

ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN ET SA MODULATION PAR DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES

L. Ly Nguyen

▶ **To cite this version:**

L. Ly Nguyen. ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN ET SA MODULATION PAR DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES. Cardiologie et système cardiovasculaire. 2019. hal-02470545

HAL Id: hal-02470545
https://ephe.hal.science/hal-02470545

Submitted on 5 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
Sciences de la Vie et de la Terre

MÉMOIRE

Présenté par

LY NGUYEN Laetitia

Pour l'obtention du Diplôme de l'École Pratique des Hautes Études

ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN ET SA MODULATION PAR DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES

Soutenu le 25/11/2019, devant le jury suivant :

Dr STOCKHOLM Daniel – **Président**
Dr BARBE Fabrice – **Tuteur scientifique**
Dr CHABERT Michèle – **Tutrice pédagogique**
Pr. GHALEH Bijan – **Rapporteur**
Pr. COHEN Ariel – **Examinateur**
Dr DRIEU LA-ROCHELLE Christophe – **Examinateur**
Dr GUILLON Jean-Michel – **Examinateur**

Mémoire préparé sous la direction de :

Dr BARBE Fabrice
Sanofi Recherche & Développement – Département Diabètes & Cardiovasculaires, plateforme chien (ALFORTVILLE)
Directeur : Dr JANIAK Philip

Et de

Dr CHABERT Michèle
Cognitions Humaine et Artificielle (CHArt) EA 4004 – Campus Condorcet (Aubervilliers)
Directeur : Dr JOUEN François et Dr TIJUS Charles

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
Sciences de la Vie et de la Terre

MÉMOIRE

Présenté par

LY NGUYEN Laetitia

Pour l'obtention du Diplôme de l'École Pratique des Hautes Études

ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LE CHIEN ET SA MODULATION PAR DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES

Soutenu le 25/11/2019, devant le jury suivant :

Dr STOCKHOLM Daniel – **Président**
Dr BARBE Fabrice – **Tuteur scientifique**
Dr CHABERT Michèle – **Tutrice pédagogique**
Pr. GHALEH Bijan – **Rapporteur**
Pr. COHEN Ariel – **Examinateur**
Dr DRIEU LA-ROCHELLE Christophe – **Examinateur**
Dr GUILLON Jean-Michel – **Examinateur**

Mémoire préparé sous la direction de :

Dr BARBE Fabrice
Sanofi Recherche & Développement – Département Diabètes & Cardiovasculaires, plateforme chien (ALFORTVILLE)
Directeur : Dr JANIAK Philip

Et de

Dr CHABERT Michèle
Cognitions Humaine et Artificielle (CHArt) EA 4004 – Campus Condorcet (Aubervilliers)
Directeur : Dr JOUEN François et Dr TIJUS Charles

A mes enfants, Jade & Hugo qui m'ont donné la force d'y arriver…

A l'homme, qui sans lui, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui…
Celui qui m'a donné toutes les vertus pour y arriver et croire en moi…

A Françoise…

Le secret de la réussite est d'apprendre à se servir de la douleur et du plaisir…

« S'il n'y avait pas d'hiver, le printemps ne serait pas si agréable : si nous ne goûtions pas à l'adversité, la réussite ne serait pas tant appréciée. » (Anne Bradstreet, poète (1612 – 1672))

« Quand la tourmente sera passée, vous vous rendrez compte que ces épreuves, qui auraient pu vous faire perdre courage, vous ont au contraire renforcé ». (Omraam Mikhaël Aïvanhov)

REMERCIEMENTS

Ce mémoire signe la fin d'une période d'apprentissage très enrichissante. Cette formation m'a permis d'assouvir mon désir d'apprendre, et en même temps d'attiser ma soif de connaissances. Ces 3 ans ont été une épreuve de ma vie, une page qui s'est tournée autant d'un point de vue personnel que professionnel. Ce diplôme a été l'expérience la plus dingue qui me soit arrivée dans ma vie. Il marque la fin d'une longue période de travail soutenu et complexe en parallèle de ma plus grande responsabilité : être mère. J'ai appris à avoir confiance en moi, je me suis instruite, j'ai découvert un monde passionnant et j'ai eu des échanges humains qui m'ont rassuré comme quoi l'Homme est bon…

Pour tout ce parcours, j'aimerais tout d'abord remercier Véronique BALLET, cette femme dont le pouvoir de persuasion est sa qualité première. Elle-même diplômée de l'EPHE, m'a poussée pendant des années à reprendre mes études et me dire que j'avais toutes les compétences requises pour y arriver. Je tiens à la remercier du plus profond de mon cœur car sans elle ce projet serait resté dans le domaine de l'improbable.

Une autre personne m'a été indispensable, Fabrice BARBE, un homme sans « chichi » au caractère fort mais tellement intelligent et intéressant. Je le remercie d'avoir accepté d'avoir été mon tuteur scientifique, de m'avoir tant enseigné et fait partager sa passion pour son travail. Merci de m'avoir soutenu dans mes comportements « bipolaires », dans mes périodes euphoriques comme dans mes périodes « le moral dans les chaussettes ». Nos discussions, nos heurts m'ont construite et m'ont permis de m'élever.

J'aimerais remercier Michèle CHABERT d'avoir été ma tutrice pédagogique et d'avoir été à mon écoute durant ce projet. Merci pour vos questions pertinentes et très intéressées alors que vous étiez loin de votre zone de confort. Merci de m'avoir guidée durant ces 3 années.

Sans les membres de mon jury, mon Diplôme n'aurait pas la valeur qu'il a donc j'aimerais remercier chaque membre de mon jury :

Dr Daniel STOLCKOM d'avoir accepté d'être le président de mon jury

Pr Bijan GHALEH d'avoir accepté d'être le rapporteur de mon jury

Pr Ariel COHEN, Dr Christophe DRIEU LA ROCHELLE et Dr Jean-Michel GUILLON d'avoir accepté d'être les examinateurs de mon jury.

Merci d'avoir porté de l'attention à mes travaux de recherches ainsi que de lire et d'évaluer le présent travail.

Je tiens à remercier Christophe BOIXEL de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté ce challenge. Il a su voir en moi la personne qui voulait quitter son nid douillet pour s'envoler vers de nouveaux horizons. Merci de m'avoir permis d'entreprendre ce diplôme et d'avoir cru en moi.

Je me tourne aussi vers mon labo d'accueil, Merci à Philip JANIAK, Marie-Pierre PRUNIAUX d'avoir accepté que je réalise mes 3 ans de recherche avec Fabrice. Je ne saurais oublier Laurence LUCATS, cette femme remplie d'idées de génie qui non seulement m'a trouvé THE sujet de recherche mais qui m'a suivie tout au long de mon parcours avec ses encouragements et son aide dans ce mémoire.

Bien évidemment, la Dream team a été mon pilier, mon soutien, mon quotidien… Merci à l'équipe de folie : merci Michel PELAT pour ta positive attitude, ton engagement dans mon projet, ton aide, tes bras quand j'étais remplie de doutes, ton esprit d'équipe hors pair. Merci à mon petit scarabée adoré, Thomas LARTIGUE, qui a suivi mes débuts de folies et toute la mise en place de ce projet bien ambitieux. Merci à Maéva LOOCK, ce petit bout de femme d'une gentillesse hors normes qui m'a suivi une grande partie de cette aventure. Leur gentillesse, leur dévotion et leur bonne humeur seront à jamais gravées dans ma mémoire.

Je tiens particulièrement à remercier, mon double, mon autre cerveau lorsque le mien montre une certaine défaillance, Elodie CHASTEL, ma collègue depuis presque 14 ans, mon binôme de bureau, ma psychologue, ma confidente, mon amie ! Merci de m'avoir soutenue, écoutée, rassurée, boostée… tout simplement, merci d'avoir été là dans ce grand virage de ma vie.

Merci à toute l'équipe de l'ASC 5, Carole FAURIE, Hervé BARRET, Mathilde DURAND, Pierre FORICHON, Anna PONCHET-LAC, Céline CHANTOISEAU, Laurence NOBLET, Francis PATY. Merci pour votre soutien quotidien, vos regards remplis de compassion lorsque vous passiez devant mon bureau, vos encouragements et vos petits mots pour me remonter le moral lorsque j'avais l'impression de toucher le fond. Merci de m'avoir toujours comptée parmi vous malgré ces 3 dernières années pendant lesquelles j'étais détachée dans un autre service.

Merci à Alexandra BASSET pour son soutien psychologique et son aide dans la mise en page de ce mémoire… A chacun sa passion et ses hobbies de détente… la mise en page est un hobbie !

Comme je le disais en préambule, ce projet de recherche m'a permis de rencontrer et de travailler avec d'autres équipes que la mienne et franchement les personnes avec qui j'ai travaillé ont été au TOP !

Mes premiers remerciements vont directement au labo de formulation, cette sacrée équipe prête à relever tous les défis. Merci à Mamie, Annie, Benoit, Fred et Matthias. Vous êtes incroyables !! Votre aide, votre patience et votre « hop hop hop » m'ont été droit au cœur ! Sans oublier, l'autre côté de la Seine, merci à Tsiala BESNARD pour m'avoir consacré du temps à trouver « THE PERFECT » formulation pour mes études.

Sans doute, mes rencontres les plus enrichissantes, merci au Dr BORIES du centre Pompidou et Dr DUFOUR de Saint Antoine pour leur partage d'expérience, leur méthodologie, leur écoute. J'en profite pour remercier Laura DEPEE, une copine extra, toujours de bonne humeur et tellement optimiste qui m'a mise en relation avec l'équipe de Pompidou.

Merci à Jacques WEISSENBURGER, cet homme d'une gentillesse remarquable où même lorsqu'il n'a pas le temps répond à une question posée vite fait en 45 minutes. Merci d'avoir tant porté d'intérêt à mon projet et merci pour son aide.

Merci à Jean-Michel GUILLON pour son expertise, son œil affuté d'électrophysiologiste cardiaque, sa précieuse aide à y voir plus clair quand tout devenait noir.

Merci au labo de bioanalyses, Josiane LESCALIER, Christelle MUSSO et leur équipe d'avoir trouvé un peu de temps pour passer mes échantillons qui étaient « hors projets ».

Merci à l'équipe des toutoux, Olivier BLIN, Damien GIRAULT, Vincent WEISSENBURGER et Antoine BENNING. Merci d'avoir pu caser mes études de dernières minutes avec des protocoles de chercheur fou… loin, très loin des procédures. Merci de votre réactivité et votre aide.

Merci à l'équipe des biostatistiques, Dorothée TAMARELLE et Valérie MARTIN. Merci pour votre patience, votre aide et d'avoir travaillé avec moi sur le… « Mais en fait, c'est quoi que l'on veut mettre en évidence ??? ».

Merci à Dominique CAILLAUD qui a été une formatrice en écho au top ! jusqu'à donner de sa personne pour les démos ! merci pour nos échanges et ton aide.

Merci à Yvan LOPEZ pour ses conseils avisés, sa gentillesse et son œil critique à l'égard de mes réflexions.

Enfin, je tenais à remercier toutes les personnes du site Sanofi Alfortville qui ont suivi mon parcours et qui régulièrement m'ont soutenue et ont toujours eu le petit mot pour m'encourager !

Je ne saurais clôturer cette partie des remerciements sans remercier ma famille et mes amis. Mes premiers remerciements vont à mes parents et ma sœur qui ont toujours cru en moi de manière complètement non objective mais c'est pour cela que je les aime ! Merci d'être vous ! Merci de votre confiance et votre amour.

Merci à mon pépé et ma mémé pour qui leur épatement permanent m'a rendu plus forte et fière de mon parcours. Même si mon mémoire n'a pas de droit d'auteur comme aimerait tant mon grand-père et que je ne deviendrais pas riche, sa fierté m'a donné envie d'aller jusqu'au bout.

Merci à l'homme qui partage ma vie, son soutien et son amour ont été soumis à rude épreuve. Sa patience est d'OR et ses encouragements ont été dignes d'un entraineur de ligue 1 (Paris est Magique !). Merci d'être là et de tout ce que tu fais pour moi.

Merci à mes deux amours, Jade et Hugo, pour leur amour inconditionnel et leur compréhension. Ma fille calmant son petit frère « chut Hugo, maman travaille ! »

Merci à mes familles pour leurs soutien et bienveillance.

Je ne saurais oublier Bernadette HAMON pour son soutien et son amitié qui m'ont permis de positiver ainsi qu'Alain CORBIER. Alain comment pourrais-je t'oublier, mon premier mentor ! un homme intelligent, physiquement et professionnellement, qui m'a permis de croire en moi et qui a toujours été là pour m'écouter et me remonter le moral. Merci à tous les deux d'avoir croisé mon chemin.

Et enfin, un grand merci aux piliers de ma vie, Alex, Johanne, Fabiou, Jess, Jean Mi, Morgane, Vincent et Mélanie sans qui ma vie n'aurait pas le sens qu'elle a aujourd'hui. Leur amitié durant ces 3 dernières années m'a montré que quoi qu'il arrive dans ma vie… ils seront là ! Toujours là ! Alors MERCI !

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES 9
LISTE DES ABREVIATIONS 14
LISTE DES FIGURES 15
LISTE DES TABLEAUX 19
INTRODUCTION 20
I. PHYSIOLOGIE DE LA CONTRACTION CARDIAQUE 20
A. GÉNÈSE DE LA CONTRACTION CARDIAQUE 20
1. Le potentiel d'action 20
2. Couplage excitation-contraction 24
3. Mécanisme de la contraction musculaire cardiaque 25
4. L'électrocardiogramme 26
B. LE CYCLE CARDIAQUE 28
1. La systole : la contraction du ventricule 29
a. La contraction isovolumique 30
b. La phase d'éjection 30
2. La diastole : la relaxation et le remplissage ventriculaire 30
a. La relaxation isovolumique 30
b. Le remplissage ventriculaire 31
C. LA PHYSIOLOGIE DU VENTRICULE GAUCHE 32
1. Segmentation du ventricule gauche 32
2. Structure du ventricule gauche 33
3. Les mouvements du VG lors de la contraction 34
4. L'hétérogénéité régionale contractile physiologique du VG 36

II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : DÉFINIFITIONS ET CARACTÉRISATION 38
A. DÉFINITIONS ET EPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 38
B. LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DU VENTRICULE GAUCHE 39
1. Définition et traitement 39
2. Les critères d'éligibilité à la Thérapie de Resynchronisation Cardiaque 40
3. Relation entre la dyssynchronie et le complexe QRS 41
4. Synthèse historique de la valeur prédictive de la dyssynchronie pour la resynchronisation cardiaque 42
C. LE MODÈLE DE CARDIOMYOPATHIE DILATÉE PAR STIMULATION VENTRICULAIRE RAPIDE ET PROLONGÉE 44
D. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 45
1. Dysfonction contractile ventriculaire 45
2. Modification de l'homéostasie calcique 47
3. Mécanismes compensateurs 48
a. L'hyperactivité du système sympathique 49
b. L'activation du système Rénine Angiotensine- Aldostérone 49
4. Le remodelage ventriculaire 50
a. Remodelage structural du ventricule gauche 50
b. Remodelage électrophysiologique 51
III. OBJECTIFS ET PLAN 55
MATERIELS ET METHODES 56
I. ASPECTS REGLEMENTAIRES 56
II. ANIMAUX UTILISES ET PROCEDURE CHIRURGICALE 56
III. MISE EN PLACE DU MODELE 58
IV. CHOIX DES PARAMETRES ETUDIES 59
A. MESURES HEMODYNAMIQUES PAR TELEMETRIE 59

B. MESURES PAR ECHOCARDIOGRAPHIE 60
1. Suivi de l'altération contractile du VG au sein du modèle CMD 60
a. Coupe parasternale transventriculaire petit axe mode Temps-Mouvements 61
b. Coupe parasternale transventriculaire longitudinale par méthode Simpson du mode bidimentionnel (BD) 62
2. Mesure de la dyssynchronie intraventriculaire : décalage temporel de contraction des parois du VG 63
a. Mode TM-conventionnel 63
b. Mode TM couplé au Doppler tissulaire : critère de Pitzalis 65
c. Mode TM couplé au Doppler tissulaire : mesure des délais électromécaniques des parois septale et postérieure 66
d. Mode Doppler tissulaire pulsé à l'anneau mitral latéral et septal 67
V. PARAMETRES CHOISIS 69
VI. AGENTS PHARMACOLOGIQUES UTILISES 70
A. LE FLECAÏNIDE 70
1. Mécanismes d'action 70
2. Choix de la dose et de la voie d'administration 71
3. Protocole d'étude 71
B. LE HMR1556 72
1. Mécanismes d'action 72
2. Choix de la dose et de la voie d'administration 74
3. Protocole d'étude 75
C. ANALYSES STATISTIQUES 75
RESULTATS EXPERIMENTAUX 77
I. CARACTERISATION DU MODELE CMD CHEZ LE CHIEN SUITE A UNE STIMULATION RAPIDE DU VENTRICULE DROIT 77
A. CARACTERISATION DU MODELE DE CHIEN CMD 77
1. Evolution des paramètres liés à la contractilité cardiaque 77

2. Evolution du paramètre lié à la dilatation du ventricule gauche au cours du développement de l'IC 78
3. Evolution des paramètres liés aux mécanismes compensateurs mis en place au cours du développement de l'IC 79
4. Evolution du débit cardiaque au cours du développement de l'IC 80
B. ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE DANS LE MODELE DE CHIEN CMD 81
1. Evolution du décalage des parois ventriculaires du VG 81
2. Evolution de la durée complexe QRS 82
3. Evolution du la durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia ... 83
II. ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE MECANIQUE CONTRACTILE DU VG PAR MODULATION D'AGENTS PHARMACOLOGIQUES 84
A. EFFETS D'UNE PERFUSION DE FLECAÏNIDE CHEZ LE MONGREL SAIN 84
1. Effets sur la durée du complexe QRS 84
2. Effets sur le décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG 85
3. Effets sur la fréquence et la contraction cardiaque 86
B. EFFETS D'UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE DE HMR1556 CHEZ LE MONGREL SAIN ET INSUFFISANT CARDIAQUE A DIFFERENTS STADES 87
1. Effets sur la durée de l'intervalle Tp-Te 87
2. Effets sur le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG 88
3. Effet sur la fréquence et la contraction cardiaque 90
4. Effet sur la dépolarisation et repolarisation totale (QT décomposé) de l'ECG .. 91
DISCUSSION 93
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES 104
BIBLIOGRAPHIE 107

ANNEXE 115

LISTE DES ABREVIATIONS

ASE	American Society of Echocardiography
AV	Auriculo-Ventriculaire
BBG	Bloc de Branche Gauche
BD	Bidimension
Bpm	Battements par minute
Ca^{2+}	Ion calcium
CCVG	Chambre de chasse du ventricule gauche
CIV	Contraction isovolumique
CMD	Cardiomyopathie dilatée
DC	Débit cardiaque
Dd	Diamètre télédiastolique
DEM	Délai Electro-Mécanique
DES	Délai Electro-Systolique
DPA	Durée du Potentiel d'Action
Ds	Diamètre télésystolique
DT	Doppler Tissulaire
DTR	Dispersion Transmurale de Repolarisation
ECG	Electrocardiogramme
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
FC	Fréquence cardiaque
FE	Fraction d'éjection
FR	Fraction de raccourcissement
I	Courant du potentiel d'action
IC	Insuffisant Cardiaque
$ICFE_r$	Insuffisant Cardiaque avec Fraction d'éjection réduite
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineuse
K^+	Ion potassium
Ms	Millisecondes
Na^+	Ion sodium
NCX	Echangeur des ions sodium et calcium
PA	Potentiel d'action
PO	Per os
PPVG	Paroi postérieure ventriculaire gauche
PTDVG	Pression télédiastolique de ventricule gauche
PVG	Pression ventriculaire gauche
RS	Réticulum sarcoplasmique
RyR2	Récepteur à la ryanodine
SC	Sous-cutanée
SERCA	Sarco-Endo plasmic Reticulum Calcium-ATPase
SIV	Septum intra ventriculaire
SPWMD	Septal to posterior wall motion delay
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TM	Temps-Mouvements
TnC	Troponine C
TnI	Troponine I
TRC	Thérapie de Resynchronisation Cardiaque
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VTD	Volume Télédiastolique
VTS	volume télésystolique

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque. 21
Figure 2. Les 5 phases du potentiel d'action d'une cellule ventriculaire et la correspondance avec l'ECG de surface. 22
Figure 3 : Mécanisme du couplage excitation-contraction. 25
Figure 4. Schéma de la contraction et de la relaxation du couplage actine myosine. 26
Figure 5. Description des différentes phases d'un électrocardiogramme. 27
Figure 6. Représentation des pressions aortique, ventriculaire gauche, auriculaire, du volume ventriculaire, de l'électrocardiogramme et du bruit du cœur sur deux cycles cardiaques. 28
Figure 7. Détails des phases successives d'un cycle cardiaque. 29
Figure 8. La segmentation du ventricule gauche. 32
Figure 9. Structure des fibres myocardiques. 33
Figure 10. Déplacements des muscles sous-endocardique et sous-épicardique de la paroi antérieure du VG. 34
Figure 11. Torsion des fibres musculaires du ventricule gauche lors de sa contraction. 35
Figure 12. Les 4 mouvements du VG lors de la contraction (éjection systolique). 35
Figure 13. Schéma montrant l'évolution de la pathologie après stimulation rapide du ventricule droit à 240 bpm pendant 6 semaines chez le chien. 45
Figure 14. Cercle vicieux des mécanismes d'adaptation mis en jeu lors de l'insuffisance cardiaque 48
Figure 15. Les causes et conséquences du remodelage électrique primaire et secondaire. 52
Figure 16. Décomposition de l'intervalle QT. 53
Figure 17. Représentation schématique de l'implantation chirurgicale des capteurs de télémétrie et des électrodes du stimulateur cardiaque sur le cœur. 58
Figure 18. Tracés des paramètres hémodynamiques d'intérêt via le logiciel d'acquisition Notocord-Hem® 60
Figure 19. Image échocardiographique du VG en coupe transventriculaire parasternale petit axe en mode temps mouvement. 61

Figure 20. Image échocardiographique du VG en coupe parasternale longitudinale grand axe par mode BD. 62
Figure 21. Echocardiographie trans-thoracique (ETT). Coupe parasternale longitudinale grand axe par méthode Simpson du mode BD. 62
Figure 22. ETT. Coupe parasternale petit axe en mode TM d'un animal sain (contraction synchrone des 2 parois) et d'un animal en IC (décalage dans la contraction des 2 parois en ms). 63
Figure 23. ETT. Différentes méthodes de lecture de la dyssynchronie en mode TM conventionnel 64
Figure 24. Mesure du critère de Pitzalis, par ETT, mode TM couplé en Doppler tissulaire. 66
Figure 25. Mesure des mouvements des parois septale et postérieure dans la mise en place de la dyssynchronie contractile. 67
Figure 26. Evaluation de la dyssynchronie intraventriculaire longitudinale et spatiale par ETT, incidence apicale 4 cavités (A4C), mesure du flux en Doppler tissulaire à l'anneau mitral sur la paroi septale. 69
Figure 27. Répercussion d'une modification du potentiel d'action sur l'ECG en fonction les propriétés des anti-arythmiques de la classification de Vaughan-Williams. 71
Figure 28. Protocole d'étude d'une perfusion de flécaïnide à 10mg/kg ou du solvant par voie intra-veineuse chez le chien sain. 72
Figure 29. Potentiels d'action simultanément enregistrés sur des cellules endomyocardique (Endo), épimyocardique (Epi) et midmyocardique (M cell) et conséquences sur l'ECG (Antzelevitch, 2007). 74
Figure 30. Protocole d'étude d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg chez le mongrel sain (J0), après 21 jours de stimulation cardiaque (J21) et après 42 jours de stimulation cardiaque (J42). 75
Figure 31. Evolution de la fraction d'éjection (FE) (A) et de la fraction de raccourcissement (FR) (B) du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 77
Figure 32. Evolution du volume télédiastolique (VTD) du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 78

Figure 33. Evolution de la fréquence cardiaque (FC) (A) et de la pression télédiastolique du VG (PTDVG) (B) au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 79
Figure 34. Evolution du débit cardiaque (DC) au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 80
Figure 35. Evolution du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 81
Figure 36. Evolution de la durée du complexe QRS de l'ECG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 82
Figure 37. Evolution de la durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia de l'ECG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation. 83
Figure 38. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur la durée du complexe QRS chez le mongrel sain (n=6). 84
Figure 39. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG chez le mongrel sain (n=6). 85
Figure 40. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur la fréquence cardiaque (FC) (A) et sur la fraction de raccourcissement (FR) (B) chez le mongrel sain (n=6) avant la perfusion (basale), entre 45 et 50 minutes de perfusion (effet max) et 30 minutes après l'arrêt de la perfusion (30' post perfusion). 86
Figure 41. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur la durée de l'intervalle Tp-Te chez le mongrel sain et à différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h). 87
Figure 42. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur le décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG chez le mongrel sain et à différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h). 88
Figure 43. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur la fréquence cardiaque (FC) (A) et sur la fraction de raccourcissement (FR) (B) chez le mongrel sain et à

différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h). 90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des intervalles et sous-intervalles du QT mesurés. 53

Tableau 2. Valeurs des DEMS et DEMP au cours de l'évolution du modèle entre l'état sain (J0) à l'état d'IC débutant (J21) et IC avéré (J42). 81

Tableau 3. Effets du flécaïnide sur le DEMS et DEMP sur les mongrels sains de l'état basal à l'effet maximum 85

Tableau 4. Effet du HMR1556 sur le DEMS et DEMP à l'état sain (J0) et à l'état d'IC débutant (J21). 89

Tableau 5. Effets du HMR1556 sur les sous –intervalles mesuré du QT aux différents stades de la pathologie. 91

Tableau 6. Effets du HMR1556 sur les paramètres électrocardiographiques et échocardiographiques. 100

INTRODUCTION

I. PHYSIOLOGIE DE LA CONTRACTION CARDIAQUE

A. GÉNÈSE DE LA CONTRACTION CARDIAQUE

1. Le potentiel d'action

La contraction cardiaque met en jeu différents types de cellules : les cellules nodales qui initient l'excitation, les cellules du tissu conducteur qui la propagent, ainsi que les cardiomyocytes qui répondent à l'excitation par une contraction. Au repos, celles-ci sont «polarisées» négativement du fait d'une prédominance de charges positives à l'extérieur et de charges négatives à l'intérieur de la cellule.

L'automatisme de la contraction cardiaque vient de l'activité électrique automatique des cellules « pacemaker » du nœud sinusal dont chaque impulsion électrique (potentiel d'action) entraîne la contraction du cœur. Dans le nœud sinusal, cette activité électrique des cellules « pacemaker » débute par des échanges ioniques passifs au travers de canaux ioniques de la membrane, principalement HCN4 (sodiques). Ces cellules permettant d'atteindre le potentiel seuil qui déclenche la deuxième phase de dépolarisation des cardiomyocytes du nœud sinusal. Les potentiels d'actions se propagent alors de cardiomyocytes en cardiomyocytes voisins jusqu'à ce que toutes les cellules du myocarde soient dépolarisées. Ce processus de dépolarisation (changement du potentiel membranaire) implique l'ouverture et la fermeture coordonnées de différents canaux ioniques dépendants du potentiel. Ces changements de potentiel membranaires vont induire l'ouverture de canaux « repolarisants », principalement potassique permettant à la cellule de revenir au potentiel de repos.

Chez les sujets sains, l'activité électrique du cœur est initiée au niveau du nœud sinusal (localisé dans l'oreillette droite à l'arrivée de la veine cave supérieure) qui constitue le « pacemaker » du cœur. En effet, ce sont les cellules du nœud sinusal qui commandent la fréquence cardiaque. Un battement normal initié par le nœud sinusal est donc appelé rythme sinusal (rythme sinusal : 60-100 battements/min). La fréquence cardiaque est

contrôlée en permanence selon les besoins de l'organisme par la régulation neuro-humorale (accélération sous l'effet du système sympathique, ralentissement sous l'effet du système parasympathique). La propagation de l'excitation s'étend à partir de ce point aux deux oreillettes, droite puis gauche et au nœud auriculo-ventriculaire et aboutit, après avoir cheminé le long du faisceau de His et de ses deux branches principales, au réseau de Purkinje qui conduit l'excitation au myocarde ventriculaire. La fonction de ces branches de division du faisceau de His est de conduire les impulsions électriques et de les distribuer de telle façon que la contraction du muscle cardiaque soit efficace et coordonnée.

L'impulsion électrique parcourt le myocarde de l'intérieur (endocarde) vers l'extérieur (épicarde) et remonte de la pointe (apex) jusqu'en haut du ventricule (base), tel que l'illustre la Figure 1. Il est à noter que le profil du potentiel d'action (PA) est différent selon la classe de cellules cardiaques. La résultante de ces activités électriques élémentaires représentées par chacun des potentiels d'action cellulaires constitue l'activité électrique cardiaque globale. Elle est représentée, à l'échelle de l'organe entier, par un tracé appelé électrocardiogramme (ECG) (Figure 1).

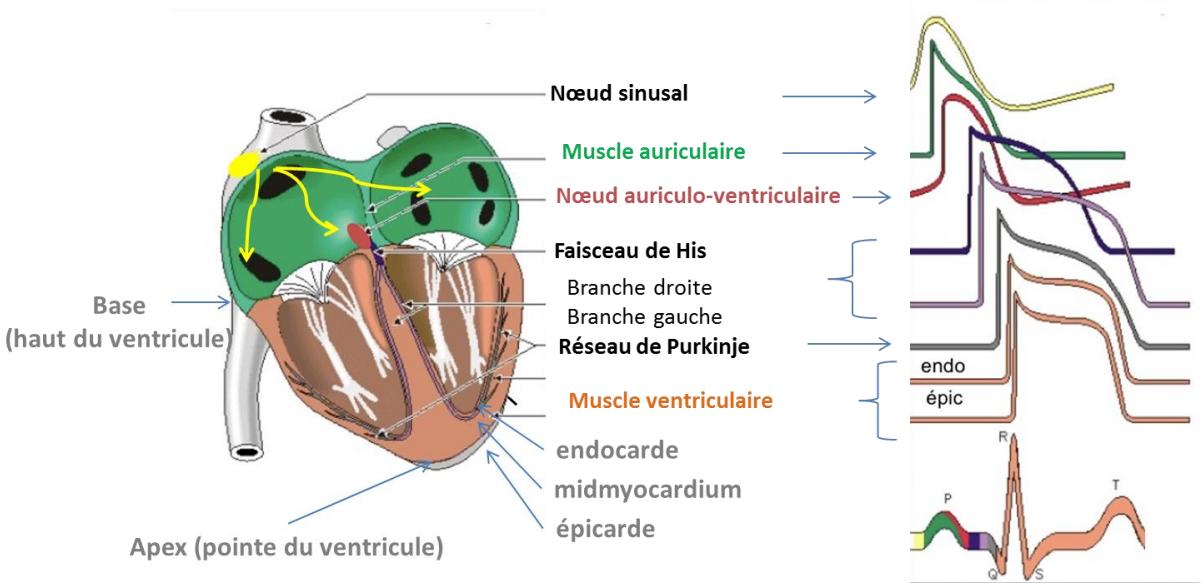


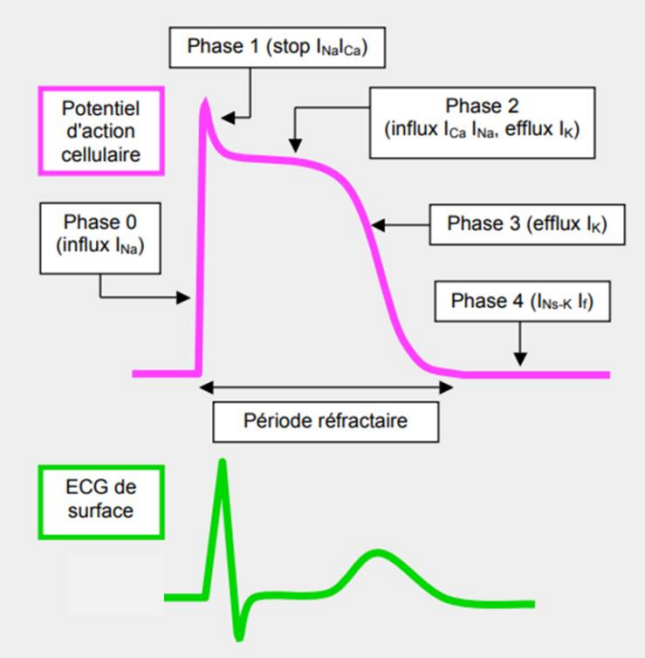
Figure 1. Propagation et profils du potentiel d'action cardiaque.

Tracé d'un ECG représentant l'activité électrique cardiaque globale (dessin adapté du site www.e-cardiogram.com du Pr Pierre Taboulet)

Le potentiel d'action d'une cellule cardiaque représente l'évolution temporelle du potentiel électrique transmembranaire pendant un cycle cardiaque. Les cinq phases de ce potentiel

sont liées aux variations des courants ioniques (I) qui traversent la membrane cellulaire par des structures constitués de protéines spécifiques (canaux, pompes ou échangeurs) qui fonctionnent comme des filtres transportant sélectivement les ions sodium (Na^+), potassium (K^+) ou calcium (Ca^{2+}) (Figure 2). Seuls les principaux composants sont décrits ci-après.

Par soucis de simplicité, de facilité à la lecture et compréhension du rapport, les courants des canaux Nav1.5 seront nommés INa ; les courants des canaux Cav1.2 : ICa ; les courants des canaux Kv1.3 : IT_0 ; les courants des canaux Kv11.1, Kv et Herg : IKr ; les courants des canaux Kv7.1 et KvLQT1 : IKs et enfin les courants des canaux Kir2.1 : IK1.



http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre20/Elemelectrophysio.html

Figure 2. Les 5 phases du potentiel d'action d'une cellule ventriculaire et la correspondance avec l'ECG de surface. Courant d'action des différents canaux influx et efflux s'étendent par rapport au sarcoplasme cellulaire.

- Phase 0: Dans les cardiomyocytes ventriculaires, la dépolarisation brusque de la membrane est due à une ouverture des canaux sodiques et à un influx des ions Na^+ (INa) vers l'intérieur de la cellule.
- Phase 1: La repolarisation débute par la fermeture partielle des canaux Na^+ et l'ouverture partielle de canaux potassiques (générant le courant Ito) : repolarisation précoce.
- Phase 2: c'est une phase d'équilibre électrique entre des courants dépolarisants et repolarisants. Cette phase de plateau est la plus longue et marque l'entrée de

Ca^{2+} dans la cellule via les canaux ICa : cette entrée de calcium est l'élément initiateur du couplage excitation-contraction du cardiomyocyte.

- Phase 3: la repolarisation est initiée par la fermeture des INa et ICa et l'ouverture des canaux potassiques qui assurent un efflux massif de K^+ (IK). Il s'agit de la phase de repolarisation rapide qui ramène le potentiel de membrane à sa valeur de repos.

  Parmi les canaux potassiques, les travaux de ce mémoire ont porté une attention centrale aux canaux potassiques voltage-dépendants IK (IKr et IKs).

  Les différences de niveau d'expression de tous ces canaux au sein des différentes structures du cœur expliquent les profils différents du potentiel d'action entre les oreillettes, les ventricules et à travers le mur du myocarde (endocarde, midmyocarde, et épicarde). Ces canaux sont également très régulés et sont la base du changement de configuration du potentiel d'action en réponse à la variation de la fréquence cardiaque (Viswanathan Prakash C. et al., 1999). En effet, les canaux IKr et IKs sont sous l'influence du système sympathique et peuvent soit accélérer (IKr) soit diminuer (IKs) le temps de repolarisation des cellules ventriculaires. Ils jouent un rôle majeur dans le contrôle de la repolarisation (Grant, 2009).
- Phase 4: les cardiomyocytes ventriculaires restent polarisées par l'action conjuguée de la pompe Na/K-ATPase, l'échangeur Na/Ca2+ et le canal potassique (IK1). Le potentiel de repos de la membrane myocardique est d'environ -90 mV(Grant, 2009).

Ces notions d'électrophysiologie permettent d'appréhender les effets cliniques des différents agents anti-arythmiques. Ceux-ci sont classés habituellement selon la nomenclature de Vaughan-Williams (Williams, 1984). Cette classification attribue chaque médicament à une classe correspondant à une activité particulière sur les canaux transmembranaires ou les récepteurs. Ils ont alors un rôle sur le potentiel d'action et à l'échelle du cœur entier sur l'ECG. Dans ce mémoire, les canaux INa et IKs seront ciblés par des agents pharmacologiques pour étudier la relation entre la modulation du potentiel d'action et la dyssynchronie contractile du ventricule gauche (VG).

2. *Couplage excitation-contraction*

La contraction du cardiomyocyte se distingue de celle des autres myocytes, par l'alternance régulière d'une phase de contraction responsable de la systole cardiaque et d'une phase de relaxation responsable de la diastole. Ce mécanisme est dû, premièrement, à l'organisation tissulaire du myocarde où tous les cardiomyocytes reçoivent, de manière coordonnée, un signal de dépolarisation par la propagation du PA initié par le nœud sinusal et, deuxièmement, à l'organisation architecturale de chaque cardiomyocyte qui permet une interaction entre le sarcolemme (siège de la dépolarisation) et le réticulum sarcoplasmique (RS), réservoir du Ca^{2+} nécessaire au déclenchement de la contraction.

Le couplage excitation-contraction est un processus physiologique qui convertit l'impulsion électrique en contraction mécanique du cardiomyocyte dans lequel l'ion calcium joue un rôle central. Les altérations de l'homéostasie calcique sont impliquées dans la dysfonction contractile et les arythmies. Le Ca^{2+} est essentiel dans l'activité électrique cardiaque et est l'activateur direct des myofilaments, qui provoquent la contraction. Une mauvaise « gestion du Ca^{2+} » par les myocytes est une cause centrale de la dysfonction contractile et des arythmies dans des conditions physiopathologiques (Mercadier and Hatem, 1997).

L'arrivée du PA provoque l'ouverture des canaux calciques de type-L (Cav1.2 ou L-Ca^{2+}) voltage dépendant et donc l'entrée du Ca^{2+} dans le cardiomyocyte. Plus particulièrement, ces canaux calciques de type-L sont dans les tubules-T qui sont des invaginations de la membrane rapprochant ces canaux du RS. Ainsi le calcium entrant par les canaux de type-L est tout de suite en contact avec les récepteurs à la Ryanodine de type 2 (RyR2). Ces derniers sont les canaux calciques du RS qui déclenchent une libération massive de Ca^{2+} du RS en réponse à l'entrée de calcium extra-cellulaire par les canaux calciques de type-L (Figure 3). Ce mécanisme est dit « calcium-induced calcium release » (Bers, 2002)

La combinaison du Ca^{2+} entrant (25%) et celui libéré par le RS (75%) augmente la concentration de Ca^{2+} libre intracytosolique ($[Ca^{2+}]i$). Avec cette importante concentration de Ca^{2+}, le calcium se lie à la troponine C déclenchant la contraction des myosines sur l'actine des myofilaments, maillon élémentaire de la contraction cardiaque (Opie, 2004).

Cette contraction cesse et la relaxation débute, lorsque la $[Ca^{2+}]i$ diminue, le Ca^{2+} se dissocie alors de la troponine C et les ponts d'actine-myosine supportant la contraction se défont. Cette baisse de concentration du Ca^{2+} cytosolique est dûe à sa recapture dans le RS ; ce

mécanisme s'effectue par plusieurs voies. La principale est sa recapture par une pompe Ca2+-ATPase appelée SERCA2A (Sarco-Endo-plasmic Reticulum Calcium-ATPase) qui aspire le Ca2+ du cytosol vers le RS contre un gradient de concentration et dont l'activité est fortement stimulée par l'augmentation de [Ca2+]i qui suit la vidange du RS (Bers, 2002).

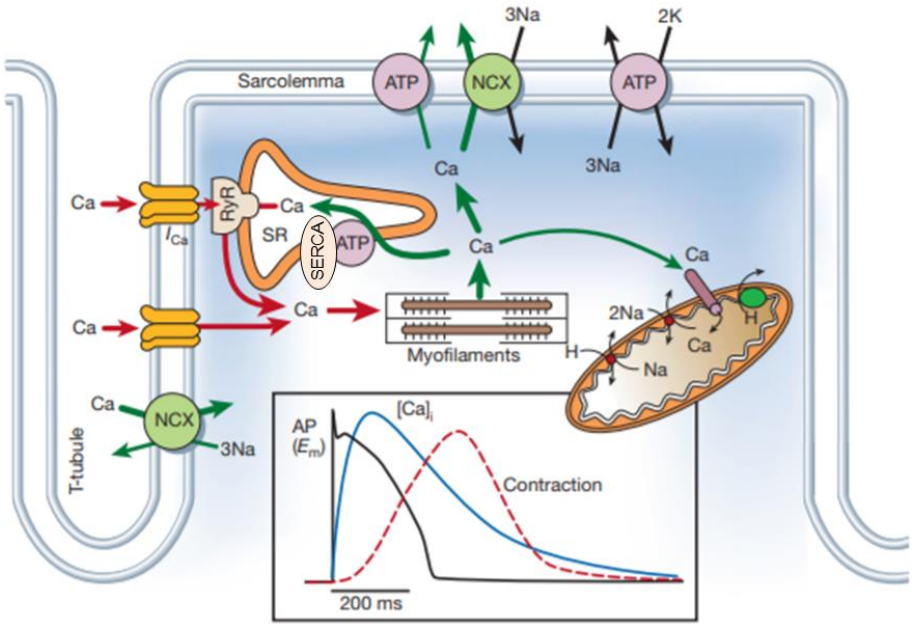


Figure 3 : Mécanisme du couplage excitation-contraction.

La dépolarisation de la membrane plasmique du cardiomyocyte induit l'ouverture de canaux calciques membranaires permettant l'entrée de calcium qui stimule alors les récepteurs à ryanodine (RyR). Il s'en suit une libération du calcium contenu dans le réticulum sarcoplasmique (RS) conduisant à l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire qui déclenche la contraction. L'ensemble des acteurs permettant la diminution de la concentration intracellulaire de calcium assurent enfin la relaxation principalement via la SERCA. D'après Bers et al, 2002

3. *Mécanisme de la contraction musculaire cardiaque*

Comme évoqué précédemment, le couplage excitation-contraction engendre une libération massive de Ca^{2+} dans le cytosol qui est à l'origine de la contraction. Une variation de $[Ca^{2+}]i$ passant de 10^{-7} à 10^{-5} M déclenche la machinerie de contraction actine-myosine. La contraction musculaire nécessite de l'ATP et du Ca^{2+} (Chassot, 2015).

Les myofibrilles des sarcomères sont constituées de chaînes d'actine et de myosine. L'actine est une torsade de deux chaînes hélicoïdales enroulées autour d'un squelette de

tropomyosine. La myosine est un ensemble d'environ 300 longues molécules terminées chacune par une tige surmontée d'une tête bilobée.

Lors de la relaxation, la $[Ca^{2+}]i$ est basse (10^{-7} M), la tropomyosine et la troponine I (TnI) ont une conformation telle que le site actif de l'actine n'est pas exposé et ne peut pas interagir avec la myosine. Par conséquent, les liaisons actine-myosine sont inactives.

Lors de la contraction, les deux filaments d'actine et de myosine coulissent l'un sur l'autre. Le mouvement primaire de la contraction a lieu au niveau des tiges portant les têtes bilobées de myosine. L'augmentation soudaine de la $[Ca^{2+}]i$ locale (10^{-5} M) agit sur la TnC, qui va lever l'effet inhibiteur de la TnI sur la tropomyosine, celle-ci va changer de configuration et permettre d'établir des ponts actine-myosine. Ces derniers entrent alors dans leur configuration serrée, et chaque tête de myosine tire l'actine vers le centre du sarcomère par flexion de sa tige. La contraction survient(Bers, 2002) (Figure 4).

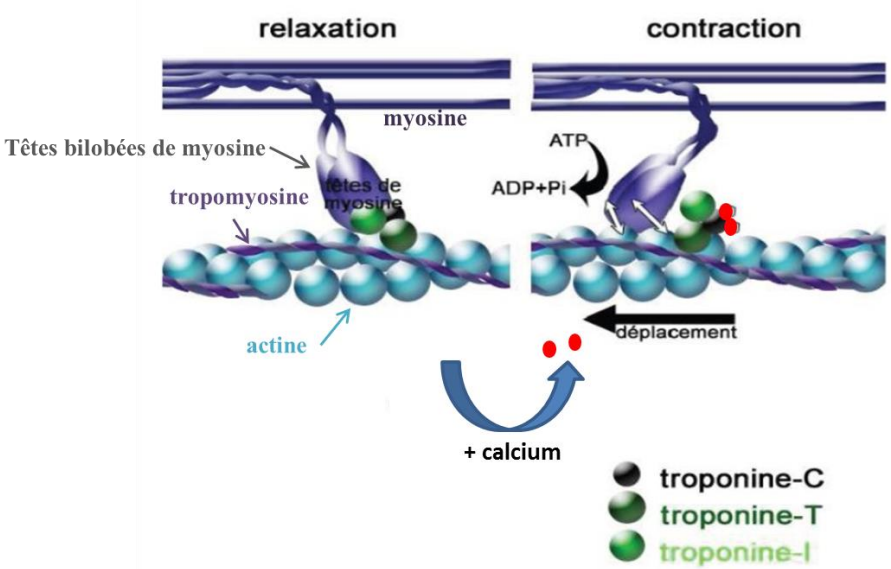


Figure 4. Schéma de la contraction et de la relaxation du couplage actine myosine. (Pottechet, 2012))

4. *L'électrocardiogramme*

L'ECG est la résultante instantanée de tous les potentiels d'action de toutes les cellules cardiaques, c'est-à-dire de la masse du cœur. Il s'agit d'un enregistrement des variations de l'activité électrique du cœur en fonction du temps. Il peut renseigner sur la position du

cœur, la fréquence cardiaque, la genèse et le rythme des excitations, ainsi que sur les perturbations éventuelles, sur la taille du cœur mais il n'apporte aucune information directe sur la contraction, ni sur la fonction "pompe" du cœur. Une modification de ce dernier témoigne de l'impact global sur l'électrophysiologie cardiaque mais est difficilement le reflet strict d'un mécanisme fin.

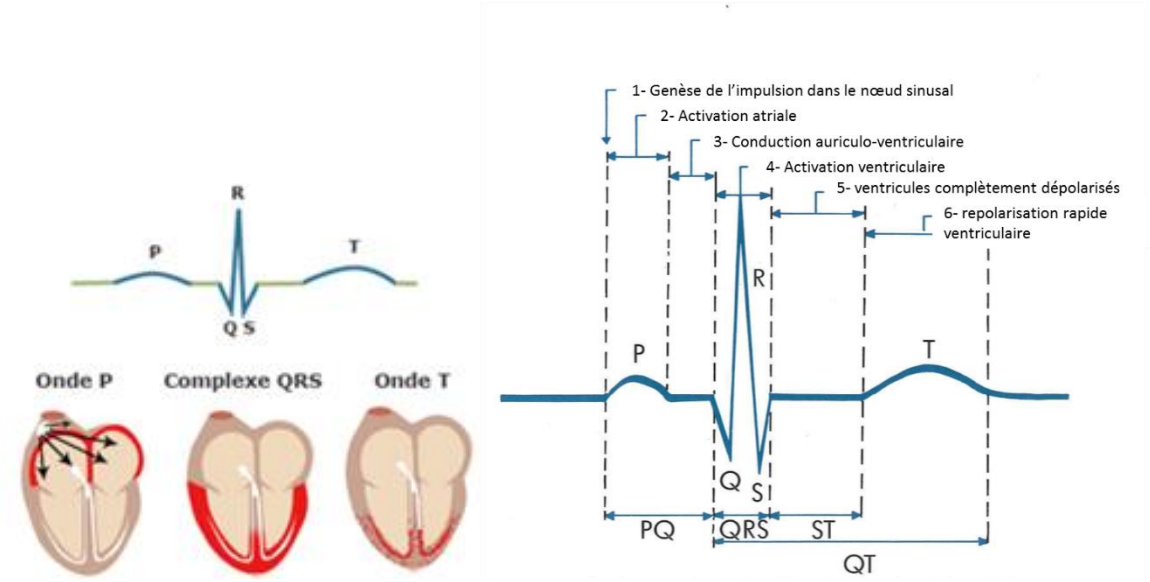


Figure 5. Description des différentes phases d'un électrocardiogramme.
(Sandøe and Sigurd, 1991)

L'ECG est interprété en termes d'intervalles de temps. Une période d'ECG est divisée en plusieurs intervalles et comporte des déflexions appelées ondes (Figure 5). Il est normalement caractérisé par la succession régulière d'une série de trois accidents électriques apparaissant dans l'ordre suivant :

- **L'onde P** est la première déflection rapide après le silence électrique diastolique. Elle représente la dépolarisation électrique du myocarde auriculaire qui va induire la contraction des deux oreillettes.

L'impulsion provient du nœud sinusal et parvient ensuite au nœud auriculo-ventriculaire (AV), où se produit un ralentissement de l'onde de dépolarisation permettant aux oreillettes de finir de se contracter et au sang de pénétrer dans les ventricules qui sont encore en diastole.

- **Le complexe QRS** est un complexe polyphasique qui traduit la dépolarisation bi-ventriculaire. Il annonce le début de la systole ventriculaire. L'activation physiologique des

ventricules débute lorsque l'influx supraventriculaire quitte le tronc du faisceau de His et s'engage dans ses deux branches au niveau du septum musculaire. Le complexe QRS se décompose lui-même en 3 incidents : l'activation de la paroi septale se traduit par une défléxion initiale négative appelée onde Q, tandis que l'activation des parois libres ventriculaires se traduit par une déflexion positive appelée onde R suivie par une déflection négative appelée S.

- **L'onde T** représente la repolarisation des ventricules qui les rend de nouveau stimulables après une période dite « réfractaire ».

B. LE CYCLE CARDIAQUE

Le cycle cardiaque fut décrit pour la première fois par Wiggers en 1915. Cinq ans plus tard (1920), Lewis établit un diaphragme complet montrant les phases du cycle cardiaque à partir de la mesure des pressions atriale, aortique, ventriculaire et jugulaire ainsi que de l'ECG et des bruits de cœur, dont une partie est représentée sur la Figure 6.

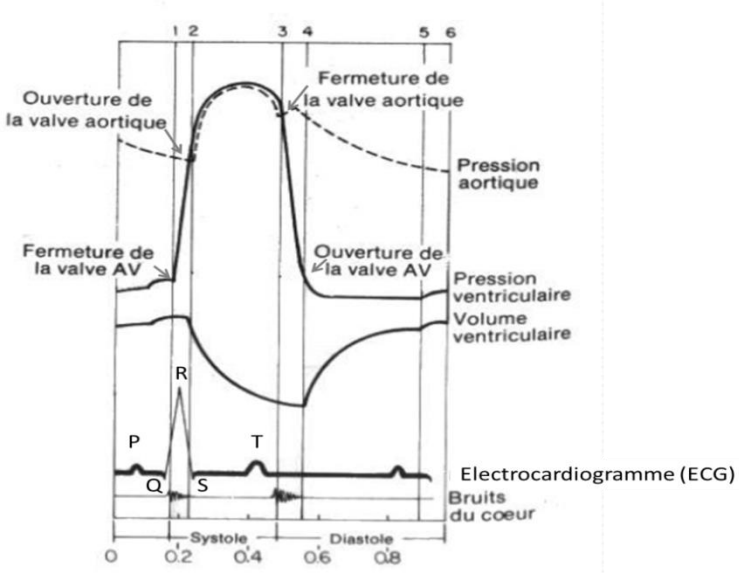


Figure 6. Représentation des pressions aortique, ventriculaire gauche, auriculaire, du volume ventriculaire, de l'électrocardiogramme et du bruit du cœur sur deux cycles cardiaques.

Schéma extrait du site : http://t.verson.free.fr/REEDUCATION-CARDIO-VASCULAIRE/Epreuve_effort.htm

Ces observations princeps posent les bases du cycle cardiaque dont les étapes sont schématisées sur la Figure 7. Le cycle cardiaque est décomposé en quatre temps : (a) la contraction isovolumique et (b) la phase d'éjection ventriculaire qui constituent la systole ;

(c) la relaxation isovolumique et (d) le remplissage du ventricule qui constituent la diastole (Figure 7).

Pour nos travaux, nous nous sommes focalisés sur le ventricule gauche (VG) et plus particulièrement sur la systole ventriculaire (la contraction et l'éjection du sang du VG vers l'aorte).

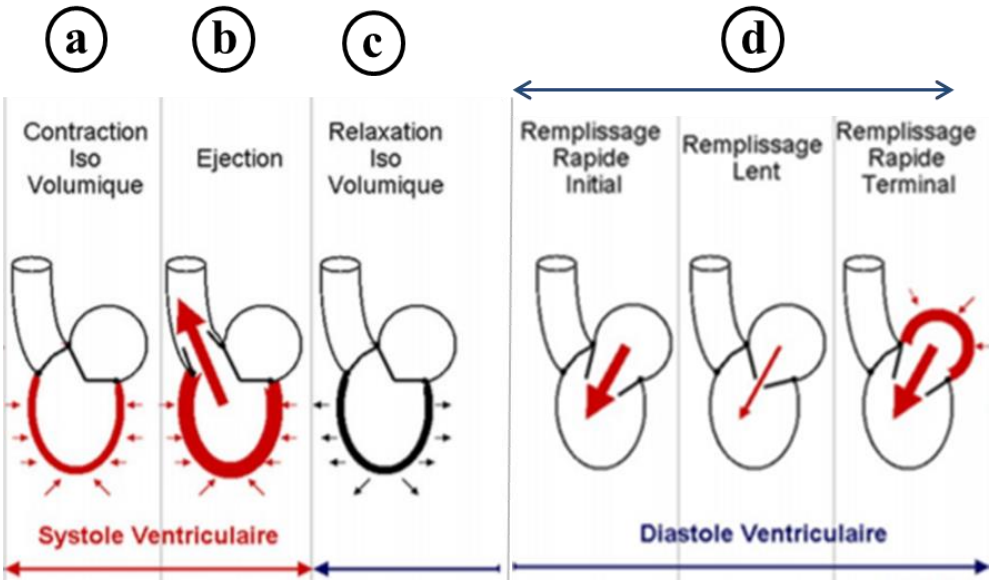


Figure 7. Détails des phases successives d'un cycle cardiaque.
Schéma extrait du site : http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_1/site/html/images/figure10.jpg)

1. *La systole : la contraction du ventricule*

Cette phase du cycle cardiaque tient son nom de sa description puisque systole signifie en grec : contraction. Cette contraction du ventricule est à l'origine de l'élévation de la pression ventriculaire qui aboutit à l'éjection du sang dans l'aorte. Sur l'ECG, l'arrivée de la vague de dépolarisation qui ouvre les canaux calciques de type L dans les cardiomyocytes du ventricule correspond au pic de l'onde R de l'ECG.

Dès que le myocarde se contracte, la pression ventriculaire croît et dépasse très rapidement la pression auriculaire gauche, la différence de pression entre les deux cavités cardiaques provoque la fermeture de la valve mitrale.

a. La contraction isovolumique

Comme illustré sur la phase a. de la Figure 7, la contraction isovolumique débute avec la fermeture des valves mitrales et s'achève avec l'ouverture des valves aortiques. Plus précisément, juste après la fin de la dépolarisation auriculaire, l'onde de stimulation myocardique franchit le nœud AV et se propage rapidement dans le myocarde qu'elle dépolarise (onde S de l'ECG). Celle-ci, de ce fait, se contracte: c'est le début de la systole ventriculaire. Le sang intraventriculaire se trouve alors comprimé, la pression intraventriculaire augmente rapidement et dépasse la pression qui règne dans l'oreillette; provoquant la fermeture des valves mitrales empêchant tout reflux. Ainsi toutes les forces contractiles centripètes appliquées par le myocarde aboutissent à une élévation de la pression intraventriculaire gauche qui atteint puis dépasse la pression aortique provoquant l'ouverture des valves sigmoïdes. Cependant les premiers centièmes de seconde de la systole ventriculaire, le volume de sang emprisonné dans le ventricule par la fermeture de la valve mitrale ne peut pas sortir par l'aorte. La contraction est dite isovolumique car le volume ventriculaire (i.e le volume de sang) est constant.

b. La phase d'éjection

L'éjection systolique débute lorsque la pression dans le ventricule dépasse celle dans l'aorte permettant l'ouverture des valves aortiques et l'expulsion du sang hors du ventricule gauche. C'est alors que le VG s'épaissit et se raccourcit. Ces mouvements réduisent le volume de la cavité ventriculaire et éjectent le sang vers l'aorte et la circulation périphérique. Le gradient de pression de part et d'autre des valves ainsi que l'élasticité de l'aorte et des artères périphériques déterminent la vitesse d'éjection du sang (phase b. de la Figure 7).

2. La diastole : la relaxation et le remplissage ventriculaire

a. La relaxation isovolumique

Après avoir atteint une valeur maximale lors de l'éjection rapide, la pression ventriculaire décroît. A l'échelle cellulaire, cela correspond à la recapture du calcium par le réticulum

sarcoplasmique et le passage en relaxation des myofibrilles. Dès que la pression ventriculaire gauche descend en-dessous de la pression aortique, l'inversion du gradient de pression ferme les valves aortiques. La relaxation isovolumique a lieu juste après la fermeture des valves aortiques, le sang ne peut ni sortir, ni entrer dans le ventricule (phase c de la Figure 7). Le ventricule se relaxe sans changer de volume jusqu'à ce que la pression intraventriculaire soit inférieure à la pression auriculaire gauche, les valves mitrales s'ouvrent et le remplissage ventriculaire débute: c'est le premier temps de la diastole ventriculaire.

b. Le remplissage ventriculaire

Comme l'illustre la phase d de la Figure 7, le remplissage ventriculaire est subdivisé en 3 phases successives permettant de ramener le ventricule à son état diastolique initial :

- La phase de remplissage rapide initiale assure la plus grande partie du remplissage ventriculaire. Elle survient juste après l'ouverture des valves mitrales. Quand la pression intraventriculaire devient inférieure à la pression auriculaire, les valves mitrales s'ouvrent et le sang, accumulé jusque-là dans les oreillettes, passe dans les ventricules dont le volume augmente rapidement provoqué par une « succion ventriculaire ».
- La phase de remplissage lent voire nul est due au fait que les pressions ventriculaire et auriculaire sont quasiment égales. Le ventricule ne se remplit quasiment plus et les valves mitrales se ferment partiellement. Le volume de la cavité ventriculaire change peu.
- Le remplissage rapide terminal est provoqué (alors que le remplissage ventriculaire est quasiment terminé) par la contraction de l'oreillette initiée par l'impulsion électrique visualisée sur l'ECG par l'onde P (systole auriculaire). La contraction atriale provoque une augmentation de pression atriale, restaurant un gradient de pression positif entre l'oreillette et le ventricule : les valves mitrales s'ouvrent et le remplissage reprend. A ce moment, la vitesse du flux sanguin à travers les valves mitrales augmente et la contraction atriale se traduit par un ressaut de la pression

ventriculaire gauche et atriale. Le volume ventriculaire est maximal en fin de diastole [volume télédiastolique (VTD)].

C. LA PHYSIOLOGIE DU VENTRICULE GAUCHE

1. *Segmentation du ventricule gauche*

Le ventricule gauche a une forme conique en obus et peut être figuré tel une flûte à champagne. Il est segmenté en cinq parties (Figure 8) : l'apex (pointe), le septum (séparation entre les ventricules), la paroi postérieure (située du côté de la colonne vertébrale), la paroi latérale et la paroi antérieure (située vers l'avant, au voisinage des côtes). Ces parties, hormis l'apex, sont elles-mêmes découpées en 3 niveaux : basal (au niveau des valves mitrales), médian et apical (le fond du ventricule).

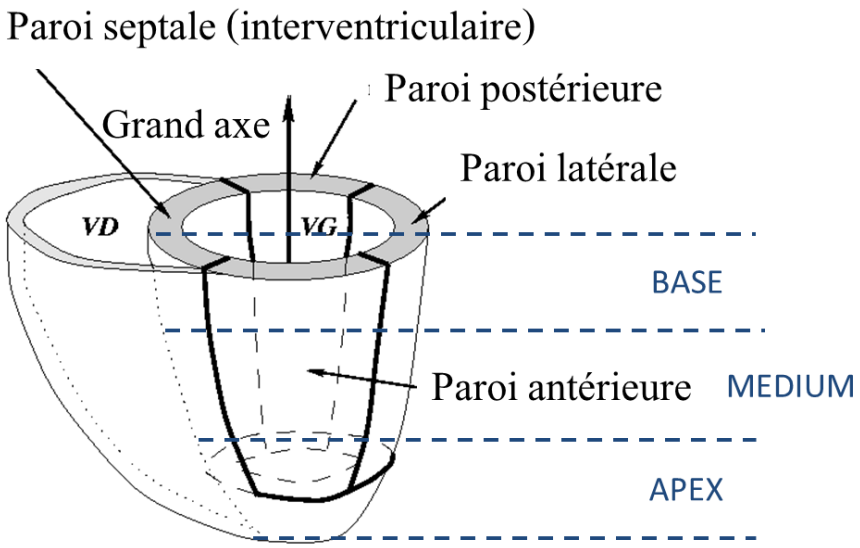


Figure 8. La segmentation du ventricule gauche.

Segmentation du ventricule gauche en cinq parois, quatre autour de l'axe long (paroi septale, inférieure, latérale et antérieure) et un (l'apex) au fond de la flûte à champagne. Et trois parties dont la base désigne le bord de la flûte (partie basale, médiale et apicale). VG ; ventricule gauche. VD ; ventricule droit.

Figure adaptée d'après http://www.pac4.ch/chapitre20/Mecanismarythm.html

2. *Structure du ventricule gauche*

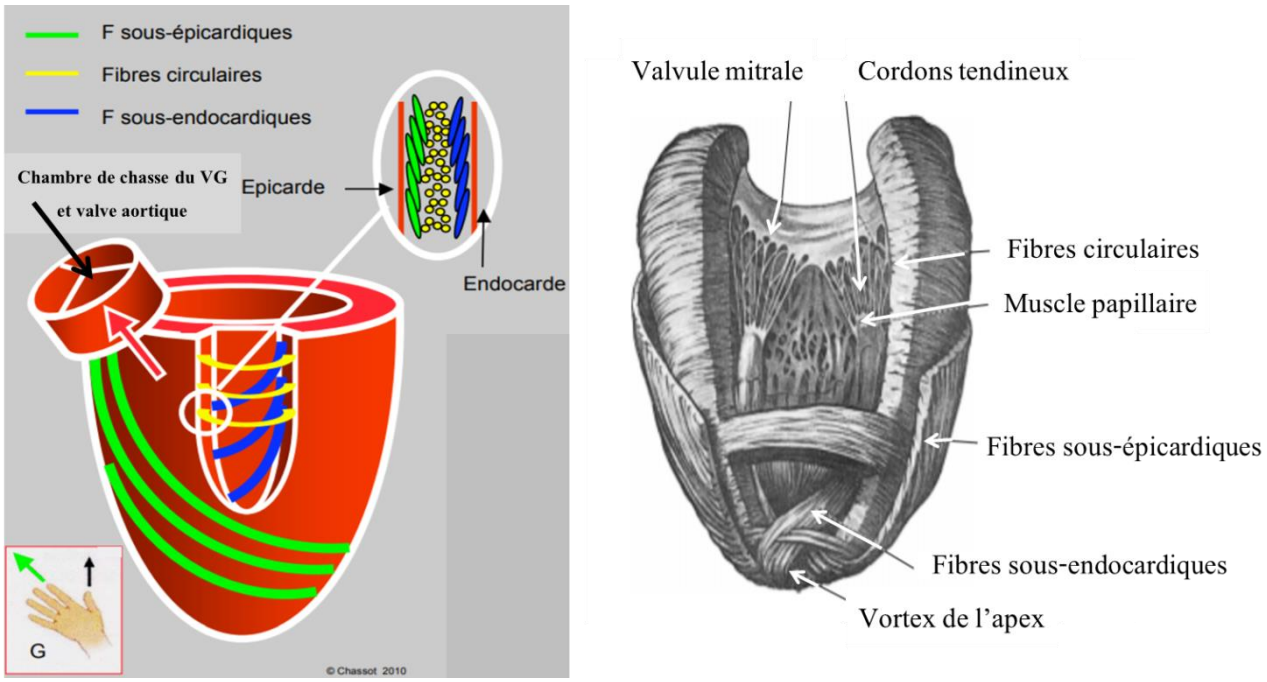


Figure 9. Structure des fibres myocardiques.
Les différentes couches du myocarde sont représentées, montrant les orientations des fibres musculaires. CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche ; V aortique : valve aortique (Chassot, 2015)

Le ventricule gauche est constitué de trois types de fibres myocardiques (Figure 9):

Les fibres sous-épicardiques (vertes) : elles sont longitudinales-obliques, arrangées en une hélice lévogyre.

Les fibres sous-endocardiques (bleues) : quant à elles sont orientées de façon longitudinales-obliques mais arrangées en une hélice dextrogyre. L'arrangement est tel que la contraction de ces fibres dirige le sang vers la chambre de chasse du VG (CCVG).

Et les fibres circulaires (jaune) : elles ont une orientation transverse circonférentielle. Elles sont au centre de la paroi; elles prédominent à la base (où elles sont en continuité entre les deux ventricules) et dans la partie médio-ventriculaire ; en revanche, elles sont peu présentes à l'apex (Chassot, 2015).

Du point de vue morphologique le VG est physiologiquement hétérogène. Les fibres musculaires sous-endocardiques et sous-épicardiques s'enroulent autour du VG suivant une double hélice ; par conséquent les différentes parois ne sont pas constituées à mesure égale des mêmes bandes musculaires ce qui engendre une force de contraction non uniforme.

3. *Les mouvements du VG lors de la contraction*

Le déroulement de la contraction du VG suit celui de la bande musculaire. La contraction se propage du sous-endocarde vers le sous-épicarde et de l'apex vers la base, se terminant dans la CCVG (Hinton et al., 1997).

Comme l'illustre la Figure 10, au cours de la contraction isovolumique (1), les fibres sous-endocardiques se contractent (flèche rouge) alors que les fibres sous-épicardiques (flèche bleue) sont distendues et ne se contractent que plus tardivement lors de la phase d'éjection (2) soit 80-100 ms après les fibres sous-endocardiques. Leur contraction perdure en début de diastole. D'autre part, les fibres sous-épicardiques ont un déplacement plus faible que celui des fibres sous endocardiques (Sengupta et al., 2007).

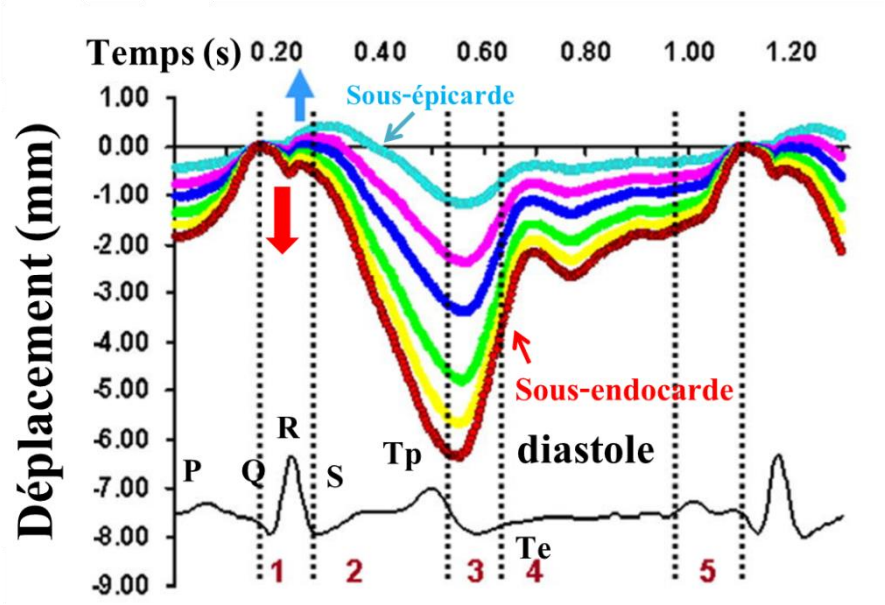


Figure 10. Déplacements des muscles sous-endocardique et sous-épicardique de la paroi antérieure du VG.
Déplacements respectifs du muscle sous-endocardique (trait rouge) et sous-epicardique (trait bleu) de la paroi antérieure du VG. 1 : contraction isovolumique ; 2 : éjection ; 3 : relaxation isovolumique ; 4 : diastole et 5 : diastole tardive. Figure adaptée de (Sengupta et al., 2007)

Le sang est propulsé pendant la systole à l'instar de l'essorage d'un linge mouillé, le ventricule gauche est comprimé et torsadé (Geyer et al., 2010).

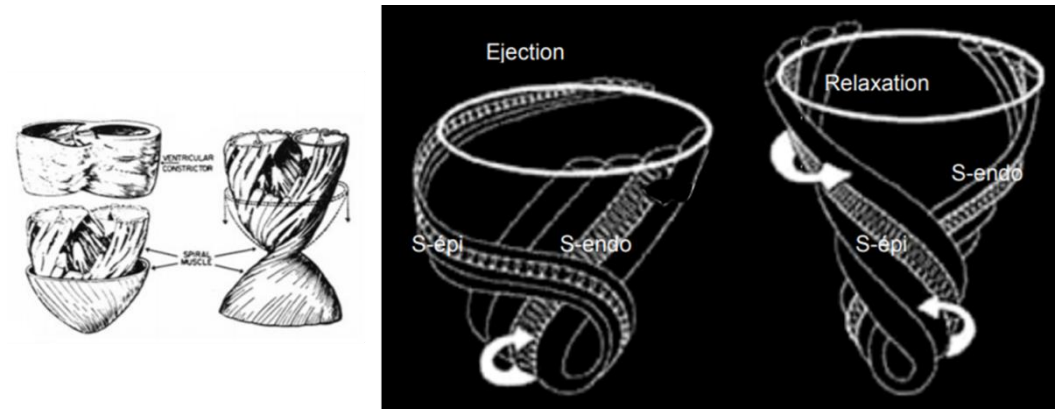
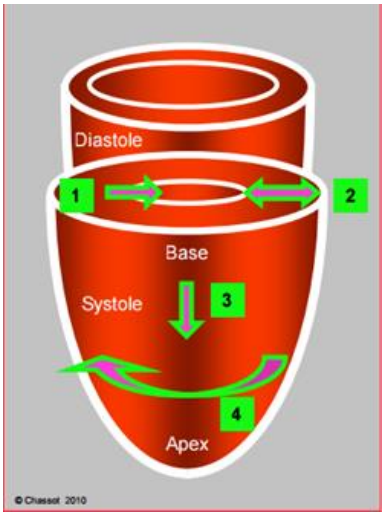


Figure 11. Torsion des fibres musculaires du ventricule gauche lors de sa contraction.
S-épi : muscle sous-épicardique ; S-endo : muscle sous-endocarde. (Buckberg et al., 2008)

Pendant la contraction du VG, il y a une rotation légèrement dextrogyre induite par la contraction initiale des fibres sous-endocardiques. Pendant l'éjection il y a une torsion globale lévogyre due à la contraction des fibres sous-épicardiques, entraînant alors un flux hélicoïdal.

Ces fibres, plus longues et plus obliques que les fibres sous-endocardiques, prennent une configuration en « S » forcée (Figure 11). En début de diastole alors que le VG s'est globalement relâché, leur contraction persistante va détordre le ventricule et l'allonger. Le fait que leur contraction se prolonge à l'apex (relaxation de la base vers l'apex) permet un remplissage optimal du VG jusqu'à sa pointe (Buckberg et al., 2008).

Physiologiquement, la contraction systolique du VG comprend quatre mouvements distincts comme le décrit la Figure 12 ci-dessous.



1. Epaississement des parois de 30-40%.
2. Raccourcissement radial concentrique de 20-35% : Mouvement majeur dans l'éjection du volume systolique.
3. Raccourcissement longitudinal de 15-20% : La base (jonction atrio-ventriculaire) se déplace vers l'apex, qui reste immobile. Ceci étant, c'est essentiellement la descente de l'anneau mitral qui joue le rôle de piston.
4. Torsion de 15-20° autour du long-axe, dit mouvement circonférentiel ; celle-ci responsable du flux spiralé dans l'aorte.

Figure 12. Les 4 mouvements du VG lors de la contraction (éjection systolique).
http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/Chapitre%205/images/Figure%205-17.pdf

Pendant la contraction isovolumétrique, la pression augmente sans raccourcissement des parois ; les valves mitrales se ferment, et les valves aortiques restent occluses. Les fibres longitudinales sous-endocardiques et les fibres circulaires commencent à se contracter avant les fibres sous-épicardiques. Comme la paroi se contracte sans diminution du volume sanguin, lequel est incompressible, l'épaississement ne peut se faire que vers l'extérieur.

Le raccourcissement longitudinal du VG débute au cours de la phase de contraction isovolumétrique parce que les fibres longitudinales sous-endocardiques se contractent avant les fibres circulaires, ce qui rend le VG plus sphérique au moment où l'éjection commence.

La torsion du VG sur lui-même est due à l'obliquité des fibres longitudinales sous-endocardiques et sous- épicardiques. Le résultat hémodynamique de cette torsion est une propagation spiralée du flux sanguin bien visible dans l'aorte thoracique : le volume sanguin avance selon un mouvement tournant en sens anti-horaire (Chassot, 2015).

4. L'hétérogénéité régionale contractile physiologique du VG

La contraction du ventricule n'est pas un bloc uniforme mais repose sur une orchestration fine et précise des différentes parois qui ont des contractions légèrement différentes. Cette organisation permet une contraction cardiaque globale efficace. Dans l'insuffisance cardiaque, une désorganisation morphologique s'installe aboutissant à une dyssynchronie ventriculaire.

L'exploration de la contractilité régionale a remis en cause le modèle d'une contraction ventriculaire gauche unitaire et homogène. Au-delà de l'opposition entre la paroi septale et la paroi libre, les murs antérieur et postérieur de la paroi libre obéissent à des cinétiques de contraction différentes (Sengupta et al., 2007).

Premièrement, la distribution de l'influx électrique et l'initiation de la contraction font que le VG ne se contracte pas de manière synchrone. En effet, la propagation de l'influx dans le tissu cardiaque est très rapide. Elle atteint 2 à 3 m/s dans le système de His-Purkinje du cœur humain mais cette vitesse est toutefois insuffisante pour provoquer une dépolarisation strictement synchrone dans l'ensemble du ventricule et il est maintenant clairement connu que la dépolarisation débute de l'apex vers la base du cœur et ceci du sous-endocarde vers le sous-épicarde (Prinzen et al., 1992; Sengupta et al., 2007). Cette différence d'activation électrique s'accompagne logiquement d'une hétérogénéité de l'initiation de la contraction.

Deuxièmement, la structure et l'organisation des fibres myocardiques font que l'hétérogénéité de la contraction se maintient. Il existe un gradient transmural décrit précédemment (p.34). Le myocarde sous-endocardique développe en effet un épaississement plus rapide et plus important que le myocarde sous-épicardique (Villarreal et al., 1991). La contribution de chaque quadrant à l'éjection du volume systolique est inégale : la participation de la paroi latérale est maximale, suivie de celle de la paroi antérieure ; celle de la paroi postérieure est moins importante et le septum contribue peu à l'éjection gauche. De plus, la rotation et le raccourcissement radial de la paroi postérieure sont plus marqués à l'apex qu'à la base ; la partie postéro-basale est donc relativement hypokinétique par rapport au reste du ventricule (Chassot, 2015).

Concrètement, il faut retenir que la dépolarisation et la contraction des fibres myocardiques suivent deux parcours simultanés : elles se propagent du sous-endocarde vers le sous-épicarde ; et de l'apex vers la base, se terminant dans la CCVG.

II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE : DÉFINIFITIONS ET CARACTÉRISATION

A. DÉFINITIONS ET EPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque (IC) se définit comme l'incapacité du cœur à assurer un débit adapté aux besoins métaboliques de l'organisme. L'IC est un syndrome complexe résultant d'une déficience fonctionnelle ou structurale du remplissage ou de l'éjection ventriculaire (Mann et al., 2015).

Les étiologies de ce syndrome sont diverses telle que l'infarctus du myocarde, une maladie des valves cardiaques ou encore une cardiomyopathie génétique, virale ou toxique.

Quelle qu'en soit l'origine, l'IC se traduit toujours par une dysfonction ventriculaire, un dérèglement des systèmes neuro-hormonaux (dont les principaux sont le système sympathique et le système rénine angiotensine), une anomalie de l'homéostasie calcique, une baisse de l'efficience du système β-adrénergique et un remodelage ventriculaire tel que l'hypertrophie ou la dilatation ventriculaire.

A ce jour, malgré tous les progrès thérapeutiques, le pronostic reste sombre puisque à ce jour 21.2 % des patients recevant le standard de soins présente un épisode de dégradation de l'insuffisance cardiaque ou une mort cardiovasculaire sur deux ans (McMurray, 2019). La prévalence de l'insuffisance cardiaque est très élevée dans le monde : selon l'European Society of Cardiology (ESC), elle serait comprise entre 1 et 2 % dans les pays développés (Ponikowski et al., 2016). La Fédération Française de Cardiologie estime qu'un million de personnes seraient touchées dans l'hexagone. La France recense chaque année près de 23 000 décès liés à l'insuffisance cardiaque, et plus de 150 000 hospitalisations. Des chiffres qui montrent l'ampleur du phénomène (Novartis, 2016).

Aujourd'hui, la prise en charge médicamenteuse de l'IC reste symptomatologique (diurétiques, β-bloquants, inhibiteurs du système rénine-angiotensine), de sorte que si l'espérance de vie des patients a augmenté, elle n'en demeure pas moins la deuxième cause de mortalité dans le monde après le cancer (L'état de santé de la population en France Rapport, 2017). De plus, le vieillissement de la population et l'explosion des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète et l'hypertension projettent un impact

grandissant de l'IC. La charge médicale et le cout des soins de cette pathologie en font un enjeu de santé publique. Les médecins, les chercheurs, l'administration du financement des soins de santé, et les compagnies pharmaceutiques sont dans une démarche d'adaptation et de personnalisation des traitements de l'IC pour en augmenter l'efficacité. La dyssynchronie de la contraction ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque peut constituer une nouvelle approche à la fois diagnostique et comme cible thérapeutique.

B. LA DYSSYNCHRONIE CONTRACTILE DU VENTRICULE GAUCHE

1. Définition et traitement

La dyssynchronie cardiaque est la désorganisation de la contraction coordonnée du cœur. Elle peut être d'origine électrique et/ou mécanique. Il existe trois types de dyssynchronies : atrioventriculaire, intraventriculaire et interventriculaire. Dans ce mémoire, nous nous focaliserons sur la dyssynchronie intraventriculaire dans la remise en contexte de l'étude de l'hétérogénéité régionale du VG.

L'exemple le plus prégnant de dyssynchronie intraventriculaire est le bloc de branche, qui est l'interruption de la conduction dans un ou des faisceaux de His. Ce phénomène peut survenir au cours de l'insuffisance cardiaque car ce syndrome entraîne une fibrose myocardique pouvant toucher les voies rapides de conduction avec, pour conséquence, des blocs de conduction. Le bloc de branche gauche (BBG), par exemple, entraîne une contraction précoce de la paroi septale et un retard de la conduction de la paroi latérale. Il en résulte une dyssynchronie du septum et de la paroi latérale avec une influence néfaste sur l'hémodynamique cardiaque. Chez environ 30% des patients atteints insuffisance cardiaque chronique, le processus de la maladie déprime non seulement la contractilité cardiaque mais affecte également les voies de conduction en provoquant un retard au début de la systole ventriculaire droite ou gauche (Abraham et al., 2002).

La dyssynchronie mécanique est la résultante d'une désorganisation dans la fine architecture des parois du VG due au remodelage du VG qui perd sa forme ellipsoïde au cours de l'IC, qui peut s'associer à une perte de l'orchestration précise du processus contractile décrit plus haut. De nombreux travaux ont montré sa valeur prédictive de réponse des patients aux thérapies de resynchronisation cardiaque. La correction de la dyssynchronie cardiaque par

des thérapies de resynchronisation cardiaque (TRC) réduit les symptômes et augmente la survie des patients insuffisants cardiaques (Cazeau et al., 2008). Les TRC se substituent à des impulsions/conductions électriques défaillantes cependant elles ne corrigent pas les altérations du potentiel d'action à l'échelle cellulaire. Depuis les deux dernières décennies, la TRC représente un des traitements majeurs pour les patients avec une insuffisance cardiaque ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (ICFEr <35%) et un QRS large (>150 ms) (Boriani et al., 2018; Marechaux et al., 2016). La TRC consiste en l'implantation d'électrodes de stimulation au niveau de l'oreillette droite, des ventricules droit et/ou gauche. Comme toutes les thérapies invasives, il est exposé à des risques d'échecs procéduraux atteignant 13% dans les essais récemment publiés et de complications chez 17% des patients. En outre, environ 30% des patients implantés sont non répondeurs à la TRC, bien que les proportions de non-répondeurs varient en fonction de la définition et des critères appliqués (Daubert et al., 2017).

Seulement 70% des patients implantés sont répondeurs à la TRC, ce qui souligne le besoin de facteurs prédictifs de la réponse à la resynchronisation.

2. *Les critères d'éligibilité à la Thérapie de Resynchronisation Cardiaque*

A ce jour, il existe une population pour qui, les traitements symptomatiques (β-bloquants, inhibiteurs d'enzyme de conversion, anti-diurétiques, etc…) ne sont plus efficaces et pour qui la TRC n'est pas adaptée. Selon l'ESC, la TCR présente le meilleur taux de succès chez les patients avec une IC ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (ICFEr <35%) et un QRS large (>150 ms) (Ponikowski et al., 2016). Les critères de sélection étant très stricts, la population non éligible à la TCR reste conséquente.

La TRC a été imaginée et mise au point au début des années 90 par des électrophysiologistes puis largement répandue dans les années 2000 avec le succès des essais de morbi-mortalité tel que CARE-HT (Cleland et al., 2005). La conduction de l'influx dans le cœur est la première cheville de la contraction coordonnée du cœur, le choix de l'ECG pour sélectionner les patients et évaluer la qualité de la thérapie délivrée s'est ainsi logiquement imposée. Les recommandations internationales retiennent aujourd'hui comme critère de

désynchronisation une valeur de QRS ≥ 150 ms par analogie avec les critères standards de définition du bloc de branche.

À noter que la TRC n'est actuellement pas recommandée ou n'est pas prise en compte si la durée du QRS est inférieure à 150 ms et si la fraction d'éjection (FE) est supérieure ou égale à 35%. Dans les recommandations de 2016 de l'ESC (Ponikowski et al., 2016), il n'y a pas de critère d'échocardiographie pour l'évaluation de la dyssynchronie dans la sélection des candidats à l'implantation d'un stimulateur cardiaque. Malgré la diffusion des recommandations consensuelles, de nombreuses données indiquent que la TRC est sous-utilisée et sa mise en œuvre est très hétérogène malgré des résultats favorables (Cazeau et al., 2008; Daubert et al., 2017).

3. Relation entre la dyssynchronie et le complexe QRS

La prévalence des troubles de la conduction, en particulier de bloc de branche gauche (BBG), est fortement corrélée à l'âge et à la présence de maladies cardiovasculaires. La présence de BBG affecte environ 25% de la population souffrant d'IC et il est probable que le rôle délétère de ces troubles de la conduction dans la progression de l'IC soit sous-estimé (Vaillant et al., 2013). Il est démontré cliniquement et expérimentalement que le BBG induit une contraction anormale du ventricule gauche et altère la fonction globale du VG, ce qui pourrait participer au remodelage progressif du VG et rendre l'individu IC (Vaillant et al., 2013).

Dans ce sens, la grande majorité des patients présentant un QRS large (présence de BBG) semble avoir associé une dyssynchronie mécanique (Gorcsan et al., 2008).

Le lien entre la dyssynchronie contractile mécanique et la présence d'un défaut électrique sur l'ECG (QRS large) reste complexe et non confirmé. En effet, comme évoqué précédemment, l'évolution de l'IC entraîne une fibrose myocardique organisée touchant les voies rapides de conduction avec, pour conséquence, des blocs de conduction (Cohen et al., 2017). Le BBG entraîne une contraction précoce de la paroi septale et un retard de la conduction de la paroi latérale du VG (Cohen et al., 2017). Conceptuellement, la logique voudrait qu'un QRS large soit associé à une dyssynchronie mécanique, puisque l'impulsion

électrique suscitant la contraction est retardée. Ce phénomène est beaucoup plus complexe et les études sont controversées.

D'un côté, Zannad et al. (2007) démontrent que le BBG peut avoir un rôle causal, médié par l'asynchronisme intra-ventriculaire résultant, dans la détérioration de la fonction cardiaque, le développement du remodelage cardiaque et de l'IC. La littérature montre qu'il existe de plus en plus de preuves que le BBG pourrait être un marqueur précoce de la cardiomyopathie. Ainsi le traitement du trouble de conduction lui-même pourrait éviter son impact négatif sur la fonction et la structure cardiaques (Zannad et al., 2007).

Le BBG est associé à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Il peut s'agir d'un marqueur de maladie cardiaque dégénérative à évolution lente, ischémique ou non ischémique, affectant non seulement le système de conduction, mais également le myocarde.

A l'inverse, Pitzalis M.V. et al.(2005) déclarent que le QRS large n'est pas associé de manière spécifique à une dyssynchronie contractile du VG, le critère de QRS>130 ms ne justifierait pour cet auteur pas qu'un patient reçoive systématiquement une TRC.

Aux vues de ce débat scientifique, le présent travail étudie les répercussions de modifications pharmacologiques de l'éléctrophysiologie cardiaque sur la dyssynchronie.

4. *Synthèse historique de la valeur prédictive de la dyssynchronie pour la resynchronisation cardiaque*

En 2008, Chung et al. publient une étude multicentrique sponsorisée par Medtronic® Inc. (Minneapolis, Minnesota, USA): PROSPECT (Predictors of response to cardiac resynchronization therapy) permettant d'explorer la valeur prédictive à la réponse à la TRC des douze paramètres échocardiographiques de la mesure de la dyssynchronie mécanique du VG. Avant cette étude, seul l'ECG était considéré comme marqueur indirect pour identifier une dyssynchronie mécanique. Cependant, cet outil diagnostic paraissait incomplet car il ne pouvait que servir de substitut imparfait à l'exploration de la fonction mécanique du VG. En effet, avant 2008, il est montré une faible relation entre la durée QRS et la dyssynchronie observée par des techniques échocardiographiques conventionnelles. Ainsi des marqueurs plus fiables étaient nécessaires à la mesure de la dyssynchronie du VG pour

prédire la réponse à une TRC efficace et pour cibler les patients les plus appropriés (Chung Eugene S. et al., 2008).

Malheureusement, les résultats de l'étude PROSPECT (Chung Eugene S. et al., 2008) sont décevants, aucun des critères échocardiographiques de dyssynchronie n'est statistiquement prédictif de la réponse des patients à la TCR. Les auteurs soulignent la variabilité de la mesure entre les centres qui ont réduit la spécificité et la sensibilité de l'étude. Néanmoins d'autres auteurs soutiennent la nécessité d'adjoindre des critères échocardiographiques au QRS (Pitzalis et al., 2002; Serri et al., 2007).

La variabilité inter-manipulateur de l'échocardiographie est à nouveau mise en cause quelques années plus tard ; en 2010, Daubert et al. exposent dans leur revue la complexité à sélectionner un critère fiable et reproductible de la mesure de la dyssynchronie ventriculaire. Pour ces auteurs, l'ECG, malgré ses limites, reste la référence. Il n'y a pas de place actuelle pour l'implantation de systèmes de resynchronisation chez les patients à QRS "fin" (< 130 ms) (Daubert et al., 2017). Néanmoins, l'évaluation objective de leur valeur prédictive devra s'inspirer de PROSPECT qui a défini un standard méthodologique exigeant sans pouvoir en démontrer statistiquement la fiabilité. La solution viendra peut-être d'une approche plus globale de la dyssynchronie fondée sur la combinaison de critères non redondants, faciles à mesurer et reproductibles. Il semble, aujourd'hui, évident qu'un paramètre unique, aussi sophistiqué soit-il, ne peut suffire à évaluer un phénomène aussi complexe et multifactoriel que la dyssynchronie cardiaque (Serri et al., 2007).

Progressivement, le monde de l'échocardiographie prend conscience que les critères de sélection et l'étude de la dyssynchronie mécanique du VG sont bien plus complexes, l'échographie 3D se met en place (Hamabe et al., 2013; Ilardi et al., 2016; Saba et al., 2013)suscitant de nombreuses publications (Arita et al., 2007). Cependant, ces techniques nécessitent une validation pour pouvoir être utilisées en routine, pour des examens diagnostiques.

Parmi les différentes techniques échocardiographiques développées, le doppler tissulaire pulsé a été la plus largement étudiée et validée pour prédire les répondeurs à la TRC.

Après 20 ans de débats, chercheurs et cliniciens ont émis une déclaration de consensus via l'American Society of Echocardiography (ASE) (Gorcsan et al., 2008) qui a établi les recommandations pour diagnostiquer par échocardiographie une dyssynchronie

intraventriculaire. L'ASE déclare qu'il n'existe actuellement aucune méthode idéale mais propose une approche pratique prenant en compte plusieurs facteurs. Lafitte et al. expliquent que l'étude de la dyssynchronie intraventriculaire gauche doit se faire par une approche multiparamétrique, en s'appuyant sur une démarche logique, reproductible et adaptable. Les idées princeps de cette approche seraient d'additionner les paramètres de dyssynchronie pour augmenter la sensibilité de la mesure et augmenter donc la probabilité de sélectionner les patients répondeurs au traitement. De plus, cette approche multiparamétrique permet de ne pas récuser un patient à tort sur l'absence éventuelle d'une dyssynchronie insuffisamment explorée (Lafitte, 2006).

Ce mémoire s'appuie méthodologiquement sur le consensus d'experts de l'ASE de 2008, qui décrit des méthodes simples, complémentaires et reproductibles pour évaluer et mesurer la dyssynchronie intraventriculaire chez les patients IC. Les techniques choisies sont décrites dans les MATERIELS ET METHODES.

C. LE MODÈLE DE CARDIOMYOPATHIE DILATÉE PAR STIMULATION VENTRICULAIRE RAPIDE ET PROLONGÉE

Les travaux du présent travail ont été en partie réalisés sur un modèle d'IC chez le chien ; modèle largement décrit dans la littérature (Barbe et al., 1996; Vatner et al., 1994; Wolff et al., 1992; Higgins et al., 1972). Il s'agit d'un modèle de cardiomyopathie dilatée (CMD) induite par stimulation rapide du ventricule droit. Le principe de ce modèle est de stimuler le cœur de manière continue à 240 battements par minutes (bpm) (correspondant à trois fois la fréquence cardiaque de base) pendant plusieurs semaines. Ce modèle est pertinent car il reproduit les caractéristiques majeures de l'IC humaine, telles que la chute de la contractilité, le remodelage ventriculaire et le dérèglement des systèmes neurohormonaux (système sympathique et système Rénine Angiotensine Aldostérone) ainsi que les signes cliniques associés (Ascite, dyspnée). De plus, puisqu'il s'agit d'un modèle de dilatation pure, le cœur perdant alors sa forme ellipsoïde initiale, c'est un modèle propice à l'étude de la dyssynchronie contractile ventriculaire.

Le modèle débute par une phase aigüe dès le déclenchement de la stimulation qui induit une chute brutale du débit cardiaque (DC) comme illustré sur la Figure 13. Pour maintenir une

fonction cardiaque adaptée aux besoins hémodynamiques de l'animal, des mécanismes compensateurs se mettent en place. A ce stade et pendant 4 semaines, l'animal présente une dysfonction ventriculaire compensée. A l'issue de ces 4 semaines, les mécanismes de compensation sont dépassés et vont même devenir délétères. Cet état de décompensation se caractérise par une nouvelle chute du DC: l'animal présentant une cardiomyopathie dilatée (CMD) est en insuffisance cardiaque.

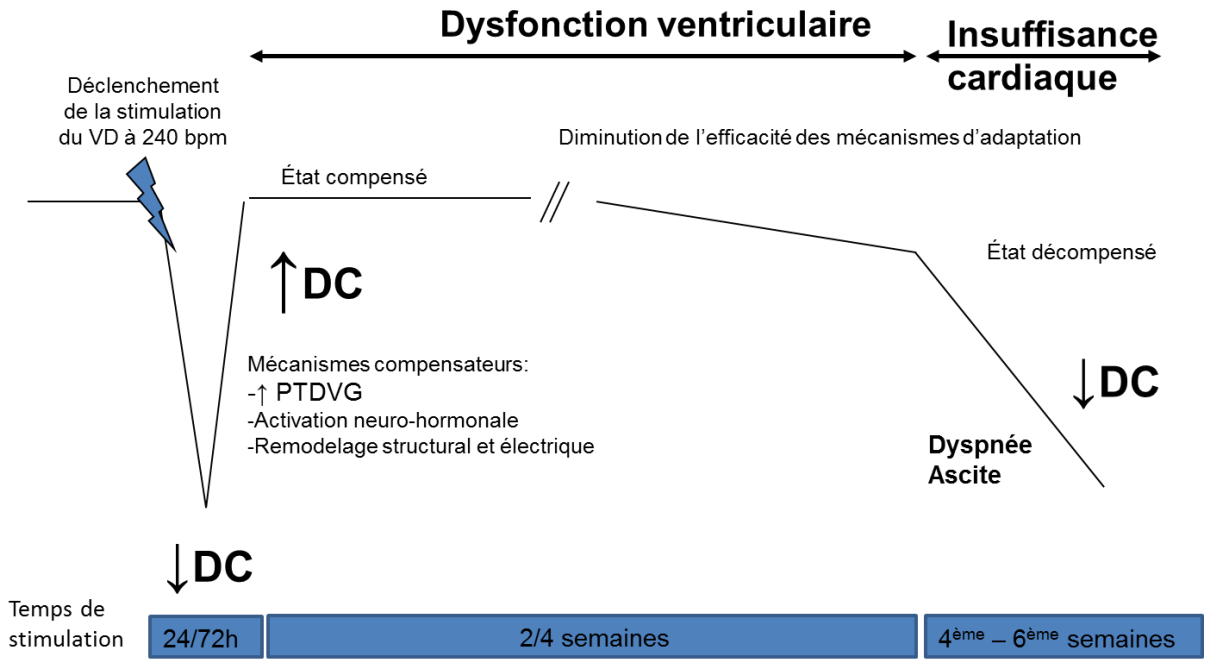


Figure 13. Schéma montrant l'évolution de la pathologie après stimulation rapide du ventricule droit à 240 bpm pendant 6 semaines chez le chien.

DC : débit cardiaque ; PTDVG : Pression Télédiastolique du Ventricule Gauche ; VD : ventricule droit.

D. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

1. *Dysfonction contractile ventriculaire*

La dysfonction ventriculaire peut se définir comme une mécanique défaillante du ventricule gauche, elle peut affecter la partie contractile en systole (dysfonction systolique) et/ou sa composante de relaxation en diastole (dysfonction diastolique).

La fonction cardiaque dépend de la *contractilité* (correspondant à la fonction « pompe » du cœur), de la *post-charge* (correspondant aux conditions hémodynamiques de l'éjection, principalement représentée par la résistance vasculaire périphérique à l'éjection

ventriculaire) ou de la *pré-charge* (correspondant aux conditions hémodynamiques de remplissage des ventricules) (Burkhoff, 2002)

La mécanique cardiaque suit la loi de Frank-Starling qui est une référence dans tous les mécanismes mis en place ci-dessous. Brièvement celle-ci définit qu'un muscle étiré en diastole déploie une contraction plus rapide et plus forte dans la systole qui suit (définition de la loi de Franck-Starling présentée en annexe.

Pour suivre l'évolution du modèle de CMD au cours du temps, deux éléments mis en cause dans une dysfonction systolique sont importants :

- **La contractilité** (ou inotropie) qui est la capacité intrinsèque d'une unité contractile à produire une force. La contractilité est indépendante de la précharge, de la post-charge et de la fréquence cardiaque. En principe, cette contractilité pure est mesurée par la pente de la relation entre le volume de fin de diastole et la pression de fin de systole dans les expériences de pression volume, dit elastance ventriculaire. Ce paramètre est difficilement accessible dans le modèle utilisé dans ce travail, nous appréhenderons donc la contractilité par des paramètres réputés plus dépendant de la pré- et post-charge en connaissance de cause et avec nuance :

- La fraction de raccourcissement (FR), exprimée en % : il s'agit de la différence entre le diamètre télédiastolique (Dd) du VG (ventricule plein) et le diamètre télésystolique (Ds) du VG (ventricule presque vide en fin de systole) rapportée au Dd (voir page62).
- la fraction d'éjection (FE) exprimée en % : rapport *Volume d'éjection systolique (VES= VTD-VTS)*100/volume télédiastolique(VTD)*. La FE représente le pourcentage de sang éjecté à chaque battement par rapport à celui disponible en début de contraction. (Voir page 61)

La FE est entre 55-70 % chez l'individu normal et est diminuée en cas d'anomalie de la contractilité, pouvant atteindre 20 % en cas de dysfonction majeure (Mann et al., 2015).

Lorsque la contractilité est diminuée et donc la FE est diminuée, l'organisme peut maintenir le débit de deux manières : en augmentant la fréquence cardiaque, ce qui explique la tachycardie, et/ou en maintenant un VES constant en augmentant le volume télédiastolique ce qui explique la dilatation.

- **La précharge**. Selon la loi de Franck-Starling, la force de contraction est proportionnelle au degré d'étirement des fibres au repos ou, schématiquement,

selon une autre formulation : le volume éjecté à chaque systole dépend du volume de sang et de la pression en fin de diastole (VTD). Cette condition initiale caractérise la précharge.

Au niveau du cœur entier, cela signifie que plus le ventricule est rempli (distendu), plus la pression atteinte lors de la phase de contraction isovolumique est importante ce qui augmente la force développée lors de la contraction du ventricule. La précharge est donc ici appréciée par la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG). L'augmentation de la PTDVG (par un retour veineux plus important) permet d'améliorer la contraction du VG : ce mécanisme participe à la phase de compensation dans l'IC.

En résumé, l'appréciation de la dysfonction systolique sera évaluée par la mesure de la FE, la FR, la PTDVG.

2. Modification de l'homéostasie calcique

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par une modification de l'homéostasie calcique. Ceci a été démontré chez l'Homme mais également dans le modèle de CMD chez le chien (Gwathmey et al., 1987; Perreault et al., 1992). Ce changement des mouvements de Ca^{2+} intracellulaire est la conséquence des changements majeurs dans l'expression et/ou la fonction des principales protéines impliquées dans l'homéostasie calcique :

a) la protéine SERCA2a est sous-exprimée et inhibée ; La diminution de la recapture calcique dans le RS contribue fortement à l'altération des flux et de la signalisation calcique dans la dysfonction systolique (Hasenfuss, 1998). La diminution de l'activité de la pompe SERCA2a retarde l'élimination du Ca^{2+} cytosolique et contribue à la surcharge calcique cytoplasmique pendant la diastole (Gwathmey et al., 1987).

b) les Récepteurs de la ryanodine (RyR2) : dans les conditions physiologiques normales, l'ouverture de RyR2 est déclenchée par le Ca^{2+} cytoplasmique entrant par les canaux Ca^{2+} (Calcium-induced calcium release). L'activité de RyR2 est régulée par de multiples facteurs, tels que la PKA, la CaMKII, les phosphatases PP1 et PP2A, la calmoduline et FKBP12.6, qui sont associées à la face cytoplasmique de RyR2 (Lou et al., 2012). Dans l'IC, l'hyperphosphorylation de RyR2 par PKA provoque sa dissociation du FKBP12.6 ce qui augmente sa probabilité d'ouverture au repos et donc induisant une fuite de Ca^{2+} du

réticulum sarcoplasmique en diastole laissant moins de calcium disponible pour une nouvelle contraction (Lou et al., 2012; Marx et al., 2000).

c) l'échangeur sodium calcium (NCX) : l'expression de NCX est augmentée dans l'IC (Studer R et al., 1994; Vatner et al., 1994) en réponse à la diminution de l'activité de SERCA2a (Studer R et al., 1994). Dans ces conditions, NCX fonctionne dans le mode « *reverse* » (Gaughan et al., 1999) et peut contribuer à la surcharge en Ca^{2+} intracellulaire en faisant rentrer du Ca^{2+} et à l'altération de la fonction diastolique (Winslow et al., 1999).

3. *Mécanismes compensateurs*

Les mécanismes compensateurs ont, comme leur nom l'indique, pour rôle de compenser les effets de l'atteinte cardiaque. Au début du syndrome, ces mécanismes de compensation et d'adaptation sont efficaces mais, au fur et à mesure, deviennent inadaptés et aggravent l'IC, entrainant un cercle vicieux à l'origine des décompensations (Mann and Bristow, 2005)(Figure 14).

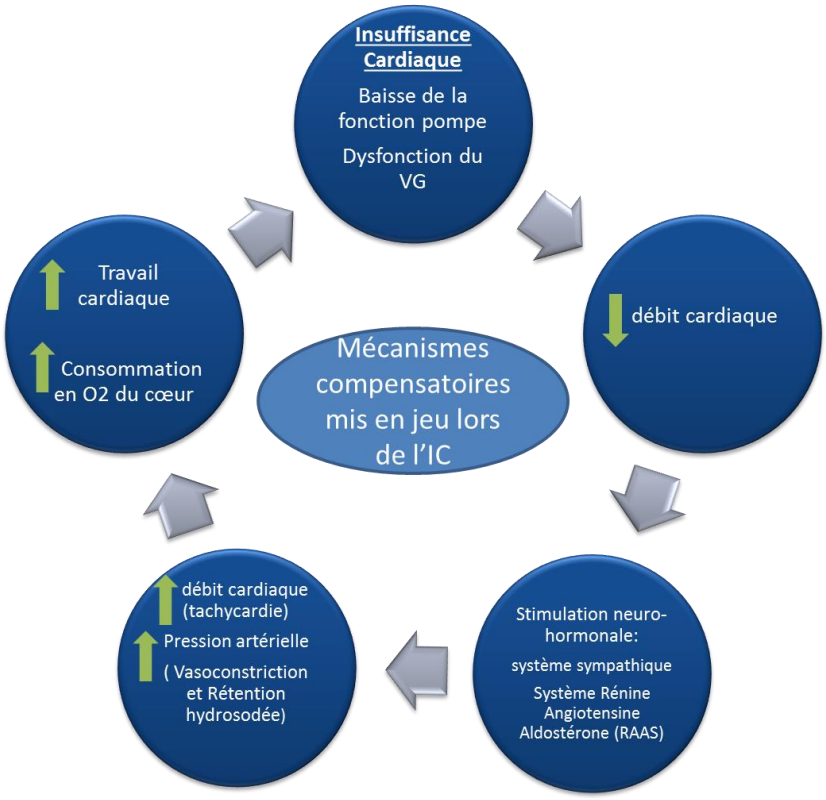


Figure 14. Cercle vicieux des mécanismes d'adaptation mis en jeu lors de l'insuffisance cardiaque

D’après le schéma ci-dessus, lorsque l’on rentre dans le cercle vicieux de l’IC, la chute initiale du DC active deux mécanismes compensateurs neuro-hormonaux : une activation du système sympathique et du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (Jackson et al., 2000).

a. L’hyperactivité du système sympathique

L'activation du système nerveux sympathique est la réponse la plus précoce des systèmes neuro-hormonaux (Armstrong et al., 1986). Cette activation a pour but d'augmenter l'inotropie et d'accélérer la fréquence cardiaque pour maintenir le débit cardiaque, mais cette stimulation noradrénergique perd son efficacité à long terme du fait de la désensibilisation puis de la diminution du nombre des récepteurs bêta-adrénergiques myocardiques. Cette activation du système sympathique est en fait rapidement délétère. Les modifications des conditions de charge ventriculaire gauche, l’augmentation de la post-charge liée à la vasoconstriction artériolaire, l’augmentation de la pré-charge liée à la vasoconstriction veineuse et à la rétention hydrosodée favorisée par la diminution du débit sanguin rénal, favorisent l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche. De plus, l'augmentation des catécholamines stimule les besoins en oxygène du myocarde, entraîne une surcharge calcique intracellulaire au niveau des myocytes, favorisant ainsi l'ischémie et les troubles du rythme.

b. L’activation du système Rénine Angiotensine- Aldostérone

L’activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est marquée surtout lors des phases de décompensation. Elle est secondaire à la diminution de la pression de perfusion au niveau de l'artère afférente du glomérule, à la stimulation bêta-adrénergique et aux modifications en sodium au niveau de la *macula densa* des glandes surrénales. A long terme, les effets délétères de la stimulation du système rénine-angiotensine prédominent. La vasoconstriction artérielle, secondaire à l'augmentation de l'angiotensine II, et la rétention hydrosodée, due à l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone par les surrénales,

augmentent la post-charge et la pré-charge, altérant la fonction pompe systolique ventriculaire gauche (Riegger and Liebau, 1982).

Dans un premier temps ces deux systèmes vont maintenir un DC adapté mais dans un second temps, l'hyperactivité sympatho-adrénergique devient moins efficace du fait d'une diminution des récepteurs adrénergiques (surtout ß1) à la surface du cœur, et d'une altération de la voie de la protéine G. Cela va favoriser l'hypertrophie myocytaire, augmenter la dépense énergétique du myocarde et risquer de favoriser une ischémie sous endocardique, dégradant la fonction systolique. De même pour le SRAA, qui certes augmente la pression de perfusion mais, en contrepartie, la sécrétion d'aldostérone stimulée par la production d'angiotensine II provoque une rétention d'eau et de sodium. Ce qui amène à des signes cliniques tels que l'ascite et l'œdème pulmonaire (Jackson et al., 2000). L'augmentation de volémie va favoriser la dilatation de la chambre ventriculaire pour diminuer la tension pariétale (Cf Loi de Laplace, page suivante). Au-delà de cet effet hémodynamique, l'angiotensine II et l'aldosterone sont pro-inflammatoires et pro-fibrotiques participant au remodelage délétère du cœur ((Hartupee and Mann, 2017)).

4. *Le remodelage ventriculaire*

a. *Remodelage structural du ventricule gauche*

L'insuffisance cardiaque gauche est aussi un cas dramatique de remodelage ventriculaire. On appelle remodelage toutes les modifications structurales du ventricule.

Dans ce modèle de CMD, le VG perd sa forme d'obus conique et devient un muscle dilaté sphérique, dans lequel la disposition spatiale de la fibre pour assurer une contraction normale est perdue et la relation entre l'excitation et la contraction résultante devient anormale. La dilatation est provoquée par la stimulation de la collagénase et par distension des parois du VG (Buckberg, 2003). La sphéricisation du VG altère gravement ses capacités de remplissage et d'éjection. Par conséquent, la dilatation participe à la chute de la fonction cardiaque en réduisant l'efficience du myocarde, car l'activité du myocarde et les besoins en oxygène augmentent pour, au mieux, maintenir le débit cardiaque (Chassot, 2015).

Ce remodelage en forme de sphère est une aberration mécanique dans le cas du cœur. Les faisceaux longitudinaux hélicoïdaux deviennent circulaires, ce qui augmente leur tension de

paroi et supprime le raccourcissement dans l'axe long du ventricule ; la rotation systolique et la succion diastolique du ventricule sont très altérées voire perdues ; la musculature circulaire est distendue et sa tension de paroi augmente (Jessup and Brozena, 2003)(cf. Loi de Laplace ci-dessous).

La loi de Laplace veut que la contrainte pariétale soit inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi et augmente en fonction du rayon de la cavité ; ainsi, une dilatation ventriculaire excessive entraîne une augmentation de tension pariétale et donc une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde (La contrainte pariétale est la pression qui règne dans la paroi même du ventricule).

Loi de Laplace :

$$\text{Tension pariétale} = \frac{\text{pression du VG x rayon du VG}}{\text{épaisseur de la paroi}}$$

b. *Remodelage électrophysiologique*

Modification du potentiel d'action à l'électrocardiogramme

Le remodelage électrophysiologique du cœur se produit en réponse à des facteurs de stress tant fonctionnels (par exemple, stimulation adrénergique, modification des équilibres ioniques) que structurels (par exemple infarctus du myocarde). Ces modifications électrophysiologiques produisent un substrat vulnérable aux arythmies ventriculaires bénignes et malignes. En outre, comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage électrophysiologique est important pour élucider les cibles thérapeutiques potentielles ciblant cette mauvaise adaptation.

Le remodelage électrophysiologique peut être divisé en remodelage primaire et secondaire (Figure 15) (Cutler et al., 2011) :

- Le remodelage primaire se produit principalement en réponse à un stress fonctionnel, tel qu'une séquence d'activation (ex : augmentation chronique de la fréquence cardiaque suite à l'activation sympathique). Dans notre modèle, pendant la stimulation rapide ventriculaire droite, la séquence normale d'activation électrique est modifiée parce que l'impulsion électrique initiatrice provient des cardiomyocytes ventriculaires situés sur le ventricule droit et non par le système spécialisé de Purkinje.

- Le remodelage secondaire, quant à lui, se développe à la suite d'une modification structurale telle que l'insuffisance cardiaque. Les mécanismes responsables du remodelage primaire et secondaire sont complexes et incomplètement élucidés.

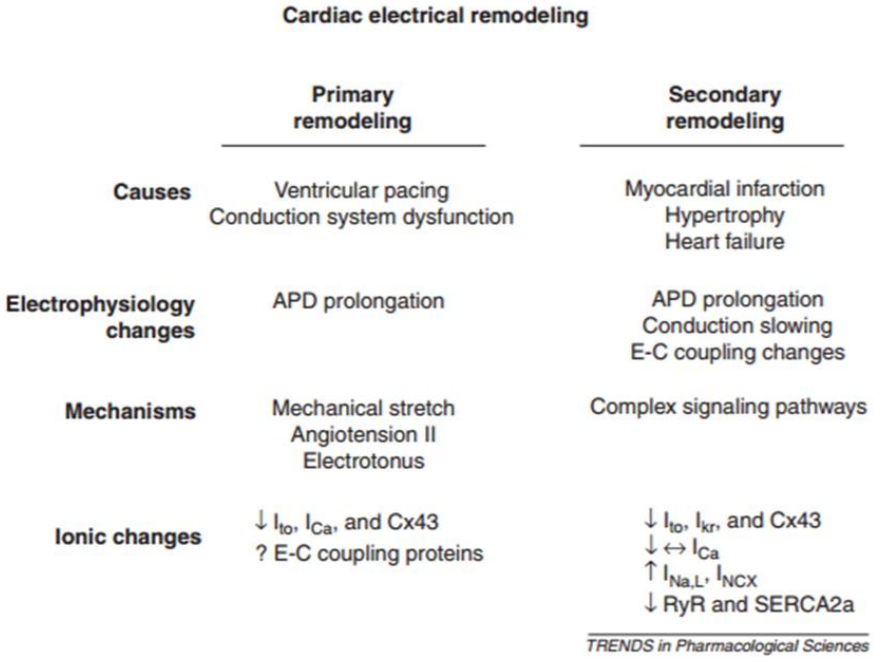


Figure 15. Les causes et conséquences du remodelage électrique primaire et secondaire.
D'après (Cutler et al., 2011)

Dans les deux types de remodelage, la durée du potentiel d'action est allongée car la conduction est ralentie par l'altération de l'activité des canaux Ikr, Iks et Ik1 qui diminue et par l'activité des canaux INa qui augmente. De plus, se rajoute la sous-expression des récepteurs à la Ryanodine et de la SERCA2 (comme décrit dans le paragraphe IV.2 Modification de l'homéostasie calcique). Ces modifications cellulaires se traduisent sur l'ECG par des troubles de la conduction, notamment sur la dépolarisation (complexe QRS) et la repolarisation (onde T) ventriculaire (Cutler et al., 2011).

Lors de l'IC, il est fréquemment observé un allongement du complexe QRS jusqu'à l'apparition de BBG plus ou moins complet. Il est également observé de troubles de la repolarisation (sous décalage et/ou inversion de l'onde T). Il est à noter que la sous-régulation des canaux potassiques (IKr, IKs et IK1) peut être responsable (notamment IK1) d'un certain ralentissement de la repolarisation terminale, plus communément appelée : repolarisation tardive (Näbauer and Kääb, 1998). Cette repolarisation terminale retardée va

allonger l'intervalle QT, mesure du temps de dépolarisation et de repolarisation du myocarde utilisé en clinique comme indice global de repolarisation.

Pour caractériser les troubles de conduction, il faut décomposer l'intervalle QT en 3 parties comme décrit dans la Figure 16.

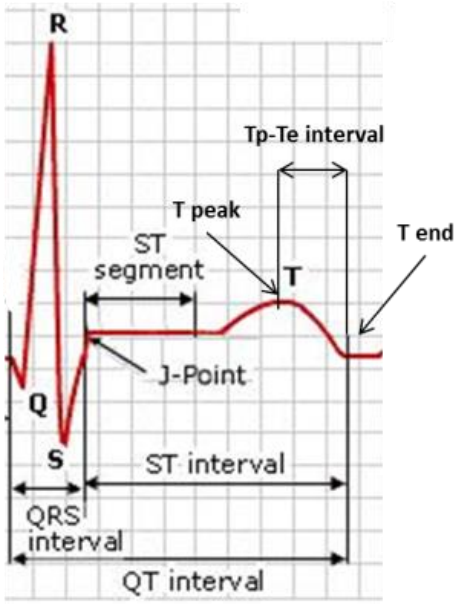


Figure 16. Décomposition de l'intervalle QT.

Le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire (INa)

L'intervalle JTpeak ou ST représente la repolarisation précoce ou réfractaire (IKr et IKs).

L'intervalle Tp-Te représente la repolarisation tardive (IKs et IK1) ou le temps de dispersion transmurale de la repolarisation (DTR) (Antzelevitch, 2007) .

L'intervalle QT peut effectivement être séquencé en plusieurs sous-intervalles. Les proportions entre ces différents sous-intervalles permettent de décomposer la phase de repolarisation du VG comme décrit dans le Tableau 1.

paramètres	signification
intervalle QT (ms)	dépolarisation et repolarisation totale du VG
complexe QRS (ms)	dépolarisation ventriculaire
intervalle JT (ms)	repolarisation précoce ventriculaire
intervalle Tp-Te (ms)	repolarisation tardive ventriculaire et index de la dispertion transmurale de la repolarisation (DTR)
Tp-Te/QT (%)	part en % de la repolarisation tardive sur la repolarisation totale à QRS constant
JT/QT (%)	part en % de la repolarisation précoce sur la repolarisation totale à QRS constant
Tp-Te/JT (%)	part en % de la repolarisation tardive sur la repolarisation précoce

Tableau 1. Liste des intervalles et sous-intervalles du QT mesurés.

Quand une branche du faisceau de His est lésée, l'impulsion électrique ne peut plus se propager le long de cette branche, mais au travers des fibres myocardiques. Ce nouveau trajet non seulement ralentit les impulsions électriques mais change leur direction. En conséquence, la capacité des ventricules à pomper efficacement le sang est détériorée pour finalement aboutir à une réduction de la quantité de sang éjecté par les ventricules. Ceci est la résultante caractéristique d'un bloc de branche, généralement gauche (BBG) dans l'IC. Des études ont montré que chez les patients atteints de CMD, des mutations des canaux ioniques INa et IK sont associées (Johnson and Antoons, 2018 ; Janse, 2004 ; Li et al., 2002) Ces données suggèrent que la CMD peut résulter non seulement du changement structural des cardiomyocytes mais aussi de l'altération de l'homéostasie ionique. Ces résultats élargissent le spectre clinique des troubles du canal sodique et potassique cardiaque pour inclure la dilatation cardiaque et la dysfonction systolique et confortent l'hypothèse selon laquelle des gènes codant pour des canaux ioniques peuvent être fortement impliqués dans les CMD (McNair et al., 2004; Williams, 1984). Néanmoins, les mécanismes par lesquels les défauts de Na et K entraînent une CMD ne sont pas bien compris. Un retard de conduction et une contraction asynchrone peuvent être contributifs.

III. OBJECTIFS ET PLAN

L'objectif de mon travail a été d'étudier l'hétérogénéité régionale de la contraction du ventricule gauche sur notre modèle d'insuffisance cardiaque et de mettre en évidence un lien entre la dyssynchronie contractile du VG et les altérations électriques.

Dans ce but, nous avons, dans un premier temps, caractérisé notre modèle d'insuffisance cardiaque dans la mise en place de la dyssynchronie mécanique et l'évolution de l'ECG au cours du développement du syndrome.

Dans un second temps, en modulant l'ECG via des molécules modifiant : 1) le PA, nous avons observé la dyssynchronie contractile du VG. Nous nous sommes focalisés sur la dépolarisation ventriculaire en modifiant le complexe QRS de l'ECG par un agent antiarythmique de la classe Ic de Vaughan-Williams (le flécaïnide) qui inhibe principalement des canaux sodiques mais aussi des canaux potassiques ; 2) la repolarisation ventriculaire en modulant l'intervalle QT, plus précisément l'intervalle Tp-Te de l'ECG, par une molécule inhibitrice des canaux IKs (HMR1556).

Ces études, nous ont permis de mettre en relation les canaux intervenant dans le potentiel d'action avec le mécanisme électrique et l'incidence sur l'hétérogénéité structurale des parois du VG. Plus concrètement, si le flécaïnide et le HMR1556 provoquent une altération visible sur l'ECG, provoquent-ils aussi une dyssynchronie entre les parois du VG ?

Pour répondre à cette question, nous avons testé ces molécules sur des animaux sains pour voir si cela impacte la contractilité ventriculaire. Puis, au cours de l'évolution de la pathologie, nous avons testé ces molécules afin de répondre à la question : Est-il possible de supprimer une dyssynchronie contractile du VG par des agents pharmacologiques intervenant sur le PA ?

MATERIELS ET METHODES

I. ASPECTS REGLEMENTAIRES

Ces travaux ont été réalisés au sein du laboratoire pharmaceutique Sanofi Recherche & Développement sur le site d'Alfortville. Cette structure est habilitée à accueillir les études présentées dans ce mémoire. Les expériences décrites ci-dessous font référence aux textes réglementaires relatifs à la protection et à l'utilisation des animaux de laboratoire selon la directive européenne 2010/63/UE ainsi qu'à la charte éthique de Sanofi sur le recours à l'animal en recherche. Le protocole a également fait l'objet d'une revue par le comité d'éthique interne qui veille au respect de la réglementation en matière de recherche in vivo et du bien-être animal.

II. ANIMAUX UTILISES ET PROCEDURE CHIRURGICALE

Le modèle de cardiomyopathie dilatée (CMD) est réalisé sur des chiens (espèce : mongrels, Marshall Farms Inc, USA) mâles, âgés de plus de 9 mois, pesant entre 20 et 30 kg et provenant d'un élevage agréé d'animaux de laboratoire.

Après 3 semaines d'acclimatation au sein des locaux d'hébergement, l'intervention chirurgicale est réalisée dans le respect des règles strictes d'asepsie, pour implanter un capteur de télémétrie (L21, DSI®, MN, USA) et un stimulateur cardiaque (modèle Adapta®, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA). Le capteur de télémétrie est constitué d'un corps d'où partent 2 cathéters (un cathéter de pression systémique et un cathéter de pression intraventriculaire) et 2 électrodes de mesure de biopotentiels (pour l'ECG).

Les animaux sont anesthésiés et préparés en respectant le triangle d'anesthésiologie (association d'une bonne narcose, analgésie et myorelaxation). La démarche anesthésique selon un protocole éthique approuvé : prémédication, induction, entretien et réveil avec contrôle de la douleur per- et post-opératoire, antibiotherapie per- et post- opératoire. Après une prémédication sédative d'acépromazine (0.75 mg/kg, IM, Calmivet®, Vétoquinol)

associé à un antalgique, la buprénorphine (0.01 mg/kg, IM, Vétergésic®, Ceva Santé Animal), l'anesthésie est induite avec du thiopental sodique (20 mg/kg, IV, Thiopental®, Inresa). Les animaux sont intubés et ventilés avec un volume courant de 20 mL/kg maintenu par de l'air enrichi en oxygène additionné d'isoflurane (1 à 3% IsoFlo®, Zoetis) et à une fréquence respiratoire de 12 cycles/min (respirateur Minerve®, alpha 100). En parallèle, une administration d'antibiotique (30 mg/kg, IV, Céfazoline®, Mylan) et une anesthésie locale est effectuée avec de la bupivacaïne (0.75 mg/kg, IM, Bupivacaïne®, Aguettant, entre les quatrième et cinquième espaces intercostaux).

La chirurgie se déroule comme suit :

- Pose du corps du capteur de télémétrie dans une poche ménagée entre le grand droit de l'abdomen et l'abdominal transverse au niveau du flanc gauche. Les 2 cathéters et les 2 électrodes qui partent de l'implant sont tunnellisés jusqu'au 5ème espace intercostal.
- Après une thoracotomie au niveau du 5ème espace intercostal, les lobes pulmonaires gauches sont réclinés pour visualiser l'aorte thoracique descendante dans laquelle le cathéter de pression systémique est inséré pour mesurer la pression artérielle.
- Le péricarde est ensuite incisé et attaché en plusieurs points à la paroi thoracique de façon à ce que le cœur soit suspendu sans torsion dans un berceau péricardique. Le cathéter de pression ventriculaire est inséré par effraction apicale du VG et fixé à l'apex pour la mesure de la pression intraventriculaire gauche (PVG).
- Les électrodes sont suturées sur l'épicarde du VG de manière à obtenir un signal d'ECG. La première électrode est fixée au niveau de l'apex et la 2ème électrode est fixée sous l'oreillette gauche.
- Deux paires d'électrodes épicardiques bipolaires (modèle CAPSURE EPI STEROIDE ®, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) permettant la stimulation cardiaque sont fixées en « face à face » sur le ventricule droit comme représenté sur la Figure 17.

Les électrodes sont tunnellisées et reliées au corps du stimulateur cardiaque placé dans le plan sous-cutané au niveau dorsal.

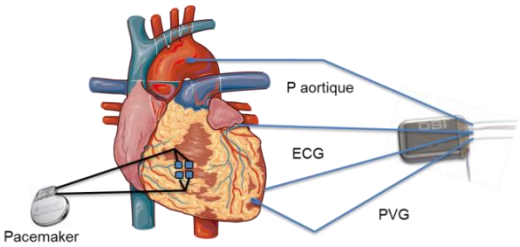


Figure 17. Représentation schématique de l'implantation chirurgicale des capteurs de télémétrie et des électrodes du stimulateur cardiaque sur le cœur.

Une fois les différentes implantations réalisées, les côtes sont rapprochées et suturées et les plans musculaires sont refermés plan par plan. Avant la fermeture complète du thorax, l'air est évacué au moyen d'une pression positive afin de redéployer les poumons et d'éviter un pneumothorax. Les plans sous-cutanés sont suturés et la peau refermée. En fin de chirurgie, un anti-inflammatoire est administré à l'animal (0.2mg/kg, SC, Métacam®, Boehringer Ingelheim). L'extubation se fait lorsque l'animal montre des signes de réveil (tremblements, pédalage, déglutition).

Le soir de l'intervention chirurgicale, les animaux reçoivent une injection d'antibiotique (20mg/kg, IM, Céfazoline®, Mylan), un traitement antalgique [buprénorphine (Vétergésic®, Ceva Santé Animal, 0.01 mg/kg, IM, deux fois par jour pendant 3 jours)] et un traitement anti-inflammatoire [méloxicam (Métacam®, Boehringer Ingelheim, 0.2mg/kg, SC une fois par jour pendant 5 jours)].

III. MISE EN PLACE DU MODELE

Après une période de convalescence post-chirurgicale de 2 à 3 semaines, les tests contrôles sont réalisés afin de mesurer les paramètres d'intérêt à l'état sain. Une fois ces mesures effectuées, la stimulation du ventricule droit est initiée à une fréquence de 240 bpm en continue par le stimulateur cardiaque. Le choix de la stimulation du ventricule droit s'explique par le fait que l'on souhaite induire une stimulation cardiaque avec une faible incidence sur la physiologie du ventricule gauche.

Durant toute la période de stimulation (42 jours), les variables échocardiographiques, hémodynamiques et électrocardiographique sont mesurées et enregistrées afin de suivre l'évolution du modèle à des temps prédéfinis (J0, J7, J14, J21, J28, J35, J42).

Deux types d'études sont présentés dans ce mémoire :

- Des études longitudinales permettant d'apprécier la mise en place de l'altération contractile du VG au cours du temps.
- Des études aiguës permettant à un instant précis dans l'évolution du modèle, d'observer l'effet de molécules pharmacologiques au cours de la dégradation de la fonction cardiaque.

IV. CHOIX DES PARAMETRES ETUDIES

A. MESURES HEMODYNAMIQUES PAR TELEMETRIE

La télémétrie est une technique invasive qui permet l'enregistrement à distance des signaux physiologiques chez un animal vigile et non contraint. Cette technique nécessite au préalable une intervention chirurgicale (décrite précédemment). Pour mes travaux, l'implant de télémétrie nous a permis d'enregistrer les paramètres d'intérêt suivants :

- La pression ventriculaire gauche (PVG) ;
- la pression télédiastolique du VG (PTDVG) ;
- la fréquence cardiaque (FC exprimée en bpm) ; selon le calcul 60000/RR (RR représentant l'intervalle entre 2 pics R en ms).
- et l'ECG représentant un ECG épicardique en Dérivation II en mesurant la durée (en ms) : du complexe QRS, de l'intervalle JT, de l'intervalle Tp-Te et de l'intervalle QT, dont est calculé l'intervalle QT corrigé (QTc) avec la formule de Fridericia (Fridericia, 2009) selon la formule :

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

La durée de l'intervalle QT étant sous l'influence de la fréquence cardiaque, une correction est calculée afin de s'en affranchir.

Tous ces paramètres sont exploités avec le logiciel d'acquisition et de retraitement Notocord-Hem® version 4.2.119 (Figure 18).

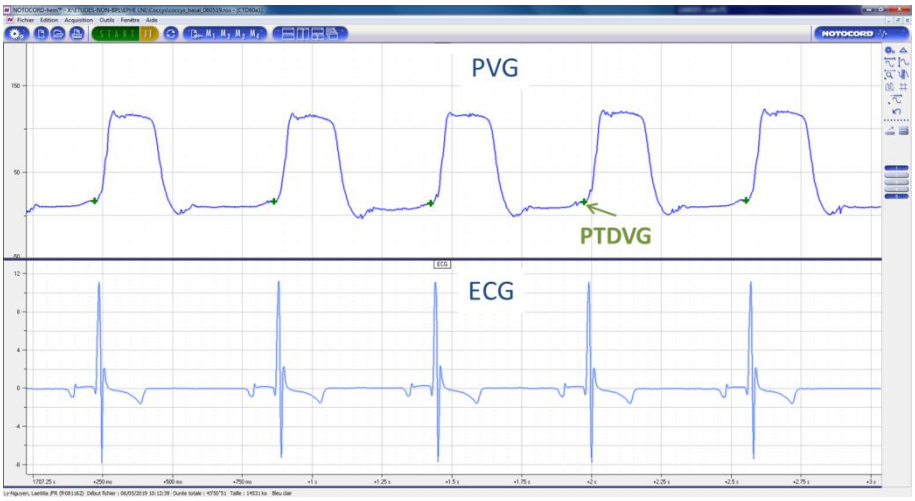


Figure 18. Tracés des paramètres hémodynamiques d'intérêt via le logiciel d'acquisition Notocord-Hem®.
PVG : Pression ventriculaire Gauche (mmHg) ; ECG : électrocardiogramme (mV) et PTDVG : Pression télédiastolique du ventricule gauche (mmHg).

B. MESURES PAR ECHOCARDIOGRAPHIE

L'échocardiographie est un examen non invasif, capable de fournir des renseignements à la fois anatomiques et fonctionnels sur le cœur de l'animal vigile. Cet examen permet d'explorer :

- le « contenant »: épaisseur, aspect morphologique et cinétique des parois; anatomie et cinétique des valves ; morphologie du myocarde ;
- son « contenu » : les flux sanguins, le volume des cavités.

Lors des examens échographiques, l'appareil utilisé est le CX50 (Philips®, Amsterdam, Netherlands). Plusieurs paramètres sont étudiés et pour cela différents modes ont été utilisés : le mode Temps Mouvement (TM), le mode bidimensionnel (2D), et le mode Doppler pulsé. L'analyse des images est effectuée avec le logiciel Qstation (Philips®, Amsterdam, Netherlands).

1. Suivi de l'altération contractile du VG au sein du modèle CMD

Comme indiqué en page 45 pour diagnostiquer une dysfonction du VG, la mesure de la fraction d'éjection du VG (FE) ainsi que la fraction de raccourcissement (FR) sont les paramètres clés.

a. *Coupe parasternale transventriculaire petit axe mode Temps-Mouvements*

Le mode Temps-Mouvements (TM) déroule sur un axe X le temps et les structures traversées par l'axe d'analyse sur un axe Y. Il permet une mesure précise des dimensions anatomiques et de la cinétique ou de la synchronisation de différents évènements.

Les mesures effectuées via cette coupe ont été (Figure 19) :

- l'épaisseur des parois septale (SIV) et postérieure (PPVG) en diastole et en systole,
- le diamètre intra-ventriculaire en télédiastole (Dd) et en télésystole (Ds).
- La fraction de raccourcissement (FR) est représentée par la différence entre le diamètre télédiastolique (Dd) et le diamètre télésystolique (Ds) du VG exprimée en pourcentage : reflet de la contraction cardiaque :

$$FR\ (\%) = (Dd - Ds) * 100 / Dd$$

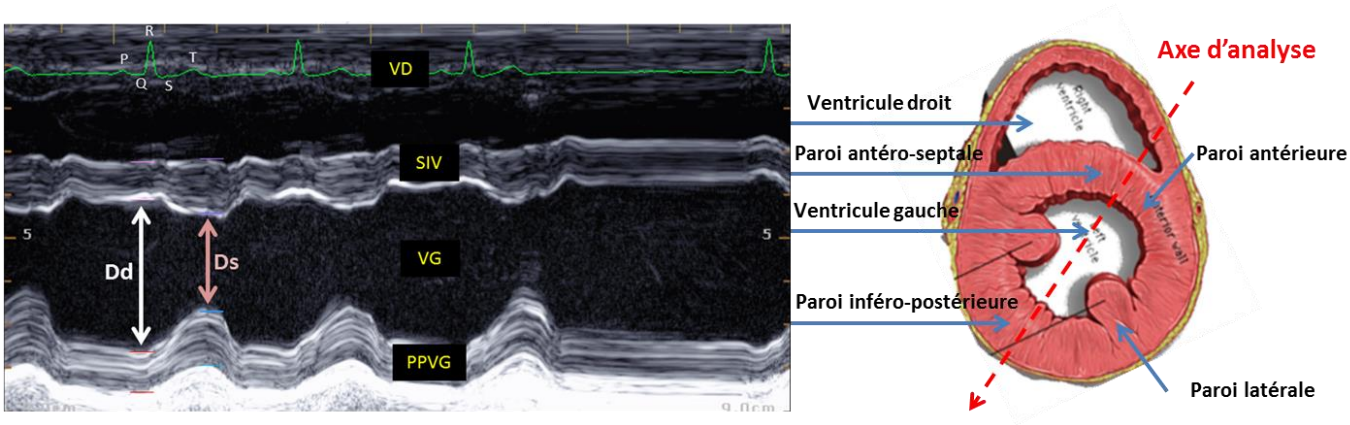


Figure 19. Image échocardiographique du VG en coupe transventriculaire parasternale petit axe en mode temps mouvement.

Observation du ventricule gauche et des différentes parois en mode temps mouvement chez un chien sain. La paroi du septum interventriculaire (SIV) ainsi que celle de la paroi postérieure ventriculaire gauche (PPVG) ont été délimitée au niveau de la diastole (début de l'onde Q sur l'ECG) et de la systole (fin de l'onde T sur l'ECG). *Dd : Diamètre télédiastolique; Ds : Diamètre télésystolique; VD :Ventricule droit ; SIV :Septum intraventriculaire ; VG :Ventricule gauche : VG ; PPVG :Paroi postérieure ventriculaire gauche.*

b. *Coupe parasternale transventriculaire longitudinale par méthode Simpson du mode bidimentionnel (BD)*

La coupe parasternale grand axe (Figure 20) sert à la mesure de la contraction du VG en mode BD. Ce mode permet en temps réel d'analyser les structures cardiaques en deux dimensions en fournissant une coupe anatomique du cœur en mouvement dans un plan donné.

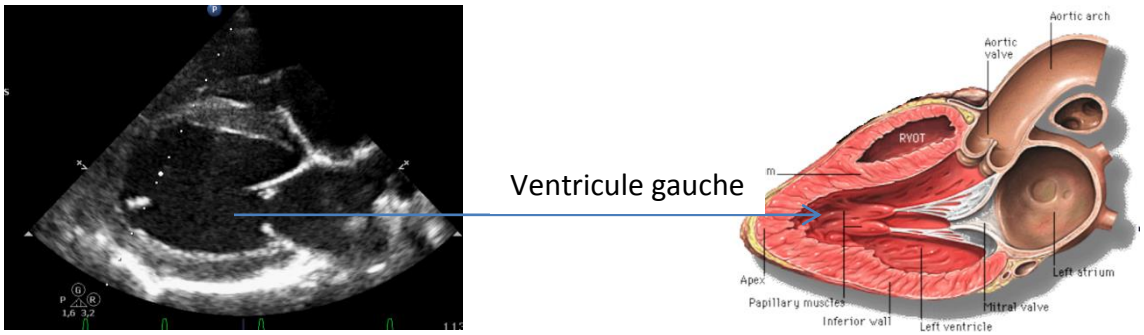


Figure 20. Image échocardiographique du VG en coupe parasternale longitudinale grand axe par mode BD.

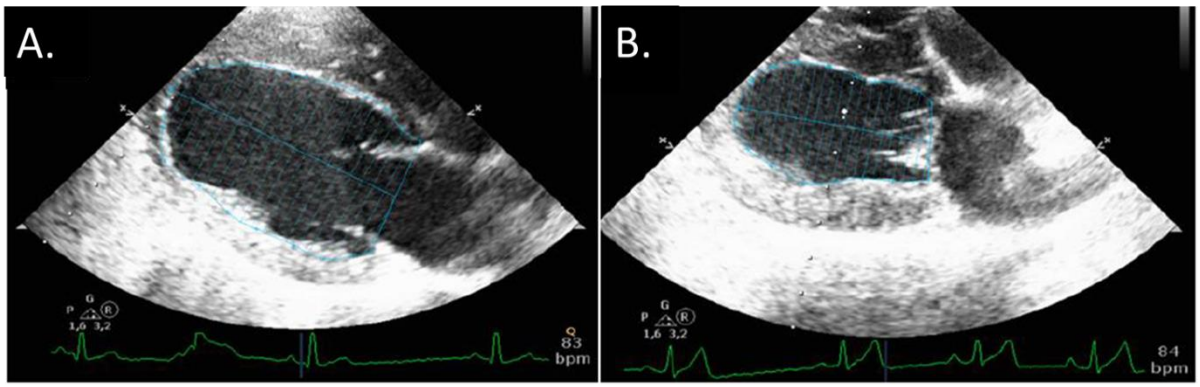


Figure 21. Echocardiographie trans-thoracique (ETT). Coupe parasternale longitudinale grand axe par méthode Simpson du mode BD.

Observation du ventricule gauche en diastole (A) et en systole (B) par méthode Simpson chez un chien sain. Le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS) ont été mesurés par délimitation du ventricule en télédiastole (début de l'onde Q) et télésystole (fin de l'onde T).

Les volumes télédiastolique (VTD) et télésystolique du VG (VTS) sont mesurés. La différence de ces deux mesures donne le volume d'éjection systolique (VES). Ces mesures de volumes permettent de calculer la Fraction d'éjection (FE) exprimé en % (Figure 21).

$$FE = \frac{VES}{VTD} = \left[\frac{(VTD - VTS)}{VTD}\right] * 100$$

2. *Mesure de la dyssynchronie intraventriculaire : décalage temporel de contraction des parois du VG*

Au niveau ventriculaire gauche, les dyssynchronies radiales (vues parasternales) et longitudinales (vues apicales) sont successivement recherchées (Serri et al., 2007).

a. *Mode TM-conventionnel*

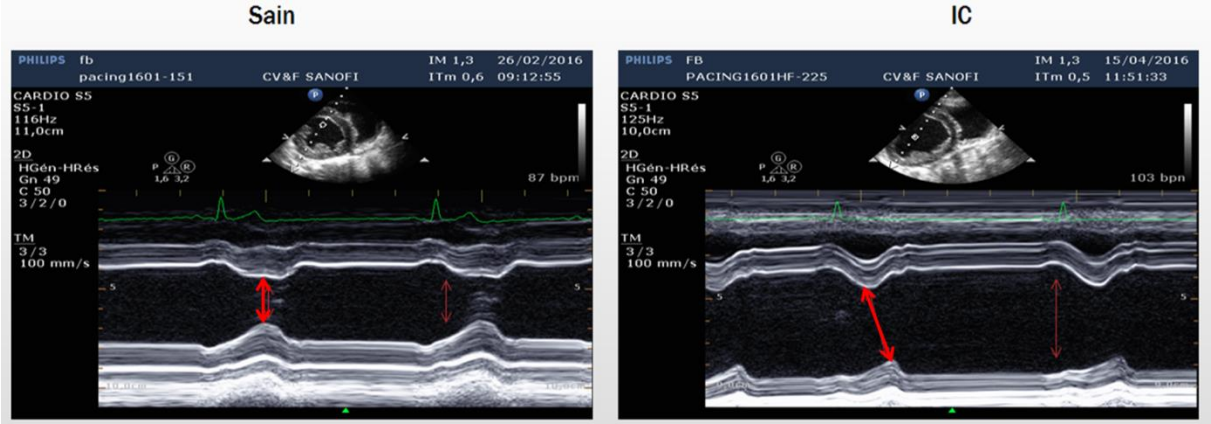


Figure 22. ETT. Coupe parasternale petit axe en mode TM d'un animal sain (contraction synchrone des 2 parois) et d'un animal en IC (décalage dans la contraction des 2 parois en ms).

La dyssynchronie radiale est explorée en incidence parasternale gauche petit ou grand axe par le mode TM conventionnel ou en doppler tissulaire couplé au mode TM en comparant l'excursion endocardique des parois antéro-septale et inféro-latérale (Pitzalis et al., 2002)
Pitzalis et al. identifient un paramètre pertinent qui a été évalué sur la base du décalage temporel des parois du VG (Pitzalis M.V. et al., 2006), le Septal–to-Posterior Wall Motion Delay (SPWMD en ms) qui représente la différence de temps entre les excursions maximales de la paroi antéro-septale intraventriculaire (après le complexe QRS) et celle de la paroi postérieure du VG observées à l'aide d'une vue parasternale petit axe au niveau des muscles papillaires. Ce paramètre temporel cible la télésystole des parois en les comparant entre elles (exprimé en ms). La mesure du délai séparant ces deux points nous renseigne sur la dyssynchronie. A noter que chez l'Homme un décalage supérieur à 130 ms est significatif d'une dyssynchronie avérée (Pitzalis M.V. et al., 2006).

La mesure du SPWMD a été proposée pour évaluer quantitativement la dyssynchronie mécanique intraventriculaire chez les patients insuffisants cardiaques. Cette méthode de mesure est simple et rapide mais plusieurs inconvénients viennent contrebalancer sa pertinence (Pitzalis M.V. et al., 2006).

D'une part, la reproductibilité de l'analyse est très variable selon la forme que prennent les parois du VG lors de la contraction (contraction rapide (pic franc) ou contraction lente (plateau). Ces différences morphologiques ne permettent pas d'identifier avec certitude les faibles mouvements contractiles des zones hypo ou dyskinétiques. Afin de standardiser la technique de mesure, Sakamani conseille de prendre le point au maximum de la déflection lorsque la contraction est rapide et franche (Figure 23-A) et de prendre le premier pic lorsque la contraction est lente sous forme de plateau (Figure 23-B) (Sakamaki et al., 2014).

D'autre part, la prise d'image doit être précise ainsi que l'angle d'acquisition car ils peuvent affecter la mesure et déformer le déplacement. Comme le montrent les travaux de Marcus et Arita, bien que le SPWMD soit relativement facile à obtenir, la faible reproductibilité (inter ou intra observateur, ou les deux) de la mesure en mode TM conventionnel limite sa valeur clinique (Pitzalis M.V. et al., 2005). Ce paramètre est néanmoins prédictif s'il est associé à une autre technique de détection de la dyssynchronie ; il reste donc intéressant car c'est aussi un paramètre simple et rapide d'accès (Arita et al., 2007; Marcus et al., 2005).

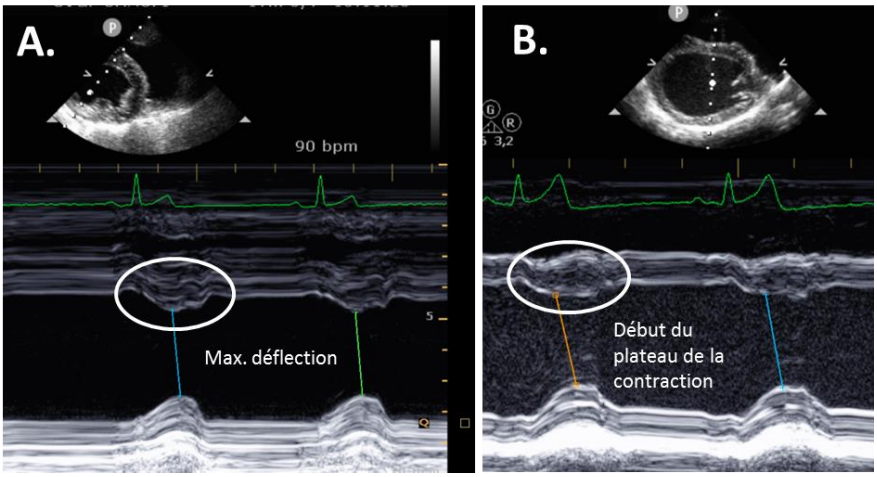


Figure 23. ETT. Différentes méthodes de lecture de la dyssynchronie en mode TM conventionnel

(A) Acquisition en mode TM en incidence parasternale petit axe : la contraction de la paroi antéro-septale est rapide et franche.

(B) Acquisition en mode TM en incidence parasternale grand axe : la contraction de la paroi antéro-septale est lente, sous forme de plateau.

b. *Mode TM couplé au Doppler tissulaire : critère de Pitzalis*

Sorell et al ont démontré que la mesure de la dyssynchronie mécanique du VG par le mode TM couplé au Doppler tissulaire (DT) (TM-couleur) est plus reproductible et plus précise que la mesure via le mode TM conventionnel. Il s'agit d'une méthode prédictive utilisée en clinique pour l'éligibilité d'un patient à recevoir une TRC (Sorrell et al., 2008). Ce mode est donc utilisé en plus du mode TM conventionnel pour la détermination de la dyssynchronie du VG. Comme expliqué précédemment, lorsque la paroi antéro-septale est dyskinétique, il est difficile de standardiser la lecture malgré les méthodes de standardisation préconisées par Sakamaki et al., (2014). Le mode TM-couleur, grâce au codage des couleurs (du mode doppler) qui change en fonction des directions des parois aide à identifier la transition entre les mouvements de l'intérieur vers l'extérieur de la paroi antéro-septale et ceux de la paroi postérieure de manière précise, rapide et simple.

Les images ont été analysées comme suit : le SPWMD est mesurée en tant que décalage temporel entre la déflection maximale post-QRS de la paroi antéro-septale indiquée par le changement de couleur du bleu au rouge (interface bleue/rouge), et la déflection antérieure maximale de la paroi inféro-latérale est indiquée par le changement en couleur du rouge au bleu (interface rouge/bleue) (Figure 24-A). Lorsque l'interface n'est pas nettement définie, la position du curseur est déterminée par la transition de couleur nette et continue du mur avec une interface rouge/bleue (Figure 24-B).

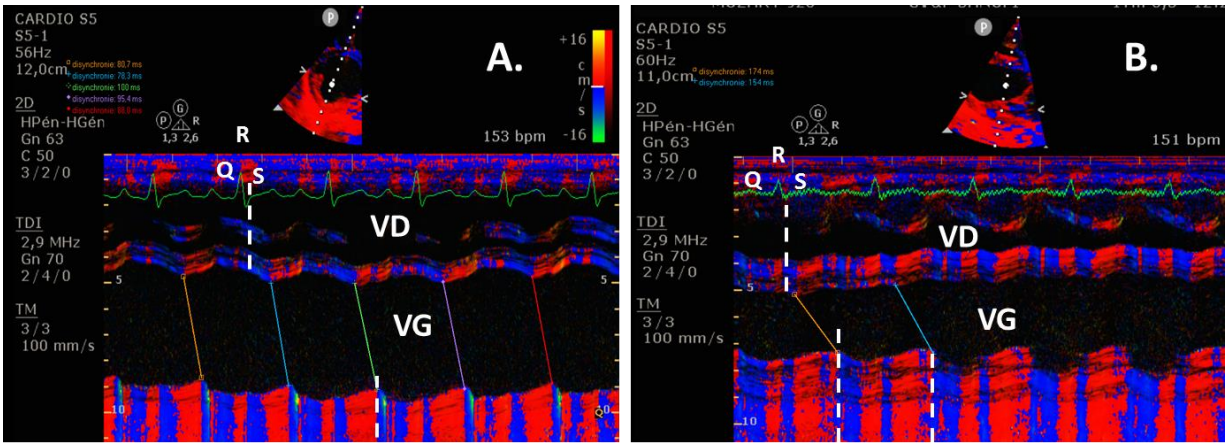


Figure 24. Mesure du critère de Pitzalis, par ETT, mode TM couplé en Doppler tissulaire.

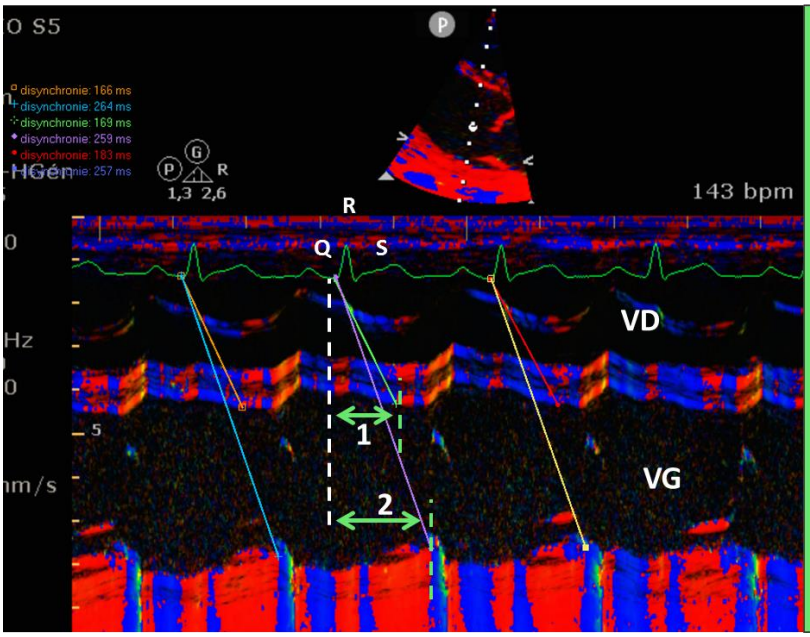
(A) Incidence parasternale gauche petit axe, le point de mesure est facilement identifié par l'interface bleu/rouge. Au niveau de la paroi antéro-septale, premier changement d'interface post complexe QRS avec le premier changement d'interface continue au niveau de la paroi postérieure gauche

(B) Incidence parasternale gauche grand axe, le point de mesure est facilement identifié par l'interface bleu/rouge. Au niveau de la paroi antéro-septale, premier changement d'interface post complexe QRS avec le premier changement d'interface continue au niveau de la paroi postérieure gauche.

c. Mode TM couplé au Doppler tissulaire : mesure des délais électromécaniques des parois septale et postérieure

La mesure des délais électromécaniques des parois septale et postérieure, nous ont permis de suivre les mouvements des parois lors de la mise en place de la dyssynchronie contractile du VG. Il a été mesuré le décalage entre le début de la dépolarisation ventriculaire (onde Q de l'ECG) et le pic de contraction de la paroi septale (DEMS) à l'état sain puis après 21 jours de stimulation continue au stade IC débutant (moment où la dyssynchronie s'installe). Les mêmes mesures ont été réalisées sur la paroi postérieure (DEMP) (Figure 25).

La comparaison des mesures du délai électromécanique de chaque paroi (DEMS et DEMP), de l'état sain à l'état IC ou de l'état basal à post-traitement, permet d'observer l'effet de la pathologie ou du traitement sur la cinétique de contraction de chaque parois (contraction plus précoce ou plus tardive).



1. Mesure du Délai ElectroMécanique de la paroi septale (DEMS):
Décalage entre l'onde Q et le pic de contraction de la paroi septale (en ms).

2. Mesure du Délai ElectroMécanique de la paroi postérieure (DEMP):
Décalage entre l'onde Q et le pic de contraction de la paroi postérieure (en ms).

Figure 25. Mesure des mouvements des parois septale et postérieure dans la mise en place de la dyssynchronie contractile.

VD : ventricule Droit ; VG : ventricule gauche.

d. Mode Doppler tissulaire pulsé à l'anneau mitral latéral et septal

La dyssynchronie longitudinale, est recherchée avec le mode Doppler tissulaire (DT) pulsé, en incidence apicale qui permet de comparer les phases proto- et méso-systoliques des différentes parois (Cohen et al., 2017; Lafitte, 2006). Serri et al. appuient la méthodologie décrite par Lafitte en disant que l'intégration d'une approche multiparamétrique serait optimale dans l'évaluation échocardiographique de la dyssynchronie cardiaque et le DT est une technique largement étudiée et validée (Serri et al., 2007). Ghio et al. nous incitent vivement à combiner une approche échocardiographique standard et DT pour caractériser les différents abords des anomalies mécaniques dues à la dyssynchronie ventriculaire (Ghio et al., 2004). Suivant les recommandations de Serri et Ghio, deux techniques de mesures sont présentées.

Le doppler tissulaire pulsé a été utilisé pour évaluer la dyssynchronie intraventriculaire (Cohen et al., 2017; El Missiri, 2014; Gorcsan et al., 2008). Cette mesure peut se réaliser en incidence apicale 4 cavités. Le curseur et son volume d'échantillonnage sont placés dans la paroi myocardique latérale ou septale, au niveau de l'insertion des feuillets mitraux. Le recueil du flux Doppler tissulaire se fait à l'anneau mitral, à une vitesse de défilement de 100

mm/s. La mesure est réalisée en apnée sur au moins trois cycles cardiaques (Cohen et al., 2017) (Figure 26).

Le flux est composé : d'une onde précoce positive appelée contraction isovolumique, une première onde positive systolique appelée onde S, une deuxième onde protodiastolique négative appelée onde E' et une troisième onde télédiastolique négative appelée onde a'. Le but étant de mesurer le délai de la contraction isovolumique (CIV) entre la paroi latérale et septale. L'inconvénient majeur du DT pulsé est que cette méthode est sensible aux influences de la respiration, aux mouvements de l'animal et peut être modifiée par la fréquence cardiaque. Outre, ces limitations techniques, le code de couleurs du DT est l'approche préféré des cliniciens (Cohen et al., 2017; Gorcsan et al., 2008).

La dyssynchronie est identifiée en mesurant les délais électromécaniques (DEM) des deux parois opposées (septale et latérale), définis par le temps entre le début du complexe QRS et le début de l'onde systolique (S) tissulaire et en mesurant les délais électrosystoliques (DES) de ces mêmes parois, définis par le temps entre le début du complexe QRS et le pic de l'onde S. Un délai supérieur à 40ms entre les DEM et/ou DES des parois opposées signe la présence d'une dyssynchronie intraventriculaire qui est avérée au-delà de 65 ms (critère de Bax) (Bax et al., 2004) Cela signifie que les parois inféro-septale et antéro-latérale ne se contractent plus de manière synchrones. (Lafitte, 2006).

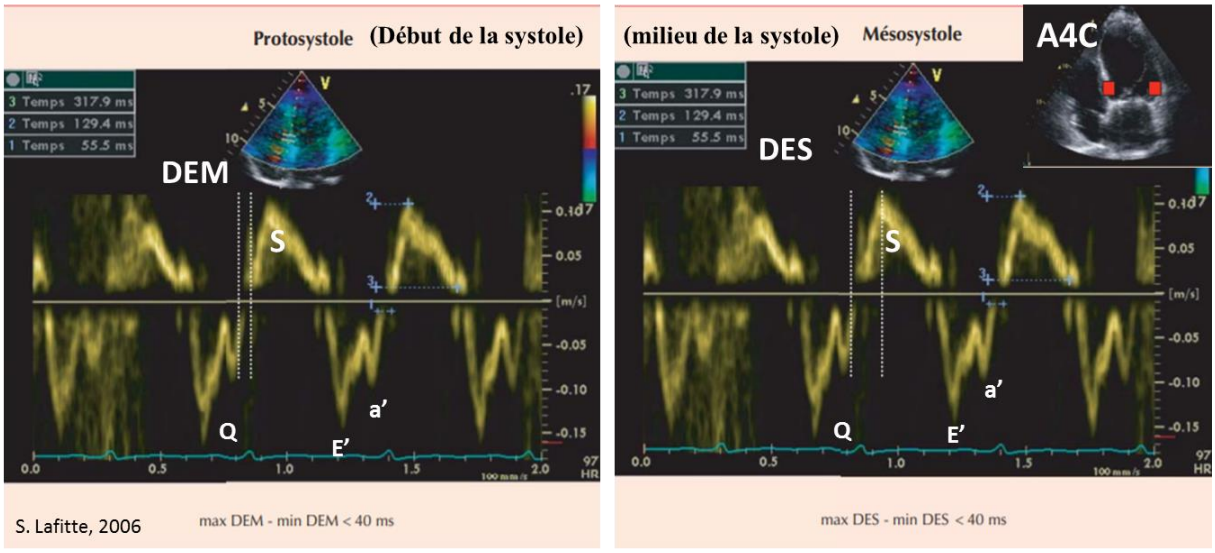


Figure 26. Evaluation de la dyssynchronie intraventriculaire longitudinale et spatiale par ETT, incidence apicale 4 cavités (A4C), mesure du flux en Doppler tissulaire à l'anneau mitral sur la paroi septale.

Evaluation d'une dyssynchronie intraventriculaire longitudinale et spatiale (retard d'une paroi par rapport à l'autre) par mesures des délais électromécaniques (DEM) ciblant la phase protosystolique et des délais électrosystoliques (DES) ciblant la phase mésosystolique. La différence des DEM et des DES entre les différentes parois basales (septale et latérale) est physiologiquement inférieure à 40 ms, au-delà on parle de dyssynchronie intraventriculaire.

S : première onde, positive systolique. E : deuxième onde, négative, protodiastolique et a' : troisième onde, négative, télédiastolique. Q : onde Q du complexe QRS de l'ECG. (Lafitte, 2006)

V. PARAMETRES CHOISIS

A chaque temps de mesure (de J0 à J42), nous avons mesuré :

- En paramètres hémodynamiques : La PVG, la PTDVG et la FC ;
- En paramètres électrophysiologiques : La durée du complexe QRS, de l'intervalle JT, de l'intervalle Tp-Te et de l'intervalle QT ;
- En paramètres échocardiographiques : La fraction de raccourcissement (FR) par TM conventionnel ; La fraction d'éjection du VG (FEVG), le volume télédiastolique (VTD) par la méthode Simpson et la dyssynchronie intraventriculaire via le décalage de contraction des 2 parois (SPWMD) par le TM-couleur et via les DEM et DES par le DT pulsé.

VI. AGENTS PHARMACOLOGIQUES UTILISES

A. LE FLECAÏNIDE

1. Mécanismes d'action

Le flécaïnide est un anti-arythmique de classe I de la classification de Vaughan-Williams (Figure 27). Il s'agit d'un bloqueur des canaux sodiques rapides (Nav1.5) mais non sélectif car il bloque aussi les canaux K+ (Kv 11.1) (Williams, 1984).

Les anti-arythmiques de classe I sont eux-mêmes classés en trois groupes selon leur action sur la durée du potentiel d'action (en relation avec une action associée variable sur les canaux potassiques). Le flécaïnide appartient à la classe Ic qui ne modifie pas la durée du potentiel d'action et ne modifie pas la fréquence cardiaque (Vergne et al., 2005).

Le blocage des canaux sodiques rapides par les anti-arythmiques a pour conséquence majeure une diminution de la vitesse de dépolarisation initiale du potentiel d'action (phase 0), une diminution de la vitesse de propagation de l'influx ainsi qu'un effet inotrope négatif.

Par conséquent, son action sur le potentiel d'action engendre une modification de l'ECG qui se traduit par :

- une prolongation de l'intervalle PQ due au ralentissement de la phase 0 du PA (conduction auriculo-ventriculaire ralentie)(van Middendorp et al., 2014) .
- un allongement du complexe QRS dû à l'augmentation du seuil d'excitabilité (ralentissement de la dépolarisation ventriculaire) (Shimizu and Antzelevitch, 1999).

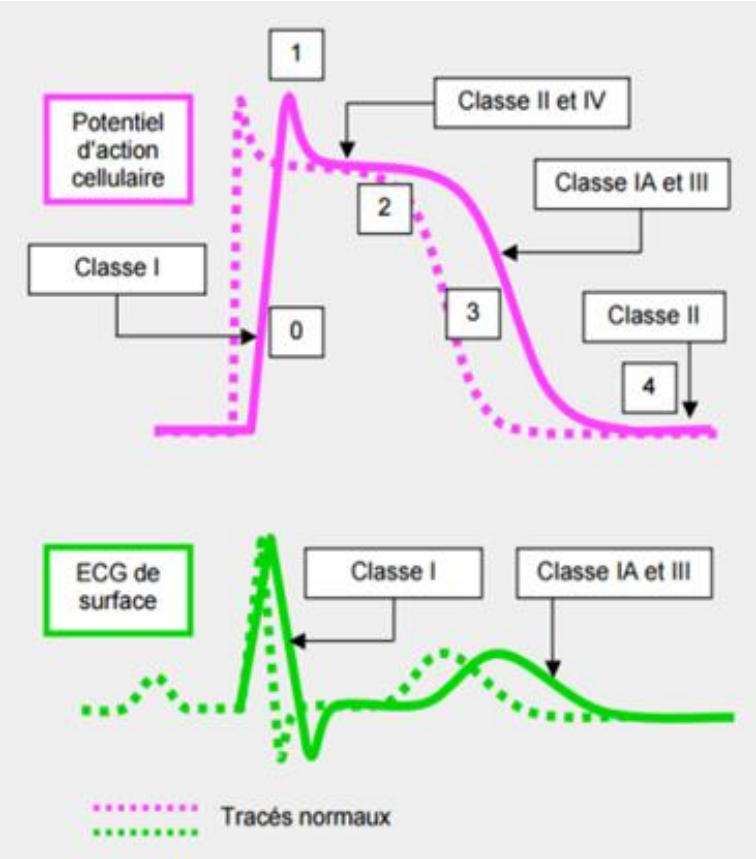


Figure 27. Répercussion d'une modification du potentiel d'action sur l'ECG en fonction les propriétés des anti-arythmiques de la classification de Vaughan-Williams.

(D'après Chassot, 2015)

2. *Choix de la dose et de la voie d'administration*

Sällström et al., ont observé un allongement du complexe QRS significatif à la dose de 150 et 200 mg après une administration par voie orale d'acétate de flécaïnide allant jusqu'à +6 ms *versus* placebo sur du chien vigile (Sällström et al., 2014).

Alors que Heath et al., après une perfusion IV de flécaïnide à 10 $mg.kg^{-1}$ sur des chiens vigiles, obtiennent une augmentation de + 20 (35 min de perfusion) à + 30 ms (60 min de perfusion) du complexe QRS comparée au solvant, avec un effet réversible au bout de 3 heures (Heath et al., 2011).

Ce dernier protocole, a été retenu en raison de l'ampleur de la cinétique des effets observés.

3. *Protocole d'étude*

Le protocole est décrit comme suit (Figure 28) :

- 6 chiens sains dotés d'un implant de télémétrie
- 2 groupes: Témoin (solvant : glucose 5% ajusté à pH=4 à l'aide d'acide acétique 10mg/mL) et Flécaïnide à 10 mg/kg dans le solvant sus-cité (10 mg/mL) (soit 300 mg)
- Voie d'administration : perfusion intra-veineuse (I.V.) d'1 h à un débit de 0.5 mL/min soit 30 mL de volume total
- Mesures électrocardiographiques en continue (ECG) : La durée du complexe QRS a été mesurée toutes les 5 minutes pendant la perfusion jusqu'à la mesure d'un allongement du complexe QRS de +20ms (2 mesures de QRS identiques).

  Par soucis d'homogénéité des valeurs de base, nous avons enregistré l'ECG via des électrodes de surface afin d'obtenir un ECG de surface en dérivation DII sur les 6 animaux car 2 d'entre eux n'étaient pas dotés d'implant de télémétrie.
- Mesure échocardiographiques : T0 (avant perfusion), T+45min (effet max) et T+90min soit 30 min après l'arrêt de la perfusion (récupération).

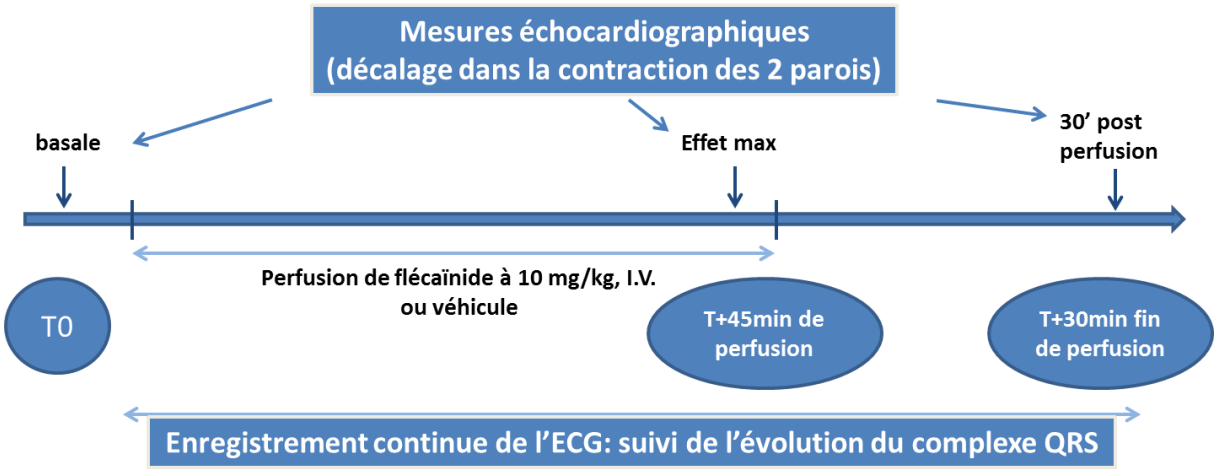


Figure 28. Protocole d'étude d'une perfusion de flécaïnide à 10mg/kg ou du solvant par voie intra-veineuse chez le chien sain.

B. LE HMR1556

1. *Mécanismes d'action*

Le HMR 1556 a été utilisé par plusieurs auteurs pour imiter une activité arythmique observée dans le syndrome du QT long (SQTL) (Gallacher et al., 2007). Il s'agit d'un bloqueur

des canaux IKs, puissant et sélectif (Towart et al., 2009). Le HMR1556 est un composé de référence utilisé pour la caractérisation des divers canaux potassiques en physiologie et pathologie cardiaque

Le courant IKs est le plus affecté par la stimulation sympathique de tous les canaux K+ ventriculaire. La stimulation sympathique au travers des récepteurs β–adrénergiques augmente le courant IKs (Kang et al., 2017). Ce gain de fonction du canal permet de raccourcir la durée du potentiel d'action et donc de raccourcir la durée de repolarisation, permettant d'adapter le temps de remplissage diastolique à la fréquence cardiaque. La modulation sympathique du canal IKr est beaucoup plus complexe et encore mal comprise (Janse, 2004; Johnson and Antoons, 2018; Li et al., 2002)). Pour cette raison, le HMR1556 a été choisi pour étudier les effets d'un blocage du courant IKs dans le contexte de CMD induite par une augmentation de fréquence cardiaque. Dans le cas de maladies telles que le syndrome du QT long congénital LQT1, dû à une perte de fonction du canal IKs, la stimulation sympathique ne permet pas d'abréger le potentiel d'action mais au contraire tend à l'augmenter en raison du déséquilibre entre les courants repolarisant et dépolarisant (Opie, 2004).

La couche qui sépare les couches épicardique et endocardique se compose de cellules de transition et de cellules M. Les cellules M se distinguent par la capacité de leur potentiel d'action à se prolonger de manière disproportionnée par rapport au PA des autres cardiomyocytes ventriculaires (cellules sous-épi et sous-endocardique) en réponse à un ralentissement de la vitesse et / ou en réponse à des agents prolongeant la durée du potentiel d'action (DPA) (Antzelevitch, 2007).

Comme l'illustre la Figure 29, dans des conditions de QT normal et long, la réponse épicardique (Epi) est la première à se repolariser et le potentiel d'action des cellules M est souvent le dernier. La repolarisation complète du potentiel d'action épicardique coïncide avec le pic de l'onde T et la repolarisation des cellules M coïncide avec la fin de l'onde T (Antzelevitch, 2007). Ainsi, la repolarisation des cellules M du cœur détermine généralement l'intervalle QT. On a suggéré que l'intervalle entre le pic et la fin de l'onde T (Tpeak - Tend) fournit un indice de DRT (Dispersion de repolarisation transmurale), qui peut avoir une valeur pronostique pour le risque proarythmique (Antzelevitch, 2007). Il a été mis en cause dans la dyssynchronie mécanique du VG.

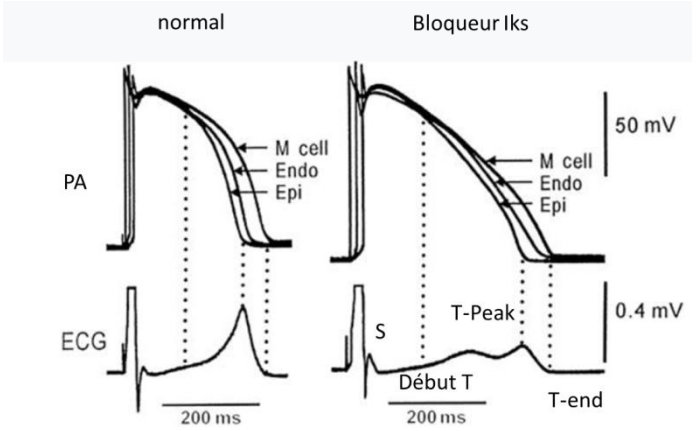


Figure 29. Potentiels d'action simultanément enregistrés sur des cellules endomyocardique (Endo), épimyocardique (Epi) et midmyocardique (M cell) et conséquences sur l'ECG (Antzelevitch, 2007).

2. *Choix de la dose et de la voie d'administration*

Le choix de la dose et de la voie d'administration a été fait à partir de données historiques de Sanofi et en particulier d'une étude interne menée chez le chien dans le cadre du développement préclinique de bloqueurs du courant IKs.

Le HMR1556, administré par voie orale à 30 mg/kg, augmente de manière significative la durée de l'intervalle QT corrigé ou non par la formule de Fridericia qui permet de s'affranchir des variations de la fréquence cardiaque. A cette dose, aucune anomalie sur l'ECG n'a été relevée (pas de changement dans la morphologie de l'onde T, ni d'arythmie) ainsi qu'aucun effet significatif sur la durée de l'intervalle PR et du complexe QRS. Ils ont observé un effet bradycardisant mais non statistiquement significatif. Cette étude montre que le HMR1556 induit une augmentation marquée et soutenue de la durée de repolarisation ventriculaire sans effets majeurs secondaires (pression artérielle et pression pulmonaire inchangées). Des augmentations respectives de l'intervalle QT de +132 ms et +140 ms ont été observées 2h et 4h après l'administration de HMR1556 (30mg/kg). Ces augmentations avaient disparu 24h après administration.

3. *Protocole d'étude*

Le protocole suivant a été appliqué (Figure 30) :

- 4 chiens mongrels dotés d'un implant de télémétrie et d'un stimulateur cardiaque
- 1 groupe : HMR1556 à 30 mg/kg
- Voie d'administration : orale (10mL/kg)
- Enregistrement continu de l'ECG : La durée de l'intervalle Tp-Te et JTpeak, QT et QTcf (QT corrigé selon Fridericia) a été mesurée à T0 (avant administration), T+2h et T+4h (effet max) et T+24h après administration.
- Mesures échocardiographiques et électrocardiographiques : T0 (avant administration), T+2h et T+4h (effet max) et T+24h après administration.

Ce protocole a été réalisé à 3 stades de la pathologie permettant d'apprécier les effets du HMR1556 à différents stades d'apparition de l'IC A J0, les chiens sont sains (effet basal). A J21 et J42, les chiens sont IC à des stades différents de sévérité.

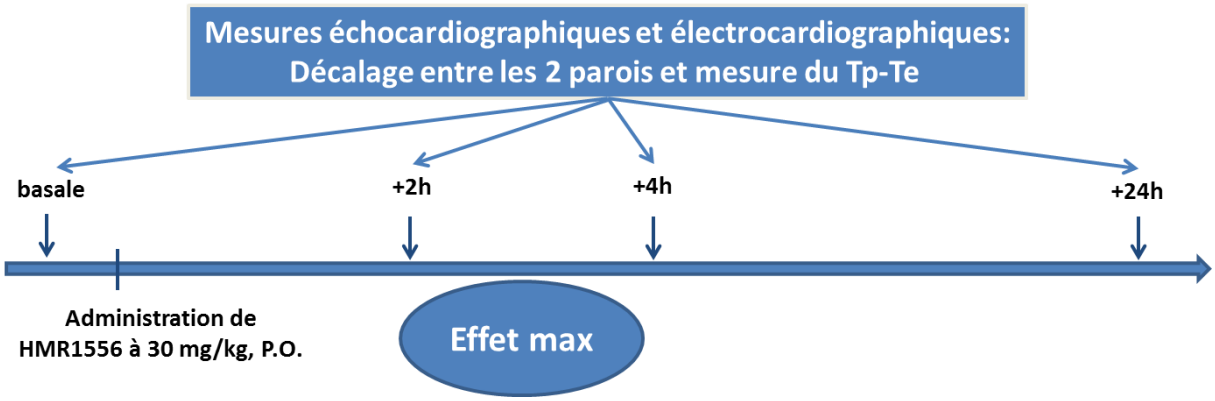


Figure 30. Protocole d'étude d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg chez le mongrel sain (J0), après 21 jours de stimulation cardiaque (J21) et après 42 jours de stimulation cardiaque (J42).

C. ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été effectuées avec SAS, via une interface interne à Sanofi. La démarche statistique pour chacun des paramètres et des questions statistiques suivait un processus établi par les biostatisticiens Sanofi.

D’abord la Normalité et l’homogénéité des variances étaient testées respectivement avec le test de Shapiro-Wilk et le test de Levene, respectivement.

A l’issue de ces tests, si les hypothèses de normalité et d’homogénéité de variance étaient conformes, les analyses suivantes ont été réalisées :

1) Pour le modèle CMD, une analyse de variance à un facteur, avec mesures répétées sur le facteur « Jour », suivie d’un test de Dunnett pour comparer chaque jour versus J0.

2) Pour les études avec le flécaïnide et le HMR1556, une analyse de variance à 2 facteurs, avec mesures répétées sur les facteurs « Jour » et « Temps », ainsi que leur interaction, suivie à chaque jour fixé d’un test de Dunnett pour comparer chaque temps (effet max et T24h) versus T0h.

Si les hypothèses de normalité ou d’homogénéité de variance n’étaient pas vérifiées alors la même analyse statistique était réalisée sur les données transformées en rang au préalable.

Le niveau de significativité pris en compte est de 5%.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Dans le but de clarifier et de simplifier le message principal, nous avons réalisé une analyse statistique uniquement sur les résultats concernant l'évolution du modèle de J0 à J42 et les résultats des effets des agents pharmacologiques. Cependant, nous ferons une analyse descriptive de certains paramètres au cours de l'évolution du modèle dans le simple but de montrer qu'il est conforme à la littérature.

I. CARACTERISATION DU MODELE CMD CHEZ LE CHIEN SUITE A UNE STIMULATION RAPIDE DU VENTRICULE DROIT

A. CARACTERISATION DU MODELE DE CHIEN CMD

L'étude de la caractérisation du modèle et de son évolution s'est faite sur une cohorte de 6 chiens sauf pour le J42 (n=5) car un animal est décédé précocement et sur quelques paramètres où n=5 est spécifié car le paramètre mesuré était non exploitable.

1. Evolution des paramètres liés à la contractilité cardiaque

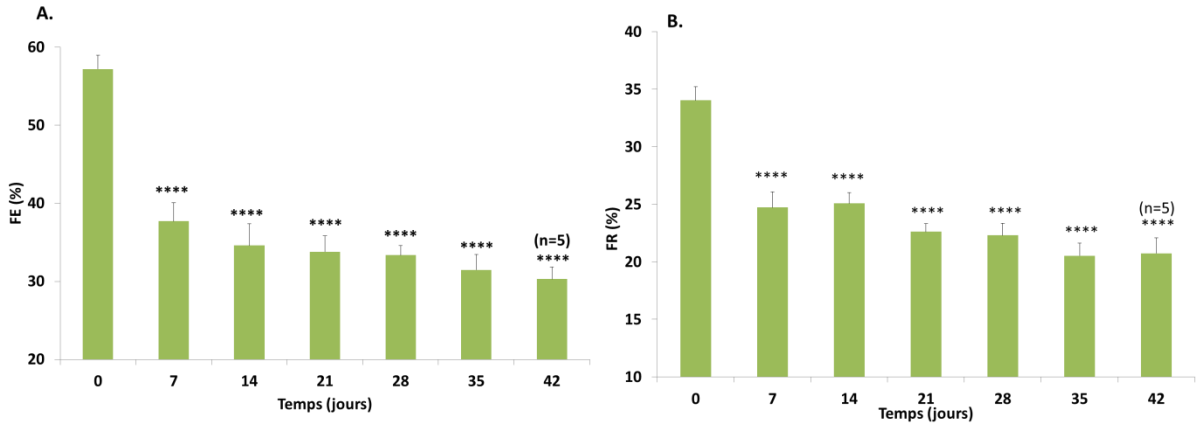


Figure 31. Evolution de la fraction d'éjection (FE) (A) et de la fraction de raccourcissement (FR) (B) du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

****** p≤0.0001 vs J0.**

La fraction d'éjection (FE) diminue franchement et significativement dès le septième jour de stimulation (38.6±2.6 vs 57.9±2.0% à J0, p<0.0001). Ensuite, la FE diminue progressivement de J7 (38.6±2.6%) à J42 (30.3±1.6). Le profil de la fraction de raccourcissement (FR) est similaire, dès J7, où la diminution de la FR est significative (25.6±1.3% vs 34.8±1.1% à J0, p<0.0001). Cependant, d'un point de vue descriptif, il est à souligner que la FE diminue de manière progressive alors que la FR diminue par palier. Dans un premier temps, de J7 à J14, la FR est, respectivement, à 25.5±1.3 et 25.1±0.9%. Ensuite de J21 à J28, la FR est, respectivement, à 22.6±0.7 et 22.3±1.0% et enfin de J35 à J42, elle est, respectivement, à 20.5±1.1 et 20.7±1.3%

2. *Evolution du paramètre lié à la dilatation du ventricule gauche au cours du développement de l'IC*

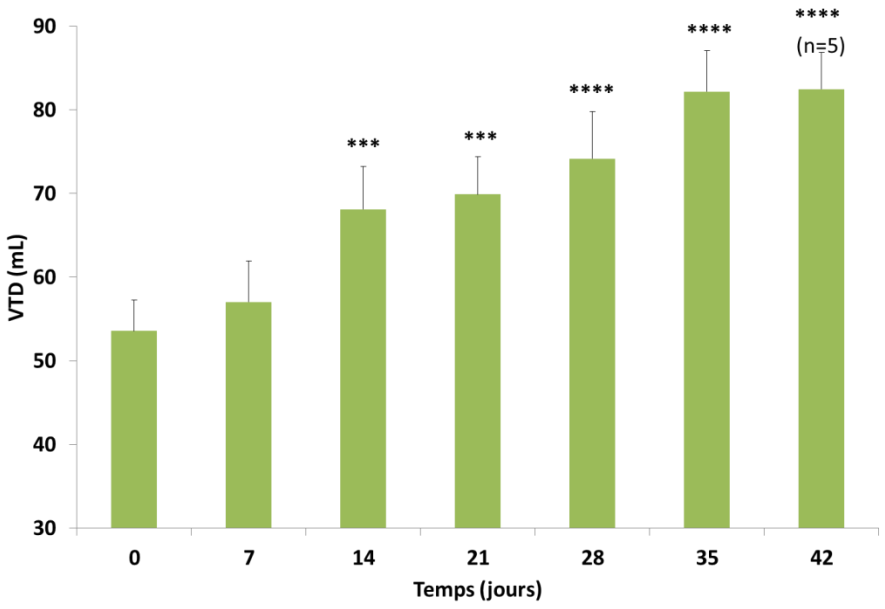


Figure 32. Evolution du volume télédiastolique (VTD) du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

*****p<0.001 vs J0 ; **** p≤0.0001 vs J0.**

Au cours du développement du syndrome, le volume du VG augmente progressivement. Cette augmentation devient significative après 14 jours de stimulation (68±5.1 vs 54±4.4 mL à J0, p=0.0008). Cependant, on observe des « paliers » de significativité, découpant l'évolution du paramètre en trois parties : **De J0 à J7** (54±4.4 et 55±5.4mL), sans

augmentation significative. **De J14 à J21**, où l'augmentation est significative au niveau de p<0.001 comparée à J0 (68±5.1 et 70±4.5mL vs 54±4.4 mL à J0) et **de J35 à J42** où l'augmentation est significative au niveau de p<0.0001 comparée à J0 (82.1±4.9 et 82±4.4mL vs 54±4.4 mL à J0). Le volume du VG atteint un volume stable à partir de J35 (82±4.9 mL et 82±4.4 mL à J42).

3. *Evolution des paramètres liés aux mécanismes compensateurs mis en place au cours du développement de l'IC*

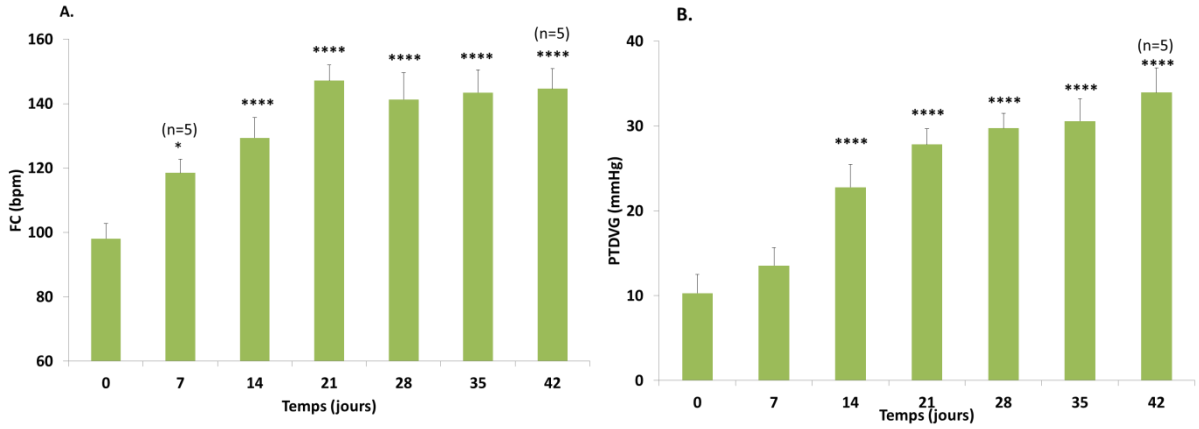


Figure 33. Evolution de la fréquence cardiaque (FC) (A) et de la pression télédiastolique du VG (PTDVG) (B) au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

***p<0.05 vs J0 ; ***p<0.001 vs J0 ; **** p≤0.0001 vs J0.**

La fréquence cardiaque (Figure 33-A) augmente de manière significative dès J7 (118±4.2 bpm vs 96±5.0 à J0, p=0.0102) jusqu'à J21 (139±5.6 bpm, p<0.0001) et reste stable jusqu'à J42 (141±.3 bpm, p<0.0001). Quant à la pression télédiatolique ventriculaire gauche (Figure 33-B), elle augmente progressivement devenant significative à partir de J14 (22.8±2.70 vs 10.2±2.20 mmHg à J0, p<0.0001) jusqu'à J42 (33.8±2.92 vs 22.8±2.70 mmHg, p=0.0002).

4. *Evolution du débit cardiaque au cours du développement de l'IC*

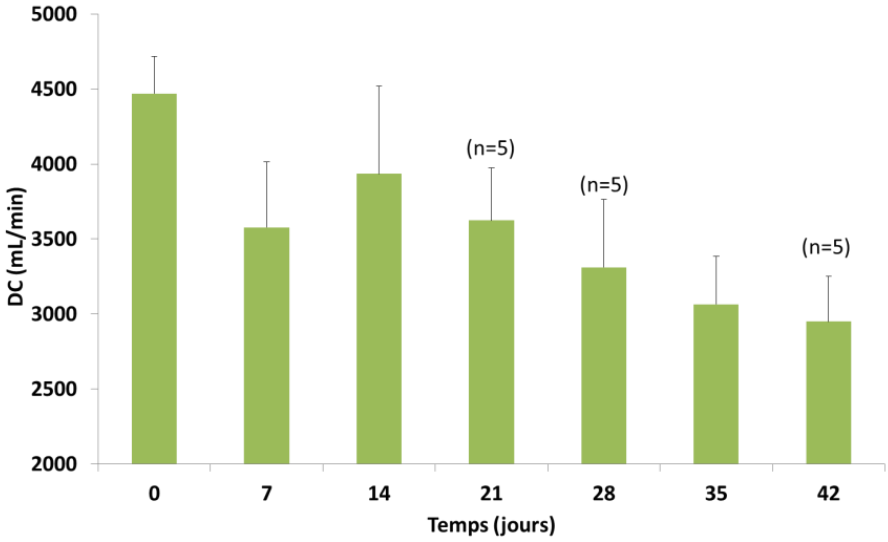


Figure 34. Evolution du débit cardiaque (DC) au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

Malgré l'absence de significativité due à la forte variabilité du paramètre et du faible effectif, il peut être noté que le graphique se décompose en plusieurs étapes. Après une chute du débit cardiaque au septième jour de stimulation (3480±505 vs 4389±276 mL/min à J0), le DC remonte à J14 (3934±586 vs 3480±505 mL/min à J7) et reste stable jusqu'à J21 (3624±349 vs 3480±505 mL/min à J7. C'est à partir de J21 que le DC chute progressivement atteignant 2950±302 mL/min à J42.

B. ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE DANS LE MODELE DE CHIEN CMD

1. *Evolution du décalage des parois ventriculaires du VG*

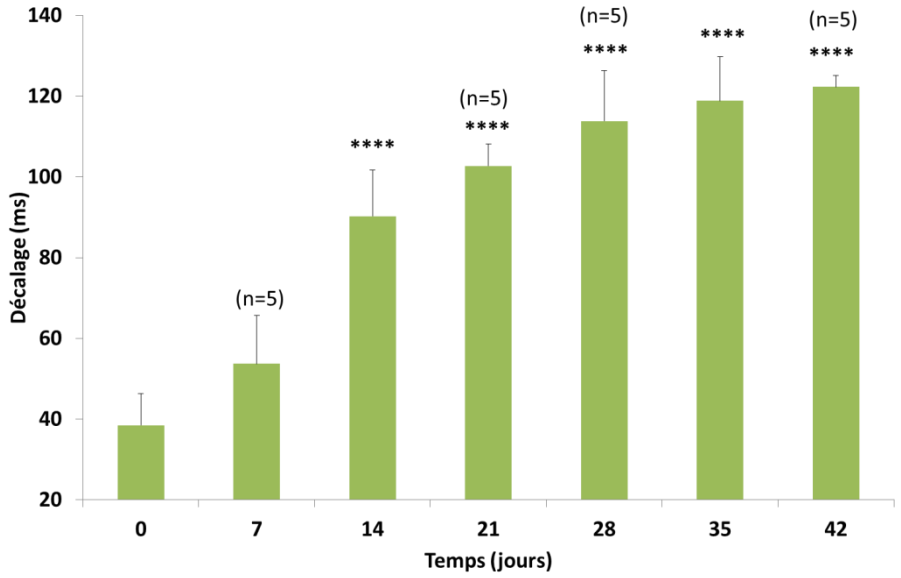


Figure 35. Evolution du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

****** p≤0.0001 vs J0**

L'augmentation du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG apparait significative à partir de 14 jours de stimulation (90±11.6 vs 35±8.4 ms à J0, p<0.0001). Puis l'augmentation devient progressive de J14 à J42 passant de 90±11.6 ms à 122±2.7 ms.

	J21		J42	
	DEMS (%)	DEMP (%)	DEMS (%)	DEMP (%)
Animal 1	16,7	12,3	7,1	14,1
Animal 2	0,9	8,2	2,5	7,2
Animal 3	-3,5	24,0	-10,9	18,7
Animal 4	-56,0	12,1	-29,6	11,4
Animal 5	4,0	-9,7	-	-
Animal 6	0,3	10,1	-10,3	0,8
moyenne	**-6,3**	**9,5**	**-8,2**	**10,4**
e.s.m	**10,4**	**4,5**	**6,4**	**3,0**

Tableau 2. Valeurs des DEMS et DEMP au cours de l'évolution du modèle entre l'état sain (J0) à l'état d'IC débutant (J21) et IC avéré (J42).

DEMS : Délai électromécanique de la paroi septale ; DEMP : Délai électromécanique de la paroi postérieure.

Au cours de l'évolution du modèle, la dyssynchronie s'installe avec un retard de la contraction de la paroi postérieure de +9.5±4.5% à J21 et +10.4±3.0% à J42, alors que le décalage de contraction de la paroi septale est hétérogène selon les animaux (précoce ou retardée).

2. *Evolution de la durée complexe QRS*

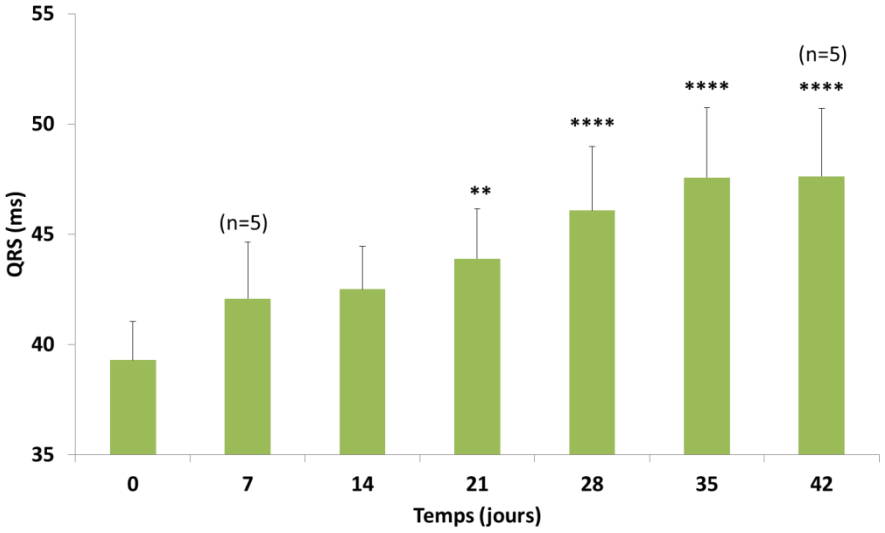


Figure 36. Evolution de la durée du complexe QRS de l'ECG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

****p<0.01 vs J0 ; **** p≤0.0001 vs J0 .**

Le complexe QRS s'allonge progressivement au cours du temps et devient significatif à partir de J21 (43.8±2.23 vs 39.3±1.76 ms à J0, p=0.0061). C'est seulement à J28 que l'on atteint un niveau de significativité élevé (p<0.0001) atteignant +8 ms à J42 comparé à J0 (47.6±3.06 ms *vs* 39.3±1.76 ms, p<0.0001).

3. *Evolution du la durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia*

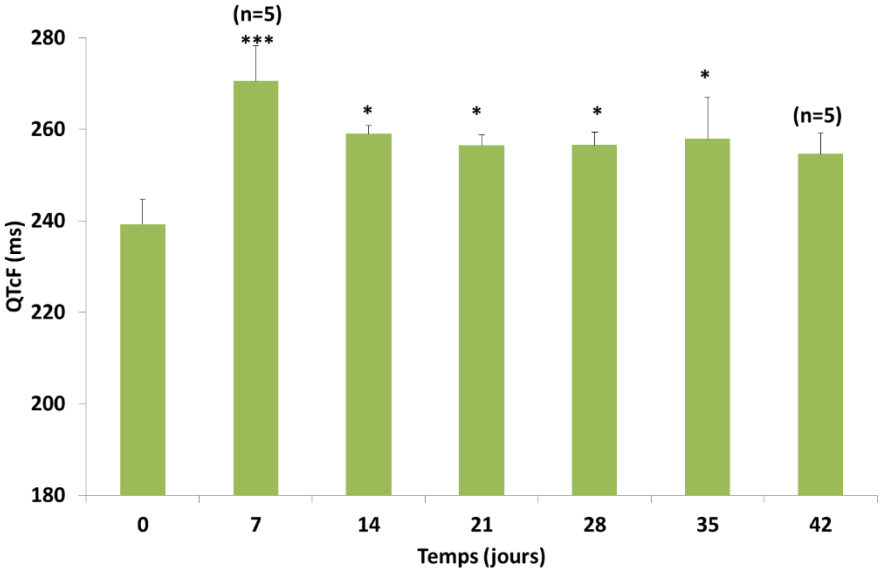


Figure 37. Evolution de la durée de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia de l'ECG au cours du développement de l'IC chez le mongrel (n=6) pendant les 42 jours de stimulation.

*****p<0.001 ; *<0.5.**

L'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (QTcF) augmente significativement dès J7 (271±8 vs 239±5 à J0) puis reste stable jusqu'à J35 (259±2 ms à J14 à 258±9 ms à J35).

II. ETUDE DE LA DYSSYNCHRONIE MECANIQUE CONTRACTILE DU VG PAR MODULATION D'AGENTS PHARMACOLOGIQUES

A. EFFETS D'UNE PERFUSION DE FLECAÏNIDE CHEZ LE MONGREL SAIN

1. *Effets sur la durée du complexe QRS*

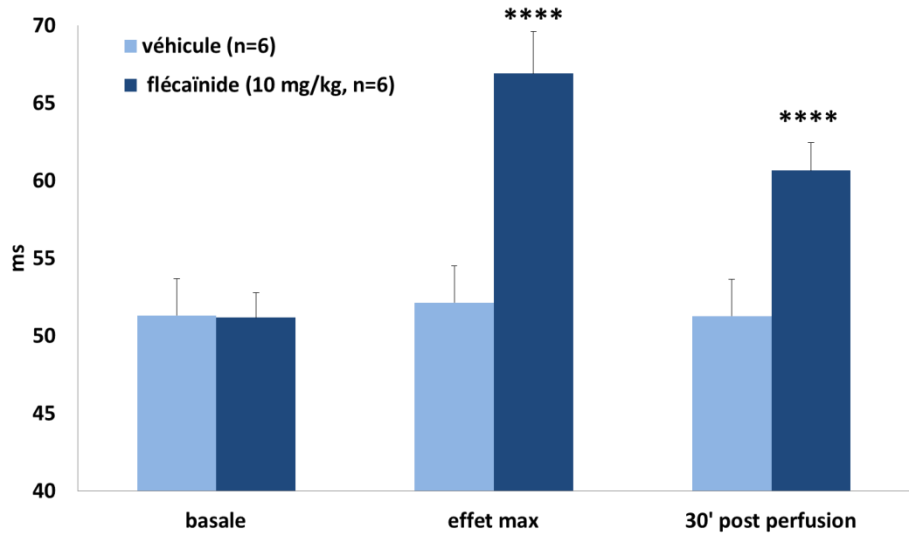


Figure 38. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur la durée du complexe QRS chez le mongrel sain (n=6).
Avant la perfusion (basale), entre 45 et 50 minutes de perfusion (effet max) et 30 minutes après l'arrêt de la perfusion (30' post perfusion).
****** p≤0.0001 vs basale.**

Le solvant n'a aucun impact sur ce paramètre.

Après 45 minutes de perfusion de flécaïnide à 10 mg/kg, on observe un allongement significatif de la durée du complexe QRS de +30±7% (66.9±4.9 vs 51.2±1.7 ms à l'état basal, p<0.0001). Trente minutes après la fin de la perfusion, la durée du complexe QRS diminue par rapport à l'effet maximum observé en fin de perfusion (mais reste significativement allongée par rapport à l'état basal (60.7±3.1 vs 51.2±1.7 ms à l'état basal, p=0.0001). Le solvant n'a aucun effet sur la durée du complexe QRS.

2. *Effets sur le décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG*

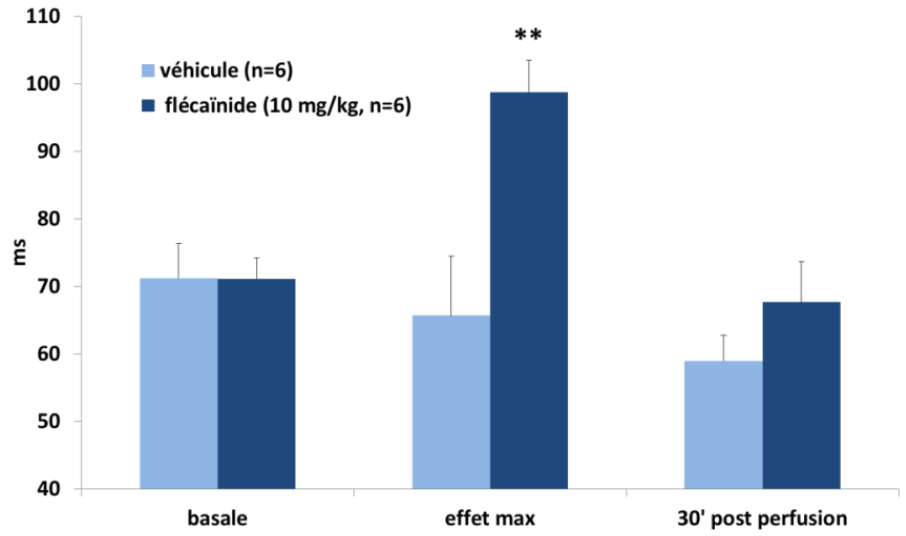


Figure 39. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG chez le mongrel sain (n=6).

**** p<0.01 vs basale**

Le solvant n'a aucun impact sur ce paramètre.

Après 45 minutes de perfusion de flécaïnide à 10 mg/kg, le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG augmente significativement de +40±10% allant de 71.1±3.1 ms (basal) à 98.8±4.7 ms (effet max, p=0.0045). Trente minutes après la fin de la perfusion, le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG revient à l'état basal (67.7±6.0 vs 71.1±3.1 ms à l'état basal). Le solvant n'a aucun effet sur le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG.

	DEMS(%)	DEMP(%)
Animal 1	-15,8	11,8
Animal 2	-52,2	34,3
Animal 3	-20,3	45
Animal 4	6,3	36
Animal 5	20	29,3
Animal 6	8,3	18,8
moyenne	**-8,9**	**29,2**
e.s.m	**10,7**	**5**

Tableau 3. Effets du flécaïnide sur le DEMS et DEMP sur les mongrels sains de l'état basal à l'effet maximum

DEMS : Délai électromécanique de la paroi septale ; DEMP : Délai électromécanique de la paroi postérieure.

Après 45 minutes de perfusion de flécaïnide à 10 mg/kg, nous avons mesuré le DEMS et le DEMP que l'on a comparé avec le DEMS et DEMP à l'état basal. Il est clair que le flécaïnide induit une dyssynchronie contractile par un retard de la contraction de la paroi postérieure avec un retard global de +29.2 ±5.0%. Concernant la paroi septale, les valeurs de DEMS sont hétérogènes selon les animaux (3 animaux ont une contraction précoce de la paroi septale et 3 autres animaux ont une contraction tardive de la paroi septale comparée à l'état basal).

3. *Effets sur la fréquence et la contraction cardiaque*

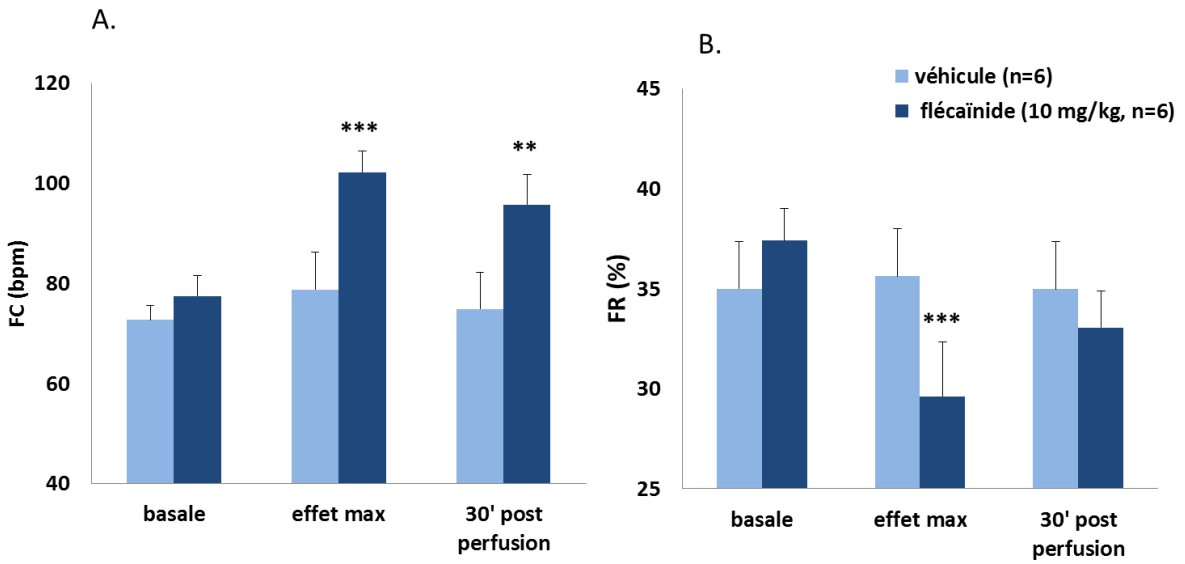


Figure 40. Effet d'une perfusion IV de flécaïnide sur la fréquence cardiaque (FC) (A) et sur la fraction de raccourcissement (FR) (B) chez le mongrel sain (n=6) avant la perfusion (basale), entre 45 et 50 minutes de perfusion (effet max) et 30 minutes après l'arrêt de la perfusion (30' post perfusion).

**** p<0.01 vs basale; *** p<0.001 vs basale.**

Concernant la fréquence cardiaque (Figure 40-A), après 45 minutes de perfusion de flécaïnide à 10mg/kg, elle augmente significativement de +32±5% passant de 76±5 bpm (J0) à 107±6 bpm (effet max, p=0.0005). Trente minutes après la fin de la perfusion, la fréquence cardiaque diminue par rapport à l'effet max (102±5 vs 107±6 bpm à l'effet max) mais reste significativement augmentée par rapport à l'état basal (102±5 vs 76±5 bpm à l'état basal, p=0.0074). Le solvant n'a aucun effet sur la fréquence cardiaque.

Quant à la fraction de raccourcissement (Figure 40-B), après 45 minutes de perfusion de flécaïnide à 10mg/kg, la fraction de raccourcissement diminue significativement comparée l'état basal (29.6±2.71 vs 37.4±1.61 %, p=0.0010). Trente minutes après la fin de la perfusion, la FR revient progressivement à la valeur basale (33.1±1.82 vs 37.4±1.61 %). Le solvant n'altère pas ce paramètre.

B. EFFETS D'UNE ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE DE HMR1556 CHEZ LE MONGREL SAIN ET INSUFFISANT CARDIAQUE A DIFFERENTS STADES

1. *Effets sur la durée de l'intervalle Tp-Te*

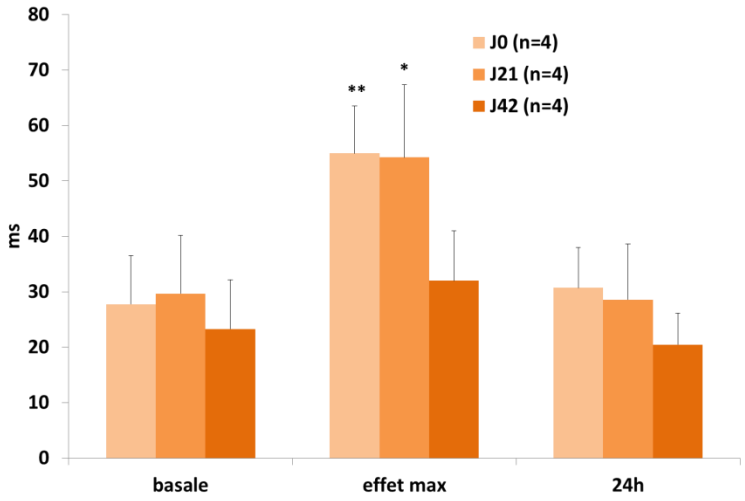


Figure 41. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur la durée de l'intervalle Tp-Te chez le mongrel sain et à différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h).

***p<0.05 vs basale; ** p<0.01 vs basale.**

A J0, à l'effet maximum entre 2h et 4h après l'administration de HMR1556 à 30 mg/kg, la durée de l'intervalle Tp-Te augmente de manière significative (55±6.1 vs 28±2.8 ms à l'état basal, p=0.0065) et revient à la valeur basale, 24h après l'administration (31±3.5 vs 28±2.8 ms à l'état basal).

A J21, la durée de l'intervalle Tp-Te augmente toujours de manière significative (54 ±14.8 vs 30±4.5 ms à l'état basal, p=0.0320) et revient à la valeur basale, 24h après l'administration (29±1.8 vs 30±4.5 ms à l'état basal).

A J42, l'effet maximum entre 2h et 4h après l'administration de HMR1556, l'intervalle Tp-Te augmente non-significativement (32±5.5 vs 23±3.6 ms à l'état basal) et revient à la valeur basale, 24h après l'administration (20±2.3 vs 23±3.6 ms à l'état basal).

2. *Effets sur le décalage de contraction entre la paroi septale et postérieure du VG*

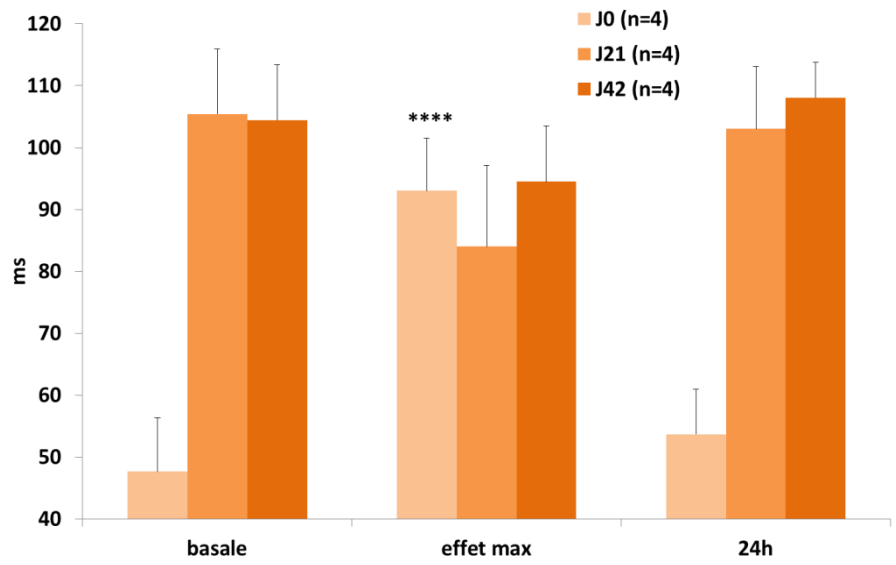


Figure 42. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur le décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG chez le mongrel sain et à différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h).

****** p≤0.0001 vs basale.**

A J0, l'administration de HMR1556 à 30 mg/kg PO est associée à une augmentation significative du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG maximale entre 2 et 4h après l'administration (93±18 vs 48±20 ms à l'état basal, p<0.0001) puis revient à la valeur de base, 24h après l'administration (54±13 vs 48±20 ms à l'état basal).

A J21 et J42, les valeurs de base sont plus élevées que celle de J0 comme cela a été montré dans la figure 33. Le HMR1556 PO a le même effet à J21 et J42 où il induit une diminution non significative du décalage de contraction entre les 2 parois.

A J21, le décalage entre les deux parois diminue de -14±8% à la suite de l'administration de HMR1556 pour atteindre un maximum entre 2 et 4h après l'administration (92±15 vs 106±7.

ms à l'état basal) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (103±10 vs 106 ±7 ms à l'état basal).

A J42, le décalage entre les deux parois diminue de -9±2% à l'effet maximum (95±5 vs 105±6 ms à l'état basal) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (108±5 vs 105±6 ms à l'état basal).

Ainsi, il y 2 profils distincts. L'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg provoque une augmentation du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG lorsque l'animal est sain (J0) alors que lorsque l'animal présente une dyssynchronie conctratile du VG initiale (J21 et J42), l'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg provoque une diminution du décalage de contraction entre les parois septale et postérieure du VG.

	J0		J21	
	DEMS(%)	DEMP(%)	DEMS(%)	DEMP(%)
Animal 1	-7.8	11.6	5.5	3.7
Animal 2	-25.7	8.2	0.5	1.6
Animal 3	-6.6	17.2	2.3	-2.6
Animal 4	-19.9	13.1	17.7	16.4
moyenne	-15.0	12.5	6.5	4.8
e.s.m	4.7	1.9	3.9	4.1

Tableau 4. Effet du HMR1556 sur le DEMS et DEMP à l'état sain (J0) et à l'état d'IC débutant (J21).

DEMS : Délai électromécanique de la paroi septale ; DEMP : Délai électromécanique de la paroi postérieure.

A l'état sain, tous les animaux ont la paroi septale qui se contracte précocement sous l'effet du HMR1556 (valeurs négatives) avec une diminution de -15±5% par rapport à la contraction avant traitement et ont la paroi postérieure qui se contracte de manière tardive (valeurs positives) avec un retard de +13±2%.

A J21, Après l'administration du HMR1556, nous constatons globalement que les parois septale et postérieure se contractent plus tardivement qu'avant le traitement (valeurs positives) de +7±4% et +5±4%, respectivement pour la paroi septale et postérieure.

3. *Effet sur la fréquence et la contraction cardiaque*

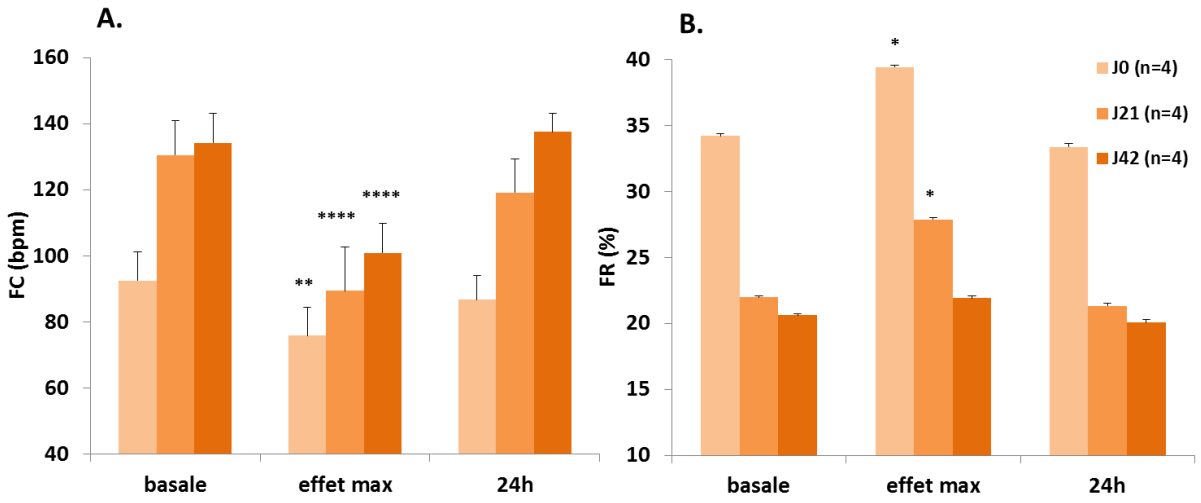


Figure 43. Effet d'une administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg sur la fréquence cardiaque (FC) (A) et sur la fraction de raccourcissement (FR) (B) chez le mongrel sain et à différents stades d'insuffisance cardiaque (n=4) avant administration (basale), entre 2et 4h après l'administration (effet max) et 24h après l'administration (24h).
***p<0.05 vs basale; ** p<0.01 vs basale ; ****p<0.0001 vs basale.**

Concernant la fréquence cardiaque (Figure 43-A), à tous les stades (J0, J21 et J42) le profil des graphiques est similaire. L'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg provoque une diminution significative de la fréquence cardiaque.

A J0, à l'effet max après l'administration de HMR1556 à 30 mg/kg, la fréquence cardiaque diminue de manière significative comparé à l'état basal (76±8.4 vs 93±8.8 bpm, p=0.0037) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (87±7.3 vs 93±8.8 bpm).

A J21, la fréquence cardiaque diminue toujours de manière significative mais de manière plus importante (89±13.8 vs 130±10.3 bpm à l'état basal, p<0.0001) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (119±10.2 vs 130±10.3 bpm à l'état basal).

A J42, le profil est identique à celui de J21. On observe diminution significative de la fréquence cardiaque à l'effet max (101±8.9 vs 134±8.9 bpm à l'état basal, p<0.0001) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (138±5.8 vs 134±8.9 bpm à l'état basal).

L'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg provoque sur la fraction de raccourcissement (Figure 43-B), à J0, à l'effet maximum, une augmentation significative de +16±6% (39.5±0.48 vs 34.2±1.93 % à l'état basal, p=0.0267) et revient à la valeur de base, 24h après l'administration (33.4±2.53 vs 34.2±1.93 % à l'état basal).

A J21, la FR augmente de manière significative de +27±3% (27.9±0.65 vs 22.0±0.36 % à l'état basal, p=0.0121) et revient à la valeur basale, 24h après l'administration (21.4±1.02 vs 22.0±0.36 % à l'état basal).

A J42, on observe l'absence d'effet sur la FR à l'effet max comparé à l'état de base (21.9±0.92 vs 20.7±2.01 %).

4. *Effet sur la dépolarisation et repolarisation totale (QT décomposé) de l'ECG*

	J0 (état sain, n=4)			J21 (état IC débutant, n=4)			J42 (état IC avéré, n=4)		
	basale	effet max	24h	basale	effet max	24h	basale	effet max	24h
paramètres	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m	moyenne ± e.s.m
intervalle QT (ms)	218 ± 10.6	273 ± 15.9*	221 ± 8.2	197 ± 3.5	283 ± 30.9*	204 ± 3.5	193 ± 4.3	254 ± 6.0*	197 ± 3.6
complexe QRS (ms)	39 ± 2.3	38 ± 2.1	38 ± 1.9	41 ± 3.2	41 ± 2.9	42 ± 2.8	45 ± 2.9	44 ± 3.1	45 ± 3.8
intervalle JT (ms)	147 ± 10.4	177 ± 9.8*	149 ± 5.9	122 ± 6.8	204 ± 39.6*	130 ± 3.8	119 ± 6.8	173 ± 6.3*	125 ± 3.6
intervalle Tp-Te (ms)	28 ± 2.8	55 ± 6.1*	31 ± 3.4	30 ± 4.5	54 ± 14.8*	29 ± 1.8	23 ± 3.6	32 ± 5.5	20 ± 2.3
Tp-Te/QT (%)	12.8 ± 1.3	20.0 ± 1.4*	13.8 ± 1.2	15.2 ± 2.5	17.2 ± 1.9	14.0 ± 1.0	12.2 ± 2.1	12.5 ± 2.1	10.5 ± 1.3
JT/QT (%)	67.3 ± 1.5	65.1 ± 1.5	67.3 ± 1.0	61.8 ± 2.7	65.0 ± 2.8	63.7 ± 1.3	61.6 ± 2.5	68.1 ± 2.3*	63.7 ± 1.1
Tp-Te/JT (%)	19.2 ± 2.3	30.8 ± 2.8*	20.6 ± 1.9	25.2 ± 5.2	25.9 ± 2.9	22.2 ± 2.0	20.3 ± 4.7	18.7 ± 3.9	16.5 ± 2.2

Tableau 5. Effets du HMR1556 sur les sous –intervalles mesuré du QT aux différents stades de la pathologie.

***p<0.5**

Le HMR1556 augmente significativement l'intervalle QT ainsi que l'intervalle JT au 3 stades du syndrome et la durée du complexe QRS reste inchangée.

Concernant les pourcentages calculés, à l'état sain, le HMR1556 augmente de manière significatif le pourcentage de Tp-Te/QT et Tp-Te/JT (respectivement de +7.2% et 11.6%) et le JT/QT reste inchangé.

A J21, les proportions diffèrent par rapport à J0. En effet, le HMR1556 n'augmente pas les pourcentages Tp-Te/QT et Tp-Te/JT mais augmente de 3.2% le JT/QT.

A J42, les pourcentages varient dans le même sens qu'à J21 avec une augmentation significative de + 6.5% du JT/QT.

DISCUSSION

Les trois études réalisées au cours de ce projet ont permis de caractériser un modèle de cardiomyopathie dilatée (CMD) induite par stimulation continue à 240 bpm du point de vue électrophysiologique et mécanique et de confirmer qu'il est bien conforme à ceux de la littérature (Barbe et al., 1996; Komamura et al., 1992).

Ce modèle de CMD se caractérise d'abord par une dysfonction systolique. La contraction du VG a été évaluée au moyen de deux paramètres : la fraction de raccourcissement (FR) et la fraction d'éjection (FE) qui sont diminuées dès le 7ème jour de stimulation : la FR chute approximativement de 30% et la FE de 50%. Cependant ces deux paramètres clés qui caractérisent la contractilité du VG suivent deux profils différents. La FR diminue par paliers : on observe 3 paliers, de J7 à J14, de J21 à J28 et de J35 à J42. Ces paliers nous montrent clairement le schéma de la dégradation contractile du VG au cours de l'évolution du modèle. Alors que la FE, après une chute au bout de sept jours de stimulation, diminue progressivement. A partir de J14, la fraction d'éjection est inférieure à 35% (seuil d'éligibilité à la TRC : HFrEF<35%). Cette dysfonction systolique est précoce et progressive.

D'autre part, il s'agit d'un modèle de dilatation pure (sans fibrose ni ischémie majeures) qui est caractérisée par l'augmentation du volume télédiastolique du VG. La dilatation se fait aussi par palier. De J14 à J21, le volume du VG se dilate et se stabilise jusqu'à J28, avant une seconde phase de dilatation progressive jusqu'à J35.

La perte de la fonction cardiaque contribue à l'augmentation progressive de la précharge mesurée par la pression télédiastolique du VG (PTDVG). Il s'agit d'un mécanisme d'adaptation qui se met en place rapidement. A partir de J14, la précharge augmente de manière significative, parallèlement à l'apparition de la dysfonction systolique et de la dilatation. Ces mécanismes (dilatation et précharge augmentées) agissent pour améliorer la contractilité et maintenir la fonction d'éjection du cœur quantifiée par le débit cardiaque.

Malgré une variabilité inter-individuelle importante ne permettant pas d'atteindre le seuil de significativité statistique, la description de l'évolution du débit cardiaque reste cohérente avec l'évolution des autres paramètres et avec ce qui est décrit dans la littérature. En effet,

le DC chute dès le 7ème jour de stimulation, de façon concomitante à la FE et la FR. C'est alors que les mécanismes d'adaptation se mettent en place : augmentation du volume télédiastolique, de la fréquence cardiaque et de la précharge. Ainsi, le DC reste stable de J7 à J21. Puis ces mécanismes devenant délétères (cercle vicieux), ils vont entrainer la chute du DC à partir de J21. L'évolution temporelle de notre modèle de CMD est la suivante : de J7 à J14, au stade de dysfonction systolique, de J21 à J28, au stade d'insuffisance cardiaque (IC) débutante et à partir de J35, au stade IC avérée.

La dysfonction systolique et la dilatation contribuent à la perte de la forme ellipsoïde naturelle du cœur ce qui rend le modèle propice à l'étude de la dyssynchronie contractile ventriculaire.

Les résultats mesurés sur la dyssynchronie dans notre modèle de CMD montrent un décalage significatif entre les contractions des parois septale et postérieure du VG à partir de J14. Ce décalage ne fait qu'augmenter jusqu'à J28 puis se stabilise jusqu'à J42. Cela suggère l'existence d'une corrélation entre la perte de la forme ellipsoïde du cœur (volume télédiastolique du VG augmenté) et l'apparition d'une dyssynchronie contractile entre les parois septale et postérieure du VG. En effet, la dyssynchronie contractile du VG s'installe à partir de J14 lorsque le VG commence à se dilater et passe progressivement d'une forme ellipsoïde à une forme plus sphérique. Cette dyssynchronie accentue l'inefficacité de l'éjection cardiaque et peut contribuer au développement de la pathologie. Il est décrit chez l'Homme, que la dyssynchronie s'installe avec une contraction précoce de la paroi septale et un retard de la paroi latérale. Cette dyssynchronie est entraînée par l'apparition de BBG (Cohen et al., 2017). Or, dans notre modèle de CMD, la dyssynchronie s'installe avec un retard de la paroi postérieure et un décalage de la paroi septale hétérogène (précoce ou retardé selon les animaux). La différence entre les résultats obtenus chez l'Homme et nos résultats est peut-être dûe au fait que dans notre modèle, la dyssynchronie a une origine majoritairement mécanique et qu'elle s'installe sans défaut de conduction (BBG). Ce résultat suggère que le décalage précoce de la contraction septale est sous l'influence d'un problème de conduction (BBG).

Les multiples méthodes de mesures recommandées par Gorcsan et al. (2008) ont été utilisées au cours de ce travail pour évaluer la dyssynchronie. Elles n'ont pas toutes été concluantes. La dyssynchronie a été mesurée de trois manières différentes :

- Mesure du décalage entre les parois septale et postérieure par échocardiographie trans-thoracique (ETT), en coupe parasternale grand axe et en mode TM conventionnel (échelle de gris). Les résultats étaient trop hétérogènes en raison de grandes variabilités intra- et inter-individuelles due à l'absence de marqueurs francs permettant une lecture reproductible.
- La seconde mesure (parasternale grand axe) a été mesurée en mode TM couplé au doppler tissulaire. Elle s'est montrée concluante : simple et reproductible. Elle a permis grâce aux couleurs du doppler (interface rouge et bleu) couplé au mode TM conventionnel (échelle de gris) d'avoir des mesures plus précises et par conséquent d'augmenter la fiabilité des mesures. Ce constat est en accord avec les résultats de Sorrell et al. (2008).
- D'après les directives de 2016 (Ponikowski et al., 2016) et plusieurs échanges avec des experts dans le domaine, nous avons mesuré la dyssynchronie intraventriculaire du VG par la technique du Doppler Tissulaire Pulsé à l'anneau mitral. Une trop grande variabilité intra et inter individuelles due à notre manque d'expérience n'a pas permis de conclure.

Ainsi, pour l'intérêt et le but de mes travaux de recherche, seule la mesure de la dyssynchronie par ETT, en coupe parasternale grand axe, en mode TM couplé au doppler tissulaire a été prise en compte.

Au niveau électrophysiologique, le complexe QRS de l'ECG s'allonge lui aussi progressivement durant les quatorze premiers jours de stimulation pour devenir significatif à partir de J21. Le complexe QRS continue de s'allonger entre J21 et J35 pour atteindre un plateau stable. Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature puisque Vo Thang dans son étude nous dit que chez le chien avec une CMD induite par stimulation rapide, la fraction d'éjection est diminuée (FE<30%) et la durée du complexe QRS allongé (Vo Thang et al., 2012). Dans notre modèle de CMD, la dépolarisation ventriculaire est évolutive contrairement à la repolarisation totale. En effet, l'intervalle QTcF qui nous permet de

mesurer le temps de repolarisation totale est augmenté dès le septième jour puis reste constant. Nous avons observé les parts respectives de la repolarisation tardive et précoce dans la repolarisation totale (Tp-Te/QT ou Tp-Te/JT et JT/QT) et enfin la proportion en pourcentage de la repolarisation tardive sur la repolarisation précoce au cours du modèle (non montré). La durée de la repolarisation précoce tend à augmenter par rapport à la repolarisation tardive. Cela peut s'expliquer par deux raisons. 1) la possible diminution du nombre des cellules M liée à l'amincissement des parois ventriculaires gauche. En effet, comme l'a décrit Antzelevitch, la DTR résultante de l'intervalle Tp-Te est la somme des repolarisations des cellules épicardiques, endocardiques et des cellules M sachant que les cellules M sont les dernières à se repolariser (Antzelevitch, 2007). 2) La sous régulation des canaux IKs dans l'IC (Kang et al., 2017).

L'élargissement du complexe QRS souligne un allongement de la dépolarisation ventriculaire probablement lié à un problème de conduction ventriculaire sans pour autant signer un bloc de branche. Ce modèle de CMD présente un allongement du complexe QRS au cours du temps qui n'est peut-être pas seulement dû à un problème de conduction ventriculaire mais aussi dû à la dilatation du VG. En effet, selon Nakayama, il y a une corrélation entre l'allongement du complexe QRS et l'augmentation de la taille du cœur dans un modèle similaire au notre (Nakayama et al., 2001).

Au cours de l'évolution de la pathologie, la dyssynchronie contractile du VG apparaît avec une augmentation importante du décalage de contraction entre les parois opposées du VG atteignant 122±2.7ms à J42 (vs 35±8.4 ms à J0). Cette dyssynchronie contractile est accompagnée d'une anomalie de la dépolarisation (allongement du complexe QRS). Il est à noter que la dyssynchronie contractile du VG s'installe avant l'élargissement du QRS. En effet, la dyssynchronie apparait à J14 alors que le QRS s'allonge significativement à J21. Il y aurait, donc, de manière physiopathologique, une dyssynchronie d'origine mécanique qui s'installe dans les stades précoces du modèle puisqu'à J14 la dyssynchronie n'est associée qu'à la dilatation du VG alors qu'à partir de J21, la dyssynchronie est associée à la dilation du VG et à l'allongement du complexe QRS. A ce stade, la dyssynchronie aurait, donc, une double signature : mécanique et électrique. En effet, Wang démontre qu'un QRS large est associé à une dyssynchronie mécanique du VG. Cependant, le lien entre une dyssynchronie

contractile mécanique (décalage entre les deux parois) et une altération de l'ECG (allongement du QRS) reste à démontrer (Wang et al., 2011). On peut mettre en avant que dans notre modèle de CMD, une dyssynchronie mécanique s'installe précocement à l'allongement du complexe QRS ce qui peut traduire que le QRS large est un marqueur de sévérité de la dyssynchronie. Une des façons d'étudier ce lien éventuel est de faire varier l'un des deux paramètres et d'observer les répercussions sur l'autre.

Il a donc été choisi d'étudier la répercussion d'un allongement du complexe QRS sur la dyssynchronie dans un cœur sain : en effet puisqu' il existe un décalage naturel de contraction entre les parois opposées du cœur, il était intéressant de savoir si ce décalage pouvait être augmenté par un agent pharmacologique capable d'augmenter la durée du complexe QRS.

Rappelons que la dépolarisation est due à une entrée massive de Na+ dans la cellule au travers des canaux sodiques, générant la phase 0 du potentiel d'action des cellules cardiaques non-pacemaker. Les bloqueurs des canaux sodiques, en empêchant le passage transmembranaire des ions Na+, vont donc ralentir la dépolarisation (phase 0) se traduisant au niveau de l'ECG du cœur entier par un élargissement du complexe QRS (Razavi, 2005).

Le flécaïnide est un bloqueur des canaux sodiques relativement sélectif se liant au canal sodique ouvert. Il a aussi des effets sur les canaux potassiques (IK), responsables du contrôle de la repolarisation ventriculaire (Phase 3).
Le principal effet électrophysiologique du flécaïnide est un ralentissement de la vitesse de conduction en affectant la dépolarisation ventriculaire. Sur un électrocardiogramme, le flécaïnide prolonge l'intervalle PR (temps de conduction auriculo-ventriculaire) et élargit le complexe QRS (Apostolakis et al., 2013).
Dans nos conditions expérimentales, une perfusion de flécaïnide à des animaux sains induit un allongement du complexe QRS de +20ms environ. C'est à ce moment-là que sont réalisées les mesures échocardiographiques de dyssynchronie. Il est à noter que les valeurs basales de la durée du complexe QRS ont été obtenues par des ECG de surface pour les expériences avec le flécaïnide. Ces valeurs sont d'environ 50 ms contrairement aux valeurs basales de notre modèle d'IC (39 ms) dans lequel nous avons exploité l'ECG de surface et non l'ECG épicardique.

Le flécaïnide induit une diminution de la fraction de raccourcissement, c'est-à-dire une diminution de la contractilité. Cet effet inotrope négatif est la conséquence d'un ralentissement de conduction au niveau His-Purkinje. En effet, Van Middendorp et al. (2014) montrent que le flécaïnide provoque un ralentissement uniforme de la conduction de l'impulsion ventriculaire et réduit également la contractilité. Chézalviel et al. (1990), précisent que le ralentissement est plus marqué entre le faisceau de His et les fibres de Purkinje. Enfin le blocage des canaux sodiques, en diminuant la concentration intracellulaire de Na^+ entraine une diminution de fonctionnement de l'échangeur Na^+/ Ca^{2+} ayant pour conséquence une diminution de l'entrée de calcium pendant la phase 2 du potentiel d'action (Plateau) puisqu'il y a moins de Na^+ à expulser de la cellule. La conséquence fonctionnelle est la diminution de la contractilité observée avec beaucoup de bloqueurs sodiques.

Enfin, ces résultats montrent que lorsque l'on provoque un allongement de la durée du complexe QRS, on observe une dyssynchronie contractile entre les parois septale et postérieure du VG de l'animal sain. Cet élargissement du complexe QRS provoque une dyssynchronie d'origine électrique dont le profil est similaire à celui observé au cours de l'évolution du modèle de CMD dont l'origine est majoritairement mécanique. En effet, comme dans notre modèle de CMD, le flécaïnide provoque une dyssynchronie qui s'installe avec un retard de la paroi postérieure et un décalage de la paroi septale hétérogène (précoce ou retardé selon les animaux). Ces résultats suggèrent que l'allongement de la dépolarisation ventriculaire n'a pas d'effet orienté sur l'une ou l'autre voie de conduction mais agit de manière globale comme on peut l'observer dans la dyssynchronie d'origine mécanique. A la dose utilisée, le flécaïnide induit une augmentation de fréquence cardiaque : celle-ci ne peut être tenue pour responsable de la dyssynchronie puisqu'à l'arrêt de la perfusion, la dyssynchronie disparait alors que l'effet chronotrope perdure.

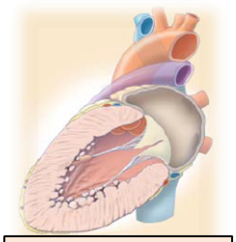
Les anti-arythmiques de classe Ic comme le flécaïnide, ralentissent la conduction et sont des bloqueurs fréquence-dépendant (i.e. ils bloquent plus le canal sodique à fréquence élevée qu'à fréquence basse). Ralentir la conduction peut être anti-arythmique sur un cœur sain mais lorsqu'il est endommagé structurellement, ces anomalies exacerbent le risque de pro-arythmie (Razavi, 2005). D'autre part, il s'agit d'une molécule fréquence dépendante ce qui signifie que lorsque la fréquence cardiaque est élevée, ce qui est le cas dans notre modèle de CMD, le flécaïnide n'agit plus comme un agent anti-arythmique mais comme un agent

pro-arythmique et peut engendrer une fibrillation ventriculaire allant jusqu'à la mort subite. A ce jour, les bloqueurs des canaux sodiques ne sont pas recommandés chez les patients souffrant d'IC. Pour ces raisons, cette étude a été menée uniquement chez des animaux sains et non chez des animaux atteints d'IC dont la fréquence cardiaque est très élevée.

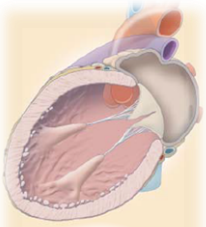
Le flécaïnide provoque non seulement un allongement du complexe QRS mais aussi un allongement de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia (Fridericia, 2009), dû au blocage des canaux potassiques contrôlant la repolarisation. Il semblait intéressant de moduler sélectivement la repolarisation ventriculaire et d'observer les effets sur la contraction des parois du VG.

Pour cela, les effets du HMR1556 bloqueur sélectif du canal IKs ont été évalués à la fois chez le chien sain et chez les chiens IC à différents stades. Ce produit agit sur la phase 3 du potentiel d'action. Rappelons que cette phase de repolarisation (la cellule retourne à la phase de repos) est principalement déterminée par le passage des ions potassium allant de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. En empêchant le potassium de quitter la cellule, le HMR1556 prolonge la durée de repolarisation et augmente la durée du PA.

Effets sur les paramètres d'intérêt entre 2 et 4h après l'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg



Degré de sévérité



Cœur sain

Cœur dilaté

paramètres	signification	J0 (état sain, n=4)	J21 (état IC débutant, n=4)	J42 (état IC avéré, n=4)
intervalle QT (ms)	durée de la dépolarisaion et repolarisation totale	↗	↗	↗
complexe QRS (ms)	durée de la dépolarisation ventriculaire	→	→	→
intervalle JT (ms)	durée de la repolarisation précoce	↗	↗	↗
intervalle Tp-Te (ms)	durée de la repolarisation tardive et DTR	↗	↗	→
Tp-Te/QT (%)	part de la dépolarisation tardive dans la repolarisation totale	↗	→	→
JT/QT (%)	part de la dépolarisation précoce dans la repolarisation totale	→	↗	↗
Tp-Te/JT (%)	part de la dépolarisation tardive sur la précoce	↗	→	→
dyssynchronie (ms)	décalage entre les 2 parois opposées du VG	↗	↘	↘
FC(bpm)	Fréquence cardiaque	↘	↘	↘
FR(%)	contractilité du VG	↗	↗	→

Tableau 6. Effets du HMR1556 sur les paramètres électrocardiographiques et échocardiographiques.

L'administration par voie orale de HMR1556 à 30 mg/kg à des chiens sains provoque un allongement significatif de l'intervalle QT, de l'intervalle Tp-Te et de l'intervalle JT mais n'a aucun effet sur le complexe QRS. Au moment de cet allongement, on observe une augmentation significative du décalage de la contraction entre les 2 parois du VG, accompagné d'un effet chronotrope négatif significatif et d'une augmentation de la FR. Ces résultats sont cohérents puisque le fait de retarder la repolarisation ventriculaire peut se traduire par une augmentation de la FR. En effet, l'augmentation de la durée du plateau du PA favorise l'entrée de Ca^{2+} et par conséquent la contraction. De plus, l'effet sur la FR peut s'expliquer par le fait que l'augmentation de la durée de repolarisation ventriculaire s'accompagne d'un allongement du temps d'éjection systolique et donc de la durée de la contraction.

A l'état sain, la contraction du VG est efficace avec des contractions cardiaques parfaitement orchestrées et une homéostasie ionique des cardiomyocytes complètement équilibrée. Le

fait de bloquer un des ions responsables de la repolarisation ventriculaire (IKs) perturbe cet équilibre. Rappelons que physiologiquement, la contraction des différentes parois est hétérogène. Par conséquent, les effets provoqués par le HMR1556 augmentent l'hétérogénéité de la contraction c'est à dire une exacerbation de la dyssynchronie. Le décalage de contraction entre les deux parois opposées du VG s'installe avec une contraction précoce de la paroi septale (-15±4.7%) et un retard de contraction de la paroi postérieure (+12.5±1.9%) par rapport à la contraction basale. Ce mécanisme provoqué par le HMR1556, chez l'animal sain, n'a pas le même profil que la mise en place de la dyssynchronie dans notre modèle de CMD et que celle provoquée par le flécaïnide. En effet, l'effet du HMR1556 est similaire sur la paroi postérieure (contraction retardée) mais se distingue par son action sur la paroi septale qui se contracte précocement chez tous les animaux. Ces résultats suggèrent que l'action sur la repolarisation a un effet dirigé sur la paroi septale. Pour mettre en corrélation ces phénomènes mécaniques avec les phénomènes électriques, nous avons observé les parts respectives de la repolarisation tardive et précoce dans la repolarisation globale (Tp-Te/QT ou Tp-Te/JT et JT/QT) et enfin la proportion en pourcentage de la repolarisation tardive sur la repolarisation précoce.

A l'état sain, les résultats sont conformes aux effets attendus d'un bloqueur d'IKs : une augmentation de l'intervalle QT (corrigé ou non) avec un retard de repolarisation plus marqué sur la phase tardive. L'administration de HMR1556 augmente de 7.2% la part de la repolarisation tardive dans la repolarisation globale (Tp-Te/QT) sans changer la part de repolarisation précoce (JT/QT reste inchangée) et augmente de 11.6% la part de repolarisation tardive dans la repolarisation précoce (Tp-Te/JT). En effet, à l'état sain, il y a un équilibre entre IKr et IKs qui permet une adaptation aux variations de la fréquence cardiaque. Ainsi le blocage des IKs n'a pas d'impact sur la repolarisation précoce puisque les IKr prennent le relais (Viswanathan Prakash C. et al., 1999).

Le stade d'IC débutant (J21) se caractérise par une perte de la fonction systolique, une dilatation qui se met en place accompagnée d'une dyssynchronie, un complexe QRS normal et un débit cardiaque encore maintenu grâce aux mécanismes compensatoires. L'administration par voie orale de HMR1556 provoque un allongement de l'intervalle QT, de l'intervalle Tp-Te et de l'intervalle JT mais n'a aucun effet sur le complexe QRS. On retrouve l'action du HMR1556 dirigée davantage sur la paroi septale. Cependant, contrairement à

l'état sain, le HMR1556 provoque un retard de contraction de la paroi septale (+6.5±3.9%). de manière franche chez tous les animaux. Cet effet a pour conséquence une réduction de la dyssynchronie contractile présente à l'état IC avant l'administration du HMR1556. Ces résultats suggèrent le rôle important de la contraction de la paroi septale dans la ressynchronisation des deux parois opposées. Néanmoins on retrouve l'augmentation significative de la FR et l'effet bradycardisant du HMR1556. A J21, les animaux ont une fréquence cardiaque basale augmentée, que le HMR1556 fait revenir à des valeurs physiologiques.

A l'état d'IC débutante, la perte de la contractilité est la conséquence d'une diminution de l'efficacité du couplage excitation-contraction due à la modification de l'expression de protéines et à des changements ultra-structuraux intracellulaires notamment au niveau du remodelage des tubules-T (Balijepalli et al., 2003). Dans l'IC, le nombre de canaux Ca^{2+} de type L est réduit mais leur temps d'ouverture est augmenté de sorte que dans l'ensemble la densité de courant ICa-L est inchangée (Li et al., 2002). De plus l'ouverture des récepteurs à la ryanodine (R-Ry) est augmentée (Janse, 2004). Comme à l'état sain, le HMR1556 augmente le temps de repolarisation, il permet une entrée de calcium plus longue dans la cellule et favorise donc le couplage excitation-contraction défaillant dans l'IC. Indirectement, le HMR1556 promeut la contraction cardiaque (FR augmentée).

Nos résultats montrent que les proportions Tp-Te/QT et Tp-Te/JT sont inchangées. En revanche la part de la repolarisation précoce dans la repolarisation globale est légèrement augmentée (+3.2%) par rapport aux valeurs de base avant administration. On peut envisager un lien entre l'augmentation de la repolarisation précoce par rapport à la repolarisation tardive et la dyssynchronie. En augmentant la durée de repolarisation précoce dans la repolarisation globale, la paroi septale se contracte plus tardivement et réduit la dyssynchronie mécanique.

L'état d'IC avérée (J42) se caractérise par une perte de la fonction systolique, une dilatation du ventricule gauche, un complexe QRS élargie et une chute du débit cardiaque, l'administration de HMR1556 provoque un allongement significatif de l'intervalle QT et de l'intervalle JT mais n'a aucun effet sur le complexe QRS avec une dyssynchronie contractile légèrement améliorée mais aucun effet sur la contractilité cardiaque. Les effets sur les proportions relatives des repolarisations précoce et tardive vont dans le même sens qu'à J21

et sont encore plus marqués, avec une augmentation de la repolarisation précoce par rapport à la repolarisation totale (JT/QT) de 6.5%. De plus, le HMR1556 garde son effet bradycardisant puissant. Contrairement à la proportion de la repolarisation tardive qui est inchangée, les valeurs de Tp-Te, qui traduisent la dispersion transmurale de la repolarisation (DTR), sont diminuées à J42 par rapport à l'état sain. Cependant elles ne sont que faiblement augmentées par le HMR1556 (comparées à l'état sain et à J21) : ceci peut être la conséquence de l'amincissement et du remodelage plus sévère des parois ventriculaires à J42, avec une disparition relative des cellules M (qui sont les plus sensibles à l'inhibition d'IKs) (Antzelevitch, 2007).

A l'état d'IC débutante ou avérée, avec un système sympathique activé, en bloquant IKs, le HMR1556 augmente le temps de repolarisation (QT) mais avec une augmentation moindre de la DTR et un changement des proportions relatives de chaque phase de la repolarisation (précoce et tardive) différent de l'état sain. Ce résultat corrobore celui obtenu par Pajouh et al. qui démontrent que le blocage de IKs prolonge la repolarisation globale et réduit la DTR sur des cardiomyocytes issus de cœurs IC contrairement aux résultats obtenus sur des cardiomyocytes issus de cœurs sains. Et peut avoir des effets anti-arythmiques sans effet arythmogène, comme à l'état sain (Pajouh et al., 2005).

En plus d'améliorer la contractilité cardiaque, le HMR1556 réduit la dyssynchronie qui s'était installée dans le modèle de CMD.

La réponse pharmacologique observée à J42 est différente de celle observée à J21. Elle pourrait être expliquée par le fait qu'il y ait des changements structuraux dans les cardiomyocytes et une altération de l'homéostasie ionique plus marquée à J42. A ce jour, l'implication des ions sodium, dans les processus de CMD accompagnant la dilatation et le dysfonctionnement cardiaque, est invoquée par plusieurs auteurs.(Cutler et al., 2011; Grant, 2009; McNair et al., 2004).

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

Les limites de notre modèle :

Il s'agit d'un modèle de dilatation pure du VG induit par une stimulation chronique (avec peu de fibrose, d'ischémie et pas d'hypertrophie). Il ne reflète qu'une petite partie des CMD chez l'Homme dont l'origine est majoritairement ischémique. Cependant, ce modèle aboutit à un syndrome ayant de nombreuses caractéristiques communes avec le syndrome humain.

D'autre part, du fait de la stimulation chronique à 240 bpm, cela peut exacerber le remodelage électrophysiologique et notamment au niveau des canaux potassiques sensibles aux variations de la fréquence cardiaque tel que les canaux IKr et IKs. Néanmoins, dans l'IC humaine, il est connu que l'électrophysiologie cardiaque est perturbée et que notre modèle étant similaire à l'Homme, l'étude des conséquences de la modulation de la dépolarisation et/ou de la repolarisation reste transposable.

Conclusions :

En conclusion, ce sujet de recherche nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une dyssynchronie contractile dans notre modèle de CMD et d'observer sa mise en place. Cette dyssynchronie est due dans un premier temps à la dilatation et s'accompagne dans un second temps d'un allongement du complexe QRS. Cet allongement serait dû non seulement à un problème de conduction ventriculaire mais aussi à la dilatation du VG puisqu'il arrive une fois la dyssynchronie mécanique et le remodelage installés. La modulation de ce décalage de contraction entre les parois septale et postérieure par des agents pharmacologiques modulateurs des différentes phases du PA, nous a permis de constater que ces molécules pouvaient avoir un effet sur la dyssynchronie contractile du VG. En effet, chez les animaux sains, en modulant la phase 0 du PA par un allongement du complexe QRS (le flécaïnide) ainsi qu'en modulant la phase 3 du PA par un allongement de l'intervalle Tp-Te (le HMR1556), une dyssynchronie contractile entre les deux parois opposées du VG s'est mise en place. Cependant ce mécanisme s'installe différemment. En modulant la dépolarisation ventriculaire (flécaïnide), la dyssynchronie provoquée est similaire à celle observée dans le modèle de CMD, alors qu'en modulant la repolarisation ventriculaire

(HMR1556) la dyssynchronie s'installe différemment et se distingue par une action dirigée sur la paroi septale. Cette caractéristique de la modulation de la repolarisation pourrait expliquer les effets bénéfiques sur la dyssynchronie de l'HMR1556 dans notre modèle de CMD.

Les mécanismes de la dyssynchronie doivent être étudiés sur des modèles pathologiques dans lesquels les remodelages morphologique et électrophysiologique sont bien caractérisés. Pour cette raison, les propriétés électrophysiologiques des tissus ainsi remodelés devraient être étudiés in vitro, à la fois en termes de biologie moléculaire et d'électrophysiologie. Il est difficile de mettre en relation la dyssynchronie mesurée sur deux parois bien identifiées morphologiquement avec des indices électrocardiographiques globaux dérivés de l'ECG. Néanmoins cette étude permet de montrer que des indices électrocardiographiques peuvent aider à la caractérisation de la dyssynchronie et que des modulations pharmacologiques sont envisageables dans un cadre très précis : mêmes niveaux d'atteinte morphologique et de performance cardiaques.

L'utilisation du HMR1156, bloqueur spécifique du canal IKs permet de conclure que les changements de repolarisation précoces et tardifs ne sont pas toujours quantitativement les mêmes en fonction de la gravité de l'atteinte fonctionnelle et peuvent même s'inverser entre les conditions pathologiques et saines.

En prolongeant la repolarisation sans augmenter de façon importante la dispersion transmurale de la repolarisation, le blocage des IKs peut avoir des effets anti-arythmiques sans effet arythmogène dans des conditions pathologiques alors même que le blocage en conditions saines est un facteur d'instabilité de la repolarisation, rendant les cœurs plus vulnérables aux anomalies de la repolarisation. L'utilisation d'agents pharmacologiques permet de coupler les mesures ECG aux mesures de dynamiques de la contraction et de mieux comprendre les altérations de cette dernière.

Actuellement la TRC traite la dyssynchronie en diffusant une impulsion électrique coordonnée sur les cœurs défaillants, notre travail montre qu'une approche par l'autre bout de l'électrophysiologie est possible. En modifiant la répartition des composants de la repolarisation précoce et tardive, nous avons en partie corrigé la dyssynchronie des cœurs

défaillants apportant une amélioration contractile. Cette observation pose la question de l'utilisation des modulateurs de la repolarisation qui ont été diabolisés.

Perspectives :

L'étude de la dyssynchronie par échocardiographie mérite une approche multiparamétrique notamment avec le doppler Tissulaire pulsé. Cela permettrait de confirmer que les résultats du DT couplé au TM sont corroborés avec la mesure du DT pulsé à l'anneau mitral.

Nous pourrions augmenter le nombre d'animaux pour réduire les variabilités inter-individuelles mais également afin d'obtenir 2 groupes de CMD : un avec des QRS larges et un autre avec des QRS étroits. Ce qui nous permettrait de voir l'impact d'une modulation électrophysiologique sur les deux types de populations et d'augmenter notre puissance statistique.

L'étude de la densité des canaux INa, ICa et IK dans l'évolution de notre modèle et du potentiel d'action au cours du développement de la pathologie (sain, J21 et J42) sur des cardiomyocytes (Patch Clamp) serait un moyen de caractériser notre modèle au niveau éléctrophysiologique et biologique.

BIBLIOGRAPHIE

Abraham, W.T., Leon, A.R., and Hayes, D.L. (2002). Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. N. Engl. J. Med. 9.

Antzelevitch, C. (2007). Ionic, molecular, and cellular bases of QT-interval prolongation and torsade de pointes. EP Eur. *9*, iv4–iv15.

Apostolakis, S., Oeff, M., Tebbe, U., Fabritz, L., Breithardt, G., and Kirchhof, P. (2013). Flecainide acetate for the treatment of atrial and ventricular arrhythmias. Expert Opin. Pharmacother. *14*, 347–357.

Arita, T., Sorescu, G.P., Schuler, B.T., Schmarkey, L.S., Merlino, J.D., Vinten-Johansen, J., Leon, A.R., Martin, R.P., and Sorescu, D. (2007). Speckle-tracking strain echocardiography for detecting cardiac dyssynchrony in a canine model of dyssynchrony and heart failure. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. *293*, H735–H742.

Armstrong, P.W., Stopps, T.P., Ford, S.E., and de Bold, A.J. (1986). Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. Circulation *74*, 1075–1084.

Balijepalli, R.C., Lokuta, A.J., Maertz, N.A., Buck, J.M., Haworth, R.A., Valdivia, H.H., and Kamp, T.J. (2003). Depletion of T-tubules and specific subcellular changes in sarcolemmal proteins in tachycardia-induced heart failure. Cardiovasc. Res. *59*, 67–77.

Barbe, F., Su, J.B., Guyene, T.T., Crozatier, B., Menard, J., and Hittinger, L. (1996). Bradykinin pathway is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. *270*, H1985–H1992.

Bax, J.J., Bleeker, G.B., Marwick, T.H., Molhoek, S.G., Boersma, E., Steendijk, P., van der Wall, E.E., and Schalij, M.J. (2004). Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J. Am. Coll. Cardiol. *44*, 1834–1840.

Bers, D.M. (2002). Cardiac excitation–contraction coupling. *415*, 8.

Boriani, G., Ziacchi, M., Nesti, M., Battista, A., Placentino, F., Malavasi, V.L., Diemberger, I., and Padeletti, L. (2018). Cardiac resynchronization therapy: How did consensus guidelines from Europe and the United States evolve in the last 15 years? Int. J. Cardiol. *261*, 119–129.

Buckberg, G.D. (2003). Congestive heart failure: Treat the disease, not the symptom—return to normalcy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. *125*, S41–S49.

Buckberg, G., Hoffman, J.I.E., Mahajan, A., Saleh, S., and Coghlan, C. (2008). Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. Circulation *118*, 2571–2587.

Burkhoff, D. (2002). MECHANICAL PROPERTIES OF THE HEART AND ITS INTERACTION WITH THE VASCULAR SYSTEM. 23.

Cazeau, S.J., Daubert, J.-C., Tavazzi, L., Frohlig, G., and Paul, V. (2008). Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: The DESIRE study. Eur. J. Heart Fail. *10*, 273–280.

Chassot (2015). PAC - Précis d'anesthésie cardiaque.

Chézalviel, F., Weissenburger, J., Ertzbischoff, O., Poirier, J.M., Harlé, X., Davy, J.M., Biour, M., and Cheymol, G. (1990). Comparison of the Cardiac Electrophysiological Effects of Flecainide and Hydroquinidine in Anesthetized Dog: Concentration-Response Relationship. J. Cardiovasc. Pharmacol. *15*, 50–56.

Chung, E.S., Leon, A.R., Tavazzi, L., Sun, J.-P., Nihoyannopoulos, P., Merlino, J., Abraham, W.T., Ghio, S., Leclercq, C., Bax, J.J., et al. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. Circulation *117*, 2608–2616.

Chung Eugene S., Leon Angel R., Tavazzi Luigi, Sun Jing-Ping, Nihoyannopoulos Petros, Merlino John, Abraham William T., Ghio Stefano, Leclercq Christophe, Bax Jeroen J., et al. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. Circulation *117*, 2608–2616.

Cleland, J.G.F., Daubert, J.-C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., and Tavazzi, L. (2005). The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. N. Engl. J. Med. *352*, 1539–1549.

Cohen, A., Dufour Soulat, L., Ancedy, Y., Bedet, A., and Chauvet, M. (2017). Échocardiographie en pratique (Paris: Lavoisier Médecine Sciences).

Cutler, M.J., Jeyaraj, D., and Rosenbaum, D.S. (2011). Cardiac electrical remodeling in health and disease. Trends Pharmacol. Sci. *32*, 174–180.

Daubert, C., Behar, N., Martins, R.P., Mabo, P., and Leclercq, C. (2017). Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. Eur. Heart J. *38*, 1463–1472.

El Missiri, A.M. (2014). Echocardiographic assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony – A practical approach. Egypt. Heart J. *66*, 217–225.

Fridericia, L.S. (2009). Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Med. Scand. *53*, 469–486.

Gallacher, D.J., Van de Water, A., van der Linde, H., Hermans, A.N., Lu, H.R., Towart, R., and Volders, P.G.A. (2007). In vivo mechanisms precipitating torsades de pointes in a canine model of drug-induced long-QT1 syndrome. Cardiovasc. Res. *76*, 247–256.

Gaughan, J.P., Furukawa, S., Jeevanandam, V., Hefner, C.A., Kubo, H., Margulies, K.B., McGowan, B.S., Mattiello, J.A., Dipla, K., Piacentino, V., et al. (1999). Sodium/calcium exchange contributes to contraction and relaxation in failed human ventricular myocytes. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. *277*, H714–H724.

Geyer, H., Caracciolo, G., Abe, H., Wilansky, S., Carerj, S., Gentile, F., Nesser, H.-J., Khandheria, B., Narula, J., and Sengupta, P.P. (2010). Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. J. Am. Soc. Echocardiogr. *23*, 351–369.

Ghio, S., Constantin, C., and Klersy, C. (2004). Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. Eur. Heart J. *25*, 571–578.

Gorcsan, J., Abraham, T., Agler, D.A., Bax, J.J., Derumeaux, G., Grimm, R.A., Martin, R., Steinberg, J.S., Sutton, M.St.J., and Yu, C.-M. (2008). Echocardiography for Cardiac Resynchronization Therapy: Recommendations for Performance and Reporting–A Report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group Endorsed by the Heart Rhythm Society. J. Am. Soc. Echocardiogr. *21*, 191–213.

Grant, A.O. (2009). Cardiac Ion Channels. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. *2*, 185–194.

Gwathmey, J.K., Copelas, L., MacKinnon, R., Schoen, F.J., Feldman, M.D., Grossman, W., and Morgan, J.P. (1987). Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. Circ. Res. *61*, 70–76.

Hamabe, L., Fukushima, R., Kawamura, K., Shinoda, Y., Huai-Che, H., Suzuki, S., Aytemiz, D., Iwasaki, T., and Tanaka, R. (2013). Evaluation of changes in left ventricular myocardial function observed in canine myocardial dysfunction model using a two-dimensional tissue tracking technique. J. Vet. Sci. *14*, 355.

Hartupee, J., and Mann, D.L. (2017). Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat. Rev. Cardiol. *14*, 30–38.

Hasenfuss, G. (1998). Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. Cardiovasc. Res. *37*, 279–289.

Heath, B.M., Cui, Y., Worton, S., Lawton, B., Ward, G., Ballini, E., Doe, C.P.A., Ellis, C., Patel, B.A., and McMahon, N.C. (2011). Translation of flecainide- and mexiletine-induced cardiac sodium channel inhibition and ventricular conduction slowing from nonclinical models to clinical. J. Pharmacol. Toxicol. Methods *63*, 258–268.

Higgins, C.B., Vatner, S.F., Eckberg, D.L., and Braunwald, E. (1972). Alterations in the baroreceptor reflex in conscious dogs with heart failure. J. Clin. Invest. *51*, 715–724.

Hinton, R.B., Hebbar, L., Cox, M.H., Mukherjee, R., Joshi, J.D., Crawford Jr, F.A., and Spinale, F.G. (1997). Left Ventricular Regional Myocyte Contractility in Normal and Heart Failure States. J. Mol. Cell. Cardiol. *29*, 1939–1946.

Ilardi, F., Santoro, C., Cirillo, P., Esposito, G., Trimarco, B., and Galderisi, M. (2016). Quantitative detection of inducible ischemia during dobutamine stress by speckle tracking echocardiography: A dream comes true. Int. J. Cardiol. *220*, 357–359.

Jackson, G., Gibbs, C.R., Davies, M.K., and Lip, G.Y.H. (2000). Pathophysiology. BMJ *320*, 167–170.

Janse, M. (2004). Electrophysiological changes in heart failure and their relationship to arrhythmogenesis. Cardiovasc. Res. *61*, 208–217.

Jessup, M., and Brozena, S. (2003). Heart Failure. N. Engl. J. Med. *348*, 2007–2018.

Johnson, D.M., and Antoons, G. (2018). Arrhythmogenic Mechanisms in Heart Failure: Linking β-Adrenergic Stimulation, Stretch, and Calcium. Front. Physiol. *9*.

Kang, C., Badiceanu, A., Brennan, J.A., Gloschat, C., Qiao, Y., Trayanova, N.A., and Efimov, I.R. (2017). β-adrenergic stimulation augments transmural dispersion of repolarization via modulation of delayed rectifier currents IKs and IKr in the human ventricle. Sci. Rep. *7*, 15922.

Komamura, K., Shannon, R.P., Pasipoularides, A., Ihara, T., Lader, A.S., Patrick, T.A., Bishop, S.P., and Vatner, S.F. (1992). Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-induced heart failure. J. Clin. Invest. *89*, 1825–1838.

Lafitte, S. (2006). La stimulation multisite revisitée par échocardiographie. MT Cardio *2*, 447–459.

Li, G.-R., Lau, C.-P., Ducharme, A., Tardif, J.-C., and Nattel, S. (2002). Transmural action potential and ionic current remodeling in ventricles of failing canine hearts. Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol. *283*, H1031–H1041.

Lou, Q., Janardhan, A., and Efimov, I.R. (2012). Remodeling of Calcium Handling in Human Heart Failure. In Calcium Signaling, Md.S. Islam, ed. (Dordrecht: Springer Netherlands), pp. 1145–1174.

Mann, D.L., and Bristow, M.R. (2005). Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. Circulation *111*, 2837–2849.

Mann, D.L., Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., and Braunwald, E. (2015). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.

Marcus, G.M., Rose, E., Viloria, E.M., Schafer, J., De Marco, T., Saxon, L.A., Foster, E., and VENTAK CHF/CONTAK-CD Biventricular Pacing Study Investigators (2005). Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. J. Am. Coll. Cardiol. *46*, 2208–2214.

Marechaux, S., Menet, A., Guyomar, Y., Ennezat, P.-V., Guerbaai, R.A., Graux, P., and Tribouilloy, C. (2016). Role of echocardiography before cardiac resynchronization therapy: new advances and current developments. Echocardiography *33*, 1745–1752.

Marx, S.O., Reiken, S., Hisamatsu, Y., Jayaraman, T., Burkhoff, D., Rosemblit, N., and Marks, A.R. (2000). PKA Phosphorylation Dissociates FKBP12.6 from the Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor): Defective Regulation in Failing Hearts. Cell *101*, 365–376.

McMurray, J.J.V. (2019). DAPA-HF Details: Dapagliflozin Slashes HF Outcomes, Even in Nondiabetics.

McNair, W.P., Ku, L., Taylor, M.R.G., Fain, P.R., Dao, D., Wolfel, E., Mestroni, L., and the Familial Cardiomyopathy Registry Research Group (2004). *SCN5A* Mutation Associated With Dilated Cardiomyopathy, Conduction Disorder, and Arrhythmia. Circulation *110*, 2163–2167.

Mercadier, J., and Hatem, S. (1997). Recaptage ou relargage ? ou les caprices de la signalisation calcique du myocyte dans l'hypertrophie et l'insuffisance cardiaques. médecine/sciences *13*, 1454.

van Middendorp, L.B., Strik, M., Houthuizen, P., Kuiper, M., Maessen, J.G., Auricchio, A., and Prinzen, F.W. (2014). Electrophysiological and haemodynamic effects of vernakalant and flecainide in dyssynchronous canine hearts. Europace *16*, 1249–1256.

Näbauer, M., and Kääb, S. (1998). Potassium channel down-regulation in heart failure. Cardiovasc. Res. *37*, 324–334.

Nakayama, H., Nakayama, T., and Hamlinxya, R.L. (2001). Correlation of Cardiac Enlargement as Assessed by Vertebral Heart Size and Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Dogs with Evolving Cardiomegaly Due to Rapid Ventricular Pacing. J. Vet. Intern. Med. *15*, 217–221.

Opie, L.H. (2004). Heart physiology: from cell to circulation (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins).

Pajouh, M., Wilson, L.D., Poelzing, S., Johnson, N.J., and Rosenbaum, D.S. (2005). IKs blockade reduces dispersion of repolarization in heart failure. Heart Rhythm *2*, 731–738.

Perreault, C.L., Shannon, R.P., Komamura, K., Vatner, S.F., and Morgan, J.P. (1992). Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. J. Clin. Invest. *89*, 932–938.

Pitzalis, M.V., Iacoviello, M., Romito, R., Massari, F., Rizzon, B., Luzzi, G., Guida, P., Andriani, A., Mastropasqua, F., and Rizzon, P. (2002). Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. J. Am. Coll. Cardiol. *40*, 1615–1622.

Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Guida P., De Tommasi E., Luzzi G., Anaclerio M., Forleo C., and Rizzon P. (2005). Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with

chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. J. Am. Coll. Cardiol. *45*, 65–69.

Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Luzzi G., Anaclerio M., and Forleo C. (2006). Role of Septal to Posterior Wall Motion Delay in Cardiac Resynchronization Therapy. J. Am. Coll. Cardiol. *48*, 596–597.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Falk, V., González-Juanatey, J.R., Harjola, V.-P., Jankowska, E.A., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J. *37*, 2129–2200.

Pottechet, J. (2012). Skeletal muscle and experimental ischemia-reperfusion members : mechanisms involved in the protective effects of cyclosporine and the limiting factors of pharmacologic and ischemic postconditioning.

Prinzen, F.W., Augustijn, C.H., Allessie, M.A., Arts, T., Delhaas, T., and Reneman, R.S. (1992). The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. Eur. Heart J. *13*, 535–543.

Razavi, M. Safe and Effective Pharmacologic Manage- ment of Arrhythmias. Tex. Heart Inst. J. 3.

Riegger, A.J.G., and Liebau, G. (1982). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Antidiuretic Hormone and Sympathetic Nerve Activity in an Experimental Model of Congestive Heart Failure in the Dog. Clin. Sci. *62*, 465–469.

Saba, S., Marek, J., Schwartzman, D., Jain, S., Adelstein, E., White, P., Oyenuga, O.A., Onishi, T., Soman, P., and Gorcsan, J. (2013). Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. Circ. Heart Fail. *6*, 427–434.

Sakamaki, F., Seo, Y., Atsumi, A., Yamamoto, M., Machino-Ohtsuka, T., Kawamura, R., Yamasaki, H., Igarashi, M., Sekiguchi, Y., Ishizu, T., et al. (2014). Novel dyssynchrony evaluation by M-mode imaging in left bundle branch block and the application to predict responses for cardiac resynchronization therapy. J. Cardiol. *64*, 199–206.

Sällström, J., Al-Saffar, A., and Pehrson, R. (2014). Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of QRS-prolongation by flecainide: Heart rate-dependent effects during sinus rhythm in conscious telemetered dogs. J. Pharmacol. Toxicol. Methods *69*, 24–29.

Sandøe, E., and Sigurd, B. (1991). Arrhythmia a guide to clinical electrocardiology (Bingen: Publ.-Partners-Verl.-GmbH).

Sengupta, P.P., Krishnamoorthy, V.K., Korinek, J., Narula, J., Vannan, M.A., Lester, S.J., Tajik, J.A., Seward, J.B., Khandheria, B.K., and Belohlavek, M. (2007). Left Ventricular Form and

Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. *20*, 539–551.

Serri, K., Lafitte, S., Amyot, R., Sauvé, C., and Roudaut, R. (2007). Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony. Can. J. Cardiol. *23*, 303–310.

Shimizu, W., and Antzelevitch, C. (1999). Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. J. Electrocardiol. *32*, 177–184.

Sorrell, V.L., Ross, W.D., Gregoire, J., and Ata, I. (2008). Color M-Mode Echocardiography Is More Reproducible than Conventional M-Mode Echocardiography for Septal-to-Posterior Wall Motion Delay Measurements. Echocardiography *25*, 821–826.

Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Böhm M, Hasenfuss G, Just H, Holtz J, and Drexler H (1994). Gene expression of the cardiac Na(+)-Ca2+ exchanger in end-stage human heart failure. Circ. Res. *75*, 443–453.

Towart, R., Linders, J.T.M., Hermans, A.N., Rohrbacher, J., van der Linde, H.J., Ercken, M., Cik, M., Roevens, P., Teisman, A., and Gallacher, D.J. (2009). Blockade of the IKs potassium channel: An overlooked cardiovascular liability in drug safety screening? J. Pharmacol. Toxicol. Methods *60*, 1–10.

Vaillant, C., Martins, R.P., Donal, E., Leclercq, C., Thébault, C., Behar, N., Mabo, P., and Daubert, J.-C. (2013). Resolution of Left Bundle Branch Block–Induced Cardiomyopathy by Cardiac Resynchronization Therapy. J. Am. Coll. Cardiol. *61*, 1089–1095.

Vatner, D.E., Sato, N., Kiuchi, K., Shannon, R.P., and Vatner, S.F. (1994). Decrease in myocardial ryanodine receptors and altered excitation-contraction coupling early in the development of heart failure. Circulation *90*, 1423–1430.

Vergne, M., Querellou, E., Lacottemarly, E., Castellan, P., Jaffrelot, M., Mansourati, J., Lazou, D., and Couvreur, J. (2005). Stratégie d'utilisation des antiarythmiques en phase préhospitalière et aux urgences. Réanimation *14*, 700–706.

Villarreal, F.J., Lew, W.Y., Waldman, L.K., and Covell, J.W. (1991). Transmural myocardial deformation in the ischemic canine left ventricle. Circ. Res. *68*, 368–381.

Viswanathan Prakash C., Shaw Robin M., and Rudy Yoram (1999). Effects of IKr and IKs Heterogeneity on Action Potential Duration and Its Rate Dependence. Circulation *99*, 2466–2474.

Vo Thang, T.-T., Thibault, B., Finnerty, V., Pelletier-Galarneau, M., Khairy, P., Grégoire, J., and Harel, F. (2012). Canine left ventricle electromechanical behavior under different pacing modes. J. Interv. Card. Electrophysiol. *35*, 11–17.

Wang, Y., Gong, X., Su, Y., Cui, J., and Shu, X. (2011). Implications of QRS Duration in Dogs With Pacing-Induced Heart Failure. *60*, 8.

Williams, E.M.V. (1984). A Classification of Antiarrhythmic Actions Reassessed After a Decade of New Drugs. J. Clin. Pharmacol. *24*, 129–147.

Winslow, R.L., Rice, J., Jafri, S., Marbán, E., and O'Rourke, B. (1999). Mechanisms of Altered Excitation-Contraction Coupling in Canine Tachycardia-Induced Heart Failure, II: Model Studies. Circ. Res. *84*, 571–586.

Wolff, M.R., de Tombe, P.P., Harasawa, Y., Burkhoff, D., Bier, S., Hunter, W.C., Gerstenblith, G., and Kass, D.A. (1992). Alterations in left ventricular mechanics, energetics, and contractile reserve in experimental heart failure. Circ. Res. *70*, 516–529.

Zannad, F., Huvelle, E., Dickstein, K., Veldhuisen, D.J. van, Stellbrink, C., Køber, L., Cazeau, S., Ritter, P., Maggioni, A.P., Ferrari, R., et al. (2007). Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. Eur. J. Heart Fail. *9*, 7–14.

ANNEXE

Annexe 1. Définition de la loi de Franck-Starling

La Loi de Franck-Starling, une des lois fondamentales en hémodynamique, dit qu'il existe une relation entre l'étirement des fibres musculaires myocardiques et leur performance contractile : plus elles s'étirent, mieux elles se contractent, donc plus le volume d'éjection systolique (VES) est important.

Donc plus le ventricule gauche (VG) est bien rempli (avec donc distension des fibres myocardiques) mieux il va se contracter. Ceci est en partie lié au fait que lorsque les fibres myocardiques s'étirent, les filaments d'actine et de myosine se rapprochent et sont dans une position optimale. Le volume de remplissage final du VG s'appelle le volume télédiastolique du VG (volume en fin de diastole) qui représente la précharge du VG.

La force contractile du ventricule gauche est donc proportionnelle au volume télédiastolique du ventricule gauche jusqu'à un certain point ou apparait un plateau : à partir de ce point une augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche ne s'accompagne plus d'une augmentation de la force contractile.