site de ponction lors de la procédure afin de diminuer les risques de complications lié à cet acte (Berti *et al.*, 2021).

- Exploration des cavités cardiaques gauches

L'étape suivante consiste à cartographier les cavités cardiaques gauches et guider les sondes d'ablation. La sonde d'ICE peut être positionnée de différentes façons lors de l'ablation. Les avantages et inconvénients de chacune des vues sont présentés dans le tableau V (Berti *et al.*, 2021). Nous décrirons ici les vues les plus utilisées.

En vue "standard", la sonde est positionnée à un centimètre des ostia des veines pulmonaires et subit une légère rotation horaire et rétroflexion vers l'arrière. On observe alors les veines pulmonaires et la valve mitrale. A partir de la position standard, le retrait de la sonde permet de s'éloigner des ostia et de visualiser les veines pulmonaires dans leur ensemble afin de procéder à l'ablation.



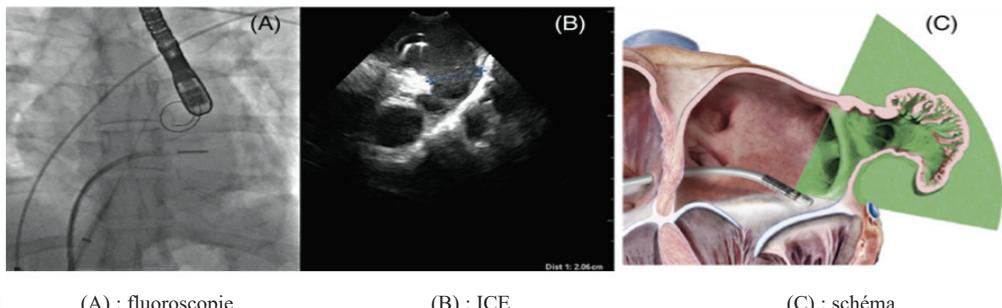
(A) : fluoroscopie

(B) : ICE

(C) : schéma

Figure 48 : vue "standard" des cavités cardiaques gauches (Source : Berti *et al.*, 2021).

La "vue supra-mitrale" offre une image satisfaisante de l'entrée des veines pulmonaires et de l'oreillette gauche dans son ensemble (orifice, col et corps). Elle est obtenue par un mouvement horaire de 90 degrés et une rétroflexion vers l'apex du cœur de manière à ce que la sonde s'approche de la surface atriale de la valve mitrale.



(A) : fluoroscopie

(B) : ICE

(C) : schéma

Figure 49 : vue "supra-mitrale" (Source : Berti et al., 2021).

Tableau V : Avantages et inconvénients des principales vues des cavités cardiaques gauches pouvant être utilisées lors des procédures d'échocardiographie intracardiaque (D'après : Berti et al., 2021).

	Avantages	Inconvénients
Vue de la veine pulmonaire supérieure gauche	Visualisation de l'appendice auriculaire gauche (il s'agit d'un reliquat embryologique à la jonction entre l'oreillette et l'auricule gauche). Cette vue permet d'obtenir les dimensions et la morphologie de l'appendice auriculaire gauche.	Cette vue n'est pas la plus adaptée pour guider efficacement la mise en place de matériel au niveau de l'appendice auriculaire gauche.
Vue de l'oreillette moyenne	Vue la plus adaptée à la visualisation de l'appendice auriculaire gauche.	Cette vue est difficile à obtenir et le déplacement des cathéters au sein de la cavité est à risque de léser les structures.
Vue supra-mitrale	Visualisation satisfaisante de l'appendice auriculaire gauche.	Cette vue n'est pas la plus adaptée pour guider efficacement la mise en place de matériel au niveau de l'appendice auriculaire gauche.

(3) Complications

L'imagerie intracardiaque permet de surveiller l'apparition de complications lors d'une procédure d'ablation. L'introduction de cathéters dans les cavités est susceptible d'engendrer des troubles du rythme. La complication majeure la plus fréquente rencontrée est l'apparition d'un épanchement péricardique lors de la ponction transseptale. L'échocardiographie

intracardiaque permet également d'identifier et de surveiller la formation de thrombus intracardiaques.

(4) Perspectives

L'échographie intracardiaque a grandement contribué à la complexification des procédures interventionnelles par cathéter. Elle offre une image de grande qualité et en temps réel, ce qui améliore la précision du geste et la surveillance des complications. Le tableau suivant expose les avantages et les inconvénients de cette technique (Vaina et al. 2006 ; Chetboul et Taton, 2018) :

Tableau VI : Présentation des avantages et des inconvénients de la technique d'ICE (Chetboul et Taton, 2018).

Avantages	Inconvénients
Imagerie de haute résolution	Risque de complications vasculaires augmenté en raison de la réalisation d'une ponction veineuse supplémentaire
Procédure plus sûre que l'échographie transoesophagienne (ETO) dont les complications liées à la manipulation de la sonde sont décrites dans 0,28 à 2,8 % des cas (pouvant aller des dysphagies transitoires aux perforations de l'œsophage)	Manipulation du matériel complexe qui nécessite un apprentissage préalable
Utilisation lors de contre-indications à l'ETO (affections de l'œsophage ou gastrique)	Coût élevé de la procédure qui nécessite du matériel à usage unique et des opérateurs formés
Récupération plus rapide du patient	Association des techniques d'imagerie 3D

2. Source d'énergie : la radiofréquence

a. Radiofréquence vs cryothérapie

La radiofréquence a été utilisée pour la première fois comme méthode d'ablation de la FA par voie intracardiaque par l'équipe de Haïssaguerre en 1998 (Haïssaguerre et al., 1998).

Actuellement, deux sources d'énergie sont couramment utilisées lors d'ablation endocavitaire : la radiofréquence et la cryothérapie.

Les méthodes d'ablation par cryothérapie versus radiofréquence ont fait l'objet de plusieurs études dont l'objectif était de comparer leur efficacité et leur sécurité chez l'homme. En conclusion, aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux procédures en terme d'efficacité et de sécurité globale. Ceci est le résultat d'une méta-analyse menée par Huang et ses collaborateurs à partir d'études publiées sur Pubmed, Web of Science, Embase et la Cochrane Library, jusqu'en juin 2022 (Huang *et al.*, 2023). Les directives actuelles préconisent de tenir compte de l'expérience de l'opérateur ainsi que de la disponibilité du matériel pour choisir entre l'une ou l'autre des techniques (Hindricks *et al.*, 2021).

Dans ce travail, l'ablation par radiofréquence a été choisie car il s'agit de la technique standard la plus utilisée et la plus facilement accessible.

b. Principe

La radiofréquence utilise un courant électrique délivré par une électrode placée à l'extrémité d'un cathéter. Il provoque une agitation des ions qui se trouvent au contact immédiat de l'électrode, ce qui aboutit à un échauffement des tissus. De cette manière, l'énergie électrique est transformée en énergie thermique. L'élévation de température est à l'origine de lésions résistives au point de contact entre le cathéter et la peau. Les tissus périphériques sont lésés par conduction.

Au point d'ablation, les lésions correspondent d'abord à des zones de nécrose délimitées par une zone hémorragique. Elles sont remplacées progressivement par un tissu de granulation et de fibrose (Wright *et al.*, 2006).

Les lésions cellulaires sont considérées comme irréversibles à partir d'une température de 50 degrés. Au-delà de 100 degrés, le sang et les tissus adjacents peuvent coaguler et aboutir à la formation de thrombus. Il est donc recommandé de ne pas appliquer de températures trop élevées afin de ne pas exposer le sujet à un risque de thrombo-embolie. De plus, à ces températures, les tissus en ébullition peuvent générer des vapeurs qui, en augmentant la pression intra-cardiaque, augmentent le risque de perforation (Wright *et al.*, 2006).

c. Paramètres influençant la réussite de la procédure

Les lésions induites dépendent de la puissance délivrée, la température appliquée, la durée d'ablation, la surface de contact électrode-tissu, la taille de l'électrode, les propriétés thermiques et électriques du tissu.

Le succès de la procédure repose sur la création de lésions pérennes capables d'isoler durablement les foyers ectopiques et notamment d'empêcher la reconnexion des veines pulmonaires, principale cause d'échec. La qualité des lésions peut être appréciée grâce à un indice d'ablation (Das *et al.*, 2016). Il s'agit d'un marqueur qui est corrélé à la baisse d'impédance de la zone d'ablation et qui prend en compte le temps d'ablation, la puissance délivrée et la force de contact. Il a été démontré que cet indice permet d'estimer le taux de reconnexion des veines pulmonaires.

L'indice d'ablation est obtenu à partir d'une formule pondérée complexe et qui peut être automatiquement calculée par d'un système d'imagerie de pointe pour chaque lésion, comme le système CARTO 3. Il s'agit d'un système d'imagerie capable de créer une cartographie en temps réel grâce à la technologie électromagnétique.

$$IA = \left[k \times \int_0^t FC^a(t) \times P^b(t) dt \right]^c$$

Figure 50 : Formule pondérée de l'indice d'ablation (Source : Das *et al.*, 2016).

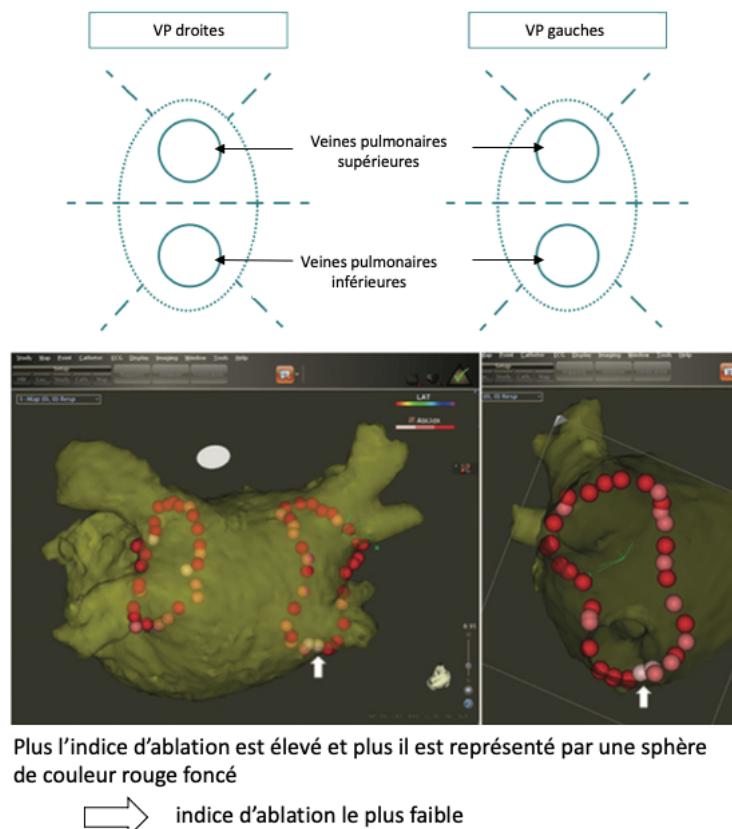
FC : force de contact ; P : puissance ; k : constante ; t : temps

La reconnexion des veines pulmonaires est un phénomène qui apparaît rapidement, avant même la fin de la procédure parfois. Trente minutes après une ablation complète des veines pulmonaires, la taux de reconnexion est de 33 % (Cheema *et al.*, 2007). La société européenne de cardiologie recommande, de ce fait, d'instaurer un délai de 20 à 30 minutes après chaque ablation et de reconstruire ensuite l'absence de reconnexion (Calkins *et al.*, 2018).

d. Les lésions

Les travaux de Haïssaguerre (Haïssaguerre *et al.*, 1998) ont mis en évidence le rôle des veines pulmonaires dans le déclenchement de la FA qui regroupent la majorité des foyers d'arythmies.

La technique standard d'ablation consiste à pratiquer une isolation électrique complète des veines pulmonaires (IVP) (Calkins *et al.*, 2018). Des lésions linéaires sont créées par radiofréquence point par point, de façon à former deux cercles larges autour des veines pulmonaires ipsilatérales ; on nomme cette technique "ablation circonférentielle antrale large" (WACA) (Bacquelin *et al.*, 2018).

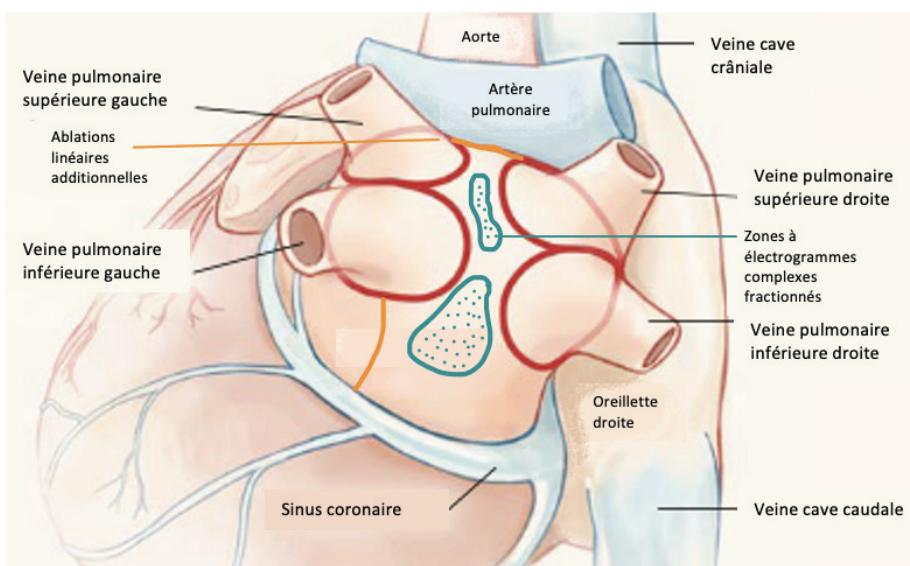


*Figure 51 : En haut, un schéma représentant l'agencement spatial du modèle de lésions WACA est présenté. En bas, une capture d'écran du logiciel de cartographie prise lors de la procédure d'ablation (Source : Das *et al.*, 2016).*

Si l'isolement des veines pulmonaires s'est montré efficace dans le traitement de la FA paroxystique, les résultats obtenus sont moins bons lors de FA persistante. D'une part, la stratégie point par point ne garantit pas l'ablation de l'entièreté des foyers ectopiques et d'autre part, certains foyers peuvent être localisés à l'extérieur des VP notamment en cas de

FA persistante. Le taux de reconduction des veines pulmonaires reste élevé ce qui a amené la communauté scientifique à rechercher d'autres stratégies d'ablation. La plupart des travaux ont proposé la réalisation de lésions supplémentaires (Bacquelin *et al.*, 2018).

Les résultats de trois techniques d'ablation différentes chez des patients atteints de FA persistante ont été comparé (Verma *et al.*, 2015) : une méthode d'isolement des veines pulmonaires (PVI) seule, une méthode associant PVI et lésions linéaires supplémentaires et une méthode PVI et ablation des complexes fractionnés. Aucune des techniques n'a permis d'obtenir un taux de récurrence de la FA significativement plus faible que les autres 18 mois après ablation (Verma *et al.*, 2015). De plus, les taux de réussite étaient relativement faibles quel que soit la technique utilisée et l'ablation a rarement conduit à une résolution de la FA au cours de la procédure, ce qui est admis comme étant un critère prédictif majeur de persistance de l'arythmie. Il semble d'après cette étude qu'une ablation standardisée ne puisse permettre une résolution de l'arythmie de façon certaine.



*Figure 52 : Représentation des différentes stratégies d'ablation : VP seule (rouge), VP et lésions linéaires additionnelles (rouge et orange) ou VP et électrogrammes complexes fractionnés (rouge et vert) (D'après : Verma *et al.*, 2015).*

De nouveaux travaux se sont intéressés à l'intérêt et la faisabilité de la réalisation de lésions ciblées. L'utilisation d'électrogrammes complexes fractionnés comme moyen de guider la réalisation des lésions a été notamment proposé (Nademanee *et al.*, 2004). Les complexes fractionnés (CF) sont des signaux qui témoignent d'une zone de conduction électrique

hétérogène et qui représente un substrat favorable à l'apparition de réentrées. Le principe de l'electrogramme complexe fractionné (ECF) est d'identifier puis procéder à une ablation ciblée de ces régions. L'identification puis l'isolement des CF chez des patients atteints de FA paroxystique ou persistante a permis de rétablir un rythme sinusal dans 95 %. Cependant, les divergences qui subsistent au sujet de la définition des ECF, ainsi que l'identification visuelle par l'opérateur des CF limitent le développement et la standardisation de cette stratégie (Nademanee *et al.*, 2004).

e. *Complications*

Le taux de complications majeures survenant après une procédure d'ablation varie entre 1% et 6% selon le type de cathéters conventionnels et la procédure utilisés.

Le développement de système de navigation magnétique a contribué à réduire le taux de complication et améliorer ainsi la sécurité des procédures. Cependant, la perforation cardiaque reste une des complications majeures rencontrées. Un système de cathéter à force de contact a été proposé. Il a été montré que le taux de complications majeures était significativement réduit lors d'utilisation de ce système par rapport aux cathéters magnétiques (respectivement 2,1 % contre 7,8 % de complications majeures). En particulier, aucun cas de perforation cardiaque n'a été obtenu, tandis que ce taux était de 3,3 % avec le système magnétique (Akca *et al.*, 2015). En conclusion, l'utilisation de cathéter à force de contact garantit une ablation efficace et sûre, et réduit en particulier le risque de perforation cardiaque.

IV. Proposition d'un protocole pour la réalisation d'une ablation de la FA par radiofréquence chez le chien

Dans cette partie, nous nous appuierons sur le travail de Hellemans et ses collaborateurs (Hellemans *et al.* 2023) qui ont réalisé la première ablation par radiofréquence d'un cas de fibrillation atriale persistante chez un chien, par isolement complet des veines pulmonaires et guidé par cartographie électro anatomique 3D.

1. Temps préopératoire

a. Examen clinique

L'examen clinique débute par le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse auprès du propriétaire. Si l'animal reçoit un traitement, son nom ainsi que la posologie et la durée doivent être renseignés. Un examen clinique général complet est réalisé suivi d'un examen de l'appareil cardio-vasculaire et de l'appareil respiratoire approfondi.

Un exemple de grille pouvant être utilisée est présenté en annexe 2 (Source : VetAgro-Sup).

b. Examens ECG et échocardiographies

Les signes cliniques évocateurs d'un trouble du rythme, tels que la présence d'une fréquence cardiaque augmentée, un rythme irrégulier ou un souffle cardiaque, doivent mener à des examens complémentaires. L'électrocardiogramme (ECG) permet d'établir un diagnostic de certitude de la FA : le tracé ECG est caractérisé par l'absence d'ondes P identifiables, un intervalle d'ondes R-R irrégulier et des complexes QRS étroits. Il doit être réalisé sur 24 heures à l'aide d'un dispositif Holter. Il est accompagné de la réalisation d'une échocardiographie bidimensionnelle standard, en mode M et doppler, qui permet d'apprécier la fonction cardiaque et de diagnostiquer la présence d'éventuelles cardiopathies associées.

c. Examens d'imagerie et sanguins préopératoires

Une fois le diagnostic établi et le type de fibrillation atriale déterminé selon la classification présentée dans la seconde partie de ce travail (Calkins *et al.*, 2018), il convient de se reporter aux recommandations officielles concernant la stratégie thérapeutique adaptée. Si un traitement par ablation est recommandé et après l'obtention du consentement éclairé du propriétaire, des examens d'imagerie complémentaires doivent être réalisés.

Un examen tomodensitométrie cardiaque ou un examen IRM offre des informations complémentaires précieuses sur l'anatomie des cavités cardiaques. Les images obtenues permettent d'établir un plan pré-opératoire, d'anticiper la taille des instruments ou de détecter la présence d'un thrombus. Avant l'intervention, ces images sont importées dans le

système EAM CARTO 3 et elles seront superposées à celles obtenues en temps réel par échographie intracardiaque permettant d'affiner la cartographie du cœur.

Un bilan sanguin préanesthésique permet de contrôler les paramètres biochimiques et hématologiques et de s'assurer de l'absence d'anomalies. Il est intéressant de réaliser un dosage de la troponine avant l'intervention. Il s'agit d'une protéine libérée lors de lésions ou nécrose des cellules. Ce biomarqueur lésionnel est utilisé pour quantifier la souffrance myocardique chez les carnivores domestiques avec une bonne spécificité. Un test IDEXX®, appelé troponine I peut être utilisé (norme inférieure à $0,06 \text{ ng.mL}^{-1}$) (SERRES, 2019).

2. Utilisation d'anticoagulants

a. *Risque de thrombo-embolie per-opératoire chez l'homme*

L'ablation de la FA chez l'homme augmente le risque de thrombo-embolie aortique jusqu'à quatre mois après l'intervention. En effet, la création d'une communication interauriculaire, l'introduction d'instruments dans les cavités cardiaques, ainsi que les lésions d'ablation favorisent la formation de thrombus (Calkins *et al.*, 2018).

D'autre part, le risque de thrombus est plus élevé chez les patients atteint de FA indépendamment de toute intervention. Il est recommandé de recourir à une grille standardisée, tel que le 'score CHA2DS2-VASc' qui évalue le risque embolique chez ces patients (Guo *et al.*, 2021), afin de décider de la mise en place d'un traitement anti-coagulant ou non. Les molécules utilisées sont la warfarin ou un inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa. La prise en continue d'un traitement anticoagulant avant une intervention d'ablation n'est pas contre-indiquée et il a été montré que la warfarin diminue le risque de thrombo-embolie durant la procédure sans augmenter le risque de saignement (Calkins *et al.*, 2015).

Durant l'intervention, l'état de coagulation peut être contrôlé à l'aide d'héparine. Elle doit être administrée avant la ponction et la traversée du septum qui constitue le moment le plus à risque. Une dose de charge est administrée puis une perfusion continue est mise en place afin de maintenir un temps de céphaline activée (TCA) supérieur ou égal à 300 secondes. Pour les patients n'ayant pas reçu d'anticoagulants avant l'opération, il est recommandé

d'administrer 75 UI.kg⁻¹ d'héparine. L'TCA est contrôlé toutes les 15 à 30 minutes et la dose d'héparine ajustée si nécessaire (Calkins *et al.*, 2018).

À la fin de l'intervention, l'administration de sulfate de protamine permet d'inverser l'action anticoagulante résiduelle de l'héparine. Elle est utilisée à une dose d'un milligramme de sulfate de protamine pour 100 unités d'héparine totale (Calkins *et al.*, 2018). Cependant, cette utilisation ne tient pas compte de l'élimination de l'héparine au cours du temps ce qui peut amener à surdoser le sulfate de protamine. Certains auteurs recommandent de n'administrer que les deux-tiers de la dose habituelle qui garantissent une administration efficace et sécuritaire (Suelzu *et al.*, 2015).

Il est conseillé de mettre en place un traitement anticoagulant pendant au minimum deux mois après l'intervention afin de limiter le risque de thrombo-embolie. Les protocoles recommandés par la société européenne de cardiologie sont présentés en annexe 1.

b. Données chez le chien

La thrombose aortique (TA) est une affection peu fréquente chez le chien (contrairement à la thrombo-embolie chez le chat) et il est peu probable que celle-ci soit présente lors de FA (Ruehl *et al.*, 2020). Une étude portant sur l'étiologie de la thrombose aortique chez le chien a montré que dans 58 % des cas, aucune cardiopathie sous-jacente n'est identifiée et que dans le cas contraire, il s'agit d'affections impliquant une perte de protéines, d'endocrinopathies ou de néoplasies (Ruehl *et al.*, 2020). Ainsi, la FA est rarement associée à un risque de TA augmentée.

En revanche, toute intervention cardiaque expose à l'apparition de troubles de la coagulation. Par conséquent, l'utilisation d'anticoagulants pendant et après intervention est recommandée, tout comme chez l'homme bien qu'il n'existe pas de consensus. L'American College of Veterinary Emergency and Critical Care Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) préconise une thérapie antithrombotique associée à des antiplaquettaires, bien qu'un anticoagulant puisse être efficace pour le traitement de thrombose aortique chez le chien (Ruehl *et al.*, 2020).

L'héparine peut être utilisée durant l'intervention puis le traitement peut être poursuivi avec l'administration de warfarin ou mieux encore d'apixaban, qui présente moins de variabilité dose-réponse (Orton et Monnet, 2017). Le tableau VII présente les posologies indiquées chez le chien.

Tableau VII : Traitements antithrombotiques (Source : Orton et Monnet, 2017).

Molécule	Action	Posologie	Moment d'administration - durée	Monitoring
Apixaban	Anticoagulant – inhibiteur du facteur Xa	0,5 mg.kg ⁻¹ PO q12h	Post-opératoire – minimum 2 mois	Taux de prothrombine
Héparine	Anticoagulant – inhibiteur des facteurs III et X	150 - 300 UI.kg ⁻¹ IV bolus 20 -50 UI.kg ^{-1.h} CRI	Avant la ponction transseptale - pendant l'opération	Temps de céphaline activée
Warfarine	Anticoagulant – inhibiteur vitamine K	0,05 – 0,1 mg.kg ⁻¹ PO q24h	Post-opératoire – minimum 2 mois	Taux de prothrombine

3. Anesthésie

En l'absence de contre-indication, l'animal reçoit 0,1 mg.kg⁻¹ de méthadone par voie intraveineuse puis l'anesthésie générale est induite par voie veineuse avec 0,3 mg.kg⁻¹ de midazolam et un à huit mg.kg⁻¹ de propofol, administré jusqu'à effet. Un mélange gazeux d'isoflurane (1 à 2 %) et d'oxygène (100 %) est administré tout au long de l'intervention.

4. Accès veineux

L'introduction de cathétères de cartographie et d'ablation nécessite la mise en place d'accès veineux. La technique de Seldinger est utilisée chez le chien pour cathétérer la veine jugulaire externe ou la veine fémorale. La figure 53 illustre les différentes étapes à l'établissement de cet accès veineux.

Dans un premier temps, le site de ponction est préparé. La zone autour de la veine est tondue et un nettoyage aseptique est réalisé (figure 53.A). La distance entre le site d'insertion du

cathéter et l'entrée du thorax est mesurée afin de choisir un cathéter de taille adaptée. La peau et les tissus sous-cutanés sont incisés sur deux millimètres permettant un accès percutané de la veine (figure 53.B). Celle-ci est ponctionnée à l'aide d'un trocart introduit avec un angle de 45 degrés et orienté vers l'entrée de la poitrine. Lorsqu'un reflux veineux est obtenu, le cathéter est alors poussé sur l'aiguille qui est ensuite retirée (figure 53.C). Un mandrin métallique servant de guide est introduit dans le cathéter (figure 53.D). Le cathéter est retiré et remplacé par un dilatateur qui permet d'agrandir l'accès de manière atraumatique en effectuant des mouvements de va-et-vient contrôlés (figure 53.E). Lors de la dernière étape, le cathéter qui sera utilisé lors de la procédure est inséré sur le mandrin qui est retiré. La voie d'accès est suturée (figure 53.F). Elle peut être laissée en place entre 12 et 24 heures. Lors de son retrait, l'hémostase est réalisée par une compression manuelle durant 10 à 15 minutes (Pouzot-Nevoret et Barthélémy, 2014).

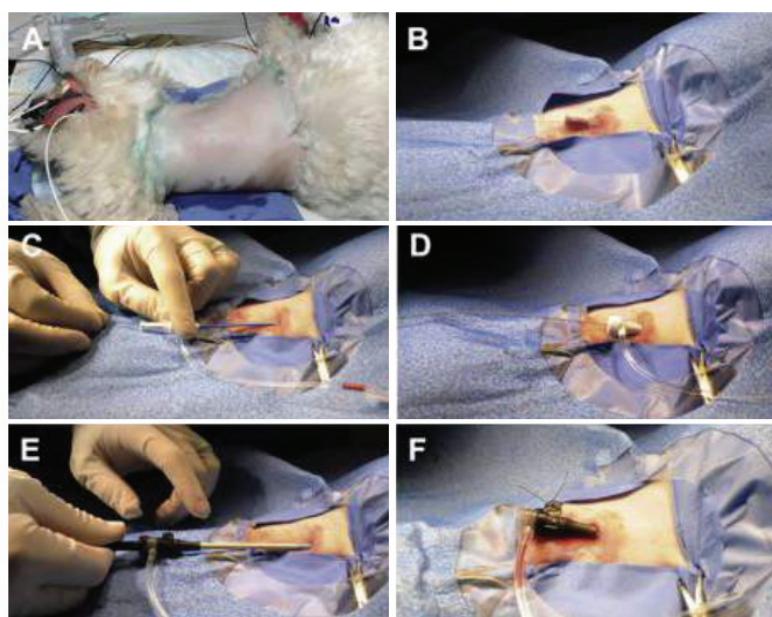


Figure 53 : Description des différentes étapes de la technique de Seldinger permettant l'accès veineux percutané chez un chien (Source : Scansen, 2017).

5. Les étapes de l'ablation

Le chien est positionné en décubitus dorsal sous anesthésie générale sur la table d'opération. Le dispositif ECG est mis en place. Il s'inspire du système international de dérivation précordiale de Wilson, comportant six dérivations ECG unipolaires et qui a été modifié afin de tenir compte des morphotypes thoraciques (Santilli *et al.*, 2019).

Un système de coordination corporelle et de localisation des cathéters est installé comme indiqué sur la figure 54.

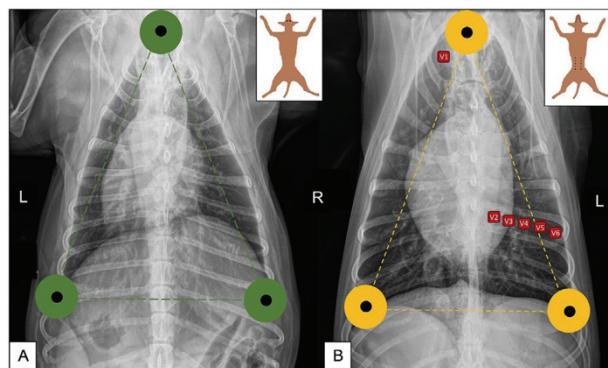


Figure 54 : Illustration des systèmes de coordination (vert) et du système de localisation des cathéters (jaune) à partir de radiographies thoraciques chez un chien (Source : Hellemans et al., 2022).

L'activité électrique du cœur et la pression artérielle sont monitorées en continue.

L'intervention débute par la mise en place des introducteurs. Un cathéter de neuf French et de huit French sont insérés respectivement dans la veine fémorale droite et la veine jugulaire externe gauche.

Les étapes suivantes consistent à cartographier les cavités cardiaques droite puis gauche après réalisation de la ponction transseptale comme décrit dans le paragraphe III de cette troisième partie.

On procède ensuite à l'isolement complet des veines pulmonaires par radiofréquence, de préférence à l'aide d'un cathéter à force de contact. Les lésions sont créées point par point selon le schéma WACA, comme discuté précédemment. Elles sont espacées de six millimètres en mesurant la distance entre l'extrémité du cathéter et la dernière lésion réalisée. La sonde est apposée à l'endocarde et la quantité d'énergie délivrée est contrôlée par le système. L'indice d'ablation ciblé se situe entre 300 à 400. Les réglages de la sonde d'ablation utilisées dans l'étude de Hellemans et al. (2022) sont présentés dans le tableau VIII ci-dessous.

Tableau VIII : Paramétrage de la sonde et protocole d’ablation (Hellemans *et al.*, 2022).

Procédure d’ablation		Réglage de la sonde	
Nombre de lésions	78	Puissance	30 ± 5 Watt
Durée totale	1549 secondes	Température	41,2 ± 2,4 degrés
Durée moyenne par lésion	20 secondes	Impédance	121 ± 13 Ohm
Distance inter lésionnelle	≤ 6 millimètres	Irrigation	30 mL.min ⁻¹ 0,9% saline

A la fin de la procédure, l’absence de signal électrique est recontrôlé en chaque point, en s’assurant qu’un délai de minimum 20 minutes sépare l’ablation et le contrôle. Lorsqu’un signal résiduel est détecté, le cathéter est repositionné au niveau du site de la lésion et une ablation supplémentaire est pratiquée (Bacquelin *et al.*, 2018). Une procédure de cardioversion transthoracique peut être tentée en cas de persistance ou réapparition d’une arythmie immédiatement après l’intervention. Dans l’étude de Hellemans *et al.* (2023), une cardioversion transthoracique a été nécessaire au rétablissement d’un rythme sinusal, qui s’est ensuite maintenu jusqu’à un an après l’intervention, au moment de la publication de l’étude.

6. Post-opératoire

A la fin de la procédure, l’héparine résiduelle est neutralisée par l’administration de sulfate de protamine par voie intraveineuse lente. La troponine est dosée, l’objectif étant d’observer une augmentation de la valeur après intervention. Un contrôle par échocardiographie et ECG est réalisé dans les premières 24 heures. Le rythme sinusal est rarement rétabli immédiatement après la procédure, ce qui nécessite la mise en place d’un traitement antiarythmique provisoire.

Au cours du suivi post-opératoire du l’animal, les paramètres électrophysiologiques sont surveillés grâce à la réalisation quotidienne de courbes ECG. Il est recommandé de réaliser des contrôles un mois puis trois mois après ablation, au cours desquels sont réalisés une échocardiographie associée à un ECG et la répétition des examens sanguins, incluant le dosage

de la troponine et de l'hormone thyroxine T4. L'échocardiographie permet notamment de s'assurer de l'absence d'insuffisance mitrale iatrogène et de la fermeture de la communication interauriculaire créée. Ceci a été confirmé lors du contrôle des trois mois dans l'étude de Hellemans *et al.* (2023). L'ECG permet de s'assurer de l'absence d'arythmie.

7. Complications

Dans l'étude de Hellemans et ses collaborateurs, l'ensemble des chiens ont présenté des troubles du rythme lors de la procédure qui se sont traduits sur le tracé ECG par des complexes ventriculaires et supra-ventriculaires prématurés ainsi qu'une tachycardie ventriculaire. Six chiens sur huit ont présenté une tachycardie supraventriculaire qui a nécessité l'administration d'un bolus intraveineux de lidocaïne de deux mg.kg⁻¹ pour deux d'entre eux. Un chien a présenté un bloc de second degré résolu avec l'administration intraveineuse d'atropine 20 mg.kg⁻¹. Un bloc transitoire de troisième degré est apparu chez un chien lors de la mise en place de la sonde dans la fosse ovale et avant ponction transseptale. Il a été pris en charge par l'administration de 20 mg.kg⁻¹ d'atropine intraveineuse associée à une stimulation intracardiaque à 1 000 millisecondes. À la suite de la ponction, un épanchement péricardique est apparu chez ce dernier et a été drainé. Des épisodes d'hypotension ont été noté chez deux chiens de l'étude. Les auteurs indiquent que tous les sujets ont présenté une récupération post-opératoire satisfaisante (Hellemans *et al.*, 2022).

Le contrôle écho-cardiographique un mois après la procédure n'a pas mis en évidence d'anomalie sauf pour deux sujets pour lesquels il a été noté une légère augmentation de l'insuffisance mitrale ou tricuspidale. Un rythme sinusal a été mesuré au contrôle ECG. La communication interauriculaire iatrogène était visualisable 24 heures après l'opération. La fermeture complète de la communication interauriculaire iatrogène a été objectivé à trois semaines après l'opération pour deux chiens ou huit semaines pour un chien sur les quatre. Chez un chien, la fermeture restait incomplète huit semaines après la procédure (Hellemans *et al.*, 2022).

8. Succès et récurrence

Chez l'homme, le succès de la procédure immédiatement après l'intervention est établi à partir de la mesure d'un bloc d'entrée et d'un bloc de sortie. Ils signent l'existence d'un bloc de conduction bidimensionnel et le rétablissement des potentiels normaux.

A plus long terme, un succès est défini comme l'absence de récidive d'arythmie atriale (FA, flutter ou tachycardie atriale) de plus de 30 secondes, trois mois après ablation. Parmi les récurrences, certaines sont définies comme précoces lorsqu'elles interviennent dans les trois premiers mois de suivi, tandis que les autres sont tardives lorsqu'elles apparaissent entre trois et 12 mois post-ablation. Les récurrences précoces sont observées chez plus de 50 % des patients traités. Cependant, elles ne signifient pas un échec du traitement puisqu'il s'agit d'une période d'adaptation et que seule 50 % d'entre eux manifesteront d'autres récidives ultérieures. A noter que plus le récidive apparaît tard plus le risque d'échec est élevé.

CONCLUSION

La fibrillation atriale est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquemment diagnostiqué chez le chien. Les progrès réalisés dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques ont amené à reconsiderer la conduite à tenir vis-à-vis du diagnostic et des traitements proposés. Face aux limites des traitements médicamenteux qui se sont avérés dans un certain nombre de cas mal tolérés, les techniques d'ablation interventionnelles se sont développées. Chez l'homme, l'ablation de la fibrillation atriale est à présent reconnue comme une technique efficace et sécuritaire lors de la prise en charge de cette arythmie.

Notre travail visait dans un premier temps à synthétiser les connaissances actuelles portant sur la fibrillation atriale chez le chien. Dans un second temps, il s'agissait d'évaluer la faisabilité de traiter ce trouble du rythme par ablation chez le chien. Enfin, nous avons élaboré un protocole d'ablation adapté à cette espèce, à partir des techniques disponibles chez l'homme et des travaux novateurs de Hellemans et son équipe (2023) qui ont réalisé la première ablation guidée par cartographie électro anatomique tridimensionnelle chez un chien atteint de fibrillation atriale persistante.

Le succès de la procédure d'ablation est lié à l'identification des foyers responsables des troubles de la conduction électrique. Leur localisation est aujourd'hui indissociable des techniques de cartographie. La cartographie électro-anatomique tridimensionnelle crée une représentation précise et en temps réel des structures électriques et anatomiques des cavités cardiaques. Elle permet ainsi d'identifier les foyers d'arythmie et de guider les cathéters d'ablation. Il a été proposé dans ce travail un protocole d'imagerie afin que la méthode puisse être standardisée et la procédure facilitée pour l'opérateur. Il a également été discuté de l'intérêt de la réalisation d'exams d'imagerie supplémentaires (tomodensitométrie ou IRM) dont les images peuvent être superposées à celles obtenues par cartographie intra-cardiaque.

Chez le chien, la fibrillation atriale n'augmente pas le risque de thrombose aortique contrairement à ce qui a été observé chez l'homme. Néanmoins, l'introduction de matériel dans les cavités cardiaques expose l'animal à l'apparition de troubles de la coagulation. Il est donc recommandé d'utiliser durant la procédure de l'héparine et de poursuivre

l'administration d'anticoagulants sous forme de warfarin ou d'apixaban deux mois post-ablation.

Lors de la procédure, les différents cathéters de cartographie et d'ablation sont introduits via la veine jugulaire externe et la veine fémorale, puis conduits jusque dans le cœur droit. Le septum interatrial est ponctionné afin de permettre l'accès aux cavités cardiaques gauches. Le schéma d'ablation consiste à créer des lésions point par point et la quantité d'énergie radiofréquence utilisée est monitorée par l'indice d'ablation maintenu entre 300 et 400. Les veines pulmonaires jouent un rôle central dans le déclenchement et le maintien de la fibrillation atriale ce qui justifie leur isolement systématique.

En revanche, l'ablation de la fibrillation atriale donne encore à ce jour des résultats imparfaits avec notamment un risque élevé de reconnexion des veines pulmonaires et de récidive de l'arythmie. La réalisation de lésions supplémentaires vise à augmenter le taux de succès des procédures d'ablation. Néanmoins, les études actuelles ont encore à définir le type ainsi que la localisation de ces lésions afin de trouver un équilibre entre la déconnexion efficace des zones arythmogènes et la préservation de l'anatomie de l'oreillette et de son rôle fonctionnel. Il serait intéressant de considérer le rôle joué par les électrogrammes complexes fractionnés dans la perpétuation des arythmies et d'en étudier l'intérêt dans l'orientation de lésions d'ablation supplémentaires. D'autre part, la mise en pratique d'un traitement de la fibrillation atriale par ablation chez les chiens candidats permettrait d'en codifier la réalisation.

BIBLIOGRAPHIE

AKCA, Ferdi, JANSE, Petter, THEUNS, Dominic A.M.J. et SZILI-TOROK, Tamas (2015). A prospective study on safety of catheter ablation procedures: Contact force guided ablation could reduce the risk of cardiac perforation [en ligne]. International Journal of Cardiology. 179, pp. 441-448. DOI 10.1016/j.ijcard.2014.11.105.

ALLESIA, MA, LAMMERS, WJEP, BONKE, FIM et HOLLEN, SJ (1985). Experimental Evaluation of Moe's Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation [en ligne]. Cardiac Electrophysiology and arrhythmias. pp.265-275. DOI 26575

ALLESSIE, MA, BONKE, F I et SCHOPMAN, F J (1977). 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 [en ligne]. Circulation Research. 41 (1), pp. 9-18. DOI 10.1161/01.RES.41.1.9.

BABUTY, D., ARGIBAY, J. et HATEM, S. (2008). Électrophysiologie cardiaque [en ligne]. EMC - Cardiologie. 3 (3), pp. 1-18. DOI 10.1016/S1166-4568(08)47035-3.

BACQUELIN, Raoul, MARTINS, Raphaël P., BEHAR, Nathalie, GALAND, Vincent, POLIN, Baptiste, LACAZE, Jonathan, SEBAG, Frédéric, LECLERCQ, Christophe, DAUBERT, Jean-Claude, MABO, Philippe et PAVIN, Dominique (2018). A novel method for localization and ablation of conduction gaps after wide antral circumferential ablation of pulmonary veins [en ligne]. Archives of Cardiovascular Diseases. 111 (5), pp. 340-348. DOI 10.1016/j.acvd.2017.07.002.

BALSER, J (1999). Structure and function of the cardiac sodium channels [en ligne]. Cardiovascular Research. 42 (2), pp. 327-338. DOI 10.1016/S0008-6363(99)00031-0.

BARTEL, Thomas, BONAROS, Nikolaos, MÜLLER, Ludwig, FRIEDRICH, Guy, GRIMM, Michael, VELIK-SALCHNER, Corinna, FEUCHTNER, Gudrun, PEDROSS, Florian et MÜLLER, Silvana (2011). Intracardiac Echocardiography: A New Guiding Tool for Transcatheter Aortic Valve Replacement [en ligne]. Journal of the American Society of Echocardiography. 24 (9), pp. 966-975. DOI 10.1016/j.echo.2011.04.009.

BATTAIA, S., PEREGO, M. et SANTILLI, R. (2021). Radiofrequency catheter ablation of cranial vena cava flutter in four dogs [en ligne]. Journal of Veterinary Cardiology. 36, pp. 123-130. DOI 10.1016/j.jvc.2021.05.007.

BERS, Donald M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling [en ligne]. Nature. 415 (6868), pp. 198-205. DOI 10.1038/415198a.

BERTI, Sergio, PASTORMERLO, Luigi E., KORSHOLM, Kasper, SAW, Jacqueline, ALKHOULI, Mohamad, COSTA, Marco P., ODENSTEDT, Jacob, PACKER, Erik Js, TONDO, Claudio, SANTORO, Gennaro et NIELSEN-KUDSK, Jens E. (2021). Intracardiac echocardiography for guidance of

transcatheter left atrial appendage occlusion: An expert consensus document [en ligne]. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 98, pp. 815-825. DOI 10.1002/ccd.29791.

BORGARELLI, Michele, ZINI, Eric, D'AGNOLO, Gino, TARDUCCI, Alberto, SANTILLI, Roberto A., CHIAVEGATO, David, TURSI, Massimo, PRUNOTTO, Marco et HÄGGSTRÖM, Jens (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds [en ligne]. Journal of Veterinary Cardiology. 6 (2), pp. 27-34. DOI 10.1016/S1760-2734(06)70055-8.

BOURDAIN, F. et FONTAINE, B. (2005). Canaux ioniques dépendants du voltage et maladies neuromusculaires [en ligne]. EMC - Neurologie. 2 (4), pp. 403-429. DOI 10.1016/j.emcn.2005.07.004.

BRADLEY, G. KLEIN (2007). Cardiovascular physiology. In : Textbook of veterinary physiology. Sixth edition. Saunders, pp. 173 - 283.

CALKINS, Hugh, GERSTENFELD, Edward P., SCHILLING, Richard, VERMA, Atul et WILLEMS, Stephan (2015). RE-CIRCUIT Study—Randomized Evaluation of Dabigatran Etxilate Compared to Warfarin in Pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted Periprocedural Anticoagulation Strategy [en ligne]. The American Journal of Cardiology. 115 (1), pp. 154-155. DOI 10.1016/j.amjcard.2014.10.002.

CALKINS, Hugh, HINDRICKS, Gerhard, CAPPATO, Riccardo, KIM, Young-Hoon, SAAD, Eduardo B, AGUINAGA, Luis, AKAR, Joseph G, BADHWAR, Vinay, BRUGADA, Josep, CAMM, John, CHEN, Peng-Sheng, CHEN, Shih-Ann, CHUNG, Mina K, COSEDIS NIELSEN, Jens, CURTIS, Anne B, DAVIES, D Wyn, DAY, John D, D'AVILA, André, (NATASJA) DE GROOT, N M S, DI BIASE, Luigi, DUYTSCHAEVER, Mattias, EDGERTON, James R, ELLENBOGEN, Kenneth A, ELLINOR, Patrick T, ERNST, Sabine, FENELOW, Guilherme, GERSTENFELD, Edward P, HAINES, David E, HAISSAGUERRE, Michel, HELM, Robert H, HYLEK, Elaine, JACKMAN, Warren M, JALIFE, Jose, KALMAN, Jonathan M, KAUTZNER, Josef, KOTTKAMP, Hans, KUCK, Karl Heinz, KUMAGAI, Koichiro, LEE, Richard, LEWALTER, Thorsten, LINDSAY, Bruce D, MACLE, Laurent, MANSOUR, Moussa, MARCHLINSKI, Francis E, MICHAUD, Gregory F, NAKAGAWA, Hiroshi, NATALE, Andrea, NATTEL, Stanley, OKUMURA, Ken, PACKER, Douglas, POKUSHALOV, Evgeny, REYNOLDS, Matthew R, SANDERS, Prashanthan, SCANAVACCA, Mauricio, SCHILLING, Richard, TONDO, Claudio, TSAO, Hsuan-Ming, VERMA, Atul, WILBER, David J, YAMANE, Teiichi, DOCUMENT REVIEWERS:, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST, Carina, DE PAOLA, Angelo A V, KISTLER, Peter M, LIP, Gregory Y H, PETERS, Nicholas S, PISANI, Cristiano F, RAVIELE, Antonio, SAAD, Eduardo B, SATOMI, Kazuhiro, STILES, Martin K et WILLEMS, Stephan (2018). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [en ligne]. EP Europace. 20 (1), pp. e1-e160. DOI 10.1093/europace/eux274.

CHEEMA, Aamir, DONG, Jun, DALAL, Darshan, MARINE, Joseph E., HENRIKSON, Charles A., SPRAGG, David, CHENG, Alan, NAZARIAN, Saman, BILCHICK, Kenneth, SINHA, Sunil, SCHERR, Daniel, ALMASRY, Ibrahim, HALPERIN, Henry, BERGER, Ronald et CALKINS, Hugh (2007). Incidence and Time Course of Early Recovery of Pulmonary Vein Conduction after Catheter

Ablation of Atrial [en ligne]. Fibrillation Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 18 (4), pp. 387-391. DOI 10.1111/j.1540-8167.2007.00760.x.

CHENG, Heping et LEDERER, W. J. (2008). Calcium Sparks [en ligne]. Physiological Reviews. 88 (4), pp. 1491-1545. DOI 10.1152/physrev.00030.2007.

CHETBOUL, V. et TATON, C. (2018). Autres techniques d'imagerie ultrasonore cardiovasculaire. In : Encyclopédie Animée D'imagerie Cardiovasculaire Ultrasonore du Chien et du Chat [en ligne]. Elsevier. pp. 145-207. ISBN 978-2-294-74873-8.

COLLET, Michel et LE BOBINNEC, Gérard (2001). Électrocardiographie et rythmologie canines. Maisons-Alfort : Éd. du Point vétérinaire. ISBN 978-2-86326-161-3. 636.708 961075

CORABOEUF, E. (1978). Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues [en ligne]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 234 (2), pp. 101-116. DOI 10.1152/ajpheart.1978.234.2.H101.

CORABOEUF, E. et NARGEOT, J. (1993). Electrophysiology of human cardiac cells [en ligne]. Cardiovascular Research. 27 (10), pp. 1713-1725. DOI 10.1093/cvr/27.10.1713.

DAS, Moloy, LOVEDAY, Jonathan J., WYNN, Gareth J., GOMES, Sean, SAEED, Yawer, BONNETT, Laura J., WAKTARE, Johan E.P., TODD, Derick M., HALL, Mark C.S., SNOWDON, Richard L., MODI, Simon et GUPTA, Dhiraj (2016). Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values [en ligne]. Europace. pp. 105. DOI 10.1093/europace/euw105.

EISNER, David A., CALDWELL, Jessica L., KISTAMÁS, Kornél et TRAFFORD, Andrew W. (2017). Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart [en ligne]. Circulation Research. 121 (2), pp. 181-195. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.310230.

FORNES, P. (2006). Histologie et cytologie du cœur normal et pathologique [en ligne]. EMC - Cardiologie. 1 (2), pp. 1-13. DOI 10.1016/S1166-4568(06)27698-8.

FOX, Philip R., SISSON, David et MOÏSE, N. Sydney (1999). Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia : Saunders. ISBN 978-0-7216-4044-0. 636.089 61.

FRANZINI-ARMSTRONG, C. et PROTASI, F. (1997). Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions [en ligne]. Physiological Reviews. 77 (3), pp. 699-729. DOI 10.1152/physrev.1997.77.3.699.

GARCIA-BUSTOS, V., SEBASTIAN, R., IZQUIERDO, M., MOLINA, P., CHORRO, F. J. et RUIZ-SAURI, A. (2017). A quantitative structural and morphometric analysis of the Purkinje network and the Purkinje-myocardial junctions in pig hearts [en ligne]. Journal of Anatomy. 230 (5), pp. 664-678. DOI 10.1111/joa.12594.

GAZTAÑAGA, Larraitz, MARCHLINSKI, Francis E. et BETENSKY, Brian P. (2012). Mechanisms of Cardiac Arrhythmias [en ligne]. Revista Española de Cardiología (English Edition). 65 (2), pp. 174-185. DOI 10.1016/j.rec.2011.09.020.

GRANT, Augustus O (2001). Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias [en ligne]. The American Journal of Medicine. 110 (4), pp. 296-305. DOI 10.1016/S0002-9343(00)00714-2.

GUGLIELMINI, C., CHETBOUL, V., PIETRA, M., POUCHERON, J.L., CAPUCCI, A. et CIPONE, M. (2000). Influence of Left Atrial Enlargement and Body Weight on the Development of Atrial Fibrillation: Retrospective Study on 205 Dogs [en ligne]. The Veterinary Journal. 160 (3), pp. 235-241. DOI 10.1053/tvjl.2000.0506.

GUICHENEY, P., BARHANIN, J et LE MAREC, H (1998). Bases moléculaires des arythmies héréditaires [en ligne]. Médecine/sciences. 14 (10), pp. 1025. DOI 10.4267/10608/907.

GUO, Tingting, XI, Ziwei, QIU, Hong, WANG, Yong, ZHENG, Jianfeng, DOU, Kefei, XU, Bo, QIAO, Shubin, YANG, Weixian et GAO, Runlin (2021). Prognostic value of GRACE and CHA2DS2-VASc score among patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention [en ligne]. Annals of Medicine. 53 (1), pp. 2217-2226. DOI 10.1080/07853890.2021.2004321.

HAÏSSAGUERRE, Michel, JAÏS, Pierre, SHAH, Dipen C., TAKAHASHI, Atsushi, HOCINI, Mélèze, QUINIOU, Gilles, GARRIGUE, Stéphane, LE MOUROUX, Alain, LE MÉTAYER, Philippe et CLÉMENTY, Jacques (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins [en ligne]. New England Journal of Medicine. 339 (10), pp. 659-666. DOI 10.1056/NEJM199809033391003.

HATEM, S. (2013). Électrophysiologie de la fibrillation atriale [en ligne]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 5 (2), pp. 119-124. DOI 10.1016/S1878-6480(13)70885-1.

HEIJMAN, Jordi, VOIGT, Niels, NATTEL, Stanley et DOBREV, Dobromir (2014). Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression [en ligne]. Circulation Research. 114 (9), pp. 1483-1499. DOI 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.

HELLEMANS, A., DUYTSCHAEVER, M., VAN STEENKISTE, G., VAN LOON, G., MAMPAEY, G., BOSMANS, T., STOCK, E., SKOTAREK, M. et SMETS, P. (2023). Three-dimensional electroanatomical mapping for guidance of pulmonary vein isolation as treatment for persistent atrial fibrillation in a dog [en ligne]. Journal of Veterinary Cardiology. 49, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.jvc.2023.07.001.

HELLEMANS, A., VAN STEENKISTE, G., BOUSSY, T., DUYTSCHAEVER, M., VAN LOON, G., BOSMANS, T., STOCK, E., CHIERS, K., SKOTAREK, M., MAMPAEY, G., GHEERAERT, M. et SMETS, P. (2022). Feasibility and safety of three-dimensional electroanatomical cardiac mapping, mapping-guided biopsy and transseptal puncture in dogs [en ligne]. Journal of Veterinary Cardiology. 44, pp. 23-37. DOI 10.1016/j.jvc.2022.09.002.

HERVÉ, J.-C., DERANGEON, M., THÉVENIAU-RUISSY, M., MIQUEROL, L., SARROUILHE, D. et GROS, D. (2008). Connexines et canaux jonctionnels. Leurs rôles dans la propagation de l'activité électrique cardiaque et le développement du cœur [en ligne]. Pathologie Biologie. 56 (5), pp. 334-341. DOI 10.1016/j.patbio.2008.05.009.

HOCINI, Mélèze, HO, Siew Y., KAWARA, Tokuhiro, LINNENBANK, André C., POTSE, Mark, SHAH, Dipen, JAÏS, Pierre, JANSE, Michiel J., HAÏSSAGUERRE, Michel et DE BAKKER, Jacques M.T. (2002). Electrical Conduction in Canine Pulmonary Veins: Electrophysiological and Anatomic Correlation [en ligne]. 105 (20), pp. 2442-2448. DOI 10.1161/01.CIR.0000016062.80020.11.

HUANG, Chuan, WANG, Jie, HE, Chaojie, YANG, Kun, ZHAO, Hanru, CHEN, Jianfei et SU, Li (2023). The Efficacy and Safety of Cryoballoon Versus Radiofrequency Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 15 International Randomized Trials [en ligne]. Cardiology. DOI 10.1097/CRD.0000000000000531.

ISSA, Ziad F., MILLER, John M. et ZIPES, Douglas P. (2012). Electrophysiological Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. In : Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition). Philadelphia : Elsevier. pp. 36-61. ISBN 978-1-4557-1274-8.

ISSA, Ziad F., MILLER, John M. et ZIPES, Douglas P. (2023). Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Fourth edition). Philadelphia : Elsevier. ISBN 978-0-323-88183-8.

KIRCHHOF, Paulus, BENUSSI, Stefano, KOTECHA, Dipak, AHLSSON, Anders, ATAR, Dan, CASADEI, Barbara, CASTELLA, Manuel, DIENER, Hans-Christoph, HEIDBUCHEL, Hein, HENDRIKS, Jeroen, HINDRICKS, Gerhard, MANOLIS, Antonis S., OLDGREN, Jonas, POPESCU, Bogdan Alexandru, SCHOTTEN, Ulrich, VAN PUTTE, Bart, VARDAS, Panagiotis, AGEWALL, Stefan, CAMM, John, BARON ESQUIVIAS, Gonzalo, BUDTS, Werner, CARERJ, Scipione, CASSELMAN, Filip, COCA, Antonio, DE CATERINA, Raffaele, DEFTEREOS, Spiridon, DOBREV, Dobromir, FERRO, José M., FILIPPATOS, Gerasimos, FITZSIMONS, Donna, GORENEK, Bulent, GUENOUN, Maxine, HOHNLOSER, Stefan H., KOLH, Philippe, LIP, Gregory Y. H., MANOLIS, Athanasios, McMURRAY, John, PONIKOWSKI, Piotr, ROSENHEK, Raphael, RUSCHITZKA, Frank, SAVELIEVA, Irina, SHARMA, Sanjay, SUWALSKI, Piotr, TAMARGO, Juan Luis, TAYLOR, Clare J., VAN GELDER, Isabelle C., VOORS, Adriaan A., WINDECKER, Stephan, ZAMORANO, Jose Luis et ZEPPENFELD, Katja (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [en ligne]. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 50 (5), pp. e1-e88. DOI 10.1093/ejcts/ezw313.

KOPPERT, Wilco J C, DIETZE, Martijn M A, VAN DER VELDEN, Sandra, STEENBERGEN, J H Leo et DE JONG, Hugo W A M (2019). A comparative study of NaI (Tl), CeBr₃, and CZT for use in a real-time simultaneous nuclear and fluoroscopic dual-layer detector [en ligne]. Physics in Medicine & Biology. 64 (13), pp. 1-9 DOI 10.1088/1361-6560/ab267c.

LACAMPAGNE, Alain, FAUCONNIER, Jérémie et RICHARD, Sylvain (2008). Récepteur de la ryanodine et dysfonctionnement myocardique [en ligne]. Médecine/sciences. 24 (4), pp. 399-406. DOI 10.1051/medsci/2008244399.

LACROIX, D. et KLEIN, C. (2020). Épidémiologie et mécanismes de la fibrillation atriale [en ligne]. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 204 (8), pp. 846-853. DOI 10.1016/j.banm.2020.07.049.

LE HEUZEY, JY (2004). Nœud sinusal et canaux ioniques : physiologie et régulation [en ligne]. Therapies. 59 (5), pp. 491-494.

LEENHARDT, A., MESSALI, A., LABBÉ, J.-P., DENJOY, I., DEJODE, P., MAISON-BLANCHE, P., KEDRA, A. et EXTRAMIANA, F. (2011). Les post-dépolarisations [en ligne]. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 3 (3), pp. 189-194. DOI 10.1016/S1878-6480(11)70389-5.

LI, Danshi, FAREH, Samir, LEUNG, Tack Ki et NATTEL, Stanley (1999). Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs: Atrial Remodeling of a Different Sort [en ligne]. Circulation. 100 (1), pp. 87-95. DOI 10.1161/01.CIR.100.1.87.

LIU, Shaoyan, LAN, Yang, ZHAO, Yun, ZHANG, Qianyu, LIN, Tzuchun, LIN, Kaibin, GUO, Junjie et YAN, Yan (2022). Expression of connexin 43 protein in cardiomyocytes of heart failure mouse model [en ligne]. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 9, pp. 1-11. DOI 10.3389/fcvm.2022.1028558.

MAYER, Alfred Goldsborough (1906). Rhythical pulsation in Scyphomedusæ. Washington : Carnegie Institution of Washington. pp.78, ISBN 1363858084

MERCADER, JJ, GOMEZ, AM et CROZATIER, B (2019). Physiologie de la contraction cardiaque [en ligne]. EMC - Cardiologie. 14 (2), pp. 1-19. DOI 10.1016/S1166-4568(18)66460-5.

NADEMANEE, Koonlawee, MCKENZIE, John, KOSAR, Erol, SCHWAB, Mark, SUNSANEEWITAYAKUL, Buncha, VASAVAKUL, Thaveekiat, KHUNNAWAT, Chotikorn et NGARMUKOS, Tachapong (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate [en ligne]. Journal of the American College of Cardiology. 43 (11), pp. 2044-2053. DOI 10.1016/j.jacc.2003.12.054.

NARDUCCI, Maria L, VITULANO, Nicola, PAZZANO, Vincenzo et PELARGONIO, Gemma (2015). Technology update: intracardiac echocardiography - a review of the literature [en ligne]. Medical Devices: Evidence and Research. pp. 231. DOI 10.2147/MDER.S49567.

NATTÉL, Stanley (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on [en ligne]. Nature. 415 (6868), pp. 219-226. DOI 10.1038/415219a.

NEHER, Erwin et SAKMANN, Bert (1991). Les courants des canaux : étude électrophysiologique des canaux ioniques isolés [en ligne]. Médecine/sciences. 7 (9), pp. 985-986.

NOSZCZYK-NOWAK, Agnieszka, MICHAŁEK, Marcin, KAŁUŻA, Ewelina, CEPIEL, Alicja et PASŁAWSKA, Urszula (2017). Prevalence of arrhythmias in dogs examined between 2008 and 2014 [en ligne]. Journal of Veterinary Research. 61 (1), pp. 103-110. DOI 10.1515/jvretres-2017-0013.

ORTON, E. Christopher et MONNET, Eric (2017). Small animal thoracic surgery. Hoboken, NJ : Wiley. ISBN 978-1-118-94343-4. SF991

OTTENHEIJM, Coen Ac, HEUNKS, Leo Ma et DEKHUIJZEN, Richard Pn (2008). Diaphragm adaptations in patients with COPD [en ligne]. *Respiratory Research.* 9 (1), pp. 12. DOI 10.1186/1465-9921-9-12.

PACKER, Douglas L., MARK, Daniel B., ROBB, Richard A., MONAHAN, Kristi H., BAHNSON, Tristram D., MORETZ, Kathleen, POOLE, Jeanne E., MASCETTE, Alice, ROSENBERG, Yves, JEFFRIES, Neal, AL-KHALIDI, Hussein R. et LEE, Kerry L. (2018). Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design [en ligne]. *American Heart Journal.* 199, pp. 192-199. DOI 10.1016/j.ahj.2018.02.015.

PACKER, Douglas L., PICCINI, Jonathan P., MONAHAN, Kristi H., AL-KHALIDI, Hussein R., SILVERSTEIN, Adam P., NOSEWORTHY, Peter A., POOLE, Jeanne E., BAHNSON, Tristram D., LEE, Kerry L., MARK, Daniel B., et FOR THE CABANA INVESTIGATORS (2021). Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial [en ligne]. *Circulation.* 143 (14), pp. 1377-1390. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991.

PAIVA, Luis V., COSTA, Marco P., BARRA, Sérgio C. et GONÇALVES, Lino (2019). Intracardiac echography for left atrial appendage closure: A step-by-step tutorial [en ligne]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 93 (5). DOI 10.1002/ccd.27898.

PEDRO, Brigitte, FONTES-SOUSA, Ana Patrícia et GELZER, Anna R. (2020). Diagnosis and management of canine atrial fibrillation [en ligne]. *The Veterinary Journal.* 265. DOI 10.1016/j.tvjl.2020.105549.

PEDRO, Brigitte, FONTES-SOUSA, Ana Patrícia et GELZER, Anna R. (2020). Canine atrial fibrillation : Pathophysiology, epidemiology and classification [en ligne]. *The Veterinary Journal.* 265. DOI 10.1016/j.tvjl.2020.105548.

PLATONOV, Pyotr G., MITROFANOVA, Lubov B., ORSHANSKAYA, Victoria et HO, Siew Yen (2011). Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age [en ligne]. *Journal of the American College of Cardiology.* 58 (21), pp. 2225-2232. DOI 10.1016/j.jacc.2011.05.061.

POUZOT-NEVORET, Céline et BARTHÉLEMY, Anthony (2014). Placing a central venous catheter [en ligne]. *PratiqueVet.* pp. 38-41.

RACKER, Darlene K. (2004). The AV junction region of the heart: a comprehensive study correlating gross anatomy and direct three-dimensional analysis. Part II. Morphology and cytoarchitecture [en ligne]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 286 (5), pp. 1853-1871. DOI 10.1152/ajpheart.01205.2003.

RACKER, Darlene K. et KADISH, Alan H. (2000). Proximal Atrioventricular Bundle, Atrioventricular Node, and Distal Atrioventricular Bundle Are Distinct Anatomic Structures

With Unique Histological Characteristics and Innervation [en ligne]. Circulation. 101 (9), pp. 1049-1059. DOI 10.1161/01.CIR.101.9.1049.

RAGBAOUI, Yassine, CHEHBOUNI, Chafia, HAMMIRI, Ayoub El et HABBAL, Rachida (2017). Epidémiologie de l'association fibrillation atriale et insuffisance cardiaque [en ligne]. Pan African Medical Journal. 26. DOI 10.11604/pamj.2017.26.116.11470.

RIGOARD, P., BAUCHE, S., BUFFENOIR, K., GIOT, J.-P., FAURE, J.-P., SCEPI, M., RICHER, J.-P., LAPIERRE, F. et WAGER, M. (2009). Le support anatomique de la contraction musculaire [en ligne]. Neurochirurgie. 55, pp. S69-S82. DOI 10.1016/j.neuchi.2008.05.006.

RUEHL, Mackenzie, LYNCH, Alex M., O'TOOLE, Therese E., MORRIS, Bari, RUSH, John, COUTO, C. Guillermo, HMELO, Samantha, SONNENSHEIN, Stacey, BUTLER, Amy et GUILLAUMIN, Julien (2020). Outcome and treatments of dogs with aortic thrombosis: 100 CASES (1997-2014) [en ligne]. Journal of Veterinary Internal Medicine. 34 (5), pp. 1759-1767. DOI 10.1111/jvim.15874.

SANFILIPPO, A J, ABASCAL, V M, SHEEHAN, M, OERTEL, L B, HARRIGAN, P, HUGHES, R A et WEYMAN, A E (1990). Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study [en ligne]. Circulation. 82 (3), pp. 792-797. DOI 10.1161/01.CIR.82.3.792.

SANTILLI, Roberto A., PORTEIRO VÁZQUEZ, Dolores Maria, GEROU-FERRIANI, Magda, LOMBARDO, Sergio F. et PEREGO, Manuela, 2019. Development and assessment of a novel precordial lead system for accurate detection of right atrial and ventricular depolarization in dogs with various thoracic conformations [en ligne]. American Journal of Veterinary Research. 80 (4), pp. 358-368. DOI 10.2460/ajvr.80.4.358.

SANTILLI, Roberto, MOÏSE, N. Sydney, PARIAUT, Romain et PEREGO, Manuela (2018). Electrocardiography of the dog and cat: diagnosis of arrhythmias (Second edition). Milano : Edra. ISBN 978-88-214-4784-6.

SATOH, Hiroyasu (2003). Sino-Atrial Nodal Cells of Mammalian Hearts: Ionic Currents and Gene Expression of Pacemaker Ionic Channels [en ligne]. Journal of Smooth Muscle Research. 39 (5), pp. 175-193. DOI 10.1540/jsmr.39.175.

SAUNDERS, Ashley, GORDON, Sonya et MILLER, Matthew (2009). Canine atrial fibrillation [en ligne]. Compendium Contin Educ Vet. 31 (11), pp. 1-9. ISSN 1940-8315

SCANSEN, Brian A. (2017). Interventional Cardiology [en ligne]. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 47 (5), pp. 1021-1040. DOI 10.1016/j.cvsm.2015.12.009.

SCHROEDER, Nick A. (2021). Interpretation of the electrocardiogram in small animals (First edition). Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-119-76310-9. SF772.58

SERRES, François (2019). Utilisation de deux biomarqueurs cardiaques au chevet de l'animal [en ligne]. Point vétérinaire - Expert canin. 50 (398), pp. 25-35.

SHI, Wenmei, WYMORE, Randy, YU, Hangang, WU, Jiying, WYMORE, Rigel T., PAN, Zongming, ROBINSON, Richard B., DIXON, Jane E., MCKINNON, David et COHEN, Ira S. (1999). Distribution and Prevalence of Hyperpolarization-Activated Cation Channel (HCN) mRNA Expression in Cardiac Tissues [en ligne]. *Circulation Research*. 85 (1). DOI 10.1161/01.RES.85.1.e1.

ST. JUDE MEDICAL (2011). High definition imaging, exceptional maneuverability with single-handed control. URL : <https://www.cardion.cz/file/936/viewflex-plus-sell-sheet.pdf> [consulté le 05/12/2023].

SUELZU, Salvatore, COSSU, Andrea, PALA, Giovanni, PORTOGHESE, Michele, COLUMBANU, Valeria, SALES, Gabriele, SOLINAS, Luigi et BRAZZI, Luca (2015). Impact of different dosage of protamine on heparin reversal during off-pump coronary artery bypass: a clinical study [en ligne]. *Heart, Lung and Vessels*. 7 (3), pp. 238-245. DOI 26495270.

SWEENEY, H. Lee et HAMMERS, David W. (2018). Muscle Contraction [en ligne]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 10 (2), pp. 1-13 DOI 10.1101/cshperspect.a023200.

TYRRELL, William D., ABBOTT, Jonathan A., ROSENTHAL, Steven L., DENTINO, Mariellen et ABRAMS, Frances (2020). Echocardiographic and electrocardiographic evaluation of North American Irish Wolfhounds [en ligne]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34 (2), pp. 581-590. DOI 10.1111/jvim.15709.

VAINA, Sophia, LIGTHART, Jurgen, VIJAYAKUMAR, Maniyal, TEN CATE, Folkert J., WITSENBURG, Maarten, JORDAENS, Luc J., SIANOS, George, THORNTON, Andrew S., SCHOLTEN, Marcoen F., DE JAEGERE, Peter et SERRUYS, Patrick W. (2006). Intracardiac echocardiography during interventional procedures [en ligne]. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 1 (4), pp. 454-464. DOI 19755221.

VERMA, Atul, JIANG, Chen-yang, BETTS, Timothy R., CHEN, Jian, DEISENHOFER, Isabel, MANTOVAN, Roberto, MACLE, Laurent, MORILLO, Carlos A., HAVERKAMP, Wilhelm, WEERASOORIYA, Rukshen, ALBENQUE, Jean-Paul, NARDI, Stefano, MENARDI, Endrj, NOVAK, Paul et SANDERS, Prashanthan (2015). Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation [en ligne]. *New England Journal of Medicine*. 372 (19), pp. 1812-1822. DOI 10.1056/NEJMoa1408288.

WAKS, Jonathan W, JOSEPHSON, ME. (2014). Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality [en ligne]. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 3 (2), pp. 90. DOI 10.15420/aer.2014.3.2.90.

WANG, Zhexin, GRANGE, Michael, WAGNER, Thorsten, KHO, Ay Lin, GAUTEL, Mathias et RAUNSER, Stefan (2021). The molecular basis for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle [en ligne]. *Cell*. 184 (8), pp. 2135- 2150. DOI 10.1016/j.cell.2021.02.047.

WEISSE, Chick et BERENT, Allyson (2015). Interventional Radiography. In : Veterinary image-guided interventions. Ames, Iowa : Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-118-91092-4.

WHALLEY, David W., WENDT, David J. et GRANT, Augustus O. (1995). Basic Concepts in Cellular Cardiac Electrophysiology: Part I: Ion Channels, Membrane Currents, and the Action Potential [en ligne]. Pacing and Clinical Electrophysiology. 18 (8), pp. 1556-1574. DOI 10.1111/j.1540-8159.1995.tb06742.x.

WILLIS, Ruth, OLIVEIRA, Pedro et MAVROPOULOU, Antonia (2018). Guide to canine and feline electrocardiography. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-1-119-25384-6. SF772.58

WRIGHT, Kathy N., KNILANS, Timothy K. et IRVIN, Holly M. (2006). When, why, and how to perform cardiac radiofrequency catheter ablation [en ligne]. Journal of Veterinary Cardiology. 8 (2), pp. 95-107. DOI 10.1016/j.jvc.2006.09.002.

ZACHARY, James F. et MACGAVIN, M. Donald (2012). Pathologic basis of veterinary disease (5th edition). St. Louis, Mo : Elsevier Mosby. ISBN 978-0-323-07533-6.

ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations concernant la mise en place des traitements anticoagulants (Calkins et al., 2018).

	Recommendation	Class	LOE	References
Preablation	For patients undergoing AF catheter ablation who have been therapeutically anticoagulated with warfarin or dabigatran, performance of the ablation procedure without interruption of warfarin or dabigatran is recommended.	I	A	400,532,829,830,833,834,837,841
	For patients undergoing AF catheter ablation who have been therapeutically anticoagulated with rivaroxaban, performance of the ablation procedure without interruption of rivaroxaban is recommended.	I	B-R	842
	For patients undergoing AF catheter ablation who have been therapeutically anticoagulated with a NOAC other than dabigatran or rivaroxaban, performance of the ablation procedure without withholding a NOAC dose is reasonable.	IIa	B-NR	1395
	Anticoagulation guidelines that pertain to cardioversion of AF should be adhered to in patients who present for an AF catheter ablation procedure.	I	B-NR	5,6
	For patients anticoagulated with a NOAC prior to AF catheter ablation, it is reasonable to hold one to two doses of the NOAC prior to AF ablation with reinitiation postablation.	IIa	B-NR	835-840
	Performance of a TEE in patients who are in AF on presentation for AF catheter ablation and who have been receiving anticoagulation therapeutically for 3 weeks or longer is reasonable.	IIa	C-EO	5,6
	Performance of a TEE in patients who present for ablation in sinus rhythm and who have not been anticoagulated prior to catheter ablation is reasonable.	IIa	C-EO	5,6
During ablation	Use of intracardiac echocardiography to screen for atrial thrombi in patients who cannot undergo TEE may be considered.	IIb	C-EO	768,820-824
	Heparin should be administered prior to or immediately following transseptal puncture during AF catheter ablation procedures and adjusted to achieve and maintain an ACT of at least 300 seconds.	I	B-NR	768,802-804,820,830,840,846-849
	Administration of protamine following AF catheter ablation to reverse heparin is reasonable.	IIa	B-NR	851
Postablation	In patients who are not therapeutically anticoagulated prior to catheter ablation of AF and in whom warfarin will be used for anticoagulation postablation, low molecular weight heparin or intravenous heparin should be used as a bridge for initiation of systemic anticoagulation with warfarin following AF ablation.*	I	C-EO	
	Systemic anticoagulation with warfarin* or a NOAC is recommended for at least 2 months postcatheter ablation of AF.	I	C-EO	1,2
	Adherence to AF anticoagulation guidelines is recommended for patients who have undergone an AF ablation procedure, regardless of the apparent success or failure of the procedure.	I	C-EO	5,6
	Decisions regarding continuation of systemic anticoagulation more than 2 months post ablation should be based on the patient's stroke risk profile and not on the perceived success or failure of the ablation procedure.	I	C-EO	5,6
	In patients who have not been anticoagulated prior to catheter ablation of AF or in whom anticoagulation with a NOAC or warfarin has been interrupted prior to ablation, administration of a NOAC 3 to 5 hours after achievement of hemostasis is reasonable postablation.	IIa	C-EO	835-840
	Patients in whom discontinuation of anticoagulation is being considered based on patient values and preferences should consider undergoing continuous or frequent ECG monitoring to screen for AF recurrence.	IIb	C-EO	

AF, atrial fibrillation; LOE, Level of Evidence; NOAC, novel oral anticoagulant; TEE, transesophageal electrocardiogram; ACT, activated clotting time.

*Time in therapeutic range (TTR) should be > 65% – 70% on warfarin.



Consultation Spécialisée de Cardiologie

1^{er} RDV Suivi

Date :

VetAgro Sup Etudiants :

POIDS :

Motif de consultation :

Vétérinaire traitant :

Commémoratifs : environnement – alimentation

Historique : clinique – traitement – radiographie – bilan sanguin – échocardiographie

Traitements en cours :

Nom déposé	Molécule	Posologie (mg/kg/jour en X pq)	Date de prescription	Dernière prise

Examen clinique

Examen général :

Température : °C

TRC :

Muqueuses :

Examen cardiovasculaire et respiratoire :

Inspection :

FR : mrpm

Dyspnée : Non Oui Obstructive Restrictive

Ascite : Non Oui Congestion veineuse : Non Oui

Toux : Non Oui

Autres signes :

Palpation :

Intensité du choc précordial : Diminuée Normale Augmentée

Frémissement cataire : Absent Présent (Droite Gauche)

Pouls artériel (fémoral) :

Palpation trachéale :

Palpation abdominale : Normale Anormale

Auscultation :

Cardiaque : FC bpm Rythme : Régulier ASR Arythmie (autre qu'ASR)

Intensité des bruits : Normale Diminuée Augmentée

Bruits surajoutés : Galop

Souffle : Grade : /VI

Systolique	Apex	Gauche
Diastolique	Base	Droit

Respiratoire : Trachéale : Normale Anormale

Pulmonaire : Normale Anormale

Autres appareils :

Conclusion :

ETUDE PORTANT SUR LA TRANSPOSITION CHEZ LE CHIEN DE LA TECHNIQUE D'ABLATION DE LA FIBRILLATION ATRIALE PAR CARDIOVERSION INTRACARDIAQUE UTILISANT LA RADIOFRÉQUENCE

Auteur

CASTAGNO Marie

Résumé

La fibrillation atriale est une tachyarythmie supraventriculaire correspondant à une activité électrique auriculaire désorganisée. Elle se traduit sur le tracé de l'électrocardiogramme par une absence d'ondes P et un intervalle R-R irrégulier. Elle peut être associée ou non à une autre cardiopathie. Les mécanismes arythmogènes responsables du déclenchement et du maintien de la fibrillation atriale comprennent des anomalies lors de la formation de l'influx électrique avec l'apparition de dépolarisations ectopiques et de troubles lors de la conduction du signal qui se traduisent par la mise en place de réentrées. Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la fibrillation atriale a permis d'améliorer sa prise en charge et d'envisager de nouveaux traitements, ayant toujours pour objectif d'améliorer la qualité de vie de l'animal. Le traitement par ablation de la fibrillation atriale est reconnu comme une option thérapeutique efficace et sécuritaire. Nous avons présenté dans ce travail un protocole d'ablation adapté à l'espèce canine. Il a été discuté de l'importance et des modalités de la réalisation d'une cartographie électro anatomique des cavités cardiaques préalablement à l'intervention. Une procédure étape par étape est présentée dans ce travail décrivant l'introduction des cathéters d'ablation, la stratégie lésionnelle et le paramétrage des cathéters, ainsi que la gestion per-opératoire de l'animal afin de procéder à une intervention sécuritaire et efficace.

Mots-clés

Ablation, Fibrillation atriale, Cardiologie, Radiofréquence, Chien

Jury

Président du jury : Pr CADORE Jean-Luc

Directeur de thèse : Pr LOUZIER Vanessa

2ème assesseur : Dr NECTOUX Alexandra