

La thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC) est recommandée pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) associé à une dyssynchronie ventriculaire gauche. Les bénéfices d'une TRC sont hétérogènes entre les patients et approximativement un tiers des patients sont soit non éligibles et/ou non répondeurs. Ainsi, les directives ont restreint la TRC aux patients présentant une dyssynchronie mécanique associée à un complexe QRS large.

La relation entre la dyssynchronie mécanique et l'élargissement du complexe QRS ont été étudiées. Cependant, l'évolution temporelle de cette relation survenant lors de la dégradation de la fonction cardiaque n'a pas été caractérisée. Le modèle de cardiomyopathie dilatée (CMD) chez le chien induit par stimulation rapide du ventricule droit est un modèle prédictif et translationnel pour étudier la dyssynchronie. En utilisant des chiens sains et CMD, nous avons étudié les interactions entre la dyssynchronie mécanique et les différentes phases du potentiel d'action (PA) reflétées par l'électrocardiogramme (ECG) notamment sur la dépolarisation et repolarisation ventriculaire, *i.e.*, l'intervalle QT décomposé (complexe QRS, l'intervalle JT, Tp-Te).

La dyssynchronie a été évaluée par le décalage de contraction entre les deux parois opposées du ventricule gauche (septale et postérieure) par échocardiographie et le QT décomposé a été mesuré par l'ECG. Trois séries d'expériences ont été menées: D'abord, la dyssynchronie et le complexe QRS ont été étudiés chez des chiens CMD au cours de la dégradation de la fonction du VG (soumis à une stimulation ventriculaire rapide pendant six semaines à 240 bpm (n=6)). Ensuite, par la modulation de l'ECG avec le flécaïnide (bloqueur des canaux sodiques (INa), à 10 mg/kg, I.V., n=6) chez le chien sain. Puis avec le HMR1556 (bloqueur des canaux potassiques (IKs), à 30 mg/kg, P.O , n=4) chez le chien sain, en IC débutante et en IC avérée.

Chez les chiens CMD, le décalage de contraction entre les deux parois opposées du VG s'installe de manière significative à partir du 14ème jour de stimulation (atteignant 122 ± 2.7 ms à J42 vs 35 ± 8.4 ms avant stimulation, $p=0,0001$) alors que le complexe QRS s'allonge significativement qu'à partir de 21 jours de stimulation (allant jusqu'à 48 ± 3 ms vs 39 ± 2 ms avant stimulation, $p<0,0001$). Chez le chien sain, l'administration des bloqueurs des INa et IKs a montré que l'on avait un impact direct sur l'ECG et provoquait aussi une augmentation du décalage de contraction entre les 2 parois opposées du VG. Le flécaïnide élargit le complexe QRS (+ $30 \pm 7\%$) et parallèlement augmente le décalage de contraction entre les parois du VG de $40 \pm 10\%$ ($p < 0.01$ par rapport à l'état basal). Le HMR1556 allonge la repolarisation tardive par les index la caractérisant (Tp-Te/QT et Tp-Te/JT) et parallèlement augmente le décalage de contraction entre les parois du VG de 46%. Alors que chez le chien CMD, le HMR1556 réduit de -13% ce décalage avec un effet plus prononcé sur repolarisation précoce (JT/QT augmenté).

Dans notre modèle de CMD, une dyssynchronie mécanique s'installe précocement à l'apparition d'un QRS large. L'élargissement de QRS est un marqueur de la gravité de la dyssynchronie. La modulation de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire sur les animaux sains et CMD a un impact sur la dyssynchronie mécanique notamment sur les animaux CMD où le HMR1556 réduit la dyssynchronie. Ce résultat suggère qu'un nouvel axe de recherche visant de nouveaux médicaments «resynchronisants» est à étudier.

Mots-clés : dyssynchronie, électrocardiogramme, échocardiographie, chien, cardiomyopathie dilatée, flécaïnide, HMR1556, repolarisation