

L'ÉLECTROCARDIOGRAPHIE

# HAUTE-RÉSOLUTION :

MISE AU POINT ET ÉVALUATION

## DE L'EFFET PRO-ARYTHMIQUE DU FLÉCAÏNIDE CHEZ LE CHIEN

---

THESE

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2004  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

<sup>née</sup>  
**Pascale de BÂRBEYRAC**

Née, le 21 septembre 1976 à BAYONNE (Pyrénées-Atlantiques)

---

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

---

**JURY**

PRESIDENT :

M. Michel GALINIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**M. Hervé LEFEBVRE**

**M. Didier CONCORDET**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de  
TOULOUSE

## **A NOTRE JURY DE THESE**

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR GALINIER**

De l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Praticien hospitalier, Cardiologie

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

Hommage respectueux

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LEFEBVRE**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et Thérapeutique

Qui nous a fait l'honneur de siéger à notre jury de thèse,

Qui a accepté de diriger ce travail et nous a conseillé avec justesse et rapidité.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour avoir permis l'aboutissement de notre travail.

### **MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CABANIE**

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Histologie et Anatomie pathologique

Qui nous a fait l'honneur d'être notre assesseur,

Qu'il reçoive nos plus vifs remerciements pour nous avoir fait connaître et apprécier la toxicologie.

### **MONSIEUR LE DOCTEUR D. CONCORDET**

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Mathématiques, Statistiques et Modélisation

Qu'il soit remercié pour son aide précieuse dans le déchiffrement des statistiques et sa présence au sein de notre jury.



**Nous remercions le laboratoire SANOFI-SYNTHELABO pour sa contribution à l'élaboration de ce travail.**

**A Mme Annick PRENEZ**

Directrice internationale de la Toxicologie du laboratoire Sanofi-Synthelabo  
(Direction du Développement pré-clinique international)

Qui nous a accepté au sein du groupe et nous a permis de travailler dans des conditions privilégiées. Hommages respectueux

**A Mr Nigel ROOME**

Coordinateur scientifique international

Pour sa gentillesse et son tact très britannique, sincères remerciements.

**A Mr Marc GOBRON**

Directeur local adjoint du Département de Toxicologie de Porcheville

Qui nous a accueilli avec bienveillance et a toujours su garder un œil sur notre étude. Sincères remerciements.

**A Mr Gérard SAINT-MACARY**

Responsable de l'Unité de Diagnostic clinique

Qui a initié ce travail et nous a guidé grâce à ses compétences et sa persévérance tout au long de cette thèse. Qu'il reçoive ici l'expression de notre amitié et de notre reconnaissance pour son aide, sa disponibilité et sa sympathie.

**A Mr Jean-Sylvain BEAUFILS**

Responsable de l'Unité de Pathologie clinique

« Apothicaire » talentueux et fin œnologue

**A Mr Bernard BOZEC**

Biologiste-Toxicologue

Collaborateur précieux et toujours disponible, sincères remerciements.

**A tous les membres du service de Toxicologie, pour leur accueil chaleureux et leur aide aussi spontanée qu'efficace.**



A ma famille

A mes parents, pour leur courage et leur amour qui m'ont aidée à traverser les épreuves.  
Je leur dédie ce travail.

A ma sœur Fanny, pour tout ce que nous avons partagé et ce qu'il nous reste à vivre ensemble

A mon frère Laurent, en souhaitant que tu trouves ta propre voie

A Bernard et Nicole, pour votre générosité et votre dévouement. Vous avez toujours répondu présents toutes les fois où j'ai eu besoin de vous. Acceptez ma reconnaissance car cette thèse est aussi un peu la votre

A mon beau-père Jean, merci d'être entré dans nos vies

A Mayie et Victor , pour vous être tant occupé de nous

A Charles, Geneviève et Quentin ; merci pour votre accueil et votre aide

A mon « coach de thèse » Eric, pour ta patience durant la rédaction de cette thèse, tes talents inimitables d'informaticien et ton 2<sup>ème</sup> degré que je ne comprendrai jamais !

A Nicolas, mon pote à moi, pour être resté un ami fidèle depuis nos années d'école.

Au Docteur Germain

A Elisabeth Saccucci, pour votre compassion et nos efforts communs

A Sébastien, Cécile, Olivier, Charlotte, Ludivine, Yann et Laurence, pour tous les moments privilégiés passés en votre compagnie



# PLAN

ABREVIATIONS.....	13
TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	19

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : HISTORIQUE, PRINCIPE ET UTILISATIONS DE L'ELECTROCARDIOGRAPHIE HAUTE RESOLUTION**

<b>I. HISTORIQUE.....</b>	<b>25</b>
I.1. DECOUVERTE DE LA METHODE DE SOMMATION-MOYENNAGE.....	25
I.2. LES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS.....	25
I.3. STANDARDISATION DE LA METHODE ECG-HR.....	26
<b>II. PRINCIPE.....</b>	<b>26</b>
II.1. ACQUISITION ET TRAITEMENT DU SIGNAL CARDIAQUE.....	26
II.2. RESTITUTION DES DONNEES.....	33
II.3. CHOIX DU DOMAINE D'ANALYSE.....	33
<b>III. UTILISATIONS CLINIQUES DE L'ECG-HR.....</b>	<b>35</b>
III.1. ANALYSE ET DETECTION DES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS.....	35
III.2. PREDICTION D'EVENEMENTS ARYTHMIQUES PAR REENTREE ET DOMAINES D'APPLICATION.....	37
III.3. REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE DE L'EXAMEN ECG-HR.....	41

## **PARTIE EXPERIMENTALE N° 1 : VALIDATION DE L'EXAMEN ECG-HR CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE**

<b>I. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>49</b>
I.1. ANIMAUX : ORIGINE, CARACTERISTIQUES ET SOINS.....	49
I.2. APPAREIL ECG-HR.....	51
I.3. METHODE D'EXAMEN.....	51



I.4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	60
<b>II.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>61</b>
II.1.	MESURES DES PARAMETRES ECG-HR.....	61
II.2.	CALCULS DE REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE.....	61
<b>III.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>69</b>

**PARTIE EXPERIMENTALE N° 2 : ENREGISTREMENT DE POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS APRES ADMINISTRATION DE FLECAINIDE**

<b>I.</b>	<b>LE FLECAINIDE, UN AGENT ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ic.....</b>	<b>75</b>
I.1.	ORIGINE ET PROPRIETES CARDIAQUES.....	75
I.2.	CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES.....	76
I.3.	UTILISATION THERAPEUTIQUE ET EFFETS SECONDAIRES.....	78
<b>II.</b>	<b>PROTOCOLE DE L'ETUDE.....</b>	<b>79</b>
II.1.	ANIMAUX.....	79
II.2.	INJECTION DU FLECAINIDE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE.....	79
II.3.	ENREGISTREMENT DU SIGNAL ECG-HR.....	82
II.4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	82
<b>III.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>83</b>
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>88</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>95</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>107</b>
	<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>133</b>

## **ABBREVIATIONS**

## ABREVIATIONS

<b>ECG-HR</b>	Electrocardiographie Haute Résolution
<b>PVT</b>	Potentiels Ventriculaires Tardifs
<b>QRSf</b>	durée du complexe QRS filtré (millisecondes)
<b>LAS40</b>	Low Amplitude Signal = Durée de la portion terminale du complexe QRS inférieure à 40 microvolts.
<b>RMS</b>	Root Mean Square = Amplitude du potentiel quadratique moyen
<b>RMS40</b>	Root Mean Square = Amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes du complexe QRS
<b>TV</b>	Tachycardie Ventriculaire
<b>FV</b>	Fibrillation Ventriculaire
<b>CMD</b>	Cardiomyopathie dilatée
<b>CEPAL</b>	Comité d’Ethique Pour les Animaux de Laboratoire
<b>R<sup>2</sup></b>	Coefficient de corrélation
<b>CV</b>	Coefficient de Variation
<b>μV</b>	microvolts

## **TABLES DES ILLUSTRATIONS**

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Critères de présence des potentiels ventriculaires tardifs mesurés respectivement chez l'homme, le chien et le porc en conditions normales, avec une bande filtrante supérieure à 40 Hz.....	36
<b>Tableau 2 :</b> Domaines d'application de l'examen ECG-HR dans le traitement d'arythmies ventriculaires.....	43
<b>Tableau 3a.b.c :</b> Descriptif des études disponibles utilisant l'examen ECG-HR sur des modèles animaux.....	44
<b>Tableau 4 :</b> Valeurs moyennes ( $\pm$ écart type) des paramètres ECG-HR enregistrés sur l'ensemble des chiens, lors des premiers recueils effectués pendant les semaines 1, 2 et 3.....	63
<b>Tableau 5 :</b> Valeurs moyennes ( $\pm$ écart type) des paramètres ECG-HR enregistrés sur l'ensemble des chiens, lors des seconds recueils effectués pendant les semaines 1, 2 et 3.....	63
<b>Tableau 6 :</b> Variance, écart type de répétabilité et coefficient de variation intra-jour des quatre paramètres ECG-HR enregistrés sur les huit chiens de l'étude.....	68
<b>Tableau 7 :</b> Variance, écart type de reproductibilité et coefficient de variation inter-jours des quatre paramètres ECG-HR enregistrés sur les huit chiens de l'étude.....	68
<b>Tableau 8 :</b> Etude des propriétés pro-arythmiques du flécaïnide sur le chien sain, en fonction des doses injectées par voie intra-veineuse.....	81
<b>Tableau 9 :</b> Valeurs des paramètres ECG-HR avant l'injection de flécaïnide ( $t_0$ ) lors des 3 recueils réalisés sur les huit chiens, à 2 semaines d'intervalle.....	84
<b>Tableau 10 :</b> Variations maximales des paramètres ECG-HR après injection de flécaïnide (5 mg/kg) lors des 3 recueils réalisés sur les huit chiens, à 2 semaines d'intervalle.....	85

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Système d'acquisition et d'analyse des données lors d'un examen électrocardiographique à haute résolution.....	27
<b>Figure 2 :</b> Positions standards des électrodes lors d'un examen ECG-HR réalisé chez le chien.....	28
<b>Figure 3 :</b> Représentation graphique des paramètres QRSf et LAS40.....	32
<b>Figure 4 :</b> Représentation graphique de RMS40.....	32

<b>Figure 5</b> : Circuit de réentrée.....	<b>39</b>
<b>Figure 6</b> : Courbes de variations du paramètre QRSf en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné : interactions des facteurs « chien » et « semaine ».....	<b>64</b>
<b>Figure 7</b> : Courbes de variations du paramètre LAS40 en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné : interactions des facteurs « chien » et « semaine ».....	<b>65</b>
<b>Figure 8</b> : Courbes de variations du paramètre RMS en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné : interactions des facteurs « chien » et « semaine ».....	<b>66</b>
<b>Figure 9</b> : Courbes de variations du paramètre RMS40 en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné : interactions des facteurs « chien » et « semaine ».....	<b>67</b>
<b>Figure 10</b> : Concentration de flécaïnide en fonction du temps après injection par voie IV.....	<b>77</b>
<b>Figure 11</b> : Allongement des durées moyennes de QRSf et LAS40 après injection de flécaïnide sur l'ensemble des chiens, lors des trois séries de recueils.....	<b>86</b>
<b>Figure 12</b> : Réduction moyenne de l'amplitude de RMS et RMS40 après injection de flécaïnide sur l'ensemble des chiens, lors des trois séries de recueils.....	<b>87</b>

## LISTE DES PHOTOGRAPHIES

<b>Photographie 1</b> : Appareil d'électrocardiographie haute résolution Hewlett Packard, modèle M1700AXLi, équipé du logiciel HP M1754A.....	<b>50</b>
<b>Photographie 2</b> : Organisation du recueil d'électrocardiographie haute résolution.....	<b>52</b>
<b>Photographie 3</b> : Induction au masque de l'anesthésie gazeuse (5% isoflurane).....	<b>54</b>
<b>Photographie 4</b> : Circuit anesthésique de type va et vient de Waters.....	<b>54</b>
<b>Photographie 5</b> : Positionnement des fenêtres de « coïncidence » et de « bruit » par l'opérateur pour déterminer le complexe de référence sur l'écran de contrôle.....	<b>58</b>
<b>Photographie 6</b> : Moyennage automatique des battements cardiaques.....	<b>58</b>
<b>Photographie 7</b> : Dispositif de perfusion automatique du flécaïnide ( <i>Flécaïne</i> , 3M) par voie intra-veineuse.....	<b>80</b>

## LISTE DES ANNEXES

### **Annexe 1 : RECUEILS ECG-HR**

**Annexe 1a** : Exemple de tracé ECG-HR obtenu chez le chien sans PVT.....109

**Annexe 1b** : Exemple de tracé ECG-HR avec PVT provoqués par le flécaïnide.....110

### **Annexe 2 : 1<sup>ère</sup> PARTIE EXPERIMENTALE**

**Annexe 2a** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenues lors de la première semaine de recueil.....111

**Annexe 2b** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenues lors de la deuxième semaine de recueil.....112

**Annexe 2c** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenues lors de la troisième semaine de recueil.....113

### **Annexe 3 : Analyse statistique**

Tables de variances : QRSf (a), LAS40 (b), RMS (c), RMS40 (d).....114

### **Annexe 4 : 2<sup>ème</sup> PARTIE EXPERIMENTALE**

**Annexe 4a** : Valeurs des paramètres ECG-HR lors de l'injection de flécaïnide pendant la première semaine.....118

**Annexe 4b** : Valeurs des paramètres ECG-HR lors de l'injection de flécaïnide pendant la deuxième semaine.....119

**Annexe 4c** : Valeurs des paramètres ECG-HR lors de l'injection de flécaïnide pendant la troisième semaine.....120

**Annexe 5** : Variations moyennes de QRSf (a), LAS40 (b), RMS (c) et RMS40 (d) en fonction du temps, pendant les trois séries de recueils .....121

**Annexe 6** : Exemple de courbes de variations des paramètres ECG-HR produites par injection de flécaïnide (5 mg/kg).....125

### **Annexe 7 : Analyse statistique de l'effet produit par le flécaïnide**

Tables de variances : QRSf (a), LAS40 (b), RMS (c), RMS40 (d).....126

**Annexe 8** : Analyse de variance des temps de variations maximales des quatre paramètres ECG-HR après injection de flécaïnide.....130

**Annexe 9** : Analyse de variance de la fréquence cardiaque avant et après injection de flécaïnide.....131

## **INTRODUCTION**





L' électrocardiographie à haute résolution (ECG-HR) est un examen de précision non invasif permettant de détecter, visualiser et enregistrer les signaux électriques cardiaques de très faible amplitude et de haute fréquence. Il est principalement utilisé pour recueillir à la surface du corps les potentiels ventriculaires tardifs (PVT), témoins des retards de conduction myocardiques causés par des remaniements tissulaires. Leur présence est alors associée à un risque important d'arythmies cardiaques survenant à la suite d'un infarctus ou d'une atteinte ischémique (Jarrett et coll., 1991).

Cet examen trouve aujourd'hui de nombreuses applications en médecine humaine dans la mise en place et le suivi des traitements anti-arythmiques. En revanche, les données concernant l'animal et plus particulièrement le chien sont encore rares, car l'intérêt suscité aussi bien dans le domaine de la recherche qu'en médecine vétérinaire est assez récent. Les recueils effectués sur des sujets vigiles sont difficiles à obtenir et la standardisation de la technique n'est pas encore établie. Néanmoins, les études règlementaires relatives à la sécurité des médicaments exigent des examens complémentaires toujours plus performants pour comprendre les mécanismes d'action des xénobiotiques. L'ECG-HR pourrait s'avérer très utile en toxicologie expérimentale afin d'explorer les troubles cardiaques cliniques et infra-cliniques induits pharmacologiquement. Il reste donc à mettre au point et valider une technique d'enregistrement sur les animaux de laboratoire afin de déterminer la capacité de l'ECG-HR à détecter de façon précoce les effets toxiques des molécules arythmogènes.

L'étude suivante propose une méthode de recueil relativement simple à mettre en pratique sur des chiens beagle anesthésiés. Après quelques données bibliographiques faisant le point sur l'ECG-HR, une première partie expérimentale présente le calcul de la répétabilité immédiate et de la reproductibilité des paramètres ECG-HR. Cette étape est indispensable pour déterminer si les écarts enregistrés entre plusieurs recueils successifs sont significatifs ou imputables à la méthode. L'efficacité de la technique dans la détection des PVT est ensuite testée à l'aide d'un modèle expérimental utilisant le flécaïnide, un agent anti-arythmique de classe Ic provoquant des retards de conduction cardiaque avérés.



**I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :**

**HISTORIQUE, PRINCIPE ET UTILISATIONS DE  
L'ELECTROCARDIOGRAPHIE HAUTE-RESOLUTION**



## **I. HISTORIQUE**

### **I. 1. DECOUVERTE DE LA METHODE DE SOMMATION-MOYENNAGE**

La sommation et le moyennage de signaux électriques est une technique découverte en 1875 qui permet d'isoler un potentiel répétitif de faible amplitude en améliorant le rapport du « signal sur le bruit ».

Tout d'abord appliquée en neurophysiologie pour l'étude des potentiels évoqués (Dawson, 1947), elle permet en 1963 d'isoler les battements cardiaques d'un fœtus humain à partir de l'électrocardiogramme recueilli à la surface de la mère (Hon et Lee, 1963).

Quelques années plus tard, Berbari et coll. réussissent à extraire les potentiels du faisceau de His présents dans le segment P-R d'un enregistrement électrocardiographique moyenné. Ces signaux de très faible énergie comparée au complexe QRS seront par la suite utilisés en pédiatrie pour le suivi des maladies cardiaques congénitales (Berbari et col., 1973).

L'intérêt de la méthode reste pourtant limité jusqu'à la découverte des potentiels ventriculaires tardifs

### **I. 2. LES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS (PVT)**

En 1973, Boineau et Cox mettent en évidence des potentiels retardés survenant 200 ms après le début de la dépolarisation sur le myocarde ischémié du chien, après un infarctus aigu (Boineau et Cox, 1973).

Enregistrés directement sur l'épicarde puis sur l'endocarde, ils sont rapidement impliqués dans l'apparition d'arythmies ventriculaires grâce à différents modèles d'infarctus du myocarde développés sur l'animal (Waldo et coll., 1973, Scherlag et coll., 1974).

Les techniques d'exploration cardiaque par sonde endocavitaire, cartographie ventriculaire et stimulation électrique programmée permettent également de quantifier cette relation chez l'homme tout en suivant la distribution et l'origine des PVT (Hope et coll., 1974, Williams, 1974). Pourtant elles restent relativement invasives et lourdes à mettre en place.

Le premier recueil de PVT réalisé à la surface du corps est effectué en 1977 par Fontaine et coll. sur un patient présentant une dysplasie arythmogène du ventricule droit. Grâce à un système de sommation et moyennage encore peu sophistiqué, ils observent des potentiels de faible amplitude succédant immédiatement au complexe QRS. Cette activité

électrique retardée est enregistrée en même temps à l'étage endocardique. Elle ne peut donc plus être confondue avec un bruit parasite quelconque (Fontaine et coll., 1978).

Dès lors, les PVT font l'objet de nombreuses études destinées à éclaircir le lien entre leur présence et l'apparition de tachycardie ventriculaire soutenue (Berbari et coll., 1978, Garan et coll., 1980, El-Sherif et coll., 1981). L'accent est particulièrement mis sur l'examen ECG-HR et sa capacité à prévoir les événements arythmiques spontanés ou programmés.

### **I. 3. STANDARDISATION DE LA METHODE ECG-HR**

Par la suite, la technique de recueil est améliorée par Simson grâce à l'utilisation d'un filtre bidirectionnel et de moyens d'amplification perfectionnés. Dans une publication qui fait encore autorité, il fixe les critères de détection des PVT et entreprend la standardisation de la méthode ECG-HR chez l'homme (Simson et coll., 1981).

Un comité international constitué par l'European Society of Cardiology, l'American Heart Association et l'American College of Cardiology est d'ailleurs créé pour établir certaines normes sur les techniques d'acquisition des données dans le domaine d'analyse temporel (Breithardt et coll., 1991).

Désormais, l'ECG-HR est devenu un examen couramment utilisé en milieu médical. Ses applications cliniques sont toujours plus nombreuses et de nouveaux domaines d'analyse sont en développement. Pourtant peu d'études ont été menées sur l'animal.

## **II. PRINCIPE**

### **II. 1. ACQUISITION ET TRAITEMENT DU SIGNAL CARDIAQUE (Figure 1)**

#### **II. 1. 1. SYSTEME DE DERIVATIONS (Figure 2)**

Le système de dérivations bipolaires orthogonal permet d'explorer la quasi totalité du champ électrique cardiaque en projetant le vecteur de dépolarisation sur trois axes passant par le coeur : X+/X- (latéro-latéral), Y+/Y- (crânio-caudal) et Z+/Z- (dorso-ventral).

La configuration des 7 électrodes disposées autour du thorax doit par conséquent prendre en compte les rapports topographiques de la zone cardiaque qui peuvent considérablement varier d'une espèce à l'autre.

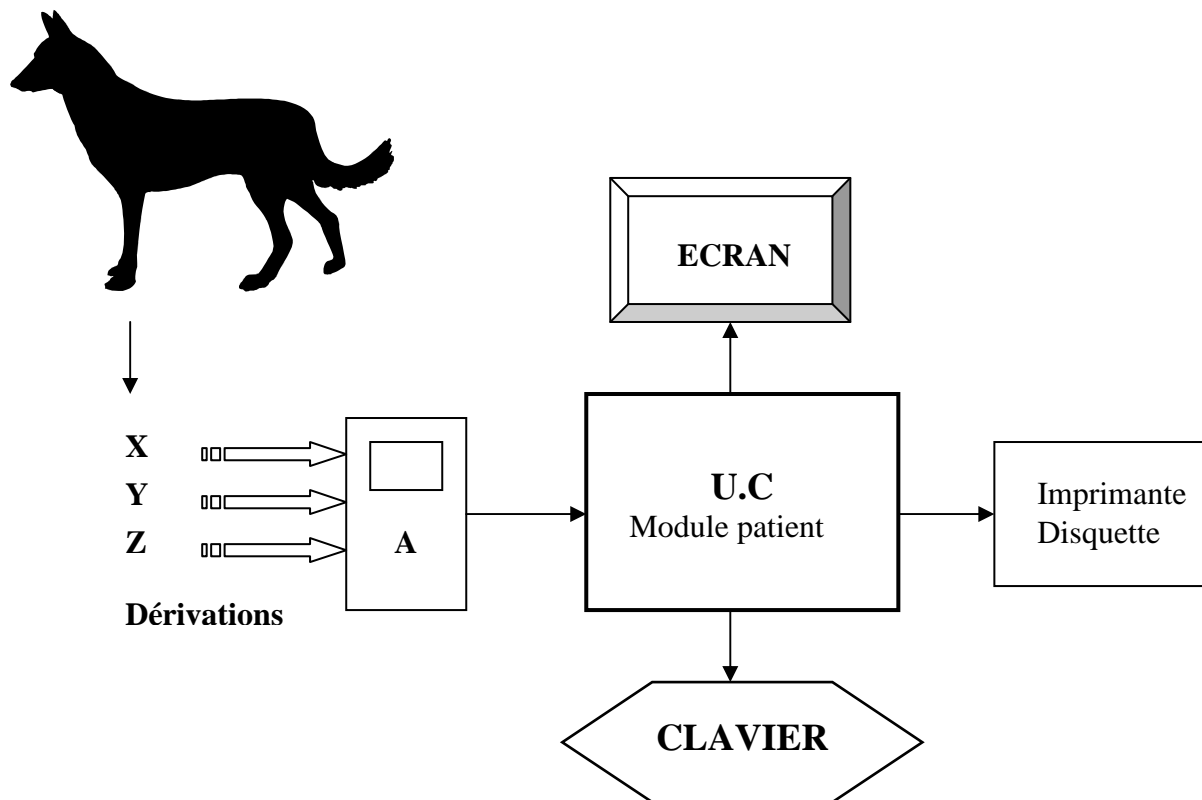


Figure 1 : Système d'acquisition et d'analyse des données lors d'un examen électrocardiographique à haute résolution.

*UC : Unité centrale ( numérisation + pré-filtre + sommation-moyennage + filtre)*

*A : Boîtier Amplificateur*

*(d'après la thèse de Jean Philippe Couderc, 1997)*



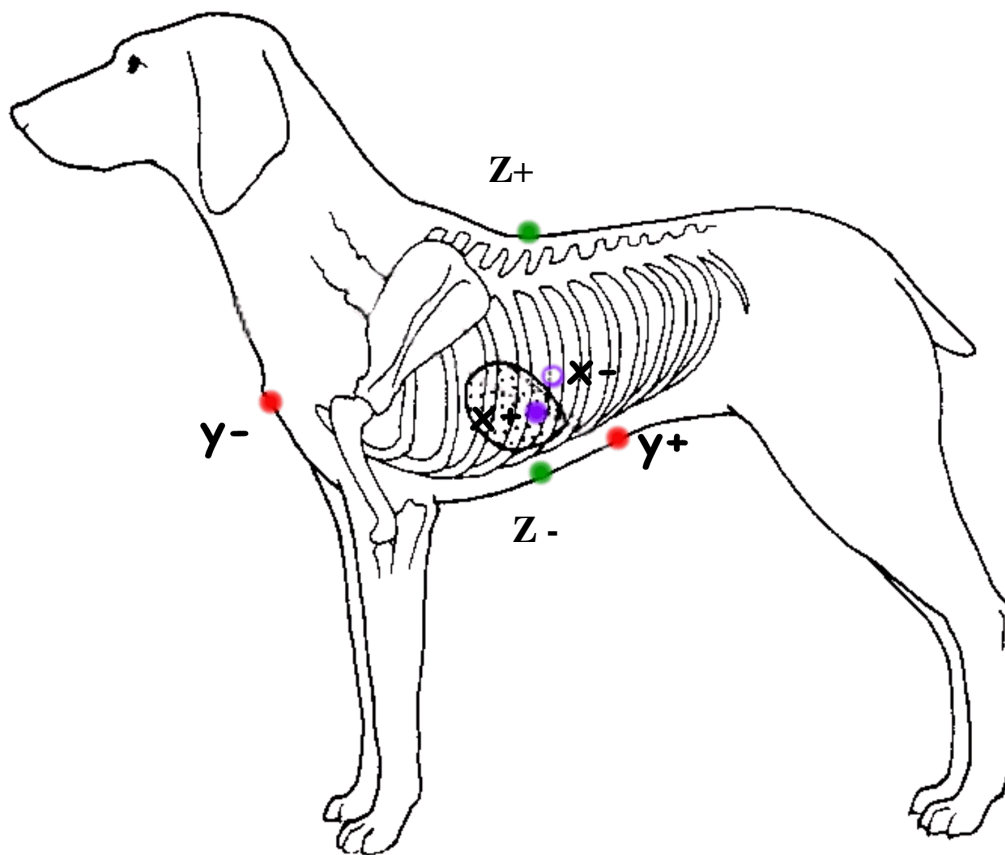


Figure 2 : Positions standards des électrodes lors d'un examen ECG-HR réalisé chez le chien.

<b>Electrode</b>	<b>Position : repères anatomiques</b>
X+	Entre la 4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> côte, à mi-thorax, côté gauche
X-	Entre la 4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> côte, à mi-thorax, côté droit
Y+	Sur la pointe du manubrium
Y-	Sur l'appendice xiphoïde
Z+	En regard des vertèbres thoraciques T5 et T6, face dorsale
Z-	Face à Z+, sur le sternum
Neutre	En arrière de la cuisse droite

*(d'après les indications données par Tilley et coll., 1992)*

Les positions standard adoptées chez le chien sont représentées sur la figure 2.

L'utilisation du système bipolaire orthogonal relève plutôt d'un consensus international que d'une étude spécifique sur le nombre et la place optimale des électrodes pour le recueil des PVT. Quoi qu'il en soit, grâce au nombre relativement réduit de dérivations, la durée de l'examen et le temps de traitement de l'information n'excèdent pas quelques minutes.

Les électrodes doivent être en contact étroit avec la peau pour éviter les dérives de la ligne isoélectrique du tracé et les déséquilibres d'impédance pouvant créer des interférences sur le tracé, dues au secteur électrique. La préparation de l'interface peau/électrode est par conséquent effectuée avec beaucoup de soins.

### **II. 1. 2. AMPLIFICATION ET PRE-FILTRAGE**

Les PVT ont une amplitude extrêmement faible, de l'ordre de 1 à 40 microvolts. Ils ne sont donc pas détectables sur un électrocardiogramme classique dont le coefficient d'amplification est de  $10^3$  (chaque variation de 1 millivolt produit une déflexion graphique verticale de 1 cm). Les appareils à haute amplification ont quant à eux un gain total de  $10^6$  grâce au système de sommation et moyennage des signaux et à l'amplificateur analogique. Celui-ci a généralement un gain fixé entre 1000 et 8000 pour des fréquences pré-filtrées comprises entre 0.05-300 Hz. Cette amplification liée au convertisseur analogique-numérique est limitée car le bruit aléatoire augmente en même temps que le signal cardiaque.

### **II. 1. 3. NUMERISATION**

Le signal de chaque dérivation est numérisé pour pouvoir utiliser les techniques de traitement informatique digitales.

La première caractéristique du convertisseur est sa fréquence d'échantillonnage élevée. Elle doit être supérieure à 1000 Hz car en dessous, le signal ECG n'est pas bien restitué et l'analyse des PVT n'est pas fiable (Berbari et coll., 1991).

Sa seconde caractéristique est le nombre de bits utilisés pour le codage en amplitude du signal analogique, ainsi que sa résolution. Le codage des systèmes commerciaux est généralement compris entre 12 et 16 bits.

## II. 1. 4. SOMMATION ET MOYENNAGE

Le signal recueilli est constamment parasité par des interférences d'origines diverses. Lorsqu'elles sont aléatoires et parfaitement indépendantes des potentiels cardiaques, le système de sommation et moyennage temporel isole la part stable et périodique du signal tout en diminuant le bruit (Lippens et coll., 1989).

Dans un premier temps, l'appareil constitue un échantillon de battements représentatifs de l'activité ventriculaire. Les complexes QRS sont détectés puis alignés à l'intérieur du signal grâce à différents algorithmes. La méthode la plus utilisée consiste à fixer un pourcentage de corrélation avec un complexe QRS de référence. L'analyse morphologique des ondes permet ensuite d'écarter les complexes modifiés, ectopiques ou trop bruités car seuls les battements présentant au moins 95% de corrélation avec la forme du modèle sont retenus (Lander et coll., 1995).

Le complexe de référence doit contenir le moins de bruit possible sinon une partie des interférences est reproduite au cours du moyennage et le niveau de bruit ne peut pas baisser au-dessous d'un certain seuil (Lippens et coll., 1989). Les interférences nuisent également à la phase d'alignement où elles sont associées à un effet de filtrage passe-bas (Savard et coll., 1992).

Le niveau de bruit résiduel est calculé après chaque nouveau battement, à partir de la variance du signal. Pour R battements moyennés, R étant compris entre 50 et 300, le bruit résiduel moyen de chaque dérivation est réduit proportionnellement à la racine carrée du nombre de battements moyennés, suivant la formule suivante:

$$\bar{n}_R(t) = \sqrt{\sum_{j=1}^R (x_j(t) - \mu_j)^2 / R - \left[ \sum_{j=1}^R (x_j(t) - \mu_j) / R \right]^2} / \sqrt{R}$$

où  $\bar{n}_R(t)$  est le niveau de bruit moyen après R battement moyennés

$x_j(t)$  est la valeur du paramètre ECG au  $j^{\text{ième}}$  battement

$\mu_j$  est la moyenne des j battements.

Le niveau de bruit final est ensuite calculé comme la moyenne des trois dérivations. Le moyennage temporel de 100 à 400 cycles diminue ainsi 10 à 20 fois les interférences de départ.

Si l'addition d'un nouveau battement diminue la définition du recueil en augmentant le niveau de bruit, l'appareil le rejette. Cette méthode de moyennage donne statistiquement la meilleure estimation du bruit résiduel et augmente la qualité de l'examen ECG-HR en rejetant les battements modifiés (Lander et coll., 1995).

Le recueil se poursuit jusqu'à ce que le niveau de bruit atteigne une valeur préalablement fixée. En effet, pour un même seuil de bruit, les mesures des paramètres ECG-HR sont plus reproductibles et les variations produites par la position des électrodes, l'activité du système parasympathique et les algorithmes utilisés ne sont plus significatives (Pietersen et coll., 1991, Christiansen et coll., 1998). Une valeur de 0,4 microvolts est associée à une meilleure prédiction du risque de tachycardies ventriculaires induites ou spontanées. Le nombre de cycles nécessaires pour obtenir un seuil aussi bas est assez variable. Cependant, au-delà de 400 battements, le bruit ne diminue plus correctement, le temps du recueil s'allonge et sa qualité diminue. L'enregistrement doit alors être repris depuis le début (Lippens et coll., 1989).

## **II. 1. 5. FILTRAGE BIDIRECTIONNEL**

Chaque signal moyenné est ensuite filtré pour éliminer les potentiels de basses fréquences contenus dans le segment ST, correspondant à la phase de repolarisation du potentiel d'action. Les filtres conventionnels créent des oscillations après l'impulsion électrique du complexe QRS, rendant le tracé non interprétable à l'endroit même où se situent les PVT. En revanche, le filtre digital bidirectionnel Butterworth décrit par Simson (Simson, 1981) ne produit pas ce genre de distorsion car il filtre l'ECG-HR de l'onde P vers le complexe QRS puis du segment ST vers QRS, reconstruisant le signal à partir des deux premières moitiés de l'une et l'autre des parties filtrées.

Les valeurs obtenues doivent être rapportées au filtre utilisé car elles varient d'une étude à l'autre suivant les différents modèles employés (Del Greco et coll., 1996, Hnatkova et coll., 1994).

La meilleure bande passante dans le domaine d'analyse temporel est 40-250 Hz. De nombreuses études ont démontré que cette limite inférieure présente le meilleur compromis entre la spécificité et la sensibilité de l'examen ECG-HR pour la détection de PVT (Moser et coll., 1992, Denes et coll., 1983). Elle améliore également la reproductibilité des mesures et la prédiction d'événements arythmiques obtenus par stimulation ventriculaire programmée (Caref et coll., 1989).

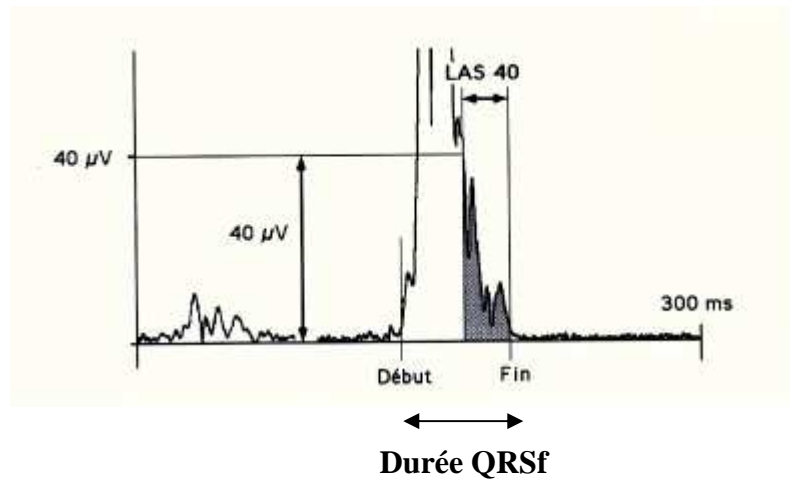


Figure 3 : Représentation graphique des paramètres QRSf et LAS40  
**QRSf** : durée totale du complexe QRS filtré. Elle est calculée en fonction des bornes de début et fin délimitant le complexe QRS.  
**LAS40** (Low Amplitude Signal): durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts (partie grise).  
 ( d'après la thèse d'O. Sébille, 1997 )

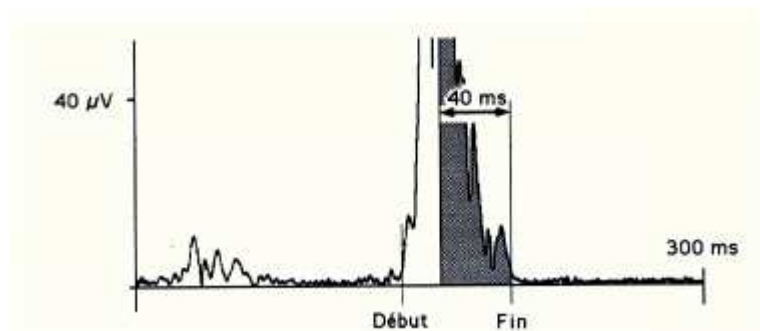


Figure 4 : Représentation graphique de RMS40  
**RMS40** (Root Mean Square) : amplitude du potentiel quadratique moyen mesurant l'aire sous la courbe durant les 40 dernières millisecondes (partie grise)  
 ( d'après la thèse d'O. Sébille, 1997 )

## II. 2. RESTITUTION DES DONNEES

L'analyse est effectuée à partir du vecteur somme obtenu en calculant la racine carrée de la somme des dérivations elles-mêmes mises au carré :

$$V(t) = \sqrt{X(t)^2 + Y(t)^2 + Z(t)^2}.$$

Cette fonction est censée contenir l'ensemble des informations comprises dans les coordonnées instantanées des trois dérivations pseudo-orthogonales. Les limites du complexe QRS sont alors fixées par un algorithme automatique ou par identification visuelle afin de calculer les paramètres suivants, représentés sur les figures 3 et 4 :

- La durée totale du complexe QRS filtré (msec) : QRSf.
- La durée de la partie terminale du complexe QRS dont l'amplitude est inférieure à 40  $\mu\text{V}$  : LAS40 (« Low Amplitude Signal »). Elle permet de quantifier la durée des potentiels de faible amplitude.
- L'amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes du complexe: RMS40 (« Root Mean Square »). En l'absence de PVT, ce paramètre coïncide avec la fin de la phase de dépolarisation classique dont l'amplitude est importante.
- L'amplitude du potentiel quadratique moyen total : RMS.

Il existe une corrélation linéaire entre tous les paramètres: une augmentation de la durée de QRSf augmente la probabilité d'avoir un LAS40 plus long et un RMS40 plus court (Raineri et coll., 1990). De nombreuses études ont déterminé des intervalles de valeurs de référence qui ont par la suite permis de déduire les critères d'apparition des PVT (tableau 1).

## II. 3. CHOIX DU DOMAINE D'ANALYSE

L'examen ECG-HR est réalisé dans le domaine d'analyse temporel ou dans le domaine des fréquences lorsque l'ensemble des signaux moyennés suit un schéma régulier et répétitif. Seuls les potentiels électriques stables sont mis en évidence, sans tenir compte des modifications dynamiques touchant les retards de conduction.

L'analyse battement par battement, en revanche, permet de détecter en temps réel les allongements critiques de l'activité ventriculaire à l'intérieur de l'intervalle diastolique. La présence de PVT précédant un battement prématuré permet alors d'orienter le diagnostic vers

un phénomène de réentrée (El-Sherif et coll., 1990). Pour le moment, cette nouvelle approche reste expérimentale car la résolution du bruit n'est pas satisfaisante.

Aussi, l'analyse temporelle décrite précédemment reste la méthode la plus utilisée. Ses résultats sont remarquables et plus reproductibles que dans les autres domaines mais elle présente certaines limites (Vasquez et coll., 1995).

En effet, elle ne peut détecter les retards de conduction survenant tôt dans le complexe QRS, comme c'est le cas lors d'infarctus antérieur du myocarde (De Chilou et coll., 1994, Kulakowski et coll., 1995). De plus, les paramètres ECG-HR varient de façon significative en fonction du modèle de filtre utilisé, de la fréquence choisie pour la bande passante inférieure et du niveau de bruit final (Steinberg et coll., 1989, Caref et coll., 1989, Lander et coll., 1995, Del Greco et coll., 1996). Il est par conséquent indispensable de standardiser les réglages de l'appareil pour obtenir des mesures ECG-HR reproductibles et comparables d'une étude à l'autre. Cela n'est malheureusement pas toujours fait.

L'analyse des fréquences aborde le signal moyenné sous une perspective complémentaire qui réduit l'influence du filtre et ne dépend pas des limites imposées au complexe QRS. Elle fait appel à une transformation rapide de Fourier qui passe en revue le spectre des fréquences contenues à l'intérieur d'un intervalle de temps, en fonction de leur niveau d'énergie. La fenêtre de temps explore le segment ST en effectuant des translations successives d'une milliseconde à partir d'un point situé dans le complexe QRS. Les tranches ainsi obtenues constituent la carte spectro-temporelle du signal où les potentiels étudiés sont visualisés en fonction de leur fréquence et de leur amplitude (Calvert et coll., 1997).

Les PVT sont identifiés parmi les autres potentiels haute fréquence dus au bruit résiduel car leur amplitude est supérieure et ils ne persistent pas toujours jusqu'au bout du segment ST.

Leur détection est ainsi rendue possible tout au long du complexe QRS.

Le choix du domaine d'analyse dépend par conséquent de la localisation des troubles de la conduction et des contraintes techniques rencontrées. L'approche la plus efficace pour la prédiction d'évènements arythmiques reste bien évidemment la confrontation de plusieurs méthodes (Vester et Strauer, 1994, Kulakowski et coll., 1995).

### **III. UTILISATIONS CLINIQUES DE L'ECG-HR**

#### **III. 1. ANALYSE ET DETECTION DES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS**

##### **III. 1. 1. SIGNIFICATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES PVT**

Les PVT sont les témoins d'une activité électrique retardée et non homogène progressant à l'intérieur de régions myocardiques anormales, suite par exemple à un infarctus ou une autre atteinte ischémique (cardiomyopathie dilatée, dysplasie ventriculaire..). Ces délais de conduction ne touchent qu'une portion relativement faible du ventricule située à l'intérieur et en bordures de la zone ischémisée ainsi que les couches recouvrant l'infarctus (Wit et coll., 1982, Spear et coll., 1985, Schwarzmaier et coll., 1990). Ils peuvent être stables d'un cycle cardiaque à l'autre (délai de conduction constant 1:1), stables mais n'apparaissant qu'un cycle sur deux (bloc de conduction 2:1) ou variables lors de phénomène de Wenckebach (conduction de type 3:2) (El-Sherif, 1992).

La vitesse de conduction myocardique mesurée lors d'une série d'études anatomiques et électrophysiologiques réalisées *in vitro* varie en temps normal entre 0,5 et 1 m/sec, lorsque les électrodes sont placées parallèlement aux fibres cardiaques, la conduction longitudinale étant la plus rapide. Cinq jours après l'infarctus, elle diminue de moitié puis elle atteint seulement 0,04 m/sec après 2 -18 mois de récupération. Pourtant, aucune anomalie du potentiel d'action ne vient modifier la vitesse de dépolarisation à l'échelle cellulaire. Ce ralentissement est dû en réalité à un allongement du trajet provoqué par des changements structuraux du ventricule (Gardner et coll., 1985, de Bakker et coll., 1990).

##### **III. 1. 2. DONNEES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES**

La zone d'infarctus est constituée d'îlots myocardiques encore en activité, situés à l'intérieur de portions ventriculaires détruites et par conséquent non excitables.

Les fibres survivantes, bien que normales, sont toutefois dissociées ou partiellement mutilées par la nécrose, la substitution cicatricielle fibreuse ou la fibro-lipomatose. Elles perdent leur orientation parallèle tandis que des septas fibreux viennent s'intercaler entre elles, entraînant une raréfaction des jonctions intercellulaires. La continuité électrique n'étant



<b>Références</b>	<b>Taille de l'échantillon</b>	<b>Durée QRSf (msec.)</b>	<b>LAS40 (msec.)</b>	<b>RMS40 (microvolts)</b>
<b>HOMME</b>				
Gomez et coll., 1987	–	≥ 114	≥ 38	≤ 20
Caref et coll., 1989	100	≥ 111	≥ 39	≤ 16
Moreno et coll., 1994	104 patients sains	≥ 115	≥ 65	≤ 22
<b>CHIEN</b>				
Spear et coll., 1985	20	≥ 64	≥ 18.2	RMS20 ≤ 13.5
Calvert et coll., 1998	58 chiens sains	> 75	> 26	< 117
<i>Valeurs normales</i>				
		QRSf : [55-75]	LAS40: [9-26]	RMS40: [117-444] RMS30: [0-310]
<b>MINIPORC</b>				
Tobé et coll., 1992	100 porcs anesthésiés	> 78	LAS30 > 37	RMS < 51

Tableau 1 : Critères de présence des potentiels ventriculaires tardifs mesurés respectivement chez l'homme, le chien et le porc sains, avec un filtre de bande passante supérieure à 40 Hz. **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes); **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré; **RMS 20/30/40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 20/30/40 dernières millisecondes; **LAS 30/40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 30/40 microvolts.

plus assurée, le front d'activation se fragmente : il est dévié vers plusieurs directions, dans les faisceaux myocardiques indemnes. Il emprunte alors la voie transversale dont les anastomoses interfibreuses sont déjà réduites à l'état normal. La résistance rencontrée par l'influx est donc augmentée et le trajet à parcourir s'allonge. L'activation de plusieurs régions adjacentes donne ainsi naissance à une activité électrique ralentie et non homogène (Lacroix et Molin, 1992).

### **III. 1. 3. CRITERES DE PRESENCE DES PVT**

Les PVT surviennent sous forme d'oscillations dans la portion terminale du complexe QRS et se prolongent à l'intérieur du segment S-T. En leur présence, les valeurs des paramètres QRSf et LAS40 ont ainsi tendance à s'allonger tandis que l'amplitude de RMS et RMS40 diminue. Ceci est illustré par les recueils donnés en annexe 1.

Les critères d'anormalité chez l'homme ont été publiés par de nombreux auteurs qui ne s'accordent pas toujours sur les mêmes appareils et les mêmes réglages. Les résultats peuvent donc varier d'une étude à l'autre. La détection des PVT doit prendre en compte au moins deux paramètres, parmi lesquels QRSf qui représente à lui seul le meilleur critère de prédictivité dans le domaine d'analyse temporel (Moser et coll., 1992, El-Sherif et coll., 1995).

### **III. 2. PREDICTION D'EVENEMENTS ARYTHMIQUES PAR REENTREE ET DOMAINES D'APPLICATION**

#### **III. 2. 1. NOTION DE REENTREE**

La présence de PVT est essentiellement utilisée pour évaluer le risque de tachycardie ventriculaire soutenue. Or deux mécanismes principaux peuvent être à l'origine de tachycardies: l'existence de foyers d'activation ectopiques traduisant l'automatisme anormal de certaines fibres myocardiques (= troubles de la formation de l'influx cardiaque); et le phénomène de réentrée intraventriculaire (= troubles de la conduction) (Spear et coll., 1985). Il existe plusieurs types de réentrée mais tous possèdent en commun 3 caractéristiques électrophysiologiques constantes : un bloc unidirectionnel, une zone de ralentissement et une période réfractaire relativement courte. Le mécanisme des tachycardies ventriculaires repose sur une boucle d'activation détaillée sur la figure 5.

Plusieurs circuits de réentrée peuvent coexister autour d'un bloc unidirectionnel. Lorsque leurs schémas d'activation sont stables et synchrones, ils donnent naissance à une tachycardie ventriculaire soutenue. Dans le cas contraire, une transition s'opère vers la fibrillation ventriculaire, potentiellement mortelle. Ce changement reflète l'hétérogénéité des périodes réfractaires qui s'installe en périphérie et à l'intérieur de la zone infarctée (El-Sherif et coll., 1982).

Les troubles du rythme peuvent être amorcés ou interrompus par stimulation ventriculaire programmée lorsque les électrodes sont appliquées sur le chemin de réentrée (Garan et coll., 1980). De même, les PVT peuvent déclencher des battements prématurés si leur délai d'apparition s'allonge ou si la période réfractaire des tissus myocardiques voisins de la zone de ralentissement diminue. Leur présence à la surface du cœur signifie qu'il existe un terrain propice à une réentrée intraventriculaire. Néanmoins, tous les patients présentant des PVT n'ont pas forcément de phénomène de réentrée et donc de risque d'arythmie mortelle, surtout s'ils n'ont jamais eu d'antécédents cardiaques. À l'inverse, l'absence de PVT n'exclut pas tout retard de conduction à l'étage myocardique, avec ou sans réentrée. En effet, ils ne sont détectés par l'examen ECG-HR que si leur amplitude est suffisamment élevée, suivant la masse et le nombre de sites myocardiques touchés (Schwarzmaier et coll., 1990, de Bakker et coll., 1991).

C'est pourquoi les résultats de l'ECG-HR doivent être envisagés dans un contexte général intégrant l'état clinique du sujet et d'autres examens complémentaires.

### **III. 2. 2. VALEURS PREDICTIVES DE L'EXAMEN ECG-HR**

De nombreuses études sur la prédiction d'événements arythmiques ont été réalisées chez l'homme dans le cadre d'une cardiopathie sous-jacente (infarctus du myocarde, cardiomyopathie non ischémique dilatée, dysplasie arythmogène du ventricule droit) ou de troubles de l'excitabilité ventriculaire (Denereaz et coll., 1992, Mancini et coll., 1993, Brembilla-Perrot, 1994, Nasir et coll., 2003).

Les valeurs prédictives de l'ECG-HR varient en fonction des populations de patients concernées: en l'absence de maladie cardiaque, la sensibilité des PVT est faible (31%) et leur spécificité excellente (96%). Dans le cas contraire, la présence de PVT possède à l'inverse une sensibilité élevée (71 à 100 %) et une spécificité plus faible (61 à 69%). La valeur prédictive négative est alors remarquablement haute (>95%) et bien supérieure à la valeur prédictive positive (10-25%). L'absence de PVT constitue par conséquent un indice de risque

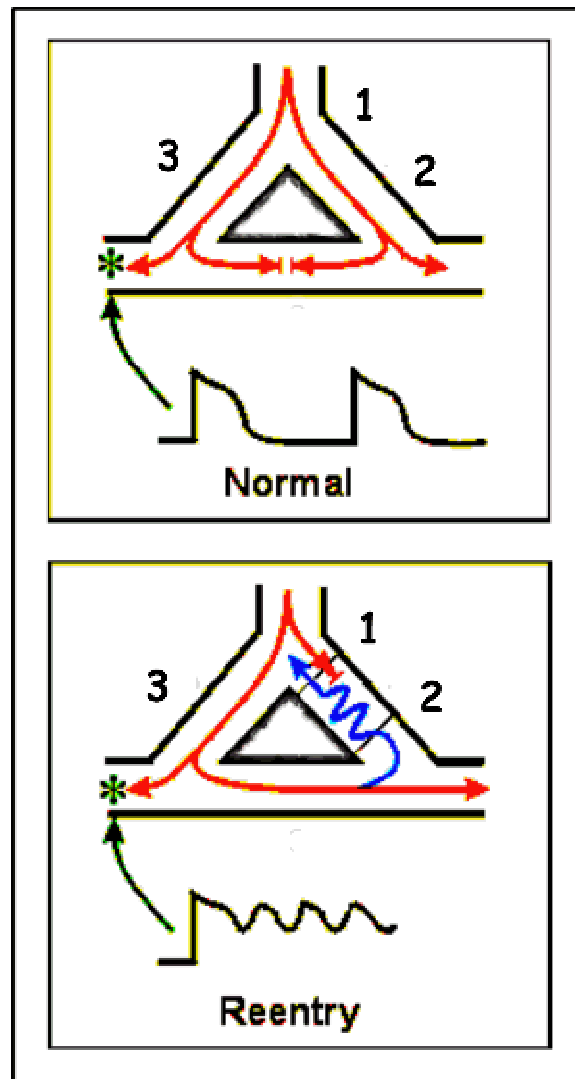


Figure 5 : circuit de réentrée

*L'activation cardiaque rencontre dans un premier temps un bloc unidirectionnel (1) qui ne peut être traversé que dans le sens rétrograde. Elle emprunte donc une voie alternative sans obstacle où se trouve une zone de ralentissement (2) telle que les premières cellules excitées sont déjà sorties de leur état réfractaire et à nouveau excitables (3) quand elles sont rejointes à nouveau par l'influx. Elles peuvent alors être réexcitées de façon précoce, donnant naissance à une tachycardie ventriculaire auto-entretenu.*

arythmique très faible (Steinberg et coll., 1992, Brembilla-Perrot et coll., 1995, Zimmermann, 1996). Les travaux beaucoup plus rares effectués sur l'animal aboutissent à une conclusion semblable (Spear et coll., 1985, Tobé et coll., 1992).

Pourtant, l'utilité de cet examen reste très controversée dans la prédiction de mort subite. Même si les enregistrements Holter montrent que les  $\frac{3}{4}$  de ces accidents mortels sont précédés de tachycardies suivies de fibrillations ventriculaires, il convient de distinguer les résultats de l'ECG-HR pour chaque type d'arythmie. En effet, la prédiction des tachycardies ventriculaires soutenues est bien supérieure à celle des fibrillations ventriculaires et des morts subites, pour lesquelles d'autres facteurs déclencheurs entrent en jeu ( désordre électrolytique, ischémie aigüe, troubles mécaniques,...) (Brembilla-Perrot et coll., 1990, Galinier et coll., 1996).

En médecine humaine, la valeur pronostique de l'ECG-HR augmente lorsqu'il est combiné à d'autres examens tels que l'enregistrement ECG continu selon la méthode de Holter (Steinberg et coll., 1992), l'épreuve d'effort, la fraction d'éjection systolique (Brembilla-Perrot et coll.,1990), la ventriculographie isotopique, l'échocardiographie ; ainsi qu'en utilisant plusieurs domaines d'analyse différents ( Kulakowski,1995, Kinoshita,1995, Ivanov et coll., 1996, Copie et coll., 1996). Il contribue ainsi à identifier un groupe de patients à haut risque de tachycardie ventriculaire qui tireront un réel bénéfice d'examen électrophysiologiques plus invasifs (biopsie, stimulation ventriculaire programmée) servant à émettre un pronostic vital et prendre une décision thérapeutique (Mehta et coll., 1989).

Depuis quelques années, des études sont menées dans ce sens chez le chien, combinant la présence de PVT et l'examen échocardiographique, afin d'améliorer le diagnostic et le suivi vétérinaire de la cardiomyopathie dilatée du Doberman (Calvert, 1998). Les valeurs prédictives de l'ECG-HR ont également été calculées dans le domaine de la recherche, sur des modèles d'infarctus déclenchés par ligature des artères coronaires ; le cœur du chien étant naturellement peu sujet aux accidents ischémiques grâce à une circulation collatérale plus développée que dans d'autres espèces (homme, porc). Ces résultats pourraient avant tout servir à préciser l'efficacité des traitements anti-arythmiques sur l'animal, avant les essais effectués sur l'homme.

L'ensemble des travaux disponibles sur l'animal est résumé dans trois tableaux récapitulatifs (tableaux 3a, 3b et 3c).

### **III. 2. 3. SUIVI ET EVALUATION DE THERAPIES ANTIARYTHMIQUES**

Différentes approches thérapeutiques sont envisagées pour prévenir les épisodes de tachycardie ventriculaire et stabiliser l'état clinique d'un patient en milieu hospitalier. La stratégie employée dépend de la gravité de l'arythmie. Elle comprend l'utilisation d'agents anti-arythmiques, la stimulation électrique et la voie chirurgicale (Fontaine et coll., 1977). Or aucun traitement n'est anodin et, sans suivi médical, il peut même conduire à l'aggravation des symptômes (Echt et coll., 1991, Sra et coll., 1995). C'est pourquoi les examens électrophysiologiques comme l'ECG-HR sont utilisés dans des domaines d'application très nombreux (tableau 2), même si leur rôle exact reste encore à être défini dans certains cas, notamment pour les agents antiarythmiques (Brachmann et coll., 1993).

L'enregistrement ambulatoire de l'ECG-HR est actuellement développé pour faciliter son utilisation dans le suivi des infarctus du myocarde (Roche et coll., 2002). Un intérêt tout récent est également porté à l'analyse de l'onde P pour la prédiction de tachycardie et fibrillation atriales cette fois et non plus ventriculaires (Hiraki et coll., 2002).

### **III. 3. REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE DE L'EXAMEN ECG-HR**

L'utilité d'un test dépend de ses propriétés métrologiques. Elles déterminent l'intervalle de confiance à l'intérieur duquel les changements enregistrés entre plusieurs recueils sont dus à la méthode et ne peuvent être interprétés comme des altérations physiologiques du patient. Elles permettent par conséquent de valider chaque appareil avant son utilisation. Ces valeurs peuvent varier d'un modèle et d'une technique à l'autre (Tanigawa et coll., 1992, Lander et coll., 1995).

La répétabilité mesure la variabilité intra-jour de l'examen. Autrement dit, elle évalue la capacité de l'appareil et de l'opérateur à répéter les mesures sur un même animal, dans les mêmes conditions et durant un court espace de temps. Elle renseigne sur la fiabilité des données à un moment précis. La reproductibilité ou variabilité inter-jours s'évalue au contraire à des moments différents. Elle permet l'interprétation des écarts significatifs reflétant l'évolution d'une maladie ou les effets d'un traitement.

Les valeurs de répétabilité immédiate obtenues par Vasquez et coll. dans le domaine d'analyse temporelle (QRSf : 95,81% ; LAS40 : 88,97% ; RMS40 : 87,82%) sont élevées et dépendent du paramètre considéré. Sager et coll. présentent des résultats semblables avec des recueils effectués à 10 minutes d'intervalle, sur des sujets souffrant d'arythmies ventriculaires

(QRSf : 97% ; LAS40 : 92% ; RMS : 90%). L'étude effectuée par Denes et coll. sur des patients sans antécédents cardiaques ne présente pas non plus de variabilité significative entre deux recueils successifs.

La répétabilité augmente lorsque le filtre utilisé a une bande passante supérieure à 40 Hz (QRS : 80%, 25Hz / 90%, 40Hz ; LAS : 58%, 25Hz/ 80%, 40Hz) (Denes et coll., 1983). Dans tous les cas, QRSf est le paramètre le plus répétable.

La répétabilité diagnostic concernant la présence des PVT permet de tester la valeur prédictive de l'examen pour les événements arythmiques à venir. Lors de recueils consécutifs, 91 à 97% des animaux sont à nouveau PVT+ ou PVT- lorsque la méthode de décision définissant les PVT prend en compte au moins deux critères positifs (Sager et coll., 1991, Vasquez et coll., 1995). La reproductibilité diagnostic à 6 mois d'intervalle augmente également lorsque plusieurs paramètres sont utilisés. La combinaison des trois paramètres, de même que celle de QRSf avec LAS40 ou RMS40, donne de meilleurs résultats que si chaque critère est considéré séparément (Moser et coll., 1992). Ces valeurs sont globalement meilleures lorsque l'examen initial ne détecte pas de PVT (92% contre 76%, Sager et coll., 1991).

La reproductibilité calculée chez les patients présentant un substrat cardiaque arythmogène est largement influencée par les modifications tissulaires. Ainsi la reproductibilité du paramètre QRSf étudiée entre 4 et 14 jours d'intervalle montre un degré de variabilité significatif chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire (Denniss et coll., 1986). Ce n'est pas le cas des patients sains dont les coefficients de corrélation à 6 mois d'intervalle sont significativement élevés (QRS : 90% ; RMS40 : 99% ; LAS40 : 92%).

Il n'existe à notre connaissance aucune donnée métrologique sur les examens ECG-HR pratiqués sur le chien. La thèse vétérinaire réalisée par Olivier Sébille sur les miniporcs de laboratoire constitue la seule approche de ces données disponibles chez l'animal. Les coefficients de variation intra-individuelle (QRS : 3% ; RMS : 29% ; RMS40 : 24% ; LAS40 : 10%) et inter-individuelle (QRS : 4% ; RMS : 20% ; RMS40 : 22% ; LAS40 : 10%) calculés à l'aide de 2 recueils successifs répétés 3 fois, entre 2 et 4 jours d'intervalle, donnent de meilleurs résultats pour les paramètres QRSf et LAS40 que pour RMS40 (Sébille, 1997). Mais aucune information n'est communiquée sur les coefficients de variabilité intra-individuel intra-jour et inter-jours. Etant donné la taille de l'échantillon utilisé, ces valeurs restent essentielles pour valider la méthode de recueil, étudier les éventuels facteurs de variation des mesures et interpréter les modifications induites par un agent pharmacologique.

DOMAINE D'APPLICATION	ROLE DE L'EXAMEN ECG-HR	REFERENCE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résection sous-endocardique et anévrismectomie d'un substrat myocardique arythmogène</li> </ul>	<p>→ <u>Indicateur de réussite de l'opération</u> : PVT(-) prédit un bon résultat clinique avec suppression des arythmies ventriculaires ; VPN élevée Limite : VPP plus faible</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Janousek et coll.,1995</li> <li>- Breithardt et coll.,1987</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantation cardiaque</li> </ul>	<p>→ <u>Prédiction du risque de rejet de greffe</u> ( alternative de biopsies cardiaques )</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pose de défibrillateur automatique</li> </ul>	<p>→ <u>Sélection des candidats</u> avec TVi ayant déjà survécu à un épisode de FVi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leclercq et coll.,1994</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation ventriculaire programmée</li> </ul>	<p>→ <u>Prédiction des résultats</u> obtenus par stimulation électrique programmée après infarctus du myocarde</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brembilla-Perrot, 1994</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments anti-arythmiques</li> </ul>	<p>→ <u>Effet des agents anti-arythmiques sur le myocarde</u> - agents de classe Ia et Ic</p> <p>→ <u>Efficacité du traitement</u> - dofétilide (III) et procainamide (I) - amiodarone Limite : relier l'effet et l'efficacité thérapeutique n'est pas toujours possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Steinberg et coll.,1992</li> <li>- Lombardi et coll., 1992</li> <li>- Kulakowski et coll.,1992</li> <li>- Brembilla-Perrot et coll., 2002</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration précoce d'agent thrombolytique après infarctus</li> </ul>	<p>→ <u>Indicateur de réussite de la reperméabilisation du réseau coronaire</u> : +/- réduction du substrat arythmogène</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zimmermann et coll., 1991</li> <li>- Vester et Strauer, 1994</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angioplastie coronaire et chirurgie bypass</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Takami et coll., 2003</li> </ul>

Tableau 2 : Domaines d'applications de l'examen ECG-HR dans le traitement d'arythmies ventriculaires  
**PVT** : Potentiels ventriculaires tardifs, **TVi** : Tachycardie ventriculaire induite, **FVi** : Fibrillation ventriculaire induite, **VPN** : Valeur prédictive négative, **VPP** : Valeur prédictive positive.





AUTEUR	ANIMAUX	METHODE	OBJECTIF DE L'ETUDE	RESULTATS
Berbari et coll., 1978	10 chiens -après infarctus du myocarde induit par ligature des artères coronaires-	HP5480B+AD171 Filtre : 60-300 Hz	Utilité et mise au point de la technique ECG-HR	- Corrélation positive avec les durées de PVT enregistrées par cartographie épicardique - Prédiction des arythmies ventriculaires induites
Simson et coll., 1981	11 chiens -après infarctus-	HP9825+AD572 Filtre : 60-250 Hz	Efficacité de l'ECG-HR à détecter les PVT	- Amélioration de la technique de recueil : utilisation d'un filtre bidirectionnel Butterworth
Spear et coll., 1985	20 chiens -après infarctus-	HP9836+HP9834A Filtre : 50-250 Hz	Prédiction des arythmies ventriculaires après stimulation du faisceau de His	-DS paramètres avec TVi et sans arythmie -Critères de prédiction des TVi : QRS $\geq$ 64 ms, LAS30 $\geq$ 18.2 ms, RMS20 $\leq$ 13.5 $\mu$ V -Battement supraventriculaire prématuré n'a pas d'influence sur les valeurs prédictives
Tobé et coll., 1992	100 miniporcs - anesthésie (métomidate et azapérone) + infarctus induit par un cathéter ballon	NC Filtre : 50 Hz	Valeurs de référence sur le porc anesthésié	- Intervalles de valeurs normales: QRS $\leq$ 78 ms, LAS30 $\leq$ 37 ms, RMS $\geq$ 13.5 $\mu$ V - Valeurs prédictives de TVi Spécificité : 90% ; Sensibilité : 36%

Tableau 3a : Récapitulatif des études disponibles utilisant l'examen ECG-HR sur les modèles animaux

**PVT** : Potentiel Ventriculaire Tardif, **DS** : Différence Significative, **NC** : Non communiqué, **ms** : millisecondes,  **$\mu$ V** : microvolts, **TVi** : Tachycardie Ventriculaire induite, **QRS** : durée du complexe QRS, **LAS30** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 30 microvolts, **RMS20** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 20 dernières millisecondes, **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré.

AUTEUR	ANIMAUX	METHODE	OBJECTIF DE L'ETUDE	RESULTATS
Berbari et coll., 1994	13 chiens -après infarctus-	HP5480B+AD171 Filtre : 60-300 Hz	Amélioration de la méthode de détection	- Identification visuelle de la fin de QRS - Analyse individuelle des dérivations augmente la prédiction d'arythmies - Utilisation de filtre digital à réponse finie
Romberg et coll., 1995	10 chiens -occlusion de 4 minutes de l'artère coronaire -	PREDICTOR I Filtre : 40-250 Hz	Prédiction de la mort subite après ischémie aigüe du myocarde	- DS des paramètres QRSf et LAS40 entre les chiens résistants ou sensibles à la mort subite: VPP des PVT augmente lors d'ischémie
Yakubo et coll., 1995	8 chiens -occlusion transitoire de l'artère coronaire-	Del Mar Avionics model 459+AD563 Filtre : 40-250 Hz 100-250 Hz	Evaluation de la reperfusion myocardique dans les domaines d'analyse temps/fréquence	- DS de RMS avant et pendant l'occlusion - Retour aux valeurs de départ après reperfusion
Calvert et coll., 1997	15 chiens -anesthésie : acépromazine 0,01 mg/kg + buprénorphine 0,007 mg/kg	LP3000 potential detector + post processing 3.01 Filter: 40-200 Hz	Influence de la sédation dans le domaine d'analyse des fréquences	- Pas de DS avant et après l'anesthésie - Valeurs de référence des CR en fonction des fenêtres de temps utilisées (30/40/50 ms)

Tableau 3b : Récapitulatif des études disponibles utilisant l'examen ECG-HR sur les modèles animaux

**PVT** : Potentiel Ventriculaire Tardif, **VPP** : Valeur Prédicative Positive, **QRSf** : durée du complexe QRS filtré, **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts, **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré, **DS** : Différence Significative, **CR** : Facteur de corrélation, **ms** : millisecondes

AUTEUR	ANIMAUX	METHODE	OBJECTIF DE L'ETUDE	RESULTATS
Calvert et coll., 1998	58 chiens Doberman	LP3000 potential detector + post processing 3.01 Filter: 40-250 Hz	Valeurs de référence sur le chien sans sédation	- Intervalles de valeurs normales et critères de présence des PVT - Aucune influence de l'âge et du sexe de l'animal
Calvert et coll., 1998	4 chiens présentant une TVS (2 cas de CMD)	LP3000 potential detector + post processing 3.01 Filter: 40-250 Hz	Evaluation du risque de TV et de mort subite	- Analyse qualitative des mesures : DS avec les valeurs normales

Tableau 3c : Récapitulatif des études disponibles utilisant l'examen ECG-HR sur les modèles animaux

**PVT** : *Potentiel Ventriculaire Tardif*, **TV** : *Tachycardie Ventriculaire*, **CMD** : *Cardiomyopathie Dilatée*, **DS** : *Différence Significative*, **Hz** : *Hertz*.

## **II. PARTIE EXPERIMENTALE N°1 :**

### **VALIDATION DE L'EXAMEN ECG-HR CHEZ LE CHIEN**



## **I. MATERIELS ET METHODES**

Cette thèse a été réalisée au Département de Toxicologie du laboratoire Sanofi-Synthelabo de Porcheville qui a mis à notre disposition ses équipements.

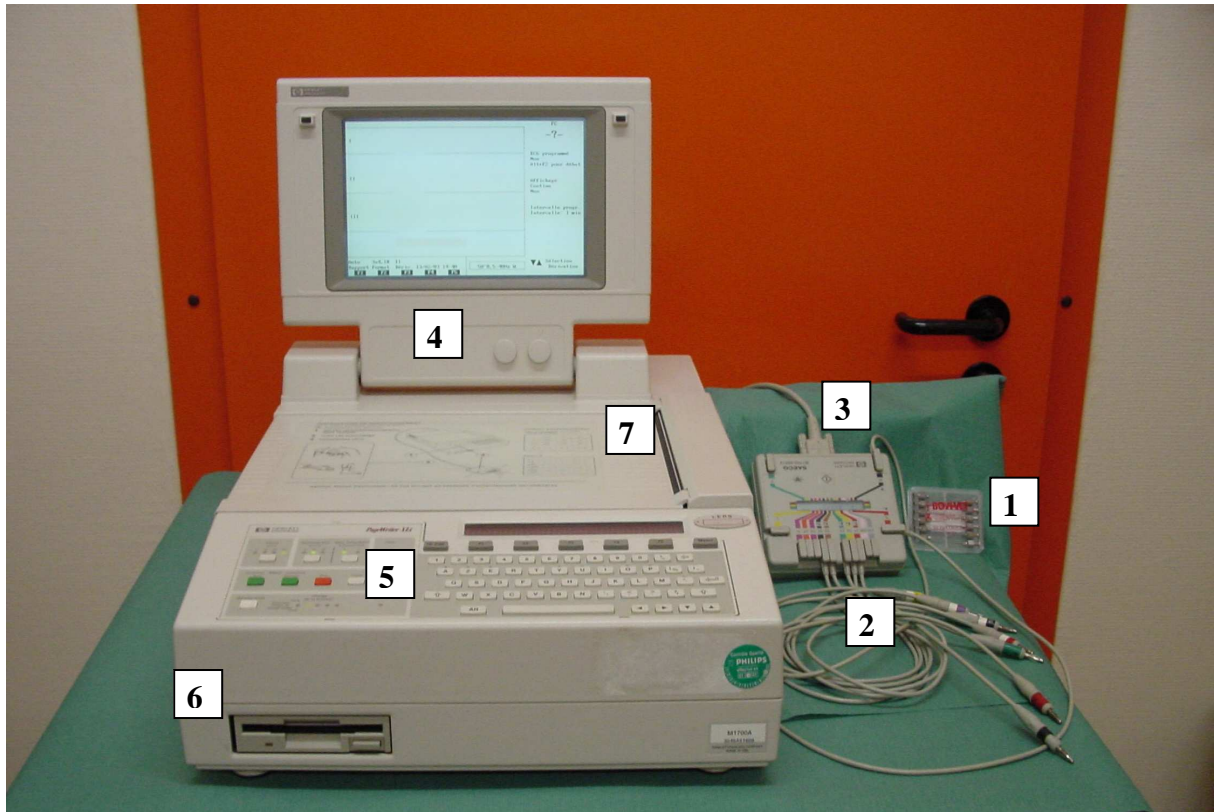
### **I. 1. ANIMAUX : ORIGINE, CARACTERISTIQUES ET SOINS**

Huit chiens de race beagle âgés entre 11 et 21 mois ( $16,9 \pm 4,45$  mois) sont examinés au cours de cette étude : quatre femelles et quatre mâles provenant de l'élevage Marshall Farms (New York, USA). Leur poids initial est compris entre 9,2 et 13,9 kg pour les mâles, et entre 9,7 et 12,7 kg pour les femelles ( $10,9 \pm 1,6$  kg). Un examen clinique complet est réalisé sur chaque animal avant le début du protocole expérimental, ainsi qu'un bilan hématologique (Advia 120, Bayer diagnostics) et biochimique (Hitachi 911, Roche et Synchron CX3, Beckman-Coulter), un tracé électrocardiographique standard et des mesures de pressions systémiques à la veine brachiale droite. Les résultats ne présentent aucune anomalie.

Chaque animal est logé dans un box individuel de 1.90m sur 0.85m, pour une surface totale de 1.615m<sup>2</sup>. Le revêtement du sol est en polyuréthane isolant, recouvert par une litière de copeaux de bois dépoussiéré nettoyée une fois par jour. Tous les box d'une même rangée communiquent entre eux à l'aide de trappes latérales ouvertes en fin de journée.

Les conditions d'environnement sont maintenues en permanence dans des normes constantes : la durée d'éclairage de 12h suit un cycle nyctéméral, la température est comprise entre 19 et 21°C ; et l'hygrométrie varie entre 40 et 70%. L'air est totalement renouvelé 15 à 20 fois par heure grâce à un système de climatisation filtrant les particules de taille supérieure à 0.3 micromètres.

Un aliment standard UAR est distribué une fois par jour sous forme de bouchons compressés, de préférence en fin d'après-midi, afin de simplifier la gestion des 12 heures de diète hydrique imposées avant chaque manipulation. Les box sont équipés de pipettes automatiques distribuant de l'eau filtrée et traitée par chloration.



Photographie 1 : Appareil d'électrocardiographie haute résolution Hewlett Packard, modèle M1700AXLi équipé du logiciel HP M1754A

- 1 : électrodes = aiguilles hypodermiques Bovi-vet, 19 G . 2 : câbles de dérivations  
 3 : boîtier amplificateur avec fenêtre de contrôle  
 4 : écran d'affichage des trois dérivations . 5 : clavier alphanumérique + curseurs  
 6 : lecteur de disquette pour enregistrer les courbes . 7 : imprimante



## **I. 2. APPAREIL ECG-HR**

L'ECG utilisé est un modèle Pagicardiette M1700AXLi fabriqué par Hewlett Packard, équipé d'un logiciel de moyennage des signaux HP M1754A et d'un filtre bidirectionnel (photographie 1).

La méthode d'analyse repose sur le système défini par Simson : elle utilise un amplificateur avec un gain fixe de 10000 et un pré-filtrage de [0.5-300] Hz. Les données analogiques sont ensuite transmises au module patient à travers des câbles blindés. Elles sont converties en mode digital avec une fréquence d'échantillonnage de 800 /sec/dérivation soit 2000 Hz, 16 bits de précision et une résolution en amplitude de 2,44  $\mu$ V. L'appareil ECG-HR est également équipé d'un filtre digital bidirectionnel qui propose une bande passante de [25/40/80-250] Hz. Le choix se porte ici sur une bande passante supérieure à 40 Hz, en accord avec les recommandations internationales. L'opérateur peut intervenir directement sur le déroulement de l'examen à l'aide d'un écran vidéo et d'un clavier alphanumérique équipé de touches de programmation.

## **I. 3. METHODE D'EXAMEN**

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique pour les animaux de laboratoire (CEPAL) du groupe Sanofi-Synthelabo.

### **I. 3. 1. CONDITIONS D'EXAMEN**

Les mesures réalisées par l'ECG-HR sont d'une extrême précision et la moindre perturbation électrique crée des interférences parasites qui rallongent ou empêchent le recueil. La principale source de bruit provient des muscles squelettiques qui en activité, produisent des signaux de 5 à 25  $\mu$ V d'amplitude, du même ordre que les potentiels recherchés. Ils sont très difficiles à éliminer chez l'animal, même sous sédation, et l'anesthésie est souvent la seule alternative pour faire cesser ces tremblements.

Le bruit est également dû aux instruments de mesure et à l'environnement de l'examen. Il faut ainsi s'assurer qu'aucun appareil électrique puissant (climatisation, transformateur, ordinateur..) ne fonctionne autour de l'appareil ECG-HR. L'alimentation électrique est réalisée avec du courant alternatif stabilisé.



Photographie 2 : Organisation du recueil d'électrocardiographie haute résolution.

*1 : hamac de contention équipé de lampes chauffantes 2 : circuit d'anesthésie à l'isoflurane. 3 : ordinateur de traitement et analyse des données.*

L'ensemble du système est relié à la terre. Le sol de la salle est recouvert de polyuréthane, matériau isolant et antistatique. Une attention particulière est portée sur le matériel de recueil : les contacts entre les câbles et le boîtier d'amplification sont régulièrement nettoyés à l'aide d'une bombe d'air comprimé. En cas de mauvais contact, l'écran à cristaux liquides du boîtier affiche la dérivation concernée et permet de résoudre le problème rapidement. Les électrodes sont changées régulièrement et leur contact avec la peau est amélioré par du gel conducteur. Lorsqu'un bruit persiste, le circuit électrique entier est inspecté: les fiches de connexion entre l'amplificateur, l'unité centrale et l'alimentation sont remplacées.

En dernier lieu, il faut suspecter l'appareil lui-même qui est d'une extrême précision mais aussi d'une grande fragilité, sensible aux chocs et aux conditions extérieures (température, hygrométrie).

### **I. 3. 2. PREPARATION DE L'ANIMAL**

#### **I. 3. 2. 1. CONTENTION MECANIQUE**

Un opérateur prend chaque chien dans son box, le pèse et l'amène dans la salle d'examen isolée du reste de l'animalerie. L'ordre de passage des animaux doit être différent d'une série de recueils à l'autre.

Le chien est maintenu en position physiologique dans un harnais en cuir percé de quatre ouvertures en regard des membres (photographie 2). Ce harnais est soutenu par une armature métallique qui règle la distance entre l'animal et le support situé en dessous de lui, en fonction de sa taille. Le chien doit pouvoir sentir le sol sans s'y appuyer, pour ne pas augmenter son état d'agitation.

Les emplacements des électrodes sont aisément accessibles grâce à des fenêtres ménagées dans le cuir qui permettent de les orienter de façon identique d'un recueil à l'autre. Ceci s'est avéré très important pour la répétabilité et la reproductibilité des mesures au cours de l'étude.

La surface du hamac où repose la tête du chien est assez grande pour ne pas gêner sa trachée lors de l'anesthésie.



Photographie 3 : Induction au masque de l'anesthésie gazeuse (5% Isoflurane)



Photographie 4 : Circuit anesthésique de type va et vient de Waters  
*Les gaz respiratoires expirés peuvent être réinhalés ou bien passer dans une cuve absorbante.*

### I. 3. 2. 2. CONTENTION CHIMIQUE

Les chiens ont tendance à bouger lorsqu'ils sont maintenus dans le harnais, ce qui crée des trémulations musculaires à l'origine d'artéfacts. La contention chimique s'avère par conséquent indispensable pour mener à bien un recueil de qualité.

L'anesthésie fixe par voie intramusculaire a tout d'abord été privilégiée car elle semblait plus simple et plus adaptée aux contraintes de temps imposées en toxicologie. Plusieurs protocoles ont fait l'objet d'essais sur six animaux extérieurs à l'étude :

- Le Zolétil® (tilétamine + zolazépan) utilisé à 15 puis 20 mg/kg provoquait des phases de réveil particulièrement longues et désagréables pour l'animal. Les résultats n'étant pas satisfaisants, ce produit a donc été abandonné.
- Le Domitor® (médétomidine) à 40 µg/kg mélangé avec de l'Imalgène® (kétamine) 5mg/kg entraînait une bradycardie poussée accompagnée de dépression respiratoire. L'état clinique du chien est devenu préoccupant dans certains cas, même si l'antagoniste du Domitor (Antisédan) assure une réversibilité des effets. L'action bradycardisante du mélange s'est néanmoins avérée rédhibitoire.
- Plusieurs posologies de Rompun® (xylazine) et Imalgène ont également été testées : respectivement 1,5 mg/kg et 7,5/15 mg/kg. La première dose d'Imalgène (7,5) ne donnait pas une anesthésie assez longue et les animaux se réveillaient parfois avant la fin du second recueil. La deuxième dose (15) provoquait de façon constante des crises de tétanie chez l'un des mâle et des blocs auriculo-ventriculaires assez fréquents chez une femelle.
- Les anesthésies locales avec de la xilocaïne n'ont pas donné de résultats concluants, de même que les tentatives de sédation (Morphine + Valium , Morphine + Acépromazine).

Le choix du protocole anesthésique s'est donc naturellement tourné vers une anesthésie volatile. L'induction a d'abord été réalisée avec du Propofol® administré par voie intraveineuse à une dose de 5, 6 puis 8 mg/kg.

Cette opération supplémentaire rallongeait le temps d'examen et le produit provoquait une dépression respiratoire et cardiaque. Il a donc été remplacé par une induction au masque avec un mélange à 5% d'Isoflurane (photographie 3). Ceci a l'avantage de ne pas multiplier les anesthésiques intervenant dans le protocole expérimental.

Cela permet également de maintenir un niveau constant de profondeur de l'anesthésie. L'anesthésie gazeuse à l'isoflurane s'est avérée facile à mettre en œuvre, plus confortable pour l'animal et surtout elle interfère peu avec les résultats de l'examen ECG-HR. L'induction et le réveil sont rapides car l'isoflurane est rapidement absorbé et excrété par voie pulmonaire. Seule 0,2% de la dose inspirée est métabolisée ce qui mobilise peu les organes émonctoires et permet un temps de récupération relativement court. Il provoque une dépression respiratoire assez importante observée ici sur l'ensemble des chiens, mais n'a que peu d'effets sur l'appareil cardiovasculaire, en particulier sur la contractilité cardiaque. L'analgésie obtenue est légère, c'est pourquoi il est utilisé en général avec le protoxyde d'azote. Seul, il est réservé aux manœuvres peu douloureuses, comme dans le cadre de cette étude.

L'induction de l'anesthésie est relayée par un circuit anesthésique de type va et vient de Waters après intubation avec une sonde endotrachéale (photographie 4). Le taux d'isoflurane utilisé pendant l'entretien est de 1,5%, avec un débit d'oxygène de 2 litres/minute. Dès que l'animal respire spontanément, le système de recueil ECG-HR est mis en place.

Des précautions de sécurité sont prises pour limiter l'inhalation de l'agent anesthésique volatil par les manipulateurs : le renouvellement de l'air évite l'accumulation d'isoflurane au ras du sol et les gaz expirés sont directement absorbés par une cuve prévue à cet effet.

### **I. 3. 2. 3. MISE EN PLACE DES ELECTRODES**

Les emplacements des électrodes ont tout d'abord été tatoués à l'encre par de petites croix, avant le début de l'étude. Tous les chiens ont des repères identiques, conformes au système de dérivation standard, afin qu'il n'y ait pas de variation d'un recueil à l'autre.

Après avoir rasé soigneusement l'ensemble des zones concernées, la peau est frottée avec une compresse imbibée d'alcool. Les sept électrodes sont ajustées sous la peau sur toute leur longueur, dans un sens bien précis, puis enduites de gel conducteur pour obtenir un contact de qualité tout au long de l'examen. Ce sont de petites aiguilles (1mm×2cm) à embout métallique utilisées en voie sous-cutanée et toutes identiques, afin de ne pas créer de différence d'impédance à l'intérieur d'une dérivation. Elles sont reliées à l'appareil ECG-HR par un ensemble de câbles blindés qui peuvent se croiser sans créer d'interférences.

### **I. 3. 3. ENREGISTREMENT ET ANALYSE DU RECUEIL ECG-HR**

#### **I. 3. 3. 1. REGLAGES DE L'APPAREIL**

Les signaux ECG captés par les trois dérivations défilent sur l'écran de contrôle lorsque les électrodes sont correctement connectées. Si l'une des dérivations est défectueuse, la piste correspondante apparaît sous forme de pointillés.

Après avoir vérifié les contacts, l'opérateur rentre dans l'ordinateur les données concernant le chien (tatouage, caractéristiques) et l'étude en général (heure d'anesthésie). Lorsque les battements cardiaques sont réguliers, le recueil est lancé. Il s'articule autour de plusieurs points.

La première étape consiste à choisir un complexe de référence pour tous les battements moyennés, grâce à deux fenêtres de 40 millisecondes (photographie 5, étape 1). Celles-ci sont déplacées à l'aide d'un curseur sur le complexe QRS recueilli par l'une des dérivations, à l'issue de la phase d'alignement. Il est possible de faire défiler en plein écran les trois dérivations X, Y, Z, afin de choisir la moins bruitée. Si l'ensemble des tracés contient trop d'interférences, il faut recommencer l'opération car il est important d'avoir un complexe-type de qualité, représentatif du signal cardiaque.

La « fenêtre de coïncidence » est la partie du complexe comparée avec chaque nouveau battement. Elle doit contenir la pente la plus forte du complexe QRS à l'intérieur de laquelle se trouve le point fiduciel, utilisé comme point de référence commun à tous les complexes de l'échantillon. La « fenêtre de bruit » sert à évaluer le bruit de fond. Elle est généralement placée juste en avant de l'onde T, dans une partie normalement peu bruitée qui ne présente pas de signal significatif. Par la suite, le complexe de référence sera réactualisé tous les 10 battements lors de l'étape suivante.

Le moyennage proprement dit est réalisé en temps réel : les battements retenus par l'appareil sont visibles sur l'écran ainsi que le niveau d'interférences. La fréquence cardiaque et le taux de corrélation entre les complexes (supérieur à 90%) sont également affichés, de même que le niveau de bruit qui baisse plus ou moins rapidement (photographie 6, étape 2). Lorsqu'il atteint 0.4  $\mu\text{V}$ , l'appareil s'arrête automatiquement et présente les complexes QRS moyennés des trois dérivations, sur lesquels sont indiquées les limites de début et de fin, calculées par un algorithme automatique. Une correction visuelle de ces bornes est nécessaire dans la plupart des cas car cet algorithme destiné à l'homme convient mal au chien.



Photographie 5 : Positionnement des fenêtres de « coïncidence » et de « bruit » par l'opérateur pour déterminer le complexe de référence sur l'écran de contrôle (étape 1) ◀▶ *fenêtre de bruit*



Photographie 6 : Moyennage automatique des battements cardiaques (étape 2) *les complexes retenus sont marqués par l'appareil avec γ* *affichage de la fréquence cardiaque, du nombre de battements et du bruit*



L'échelle de la courbe est alors augmentée pour distinguer le point de la courbe où le signal est encore distinct du bruit. Les transformations effectuées doivent être reproductibles car elles influent largement sur les mesures des paramètres ECG-HR et leurs propriétés métrologiques. Une fois l'impression lancée, les courbes sont stockées dans la mémoire de l'appareil et sur une disquette. Si la pose des bornes n'est pas satisfaisante sur le document papier, il est possible de les visualiser à nouveau et de les modifier. Cette étape est déterminante pour les résultats enregistrés.

### **I. 3. 3. 2. ANALYSE DU TRACE**

Après filtrage des données, les paramètres QRSf, LAS40, RMS40 et RMS sont calculés pour chaque dérivation et pour leur somme vectorielle. L'appareil fournit également d'autres valeurs : le nombre et le pourcentage moyen de complexes retenus lors du moyennage et le niveau de bruit final.

A la fin des recueils, les électrodes sont débranchées. Le chien est réveillé en coupant l'arrivée de l'anesthésique et en maintenant le débit d'oxygène. Des lampes chauffantes disposées de part et d'autre de l'animal peuvent alors stabiliser sa température corporelle et améliorer son réveil. Lorsqu'il peut marcher seul, il est ramené dans son box.

### **I. 3. 3. 3. CALENDRIER DES EXAMENS**

Chaque recueil dure environ 10 minutes, sans compter les 10 à 15 minutes nécessaires pour mettre en place l'anesthésie de l'animal. Cette durée dépend essentiellement de la qualité du signal. Un deuxième recueil est réalisé à 5 minutes d'intervalle pour calculer la répétabilité intra-jours. L'ensemble des chiens est ainsi examiné en une semaine.

Il nous a semblé qu'au moins trois séries de manipulations à une semaine d'intervalle étaient nécessaires pour calculer la reproductibilité inter-jours. Un total de six recueils par chien est par conséquent disponible, soit 48 examens ECG-HR.

## I. 4. ANALYSE STATISTIQUE

Un modèle linéaire d'analyse de variance est mis au point pour interpréter les variations des mesures en fonction de certains facteurs explicatifs. L'observation des données semble indiquer plusieurs sources de changements liées à l'animal examiné (effet « CN ») et à la semaine de recueil (effet « S »). De plus, les courbes de valeurs des chiens se croisent d'une semaine à l'autre pour l'ensemble des paramètres, comme l'illustrent les figures 6, 7, 8 et 9. Un terme d'interaction « CN\*S » permet dans ce cas d'analyser si cet effet croisé doit être pris en compte dans les calculs.

$$Y_{ijk} = \mu + CN_i + S_j + (CN*S)_{ij} + \varepsilon_{ijk} \quad (i\{1-8\} ; j\{1-3\})$$

$Y_{ijk}$  est la  $k^{\text{ième}}$  mesure réalisée sur le chien  $i$  durant la semaine  $j$ .

- $\mu$  est la valeur moyenne générale du paramètre étudié.
- $CN_i$  est l'effet différentiel moyen dû à la variabilité inter-individuelle, appelée encore variabilité biologique.
- $S_j$  est l'effet différentiel moyen dû à la semaine de recueil.
- $(CN*S)_{ij}$  est un terme d'interaction qui évalue si les écarts enregistrés pour le chien  $i$  d'une semaine à l'autre sont équivalents pour tous les chiens du lot.
- $\varepsilon_{ijk}$  est le résidu du modèle, il permet de mesurer la variabilité intra-individuelle.

Le programme calcule la part moyenne des mesures dû à chaque effet considéré. La table des variances permet ensuite de conclure si cet effet est significatif comparé au reste du modèle, grâce au test de Fischer. Les tables de variance des quatre paramètres sont présentées dans l'annexe 3.

## **II. RESULTATS**

### **II. 1. MESURES DES PARAMETRES ECG-HR**

Avant chaque recueil, l'état clinique des animaux est contrôlé sans qu'aucune modification ne soit détectée. L'effet de l'anesthésique se dissipe rapidement et une semaine de récupération entre les trois séries de mesures semble largement suffisante.

Les résultats obtenus par l'appareil ECG-HR sont présentés semaine après semaine dans l'annexe 2. Les valeurs moyennes (+/- écart type) des quatre paramètres sont regroupées dans les tableaux 4 et 5, pour chacun des deux recueils successifs. Les moyennes générales QRS et LAS40 sont respectivement de  $62.3 \pm 3.1$  msec et  $10.3 \pm 3$  msec. Ces écarts type sont très satisfaisants car le pas de réglage des bornes limitant le complexe QRS est de 2 à 3 msec. en mode visuel. Les résultats enregistrés montrent que la mise en place manuelle des limites est efficace. Le paramètre RMS est peu utilisé comme critère de diagnostic des PVT. Il est donné ici à titre d'information puisque l'appareil le calcule automatiquement.

La dispersion des moyennes à l'intérieur de chaque groupe est mesurée grâce au logiciel de statistique SYSTAT (version 10.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **II. 2. CALCULS DE REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE**

Le coefficient de variabilité inter-jours de chaque paramètre est défini à partir de l'effet « semaine ». La variance de ce terme renseigne sur les écarts entre les notes moyennes obtenues chaque semaine par le groupe entier de chiens. Etudiée seule, elle permet de calculer la reproductibilité moyenne du groupe de chiens sans s'intéresser aux variations individuelles. Elle n'est donc valable que si tous les animaux réagissent de la même façon à l'examen. Ce qui n'est pas le cas des quatre paramètres étudiés, comme en témoigne l'analyse du terme d'interaction en annexe 3 ( $p < 0.05$ ).

Dès lors, la reproductibilité de l'examen peut être approchée par la somme des variances de l'effet « S » et de l'effet « CN\*S ». Les coefficients de variabilité inter-jours sont calculés en divisant l'écart type correspondant par la moyenne globale du paramètre. Les données du tableau 7 sont sous-estimées par rapport aux valeurs réelles. Mais la taille de l'échantillon ne reflète pas la variabilité biologique et il n'est pas possible d'étudier plus précisément l'interaction « CN\*S ».

Les calculs présentés visent essentiellement à donner un ordre de grandeur de la reproductibilité pour pouvoir la comparer aux écarts observés lors des enregistrements de PVT.

La répétabilité des mesures est mesurée grâce à la variance du terme résiduel qui contient la variabilité intra-jour. Le coefficient de répétabilité intra-jour est calculé en divisant l'écart type de répétabilité par la moyenne globale du paramètre. L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau 6.

Les coefficients de corrélation des mesures présentés dans les tables de variance sont élevés pour les quatre paramètres ( $R^2$  : QRSf = 0.973 ; LAS40 = 0.976 ; RMS = 0.983 ; RMS40 = 0.990). Ils mesurent la part de variation des valeurs expliquée par le modèle et sont compris entre 0 et 1. Ils permettent ici de vérifier que le modèle choisi pour cette étude est proche de la réalité.

	<b>Durée QRSf</b>	<b>LAS40</b>	<b>RMS40</b>	<b>RMS</b>
Semaine 1	63.0 +/- 3.0	10.6 +/- 2.8	539.4 +/- 53.8	616.6 +/- 77.5
Semaine 2	62.0 +/- 3.8	10.3 +/- 3.0	565.2 +/- 53.5	653.2 +/- 94.4
Semaine3	61.7 +/- 3.3	10.4 +/- 3.4	552.3 +/- 66.1	625.0 +/- 107.5
<b>Moyenne générale (+/- écart type)</b>	62.2 +/- 3.3	10.4 +/- 2.9	552.3 +/- 56.6	631.6 +/- 91.2

Tableau 4 : Valeurs moyennes ( +/- écart type) des paramètres ECG-HR enregistrés sur l'ensemble des chiens, lors des premiers recueils effectués pendant les semaines 1, 2 et 3. **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes); **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

	<b>Durée QRSf</b>	<b>LAS40</b>	<b>RMS</b>	<b>RMS40</b>
Semaine 1	62.8 +/- 3.3	10.5 +/- 3.2	545.0 +/- 51.4	622.4 +/- 89.9
Semaine 2	62.3 +/- 3.4	9.7 +/- 3.0	570.8 +/- 56.4	661.5 +/- 89.1
Semaine3	62.2 +/- 2.8	10.3 +/- 3.3	559.4 +/- 82.9	634.1 +/- 124.7
<b>Moyenne générale (+/- écart type)</b>	62.4 +/- 3.0	10.2 +/- 3.1	558.4 +/- 63.1	639.3 +/- 99.4

Tableau 5 : Valeurs moyennes ( +/- écart type) des paramètres ECG-HR enregistrés sur l'ensemble des chiens, lors des seconds recueils effectués pendant les semaines 1, 2 et 3. **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes); **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

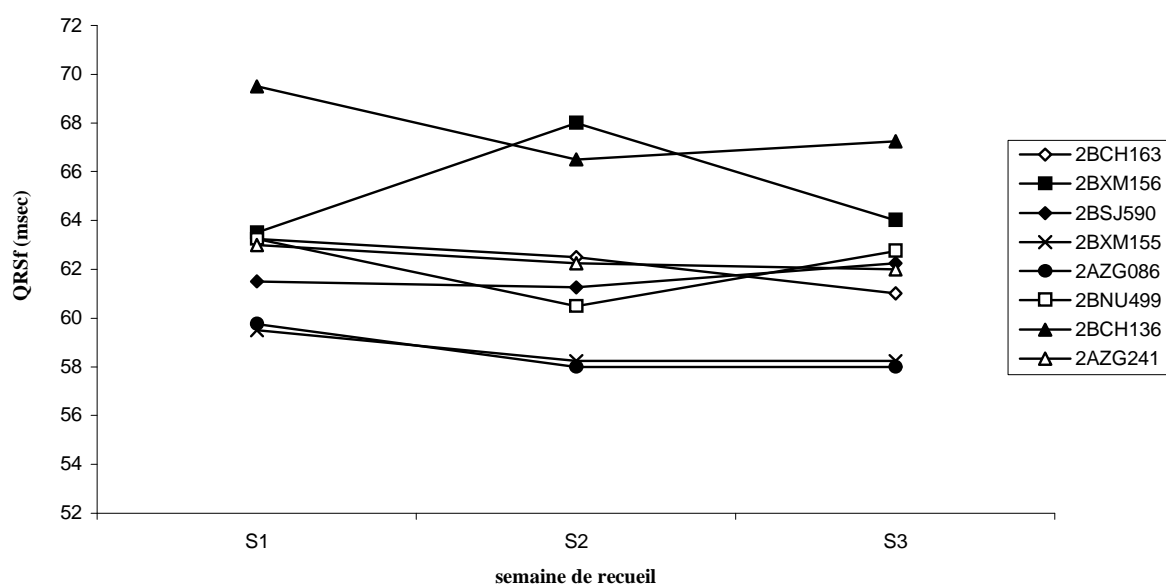


Figure 6 : Courbes de variations du paramètre QRSf en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné : interactions des facteurs "chien" et "semaine"

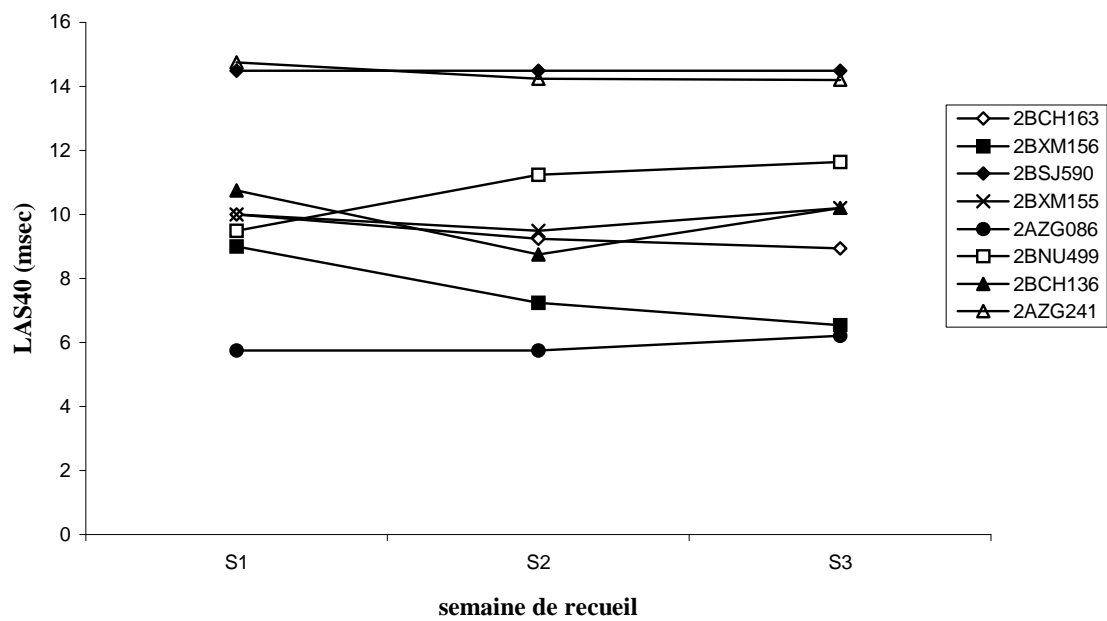


Figure 7 : Courbes de variation du paramètre LAS40 en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné: interactions des facteurs "chien" et semaine"

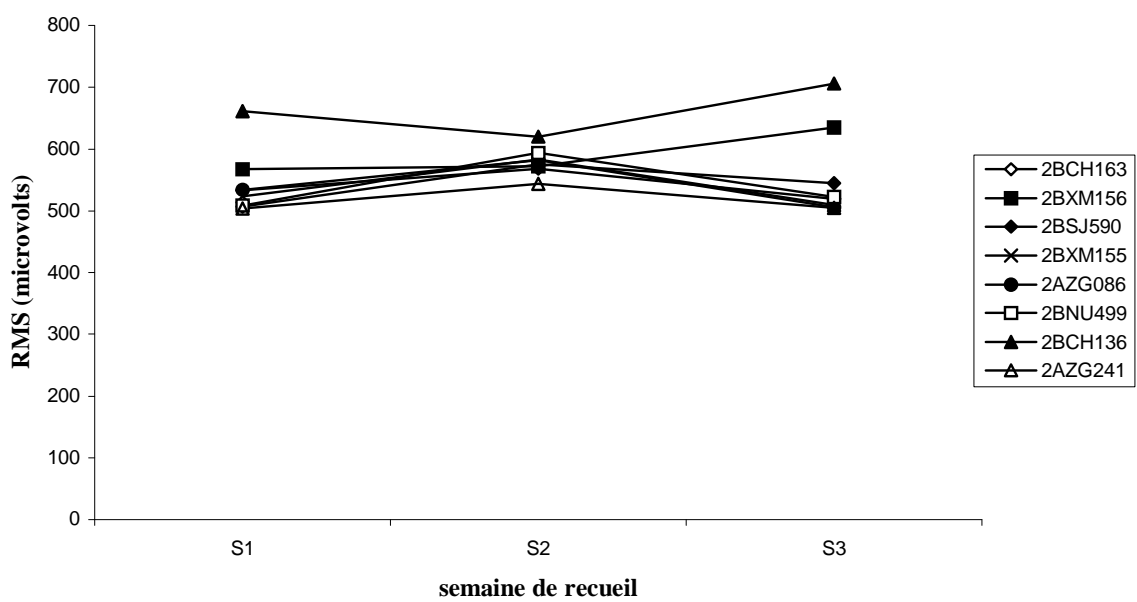


Figure 8 : Courbes de variations du paramètre RMS en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné: interactions des facteurs "chien" et "semaine"



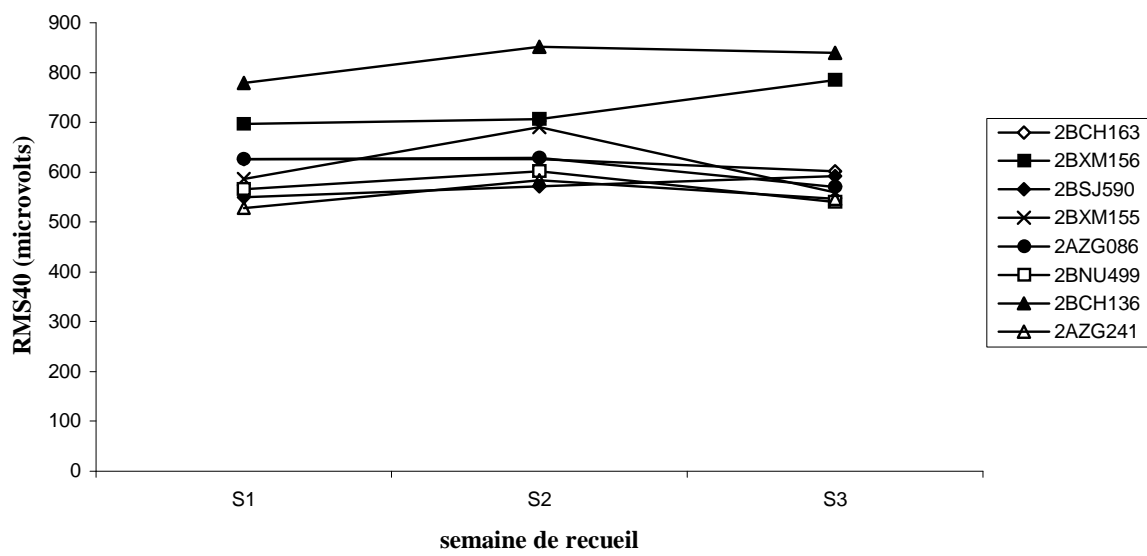


Figure 9 : Courbes de variations du paramètre RMS40 en fonction de la semaine de recueil et du chien examiné: interactions des facteurs "chien" et "semaine"

	<b>Durée QRSf</b>	<b>LAS40</b>	<b>RMS40</b>	<b>RMS</b>
<b>Variance de répétabilité</b>	0.51	0.422	181.76	114.376
<b>Ecart type de répétabilité</b>	0.71	0.65	13.48	10.69
<b>CV intrajour (%)</b>	<b>1.1 %</b>	<b>6.3 %</b>	<b>2.1 %</b>	<b>1.9 %</b>

Tableau 6 : Variance, écart type de répétabilité et coefficient de variation intra-jour des quatre paramètres ECG-HR enregistrés sur les huit chiens de l'étude

**QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes); **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

	<b>Durée QRSf</b>	<b>LAS40</b>	<b>RMS40</b>	<b>RMS</b>
<b>Variance de reproductibilité</b>	7.55	3.63	8779.82	3944.5
<b>Ecart type de reproductibilité</b>	2.75	1.91	93.7	62.81
<b>CV interjours (%)</b>	<b>4.4 %</b>	<b>18.5 %</b>	<b>14.7 %</b>	<b>11.3 %</b>

Tableau 7 : Variance, écart type de reproductibilité et coefficient de variation inter-jours des quatre paramètres ECG-HR enregistrés sur les huit chiens de l'étude

**QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes); **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

### III. DISCUSSION

Avant de pouvoir utiliser l'appareil ECG-HR pour un suivi thérapeutique vétérinaire ou une étude de toxicologie, il faut connaître la part des variations de mesures attribuable à la méthode. Plus les coefficients de variation intra-jour (répétabilité) et inter-jours (reproductibilité) sont faibles, plus les écarts enregistrés entre plusieurs recueils reflètent les effets réels d'un produit. Les résultats de cette étude montrent que QRSf et RMS sont les paramètres les plus constants. Contrairement à LAS40 et RMS40, ils ne dépendent pas seulement de la partie terminale du complexe QRS mais de son ensemble. Or, si le début du complexe est relativement simple à déterminer, ce n'est pas le cas de la limite finale. Les algorithmes automatiques ne distinguent pas bien les potentiels cardiaques des interférences, surtout lorsque le bruit haute fréquence est en excès. Certaines études ont également noté que de très légères variations sur la borne de fin influent considérablement sur les paramètres LAS40 et RMS40 (Richards et coll., 1983, Berbari et coll., 1994). Cette étape constitue par conséquent une source d'erreur avérée en attendant la mise au point d'algorithmes plus performants et spécifiques à l'animal. En effet, les complexes QRS de l'animal diffèrent des complexes humains notamment par une durée et une amplitude plus réduites. Les paramètres de l'homme habituellement utilisés (RMS40, LAS40) doivent par conséquent être remplacés par des critères plus spécifiques (RMS 30, LAS30) dans la zone du tracé où apparaissent les PVT (Tobé et coll., 1992).

Les propriétés métrologiques de l'appareil peuvent également varier lors de l'enregistrement, en fonction de la position des électrodes (plus que leur place, c'est leur orientation qui influe sur les résultats), du calme de l'animal et de ses mouvements respiratoires. Ces effets passent ici en second plan grâce aux précautions prises lors de la mise au point de la technique d'examen.

Les mesures de répétabilité et de reproductibilité sont spécifiques à la méthode utilisée, c'est à dire à un laboratoire et un appareil donnés. Dans cette étude, les résultats obtenus n'ont pu être comparés avec ceux d'autres appareils disponibles dans le commerce. De même, aucune observation inter-observateur n'a pu être réalisée. L'étude menée en échocardiographie par Nicolas Athanassiadis montre pourtant des variations significatives en fonction du niveau d'expérience de la personne réalisant l'examen (Athanassiadis, 2003). Tout ceci reste encore à être démontré pour l'examen ECG-HR.

La plupart des données disponibles sur les coefficients de variation intra et inter-jours s'appuient sur des comparaisons de moyennes effectuées sur de larges échantillons de patients. Lorsque les séries de recueils portent sur des lots de taille réduite, le raisonnement en terme de groupe peut masquer les variations enregistrées au niveau individuel. C'est pourquoi l'analyse statistique s'est penchée ici sur la variabilité intra-individuelle. Il aurait été d'ailleurs impossible d'étudier la variabilité biologique avec un échantillon de huit chiens seulement.

Les écarts types de répétabilité et de reproductibilité mesurent l'intervalle de variation dû à la méthode. Les valeurs normales obtenues sur 58 chiens par Calvert et coll. montrent que l'apparition de PVT correspond aux critères suivants : QRSf > 75 msec ; LAS40 > 26 msec ; RMS40 < 116  $\mu$ V (Calvert et coll., 1998). Ce qui correspond bien au statut de nos huit animaux. Dans notre étude, les moyennes des quatre paramètres sont globalement plus élevées pour QRSf et LAS40 et plus basse pour RMS40. Les intervalles de valeurs de QRSf coïncident avec ceux de Calvert et coll. ( respectivement [57-69.5] vs [55-75] ), tandis que ceux de LAS ( [5.5-15] vs [9-26] ) et RMS40 ( [522-882.11] vs [117-444] ) ne concordent pas. Pour expliquer ces différences avec nos résultats, il faut bien entendu prendre en compte les variabilités inter-individuelles différentes entre les groupes d'animaux. Mais il semble aussi que les complexes QRS des 58 chiens soient prolongés par rapport aux nôtres dans leur partie terminale. Cela expliquerait l'allongement de LAS40 et la diminution de RMS40 pour les raisons vues précédemment.

Les écarts types des valeurs obtenues par Calvert et coll. sont respectivement de 4.79 pour QRSf, 4.39 pour LAS40 et 81.8 pour RMS40. On constate d'une part que les écarts de répétabilité présentés dans le tableau 6 sont environ six fois moins élevés pour chacun des trois paramètres. Les écarts de reproductibilité en revanche n'enregistrent pas de différence aussi nette : ceux de QRSf et LAS40 sont presque deux fois plus réduits, tandis que l'écart de RMS40 est supérieur ( $\times 1.14$ ). Ce dernier cas pose un problème pour distinguer les écarts dus à la méthode et ceux qui sont dus à l'apparition de PVT. Le paramètre RMS40 varie énormément et présente la plus mauvaise reproductibilité, comme en témoigne les études déterminant les valeurs normales sur des sujets sains ou atteints d'arythmies cardiaques (Téjima et coll., 1998). Les critères de présence des PVT doivent par conséquent prendre en compte cette variabilité pour intégrer RMS40 dans la méthode de prédiction d'évènements arythmiques.

Les seules valeurs disponibles sur un grand échantillon de chiens sont déterminées par Calvert et coll. La présence de PVT est alors assumée lorsque les paramètres sont supérieurs (QRSf ,LAS40) ou inférieur (RMS40) à deux écarts types correspondant à l'ensemble des valeurs mesurées. Cela correspond à des intervalles largement supérieurs aux écarts de répétabilité et de reproductibilité, même si ce dernier cas les calculs sont sous-estimés.

A l'appui des résultats obtenus dans cette partie, la méthode ECG-HR mise au point semble capable de tester les effets des molécules provoquant des ralentissements de conduction ventriculaire. La troisième partie de cette thèse va précisément illustrer la capacité de l'appareil à enregistrer des PVT induits par des moyens pharmacologiques.



### **III. PARTIE EXPERIMENTALE N°2 :**

#### **ENREGISTREMENT DE POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS APRES ADMINISTRATION DE FLECAINIDE**





## **I. LE FLECAÏNIDE, UN AGENT ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ic**

### **I. 1. ORIGINE ET PROPRIETES CARDIAQUES**

L'acétate de flécaïnide fut synthétisé pour la première fois en 1972 lors d'un programme de recherche pour des nouvelles molécules antiarythmiques. Testé avec succès sur différents modèles d'arythmie cardiaque chez l'animal, il prévient les épisodes apparaissant 6 à 24 heures après l'occlusion de l'artère coronaire chez le chien. Chez le porc, il agit de façon plus précoce (Kvam et coll., 1984).

Les études menées *in vitro* sur les fibres de Purkinje et les cellules ventriculaires du chien ont permis d'explorer les propriétés électrophysiologiques du flécaïnide: il réduit l'amplitude du potentiel d'action, avec très peu d'influence sur le potentiel de repos et la période réfractaire. La vitesse maximale de dépolarisation ( $V_{max}$ ) est ralentie proportionnellement à la concentration plasmatique, surtout dans l'axe de propagation transverse (Dhein et coll., 1996, Lacroix et coll., 1998). L'injection de flecaïnide (2.5 mg/kg) chez le porc domestique après induction d'ischémie cardiaque allonge le temps de conduction de 50 à 90% (Aupetit et coll., 1993). L'étude de Hodess et al sur des chiens à thorax ouvert constate également un ralentissement de la conduction cardiaque, même à de faibles concentrations (Hodess et coll., 1979).

La durée du potentiel d'action est augmentée proportionnellement à la fréquence cardiaque dans les cellules atriales et ventriculaires. Les cellules du faisceau de Purkinje présentent en revanche l'effet inverse. Cette dissociation pourrait expliquer les propriétés arythmogènes du flécaïnide lors de traitements à haute dose (Kvam et coll., 1984).

Cette molécule bloque principalement les canaux sodiques rapides et freine ainsi l'entrée des ions  $Na^+$  dans les cellules cardiaques. Ceci allonge considérablement la phase de dépolarisation en abaissant la pente de la phase 0, d'autant plus que la cinétique de dissociation est relativement lente comparée à d'autres antiarythmiques connus tels que la quinidine et la lidocaine (Ikeda et coll., 1985, Roden et coll., 1986).

Ces propriétés placent le flecaïnide dans la classe I de Vaughan Williams. Il appartient plus précisément à la sous-classe Ic qui agit sur la durée du potentiel d'action en allongeant la phase de dépolarisation (complexe QRS élargi) sans agir sur la repolarisation (segment ST constant). Il allonge ainsi les intervalles P-R et Q-T, même à des fréquences cardiaques physiologiques (Salerno et coll., 1995).

Les effets hémodynamiques du flécaïnide décrits après son administration intra-veineuse chez le chien sont une baisse du débit cardiaque et de la fraction d'éjection systolique (Winslow et Mason, 1992).

## **I. 2. CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES**

L'injection intra-veineuse de flécaïnide en une seule dose conduit à un pic de concentration associé chez l'homme à des effets secondaires. La concentration diminue ensuite de façon bi-exponentielle (Conard et coll., 1984).

Le temps de demi-vie du flécaïnide chez le chien est estimé à une heure (Conard et coll., 1975), ce qui est relativement court comparé à l'espèce humaine où il s'élève en moyenne à 14 heures. Cette différence pourrait être expliquée par un métabolisme hépatique plus rapide chez le chien. Ces valeurs peuvent néanmoins varier en fonction de l'âge, du mode d'administration et du statut cardiovasculaire (Conard et coll., 1979).

Le volume de distribution est important avec une accumulation de la forme active dans les tissus cardiaques. Les concentrations enregistrées chez le rat après l'injection d'une dose de 5 mg/kg sont 11 à 12 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. Elles décroissent ensuite parallèlement sans accumulation tissulaire particulière (Conard et coll., 1975). La biodisponibilité de cette molécule est importante. Seulement 30 à 40 % du produit est lié à des protéines plasmatiques.

Il est essentiellement éliminé chez l'homme par voie rénale, à la fois filtré et sécrété activement dans l'urine sous sa forme initiale. Le reste est métabolisé par le foie en composés peu actifs présents dans le plasma sous forme conjuguée (Roden et coll., 1986).

Il faut ajouter chez le chien une élimination biliaire très intense.

Ces considérations seront importantes dans la mise en place du protocole d'étude : il est important que le flécaïnide soit complètement éliminé entre deux recueils successifs pour étudier la reproductibilité des variations provoquées par cette molécule sur les paramètres ECG-HR.

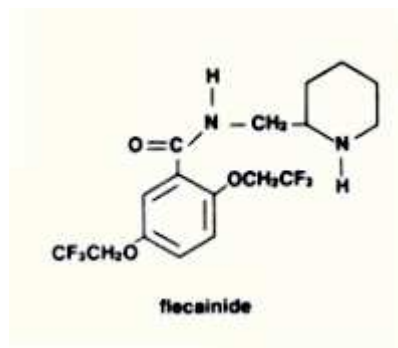


Figure 10 : Structure chimique du flécaïnide

### I. 3. UTILISATION THERAPEUTIQUE ET EFFETS SECONDAIRES

En jouant à la fois sur la période réfractaire et sur la vitesse de conduction cardiaque, les médicaments antiarythmiques peuvent ralentir les phénomènes de réentrée, à défaut de les interrompre, et les rendre ainsi plus supportables sur le plan hémodynamique.

Le flécaïnide est indiqué pour les cas de tachycardies paroxystiques survenant à l'étage ventriculaire, comme en phase aiguë d'infarctus du myocarde. Il est aussi employé pour les extrasystoles ventriculaires isolées ou en salves. Ses effets sont directement liés à la concentration plasmatique. Celle-ci peut varier de façon importante d'un individu à l'autre. Les schémas thérapeutiques sont par conséquent difficiles à définir, d'autant plus que l'indice thérapeutique est relativement étroit et la dose toxique rapidement atteinte. Le flécaïnide peut ainsi aggraver les troubles du rythme à haute dose chez les patients atteints de tachycardie ventriculaire soutenue (Roden et coll., 1986). Sra et coll. ont noté une augmentation du risque de mort subite par 3.6 après administration de Flécaïne pour le traitement de battements ectopiques (Sra et coll., 1995). Des propriétés profibrillatoires ont également été rapportées chez l'animal, après l'induction d'un infarctus du myocarde (Aupetit et coll., 1993, Tachibana et coll., 1999).

L'utilisation du flecaïnide doit par conséquent faire l'objet d'un suivi médical rigoureux, comme tout médicament antiarythmique. Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, l'ECG-HR est un examen de choix pour étudier les ralentissements de la conduction cardiaque qui peuvent mener à des phénomènes de réentrée.

Les modifications enregistrées sur les paramètres ECG-HR avant et 5 minutes après l'injection d'une simple dose de flécaïnide sur l'homme (2mg/kg pendant 10 minutes) ont montré un allongement significatif des durées de QRSf et LAS tandis que RMS40 diminue (Kulakowski et coll., 1992). Les molécules antiarythmiques de classe Ic et particulièrement le flécaïnide, produisent les variations les plus marquées (Freedman et coll., 1991). Elles augmentent ainsi l'incidence des PVT de 29% à 48%, dans l'étude de Lombardi et coll. sur 40 patients atteints d'arythmie ventriculaire (Lombardi et coll., 1992). Dans ce cas, les changements ne sont pas liés à l'efficacité thérapeutique du produit et il semble que des facteurs de variation individuels entrent en jeu.

L'examen ECG-HR pourrait également intervenir dans le suivi de la flécaïnidémie et remplacer les prises de sang répétées. Une étude montre en effet que les concentrations plasmatiques de flécaïnide, pilsicainide et pirmenol peuvent être estimées par l'accroissement de la durée de QRSf (Sutovsky et coll., 2003).

## **II. PROTOCOLE DE L'ETUDE**

### **II. 1. ANIMAUX**

Les huit chiens utilisés pour la validation de l'examen ECG-HR participent à cette deuxième phase expérimentale après un mois et demi de repos. De nouveaux examens cliniques sont effectués systématiquement sur chacun d'entre eux accompagnés d'un contrôle électrocardiographique et de la mesure des pressions cardiaques.

Tous les animaux présentent un état clinique satisfaisant.

### **II.2. INJECTION DU FLECAINIDE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE**

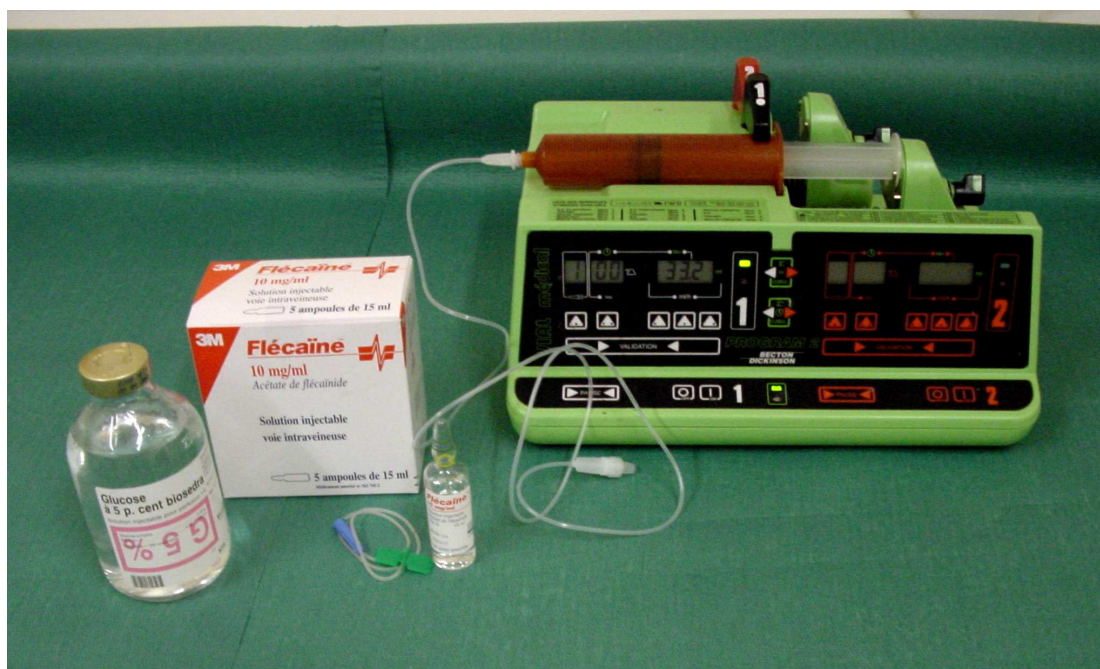
#### **II. 2. 1. FORMULATION**

Une solution de flécaïne à 5 mg/ml est obtenue à partir de Flécaïne 3M (10 mg/ml) synthétisée par 3M Health Care Limited et est mélangée à un volume de glucosé 5 %. Préparée avant chaque série de recueils par l'unité de galénique du laboratoire Sanofi-Synthelabo de Porcheville selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), elle est stockée à l'abri de la lumière dans un local maintenu à température ambiante.

#### **II. 2. 2. MATERIEL ET METHODE D'INJECTION**

Le choix de la dose à injecter a fait l'objet de plusieurs essais préalables orientés par quelques données bibliographiques (Tableau 8). Une dose d'attaque trop rapide, - plus de 8 mg/kg injectés par voie IV en 15 minutes -, peut rapidement être fatale à l'animal. La difficulté consiste à déclencher des ralentissements de conduction faisant apparaître les PVT, sans mettre en danger la vie de l'animal. La dose employée au cours de l'étude est 10 fois supérieure à la dose thérapeutique utilisée chez l'homme (0.5 mg/kg). Elle s'élève donc à 5 mg/kg, injectés par voie IV en 15 minutes, ce qui correspond à une vitesse d'injection de 0.33 mg/kg/min.

Le produit est administré à l'aide d'un perfuseur automatique, après avoir posé un cathéter dans la veine brachiale du chien (photographie 7). Des touches de programmation permettent alors de fixer la quantité à injecter. L'appareil s'arrête tout seul lorsque toute la dose est injectée, ce qui permet à l'opérateur de se concentrer sur le recueil ECG-HR.



Photographie 7 : Dispositif de perfusion automatique du flécaïnide (*Flécaïne*, 3M) par voie intra-veineuse.

Auteurs	Nombre de chiens	Dose de flécaïnide	Résultats
Salerno et coll., 1995	27 chiens	0.5 mg/kg/min jusqu'à l'apparition de TV spontanée	- 13 chiens meurent par bradycardie et hypotension - 14 chiens présentent des troubles du rythme pour une dose totale de $57 \pm 24$ mg/kg. + 139% durée QRS juste avant l'apparition d'arythmies.
Ranger et coll., 1995	13 chiens	<p><b>Protocole 1 :</b> 1.875 mg/kg injectés sur 15 min., puis 0.056 mg/kg/min en maintenance Conc. plasmatique finale: <math>1.8 \pm 0.8</math> mg/L</p> <p><b>Protocole 2 :</b> 3.750 mg/kg injectés sur 15 min., puis 0.113 mg/kg/min en maintenance Conc. plasmatique finale: <math>5.3 \pm 2.2</math> mg/L</p> <p><b>Protocole 3 :</b> 5.625 mg/kg injectés sur 15 min., puis 0.168 mg/kg/min en maintenance Conc. plasmatique finale: <math>8.7 \pm 1.1</math> mg/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentrations plasmatiques mesurées lors de - TV : <math>5.3 \pm 1.9</math> mg/L - Mort : <math>9.8 \pm 4.8</math> mg/L</li> <li>• Baisse de la pression sanguine à fortes doses (2 et 3)</li> <li>• Réentrée à l'origine des effets pro-arythmiques du flécaïnide</li> </ul>

Tableau 8 : Etude des propriétés pro-arythmiques du flécaïnide sur le chien sain en fonction des doses injectées par voie intra-veineuse.

*TV* : Tachycardie Ventriculaire ; *Conc.* : concentration

### II. 3. ENREGISTREMENT DU SIGNAL ECG-HR

La méthode d'examen est sensiblement la même que dans la première partie expérimentale. Les huit chiens sont anesthésiés avec de l'isoflurane pendant une durée moyenne de 45 minutes. Après la pose des électrodes, le dispositif d'administration de flécaïnide est mis en place sur l'animal. Les recueils commencent lorsque les battements cardiaques deviennent réguliers. Nous avons essayé dans une certaine mesure de respecter des écarts de cinq minutes entre deux recueils successifs. Mais au cours de l'injection, le flécaïnide provoque chez certains chiens des arythmies cardiaques qui rallongent le temps d'examen. Ces modifications propres à chaque individu ne sont pas toujours proportionnelles à la dose injectée. Les recueils sont alors effectués les uns à la suite des autres.

A la fin de l'injection, une période d'enregistrement de 15 minutes est respectée afin d'observer le retour des paramètres ECG-HR à des valeurs normales. Tous les recueils sont accompagnés de la fréquence cardiaque et du nombre de battements retenus.

Le réveil du chien doit absolument s'effectuer sous les lampes chauffantes avant le retour dans son box, car la durée de l'examen entraîne dans la plupart des cas une baisse de température corporelle.

Trois séries de recueils sont effectuées à deux semaines d'intervalle sur l'ensemble des animaux afin de mettre en évidence les PVT apparaissant de façon transitoire. Il est ainsi possible de constater si le flécaïnide a une action constante lorsqu'il est injecté dans les mêmes conditions, en comparant les différences intra- et inter-chiens.

### II. 4. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique des résultats est réalisée par comparaison de variances, à l'aide du test de Fischer. Le modèle choisi prend en compte l'effet du flécaïnide « F », du recueil « R », l'interaction de ces deux facteurs et celle qu'ils entretiennent avec le facteur chien « CN ».

Les données se présentent sous la forme suivante :

$$Y_{ijk} = \mu + F_i + R_j + (F*R)_{ij} + (CN*F*R)_{ijk} + \varepsilon_{ijk}$$

[i{1-2} ; j{1-3} ; k{1-8}]



$Y_{ijk}$  est la valeur du paramètre enregistrée lors du recueil  $k$ , sur le chien  $i$ , en présence ou en absence de flécaïnide.

- $\mu$  est la valeur moyenne générale du paramètre étudié.
- $F_i$  permet de savoir si les écarts des paramètres enregistrés après l'administration de flécaïnide sont significatifs, comparés aux écarts inter-chiens.
- $R_j$  est l'effet différentiel moyen dû au recueil considéré
- $(F^*R)_{ij}$  évalue si les valeurs moyennes des chiens avec ou sans flécaïnide varient au cours des recueils. Ce terme mesure la reproductibilité des effets provoqués par le flécaïnide sur l'ensemble des chiens.
- $(CN^*F^*R)_{ijk}$  mesure le fait qu'un chien ne réponde pas de la même manière à l'injection de flécaïnide lors des recueils effectués dans les mêmes conditions.
- $\varepsilon_{ijk}$  est le résidu du modèle. Il contient la variabilité biologique.

### III. RESULTATS

Les valeurs des examens ECG-HR réalisés sur les huit chiens avant et après injection de flécaïnide sont rassemblées dans l'annexe 4.

Les mesures des paramètres avant et après injection de flécaïnide sont présentées par les tableaux 9 et 10 puis illustrées par les figures 11 et 12.

La durée moyenne du paramètre QRSf augmente de  $62,5 \pm 3,3$  à  $96,8 \pm 14,2$  msec ( $p < 0.01$ ), ce qui représente un allongement de 54.9 %. Celle de LAS40 augmente de  $11,3 \pm 2,9$  à  $30,9 \pm 11,3$  millisecondes ( $p < 0.01$ ; + 174,6 %). L'amplitude moyenne de RMS diminue de 485,4 à 169,5  $\mu V$  ( $p < 0.01$ ; - 65,1 %) et celle de RMS40 passe de 544,4 à 92,8  $\mu V$  ( $p < 0.01$ ; - 83 %). Un exemple de recueils effectués sur l'un des chiens lors d'une séance figure en annexe 6.

Les tables de variances présentées dans l'annexe 7 montrent que l'effet « flécaïnide » explique les variations suivies par les paramètres au cours de l'expérience. Les écarts types calculés ici, respectivement 118.8 msec (QRSf), 68 msec (LAS40), 1094  $\mu V$  (RMS) et 1564.3  $\mu V$  (RMS40), sont largement supérieurs aux écarts de reproductibilité dus à la méthode d'examen. L'effet « flécaïnide » est par conséquent significatif. En revanche, l'effet « recueil » ainsi que les termes d'interactions ne sont pas des facteurs explicatifs ( $p > 0.05$ ).

**AVANT INJECTION DE FLECAINIDE**

	<b>CHIEN</b>	<b>QRSf</b>	<b>LAS 40</b>	<b>RMS</b>	<b>RMS 40</b>
<b>R E C U E I L</b>	2BNU499	61	12,5	502,26	491,74
	2AZG241	65	14,5	487,22	534,55
	2AZG086	63	6,5	468,73	557,74
	2BXM129	57	9,5	569,82	635,1
	ZYG037	61,5	9,5	512,58	603,92
	2BXM156	68	10	533,68	671,84
	2BXM163	63,5	11,5	443,31	517,58
	2BSJ590	64	16	390,91	409,18
<b>1</b>	2BNU499	61,5	11,5	529,63	556,97
	2AZG241	64,5	15,5	461,89	493,95
	2AZG086	63,5	9	424,85	442,85
	2BXM129	55	8,5	542,89	604,93
	ZYG037	61	9,5	404,69	462,25
	2BXM156	69	9	594,81	752,96
	2BXM163	62,5	11	549,03	641,63
	2BSJ590	62,5	17	400,19	401,59
<b>2</b>	2BNU499	61	11,5	511,48	544,12
	2AZG241	63,5	14	549,48	577,84
	2AZG086	62,5	7,5	388,53	429,6
	2BXM129	55,5	9,5	451,64	505,4
	ZYG037	62,5	10,5	467,87	541,17
	2BXM156	67	9	525,8	650,68
	2BXM163	61,5	11	506,45	583,75
	2BSJ590	64	16	430,87	453,6
<b>3</b>					

**Tableau 9 :** Valeurs des paramètres ECG-HR avant l'injection de flécaïnide (  $t_0$  ) lors des 3 recueils réalisés sur les huit chiens à 2 semaines d'intervalle.

APRES INJECTION DE FLECAINIDE (effet max)

	CHIEN	QRSf	LAS 40	RMS	RMS 40
R E C U E I L  1	2BNU499	77,5	23,5*	234,79	240,45*
	2AZG241	82	18,5*	215,56	224,42*
	2AZG086	76	18,5*	244,89	248,11*
	2BXM129	90,5	27	209,54	44,05
	ZYG037	100	29	188,86	34,47
	2BXM156	92	23*	185,42	57,94
	2BXM163	93	28,5	193,84	136,25*
	2BSJ590	102,5	32,5	135,28	24,31
R E C U E I L  2	2BNU499	86,5	20*	218,91	210,35*
	2AZG241	102	43	204,29	13,7
	2AZG086	132	59,5	151,1	8,59
	2BXM129	94	35	28,77	237,42*
	ZYG037	100,5	33	141,3	63,42
	2BXM156	92,5	24,5*	138,59	93,18
	2BXM163	100,5	33	141,3	63,42
	2BSJ590	94,5	25,5*	186,06	59,53
R E C U E I L  3	2BNU499	92,5	24*	192,9	96,58
	2AZG241	97	26*	210,3	68,21
	2AZG086	105,5	32	133,55	30,62
	2BXM129	106	32	146,8	42,62
	ZYG037	103	31,5	147,47	46,75
	2BXM156	137	64,5	59,37	8
	2BXM163	83,5	31	183,57	74,42
	2BSJ590	95,5	37,5	122,06	23,23

**Tableau 10 :** Variations maximales des paramètres ECG-HR après injection de flécaïnide (5 mg/kg) lors des 3 recueils réalisés sur les huit chiens à 2 semaines d'intervalle.

\* Valeurs normales selon les intervalles définis par Calvert et coll.

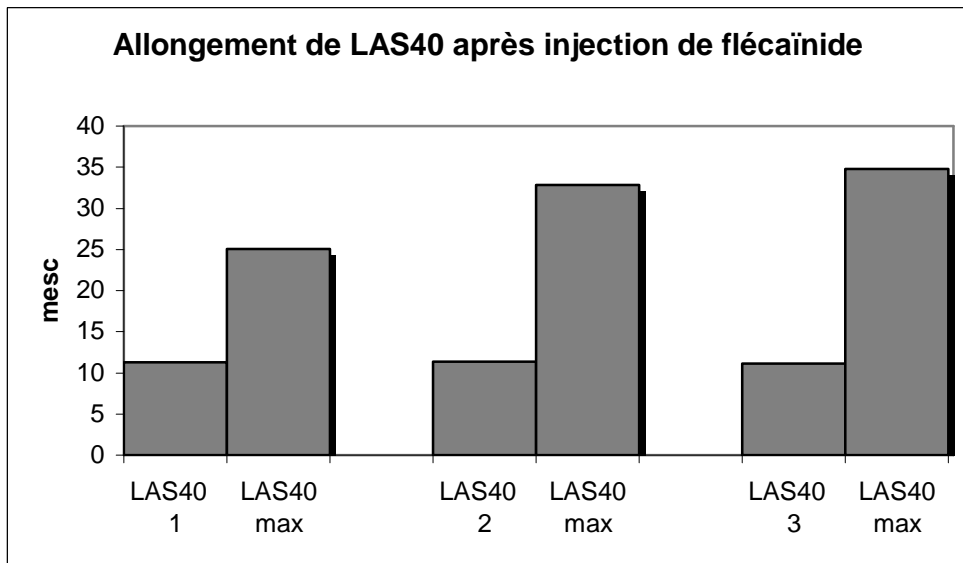
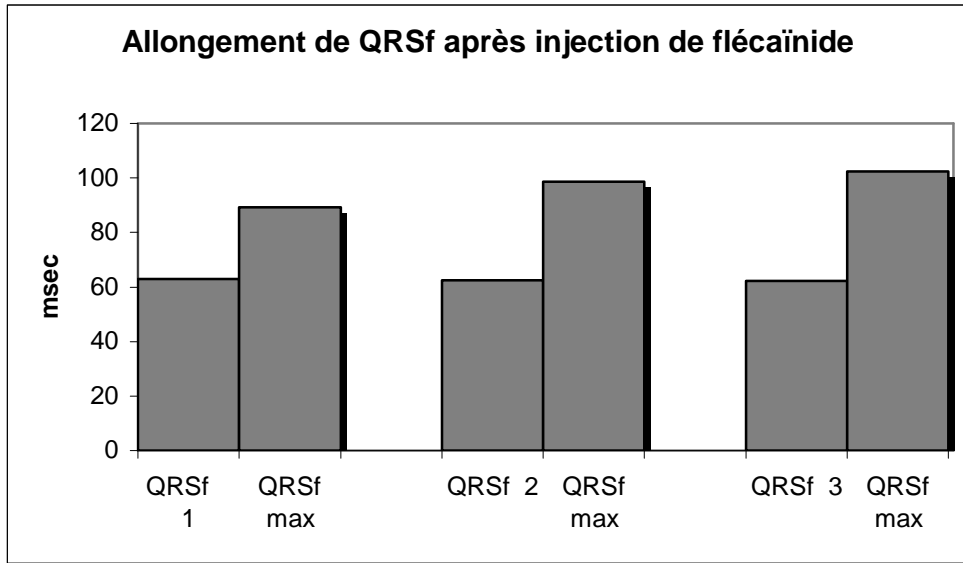


Figure 11 : Allongement des durées moyennes de QRSf et LAS40 avant ( $t_0$ ) et après injection de flécaïnide sur l'ensemble des chiens, lors des séries de recueils 1, 2 et 3 effectués à deux semaines d'intervalle.

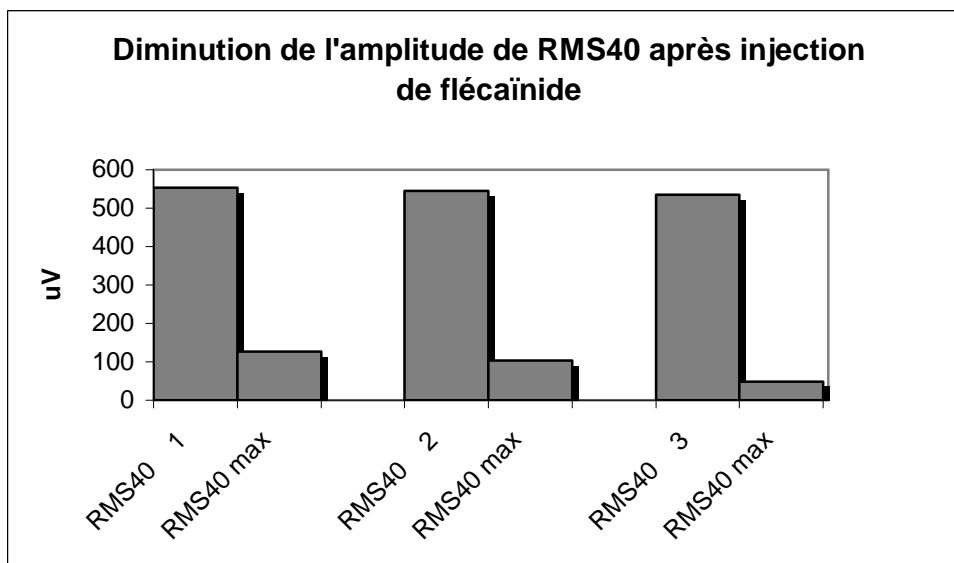
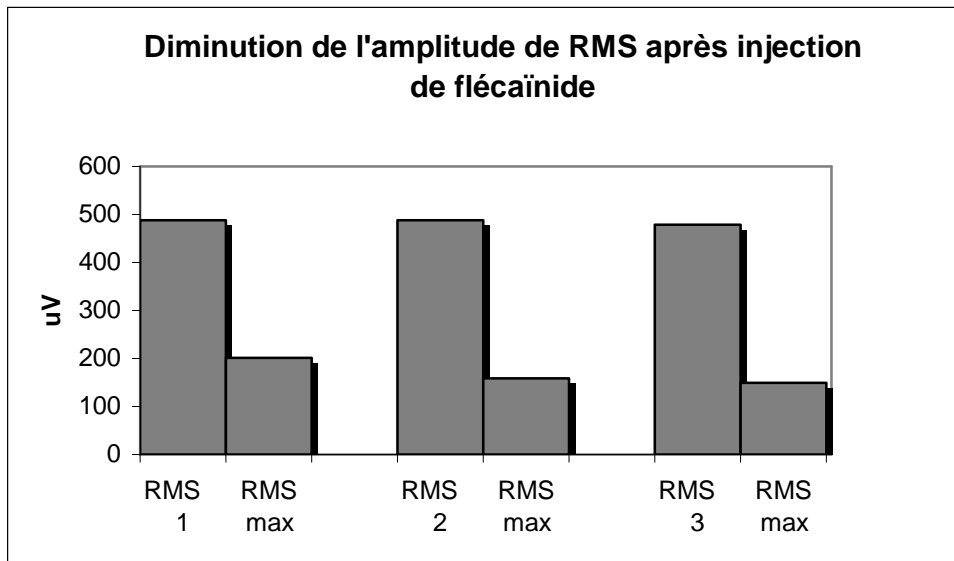


Figure 12 : Réduction moyenne de l'amplitude de RMS et RMS40 avant ( $t_0$ ) et après injection de flécaïnide sur l'ensemble des chiens, lors des séries de recueils 1, 2 et 3 effectuées à deux semaines d'intervalle.

Les variations produites par le flécaïnide sur le groupe de chiens ne sont donc pas significativement différentes d'une série à l'autre, comparées à la variabilité biologique. Chaque chien présente également des modifications du même ordre lors des trois recueils réalisés dans les mêmes conditions.

Le flécaïnide a aussi un effet significatif sur la fréquence cardiaque : les battements sont ralentis en fin d'examen après administration du produit ( $p < 0.01$ , annexe 9)

Les résultats des trois séries d'examens sont représentés en fonction du temps dans l'annexe 5. Les variations provoquées par le flécaïnide sont très rapides et apparaissent généralement entre la 16<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> minutes après le début de l'examen ; l'injection se déroulant pendant les 15 premières minutes. Chaque paramètre connaît un écart maximum par rapport à sa valeur initiale à des temps moyens relativement proches : respectivement 20.8 min., 19.7 min., 21.5 min. et 21.3 minutes pour QRSf, LAS40, RMS et RMS40 ( $20.8 \pm 0.8$  min). Leur étude statistique montre que ces temps ne sont pas significativement différents d'un recueil à l'autre pour l'ensemble des chiens et pour chaque chien pris individuellement ( $p > 0.05$  ; annexe 8). L'effet du flécaïnide est en revanche propre à chaque animal.

#### **IV. DISCUSSION**

Les variations des paramètres ECG-HR enregistrées après injection de flécaïnide montrent l'apparition transitoire de PVT traduisant un ralentissement de la conduction à l'intérieur du myocarde. En effet, les durées maximales atteintes par QRSf et LAS40 ainsi que les amplitudes minimales de RMS et RMS40 sont pour la plupart comprises hors des intervalles de référence constitués par Calvert et coll. ( QRSf : [55-75] ; LAS40 : [9-26] ; RMS40 : [117-444] ). Les PVT sont déterminés par la présence d'au moins deux paramètres ECG-HR anormaux dont QRSf. D'après cette méthode de décision, ils apparaissent chez tous les chiens au cours de l'expérience. Seuls les animaux 2BNU499 (recueil 1 et 2), 2AZG241 (recueil 1) et 2AZG086 (recueil 1) n'en montrent pas à une ou deux reprises. Mais le paramètre QRSf, considéré comme le plus prédictif, est toujours en dehors des valeurs usuelles.

Les variations dues au produit sont également supérieures aux intervalles de reproductibilité calculés dans la partie précédente. L'appareil ECG-HR les distingue par conséquent des écarts de mesures attribuables à la méthode d'examen.

Les modifications présentées par le groupe de chiens et par chaque chien pris individuellement sont reproductibles lors des trois recueils réalisés dans les mêmes conditions expérimentales. Elles apparaissent dans les deux cas à des temps semblables, ce qui permet une approche de la cinétique du flécaïnide. Cette étude montre la capacité de la méthode ECG-HR à détecter les modifications électrophysiologiques du myocarde induites selon un protocole précis sur des animaux sains provenant de souches stables. Il reste donc à démontrer que ces variations traduisent un risque arythmique réel.

De nombreuses études se penchent sur la capacité de l'examen ECG-HR à détecter les effets des molécules antiarythmiques, afin de prédire l'efficacité d'un traitement. Avant de pouvoir traduire les variations des paramètres en terme de risque arythmique, il faut effectuer au préalable des essais cliniques à long terme avec des contrôles réalisés sur placebo ( Engel et coll., 1993). Les résultats obtenus sur l'amiodarone, l'une des principales molécules utilisées pour le traitement d'arythmies ventriculaires, montrent que l'absence de changements des paramètres ECG-HR prédit l'induction de TV rapide par stimulations ventriculaires programmées avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 83%. Les variations provoquées par l'amiodarone (QRSf et LAS40 allongés, RMS40 réduit) sont plus importantes chez les patients ne présentant pas de TV induite (Brembilla-Perrot, 2002). L'allongement de QRSf a également été décrit comme un bon facteur prédictif de l'efficacité du procainamide, un antiarythmique de classe I, avec un accroissement de 24% chez les patients présentant une TV à l'induction, contre 10% sans TV induite (Kulakowski et coll., 1992). De plus, les changements du complexe QRS ne sont bien souvent pas détectables sur un ECG standard. Ces résultats montrent l'utilité de l' ECG-HR dans le suivi de traitements antiarythmiques, mais encore peu de données sont disponibles sur leur reproductibilité dans le cas des agents antiarythmiques et thrombolytiques.

Dans la pratique médicale humaine, la difficulté provient du caractère aléatoire des PVT car la répétabilité et reproductibilité des mesures varient en fonction des chemins d'activation empruntés par l'influx électrique. Ces voies de propagation peuvent changer entre deux battements successifs, surtout sur un substrat cardiaque lésé. Ainsi les remaniements tissulaires qui s'opèrent après un infarctus du myocarde modifient les mesures, surtout pendant les trois premiers mois (Kuchar et coll., 1986). Les modifications provoquées par un produit ayant des propriétés pro-arythmiques ne sont pas faciles à mettre en évidence de façon reproductible dans un tel contexte et leur mise en relation avec l'efficacité thérapeutique est encore souvent difficile. D'autres travaux sont par conséquent nécessaires

pour définir les limites et l'utilité de l'examen ECG-HR pour tester des molécules potentiellement arythmogènes.

Dans le domaine de l'ECG-HR, les connaissances concernant l'animal restent encore à être établies. Il faut adapter les paramètres de façon spécifique et à définir des intervalles de référence pour chaque méthode de recueil et pour chaque appareil.



## **CONCLUSION**



La méthode d'examen ECG-HR proposée dans cette étude nous a permis d'obtenir des recueils de qualité sur le chien, à l'instar de ce qui est réalisé en médecine humaine. Grâce à l'utilisation de l'anesthésie, l'agitation des animaux est réduite et les interférences liées aux trémulations musculaires atteignent un niveau faible.

L'analyse des propriétés métrologiques de l'appareil a montré d'une part que la répétabilité des quatre paramètres est élevée. Les coefficients de reproductibilité montrent d'autre part que le paramètre QRSf est particulièrement constant. Or c'est le facteur le plus utilisé pour prédire le risque d'arythmie cardiaque par examen ECG-HR.

Les écarts de répétabilité et de reproductibilité sont calculés à partir des variations individuelles, en multipliant les mesures sur un faible échantillon d'animaux. Ils permettent d'interpréter les différences obtenues sur un même chien à intervalles de temps. En effet, ils mesurent la part de variation due à la méthode et permettent d'en déduire les effets provoqués par exemple par un produit. Ces données sont indispensables pour connaître l'efficacité des traitements antiarythmiques mais aussi pour étudier les propriétés arythmogènes des nouvelles molécules testées en toxicologie.

La dernière partie reproduit les conditions expérimentales dans lesquelles sont testées les molécules afin de mesurer la capacité de l'examen ECG-HR à détecter la présence de PVT induits pharmacologiquement. En contrôlant ainsi les résultats, il nous est possible d'enregistrer leur apparition traduisant un ralentissement de la conduction cardiaque. Les mesures de l'appareil sont de plus reproductibles et apportent des indications sur les propriétés du flécaïnide. L'action de cette molécule est propre à chaque chien et chacun d'entre eux est son propre témoin. Ainsi les pics de variation obtenus pour un même animal sont constants à plusieurs semaines d'intervalle, dans les mêmes circonstances de recueil.

La suite logique de ce travail est l'application de cette méthode à l'étude toxicologique d'autres molécules, en particulier des produits ayant entraîné des arythmies sévères chez l'homme et qui n'avaient donné aucun signal d'alerte lors des essais cliniques chez l'homme. La sensibilité de l'ECG-HR pourra alors être testée en faisant varier les doses administrées. De nombreuses données restent cependant à être établies chez l'animal, comme les intervalles de valeurs usuelles et les critères d'anormalité calculés sur de grands échantillons. Ceci nécessite de standardiser la méthode chez les espèces animales, ce qui n'est pas encore réalisé.



## **BIBLIOGRAPHIE**



**ATHANASSIADIS N.** Etude de la variabilité intra et interopérateur de l'examen échocardiographique chez le chat et le chien. *Th. Méd.vet. : Toulouse*; 2003-TOU 3, 4110. 96 pages.

**AUPETIT JF., TIMOUR Q., LARBRE JP.** Arrhythmogenicity of antiarrhythmic drugs and intraventricular conduction disorders : possible aggravation by myocardial ischemia-study in the porcine in situ heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1993; **7**: 217-223.

**BERBARI EJ., LAZZARA R., SAMET P., SCHERLAG BJ.** Non-invasive technique for detection of electrical activity during the PR-segment. *Circulation*, 1973; **48**: 1005-13.

**BERBARI EJ., SCHERLAG BJ., HOPE RR., LAZZARA R.** Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the S-T segment. *Am. J. Cardiol.*, 1978; **41**: 697-702.

**BERBARI EJ., RAJAGOPALAN CV., LANDER P., et al.** Changes in late potential measurements as a function of decreasing bandwidth. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1991; **2**: 503-4.

**BERBARI EJ., LANDER P., GESELOWITZ DB., et al.** Identifying the end of ventricular activation: body surface late potentials versus electrogram measurements in a canine infarction model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1994; **5**: 28-40.

**BOINEAU JP., COX JL.** Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. A source of re-entrant premature ventricular contractions. *Circulation*, 1973; **48**:702.

**BRACHMANN J., HILBEL T., SCHWEIZER M., KUBLER W.** Cardiac late potentials for diagnosis in heart disease. *Eur. Heart J.*, 1993; **15**: 49-51.

**BREITHARDT G., SCHWARZMAIER J., BOGGREFE M., et al.** Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1983; **4**: 487-495.

**BREITHARDT G., BORGREFE M., KARBENN U., SCHWARZMAIER J.** Effects of pharmacological and non-pharmacological interventions on ventricular late potentials. *Eur. Heart J.*, 1987; **8**: 97-104.

**BREITHARDT G., CAIN ME., EL-SHERIF N., et al.** Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. ACC policy statement. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; **17**: 999-1006.

**BREMBILLA-PERROT B., TERRIER DE LA CHAISE A.** ECG haute amplification et mécanisme de mort subite. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1990 ; **83** : 1801-7.

**BREMBILLA-PERROT B.** Correlation between inducibility of sustained ventricular tachycardia and QRS duration. *Eur. Heart J.*, 1994; **15**: 26-31.

**BREMBILLA-PERROT B., BEURRIER D., TERRIER DE LA CHAISE A., et al.** Faut-il demander un électrogramme haute amplification dans le bilan des malaises et syncopes? *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1995; **88**: 465-70.

**BREMBILLA-PERROT B., CLAUDON O., HOURIEZ P., et al.** Absence of change of signal-averaged electrocardiogram identifies patients with ventricular arrhythmias who are non responders to amiodarone. *Int. J. Cardiol.*, 2002; **83**: 47-55.

**CALVERT CA., KUSHNER LL., JACOBS GJ., BROWN J.** Spectro-temporal mapping of the surface electrocardiogram in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1997; **58**:211-217.

**CALVERT CA., JACOBS GJ., KRAUS M., BROWN J.** Signal-averaged electrocardiogram in normal Doberman pinschers. *J. Vet. Intern. Med.*, 1998; **12**: 355-364.

**CALVERT CA.** High-resolution electrocardiography. *Vet Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 1998; **28**: 1429-47.

**CAREF EB., TURITTO G., IBRAHIM BB., et al.** Role of bandpass filters in optimizing the value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation. *Am. J. Cardiol.*, 1989; **64**: 16-26.

**CHRISTIANSEN EH., FROBERT O.** Effect of parasympathetic blockade on the signal-averaged electrocardiogram. *Clin. Auton. Res.*, 1998; **8**: 165-71.

**CONARD GJ., CARLSON GL., JERNBERG MJ., et al.** Metabolism of R-818, a new antiarrhythmic, in dogs. In: APHA Academy of pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> National Meeting, Atlanta, GA, 1975: 119.

**CONARD GJ., JERNBERG MJ., CARLSON GL., OBER RE.** Metabolism of R-818, an antiarrhythmic candidate, in rats. *Pharmacologist*, 1975; **17**: 194.

**CONARD GJ., CARLSON GL., FROST JW., OBER RE.** Human plasma pharmacokinetics of flecainide acetate (R-818), a new antiarrhythmic, following single oral and intravenous doses. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1979; **25**: 218.

**CONARD GJ., OBER RE.** Metabolism of flecainide. *Am. J. Cardiol.*, 1984; **53**: 41B-51B.

**COPIE X., HNATKOVA K., STAUNTON A., et al.** Spectral turbulence versus time-domain analysis of signal-averaged ECG used for the prediction of different arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1996; **7**: 583-593.

**COUDERC JP.** Analyse quantitative des composantes temps-échelle de l'ECG à haute-résolution moyenne pour l'évaluation du risqué de tachycardies ventriculaires et de la mort subite après un infarctus du myocarde. *Th. D.: Génie biologique et medical: Lyon, I.N.S.A.*: 1997; 213 pages.

**DAWSON GD.** Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J. Neurol. Psychiatry*, 1947; **10**: 137-140.



**DE BAKKER J., CORONEL R., TASSERON S., WILDE A.** Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990; **15**: 1594-607.

**DE BAKKER J., VAN CAPELLE F., JANSE M., et al.** Macroreentry in the infarcted human heart: the mechanism of ventricular tachycardias with a focal activation pattern. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; **18**: 1005-1.

**DE CHILLOU C., RODRIGUEZ LM., DOEVENDANS P., et al.** Factors influencing changes in the signal-averaged electrocardiogram within the first year after a first myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1994; **128**: 263-70.

**DEL GRECO M., NOLLO G., DISERTORI M., et al.** Effects of filtering techniques on time-domain analysis of signal-averaged ECG after acute myocardial infarction: a multicenter study, GISS-3 arrhythmia sub-project. *G. Ital. Cardiol.*, 1996; **26**: 73-84.

**DENEREAZ D., ZIMMERMANN M., ADAMEC R.** Significance of ventricular late potentials in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.*, 1992; **13**: 895-991.

**DENES P., SANTARELLI P., HAUSER RG., URETZ EF.** Quantitative analysis of the high-frequency components of the terminal portion of the body surface QRS in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia. *Circulation*, 1983; **67**: 1129-38.

**DENNISS AR., RICHARDS DA., CODY DV., et al.** Correlation between signal-averaged electrocardiogram and programmed stimulation in patients with and without spontaneous ventricular tachyarrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 1987; **59**: 586-90.

**DHEIN S., HARTBAUER M., MULLER W., et al.** Flecainide alters the cardiac microscopic activation pattern. An in-vitro study using voltage sensitive dyes. *Pharmacol. Res.*, 1996; **34**: 125-30.

**ECHT DS., LIEBSON PR., MITCHELL LB.** Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N. Engl. J. Med.*, 1991; **324**: 781-8.

**EL-SHERIF N., SMITH A., EVANS K.** Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: epicardial mapping of re-entrant circuits. *Circ. Res.*, 1981; **49**: 255.

**EL-SHERIF N., GOUGH WB., RESTIVO M., et al.** Electrophysiological basis of ventricular late potentials. *PACE*, 1990; **13**: 2140-2147.

**EL-SHERIF N., GOUGH WB., RESTIVO M.** Electrophysiologic correlates of ventricular late potentials. In N. El-Sherif et G. Turitto eds, High-resolution electrocardiography. Mount Kisco, NY: Futura publishing Co., INC., 1992; pp 279-298.

**EL-SHERIF N., DENES P., KATZ R., et al.** Definition of the best prediction criteria of the time-domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995; **25**: 908-914.

- ENGEL TR., PIERCE DL., MURPHY SP.** Variation in late potentials and the reproducibility of their measurement. *Prog. Cardio. Disea.* XXXV, 1993 ; **4**: 247-262.
- FONTAINE G., GUIRAUDON G., FRANCK R., et al.** Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In H.E. Kulbertus (ed), *Reentrant arrhythmias*, 1977; pp 334-350.
- FONTAINE G., FRANK R., GALLAIS-HAMONNO, et al.** Electrocardiographie des potentiels tardifs du syndrome de post-excitation. *Arch. Mal. Cœur*, 1978; **8**: 854-864.
- FRANK R., FONTAINE G., VEDEL J., MIALET G., SOL C., GUIRAUDON G., GROSGOGEAT Y.** Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogène. *Archives des Maladies du Cœur*, 1978; **9**: 963-972.
- FREEDMAN RA., STEINBERG JS.** Selective prolongation of QRS late potentials by sodium channel blocking antiarrhythmic drugs: relation to slowing of ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; **17**: 1017-25.
- GALINIER M., ALBENQUE JP., AFCHAR N., et al.** Prognostic value of late potentials in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*, 1996; **17**: 264-271.
- GARAN H., FALLON JT., RUSKIN JN.** Sustained ventricular tachycardia in recent canine myocardial infarction. *Circulation*, 1980; **5**: 980-987.
- GARDNER P., URSELL P., FENOGLIO J., WIT A.** Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*, 1985; **72**: 596-611.
- GOMES JA., WINTERS SL., STEWART D., et al.** A new non-invasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction : based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987; **10** : 349-357.
- HIRAKI T., IKEDA H., YOSHIDA T., et al.** P wave signal-averaged electrocardiography predicts recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome who underwent successful catheter ablation: a prospective study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002; **13**: 1003-8.
- HNATKOVA K., KULAKOWSKI P., STAUNTON A., et al.** Influence of filtering techniques on the time-domain analysis, diagnosis and clinical use of signal-averaged electrocardiogram. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1994; **17**: 1107-17.
- HODESS AB., FOLLANSBEE WP., SPEAR JF., MOORE EN.** Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide, on the intact canine heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1979; **1**: 427-439.
- HON EH., LEE ST.** Noise reduction in fetal electrocardiography. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963; **87**: 1086-96.

**HOPE RR., WILLIAMS DO., EL-SHERIF N., et al.** The efficacy of antiarrhythmic agents during acute myocardial ischemia and the role of heart rate. *Circulation*, 1974; **50**: 507-514.

**IKEDA N., SINGH B., DAVIS L., et al.** Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985; **5**: 303-310.

**IVANOV GG., KOVTUN VV., KAGO M., et al.** High resolution electrocardiographic abnormalities as possible indexes of electric instability of the myocardium. *Canadian J. Cardiol.*, 1996; **12**: 53-58.

**JANOUSEK J., PAUL T., BARTAKOVA H.** Role of late potentials in identifying patients at risk for ventricular tachycardia after surgical correction of congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1995; **75**: 146-50.

**JARRETT JR., FLOWERS NC.** Signal-averaged electrocardiography: history, techniques and clinical applications. *Clin. Cardiol.*, 1991; **14**: 984-994.

**KINOSHITA O., FONTAINE G., ROSAS F., et al.** Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*, 1995; **91**: 715-721.

**KUCHAR DL., THORBURN CW., SAMMEL NL.** Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation*, 1986; **6**: 1280-1289.

**KULAKOWSKI P., BASHIR Y., HEALD S., et al.** Prediction of antiarrhythmic efficacy of class I and III agents in patients with ventricular tachycardia by signal-averaged ECG analysis. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1992; **15**: 21116-21.

**KULAKOWSKI P., GIBSON S., WARD J., CAMM J.** Flecainide-related alterations in the signal-averaged electrocardiogram: similarity between patients with or without ventricular tachycardia. *Eur. Heart J.*, 1992; **13**: 808-13.+

**KULAKOWSKI P., HNATKOVA K., BASHIR Y., et al.** Influence of the infarct site on the identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction based on the time-domain and spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Clin. Cardiol.*, 1995; **18**: 39-44.

**KVAM DC., BANITT EH., SCHMID JR.** Antiarrhythmic and electrophysiologic actions of flecainide in animal models. *Am. J. Cardiol.*, 1984; **53**: 22B-25B.

**LACROIX D., MOLIN F.** Potentiels tardifs : mécanismes électrophysiologiques. In: J. Lekieffre (ed), Potentiels tardifs ventriculaires. Médi'strophe Edition, Paris, 1992; p 43-55.

**LACROIX D., DELFAUT P., ADAMANTIDIS M.** Differential effects of quinidine, flecainide and cibenzoline on anisotropic conduction in the isolated porcine heart. *Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998; **9**: 55-69.

**LANDER P., BERBARI EJ., LAZZARA R.** Optimal filtering and quality control of the signal-averaged ECG. High-fidelity 1-minute recordings. *Circulation*, 1995; **91**: 1495-505

**LECLERCQ JF., GOUNAROPOULOU N., CAUCHEMEZ B., et al.** Value of searching ventricular late potentials in patients recovering from ventricular fibrillation. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 1994; **87**: 57-63.

**LIPPENS F., SAVARD P., SHENASA M.** Performance degradation of the coherent averaging technique by a molding effect. *IEE Transactions on Biomedical Engineering* , 1989; **36**: 856-858.

**LOMBARDI F., FINOCCHIARO ML., DALLA-VECCHIA L., et al.** Effects of mexiletine, propafenone and flecainide on signal-averaged electrocardiogram. *Eur. Heart J.*, 1992; **13**: 517-25.

**MANCINI DM., WONG KL., SIMSON MB.** Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with non-ischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation*, 1993; **87**: 1083-1092.

**MEHTA D., Mc KENNA WJ., WARD DE., et al.** Significance of signal-averaged electrocardiography in relation to endomyocardial biopsy and ventricular stimulation studies in patients with ventricular tachycardia without clinically apparent heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989; **14**: 372-9.

**MORENO FL., KARAGOUNIS LA., VILLANUEVA T., et al.** Comparison of signal-averaging electrocardiographic systems using device specific criteria in 104 normal subjects. *Pace*, 1994; **17**: 2178-2182.

**MOSER DK., STEVENSON WG., WOO MA.** Optimal late potential criteria for reducing false positive signal-averaged electrocardiograms. *Am. Heart J.*, 1992; **123**: 412-6.

**NASIR K., CROSSAN J., BAUGHMAN KL., et al.** Filtered QRS duration on signal-averaged electrocardiogram predicts inducibility of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricle dysplasia. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2003; **26**: 1955-1960.

**PIETERSEN AH., GYMOESE E.** Comparison of different orthogonal systems in high resolution ECGs and the significance of the number of averaged beats in detecting late potentials. *Eur. Heart J.*, 1991; **12**: 590-596.

**RAINERI AA., TRAINA M., ROTOLO A., et al.** Quantitative analysis of ventricular late potentials in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.*, 1990; **66**: 1359-1362.

**RANGER S., NATTEL S.** Determinants and mechanisms of flecainide-induced promotion of ventricular tachycardia in anesthetized dogs. *Circulation*, 1995; **92**: 1300-1311.

**RICHARDS DA., CODY DV., DENNISS AR., et al.** Ventricular electrical instability : a predictor of death after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1983; **51**: 75-80.

- ROCHE F., DACOSTA A., KARNIB I., et al.** Arrhythmic risk stratification after myocardial infarction using ambulatory electrocardiography signal averaging. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002; **25**: 791-8.
- RODEN DM., WOOSLEY RL.** Drug therapy flecainide. *N. Engl. J. Med.*, 1986; **315**: 36-41.
- ROMBERG D., HULL SS., ZUO Y., BERBARI EJ.** Differences in the effect of acute ischemia on late potentials in susceptible and resistant dogs for sudden cardiac death. *J. Electrocardiol.*, 1995; **28**: 338-9.
- SAGER PT., WIDERHORN J., PASCUAL M., et al.** A prospective evaluation of the immediate reproducibility of the signal-averaged ECG. *Am. Heart J.*, 1991; **121**: 1671-1678.
- SALERNO DM., MURAKAMI MM., JOHNSTON RB., et al.** Reversal of flecainide-induced ventricular arrhythmia by hypertonic sodium bicarbonate in dogs. *Am. J. Emerg. Med.*, 1995; **13**: 285-293.
- SAVARD P.** Traitement du signal électrique, application au recueil des potentiels tardifs. In: J. Lekieffre (ed), Potentiels tardifs ventriculaires . Médi'strophe Edition, Paris, 1992; pp 57-71.
- SCHERLAG BJ., EL-SHERIF N., HOPE RR., et al.** Characterization and localization of ventricular arrhythmias due to myocardial ischemia and infarction. *Circ. Res.*, 1974; **35**: 372-383.
- SCHWARZMAIER HJ., KARBENN U., BORGGREFE M., et al.** Relation between ventricular late endocardial mapping and low-amplitude signals within the terminal QRS complex on the signal-averaged surface electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.*, 1990; **66**: 308-314.
- SEBILLE O.** Enregistrement des potentiels ventriculaires tardifs chez le miniporc sain. *Th. Méd.vet.: Toulouse*: 1997-TOU 3, 4067. 69 pages.
- SIMSON MB., EULER D., MICHELSON EL., et al.** Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1981; **241**: H363-369
- SIMSON MB.** Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 1981; **64**: 235-41.
- SPEAR JF., RICHARDS DA., BLAKE GJ., SIMSON MB., MOORE EN.** The effects of premature stimulation of the His bundle on epicardial activation and body surface potentials in dogs susceptible to sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 1985; **72**: 214-24.
- SRA J., UNDERWOOD RD., AKHTAR M.** Management strategies in patients at high risk of sudden cardiac death following myocardial infarction. *Indian Heart J.*, 1995; **47**: 158-62.
- STEINBERG J., BIGGER T.** Importance of the endpoint of noise reduction in analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *American Journal of Cardiology*, 1989; **63**: 556-560.

- STEINBERG JS., FREEDMAN RA., BIGGER JT. and the ESVEM Investigators.** Antiarrhythmic drug therapy and the signal-averaged electrocardiogram. In: el-Sherif N., Turitto G. eds. High resolution electrocardiography. Mount Kisco, NY: Futura publishing Co., INC., 1992; pp 569-90.
- STEINBERG JS., REGAN A., SCIACCA RR., et al.** Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am. J. cardiol.*, 1992; **69**:13-61.
- SUTOVSKY I., KATOH T., TAKAYAMA H., et al.** Therapeutic monitoring of class I antiarrhythmic agents using high-resolution electrocardiography instead of blood sample. *Circ. J.*, 2003; **67**: 195-8.
- TACHIBANA H., YAMAKI M., KUBOTA I., et al.** Intracoronary flecainide induces ST alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart. A role of 4-Aminopyridine-sensitive current. *Circulation*, 1999; **99**: 1637-1643.
- TAKAMI Y., INA H.** Quantitative improvement in signal-averaged electrocardiography after coronary artery bypass grafting. *Circ. J.*, 2003; **67**: 146-8.
- TANIGAWA N., OZAWA Y., MAKI H., et al.** Detection of ventricular late potentials comparison of 4 commercial high-resolution systems. *Resp. Circ.*, 1992; **40**: 879-884.
- TEJIMA T., SAKURADA H., OKAZAKI H., et al.** Significance of abnormal root mean square voltages in signal averaged electrocardiogram as a reliable predictor of sustained ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.*, 1998; **31**: 362-6.
- TILLEY LP.** Essentials of canine and feline electrocardiography-3<sup>rd</sup>. Malvern: Lea and Febiger, 1992. Signal averaged electrocardiography, pp: 313-317.
- TOBE T., DE LANGEN C., MOOK P., et al.** Late potentials in a porcine model of anterior wall myocardial infarction and their relation to inducible ventricular tachycardia. *PACE*, 1992; **15**: 1760-1771.
- VASQUEZ R., CAREF EB., TORRES F., et al.** Short-term reproducibility of time domain, spectral temporal mapping, and spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in normal subjects and patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1995; **130**: 1011-9.
- VESTER EG., STRAUER BE.** Ventricular late potentials: state of the art and future perspectives. *Eur. Heart J.*, 1994; **15**: 34-48.
- WALDO AL., KAISER GA.** A study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction: a prospective study. *Pace*, 1973; **47**: 1220-8.
- WILLIAMS DO. et al.** The pathophysiology of malignant ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Circulation*, 1974; **50**: 1163-72.

**WINSLOW E., MASON R.** Comparative hemodynamic effects of Org 7797, flecainide, and propafenone in anesthetized pigs with developing myocardial infarcts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1992; **19**: 435-41.

**WIT AL., ALLESSIE MA., BONKE FIM., et al.** Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses: experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation; *Am. J. Cardiol.*, 1982; **49**: 166-185.

**WOOSLEY RL., SHAND DG.** Pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. *Am. J. Cardiol.*, 1978; **41**: 986-995.

**YAKUBO S., OZAWA Y., KOMAKI K., et al.** Intra-QRS high-frequency ECG changes with ischemia. Is it possible to evaluate these changes using the signal-averaged Holter ECG in dogs? *J. Electrocardiol.*, 1995; **28**suppl: 234-8.

**ZIMMERMANN M., ADAMEC R., CIARONI S.** Reduction in the frequency of ventricular late potentials after acute myocardial infarction by early thrombolytic therapy. *Am. J. Cardiol.*, 1991; **7**: 697-703.

**ZIMMERMANN M.** Potentiels tardifs ventriculaires: signification électrophysiologique et intérêt clinique dans la maladie coronaire. *Praxis*, 1996; **18**: 604-612.





## **ANNEXES**



ZBSJ590

03/12/2002 15:43:28  
Féminin

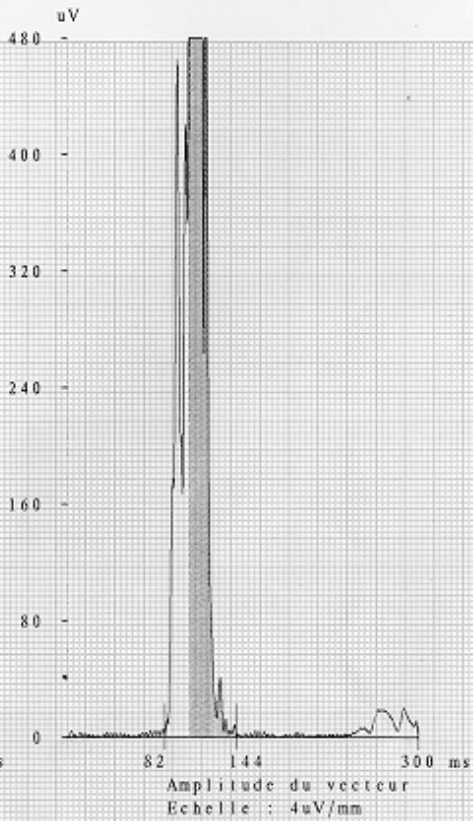
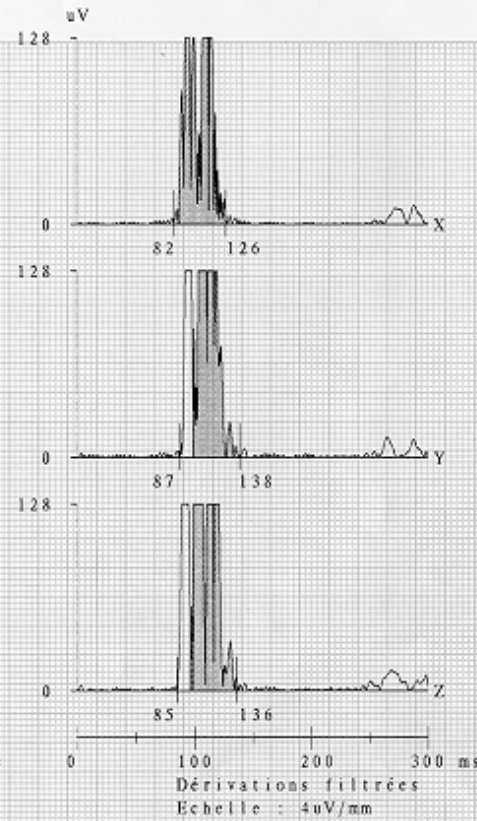
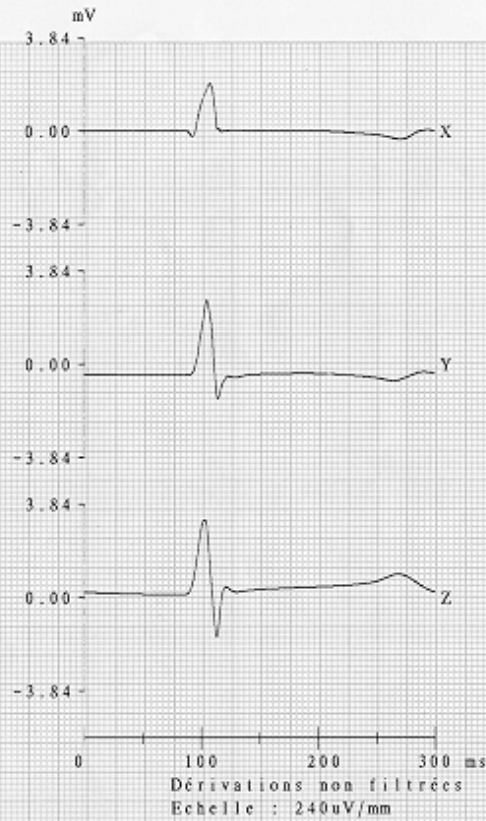
ISOFLURANE

Serv:  
Chbe:  
Opér: P/B

Commentaires :

Fichier.....ESO0007  
Nombre de battements.....117  
Bruit en fin de moyennage.....0.397 uV  
Fréquence passe-haut.....40 Hz  
Fréquence d'échantillonnage...2000 Hz

	X	Y	Z	Vecteur
DuréeQRS ms	44.00	51.00	51.00	61.50
RMS (uV)	193.80	330.46	388.94	493.30
RMS40 (uV)	204.18	366.91	434.71	559.40
LAS (ms)	7.50	9.50	7.00	14.00



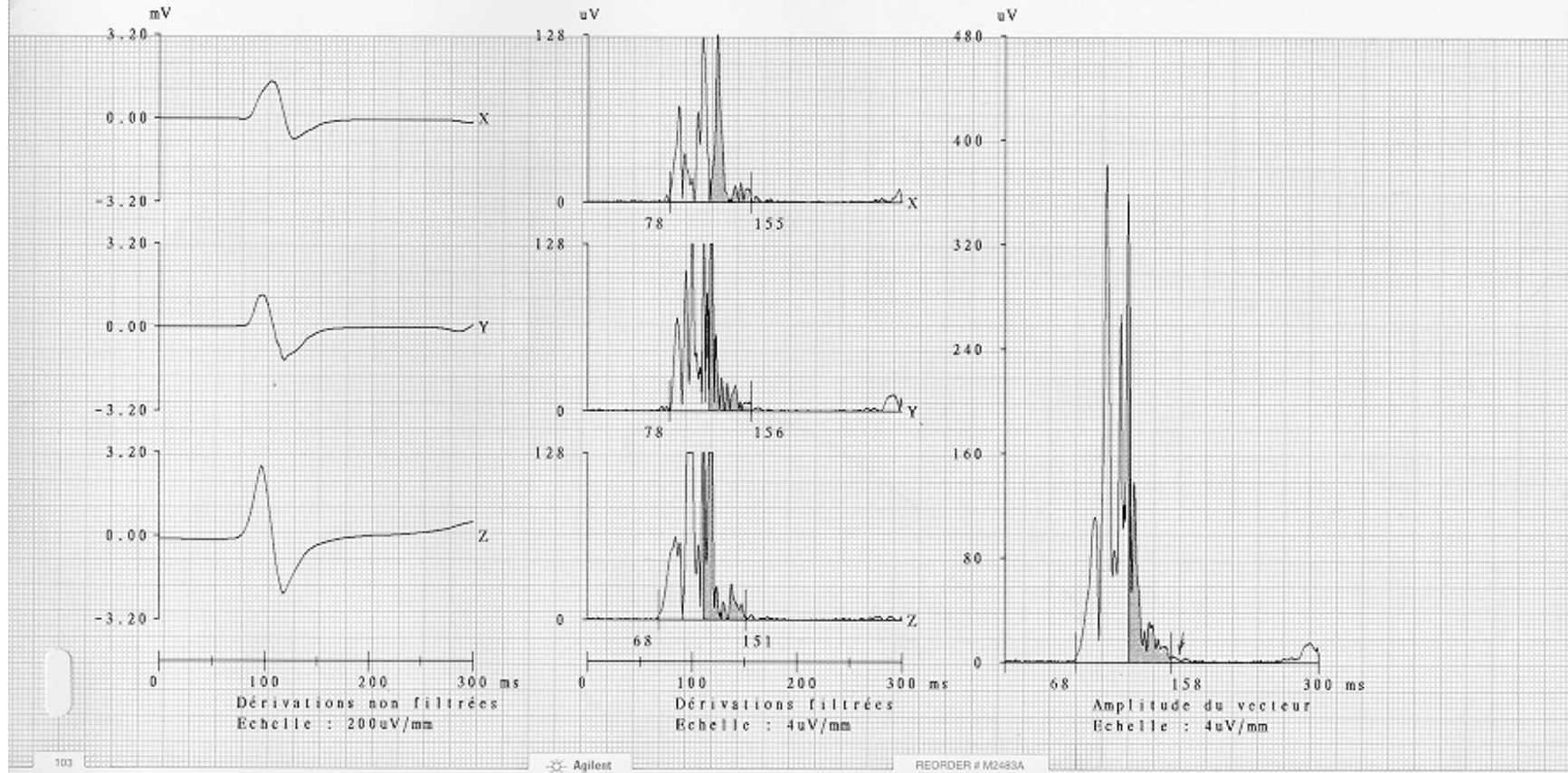
Annexe 1a : Exemple de tracé ECG-HR obtenu chez le chien sans PVT

94

Commentaires :

Fichier.....  
 Nombre de battements.....189  
 Bruit en fin de moyennage.....0.399 uV  
 Fréquence passe-haut.....40 Hz  
 Fréquence d'échantillonnage...2000 Hz

	X	Y	Z	Vecteur
DuréeORS ms	77.50	78.00	83.00	90.50
RMS (uV)	48.54	61.19	106.78	125.36
RMS40 (uV)	42.90	50.91	82.12	59.87
LAS (ms)	27.00	35.50	30.00	29.50



Annexe 1b : Exemple de tracé ECG-HR avec PVT provoqués par le flécaïnide

## ANNEXE 2

### 1<sup>ère</sup> PARTIE EXPERIMENTALE

numéro tatouage	ordre de recueil	nb batt.	QRSf (msec)	RMS (microvolts)	RMS40 (microvolts)	LAS (msec)
2BCH136	1	54	69,5	660,70	799,04	10,0
	2	55	69,5	661,43	757,69	11,5
2AZG086	1	151	61,0	526,19	622,28	6,0
	2	77	58,5	542,40	629,64	5,5
2BNU499	1	114	63,5	509,07	563,11	10,0
	2	114	63,0	508,48	567,07	9,0
2AZG241	1	73	63,0	502,55	522,00	14,5
	2	87	63,0	504,31	534,04	15,0
2BCH163	1	93	63,0	539,32	637,80	9,0
	2	187	63,5	527,57	613,56	11,0
2BXM156	1	125	63,5	561,56	689,33	9,5
	2	107	63,5	572,37	703,81	8,5
2BSJ590	1	117	61,5	493,30	559,40	14,0
	2	113	61,5	519,03	540,25	15,0
2BXM155	1	140	59,0	521,44	581,11	10,0
	2	123	60,0	525,10	591,65	10,0

**Annexe 2a** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenus lors de la première semaine de recueil  
**ordre de recueil** : deux recueils consécutifs sont réalisés sur chaque animal ; **nb.batt.** : nombre de complexes QRS retenus pour le moyennage ; **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes) ; **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré  
**RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes ; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

numéro tatouage	ordre de recueil	nb batt.	QRSf (msec)	RMS (microvolts)	RMS40 (microvolts)	LAS (msec)
2AZG241	1	43	62,5	542,29	578,01	14,5
	2	50	62,0	545,31	589,32	14,0
2BCH163	1	293	62,5	533,28	617,32	10,5
	2	149	62,5	545,55	634,73	9,5
2BXM156	1	187	68,5	554,76	705,8	9,0
	2	197	67,5	558,62	705,79	8,5
2BSJ590	1	307	61,0	533,69	565,46	14,5
	2	323	61,5	533,51	577,21	14,0
2BXM155	1	220	57,0	595,85	692,11	8,0
	2	205	59,5	580,82	689,08	8,0
2BCH136	1	71	66,0	687,09	850,76	7,5
	2	62	64,5	719,48	882,11	7,5
2AZG086	1	61	60,5	533,21	593,29	10,0
	2	95	60,5	546,56	610,64	10,5
2BNU499	1	99	58,0	541,47	623,14	6,0
	2	103	58,0	549,84	633,28	5,5

**Annexe 2b** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenus lors de la deuxième semaine.

**ordre de recueil** : deux recueils consécutifs sont réalisés sur chaque animal ; **nb.batt.** : nombre de complexes QRS retenus pour le moyennage ; **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes) ; **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré ; **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes ; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts.

numéro tatouage	ordre de recueil	nb batt.	QRSf (msec)	RMS (microvolts)	RMS40 (microvolts)	LAS (msec)
2BCH163	1	98	61,0	516,67	599,36	9,0
	2	117	61,0	521,45	604,97	8,5
2BXM156	1	136	63,5	611,61	753,94	6,0
	2	112	64,5	657,00	816,81	5,5
2BSJ590	1	71	62,0	545,64	593,35	15,0
	2	72	62,5	543,60	592,42	14,5
2BXM155	1	75	57,5	517,54	557,92	11,0
	2	72	59,0	501,40	561,81	10,5
2BCH136	1	81	67,5	691,52	831,99	10,0
	2	81	67,0	721,10	847,27	10,5
2AZG086	1	78	57,5	506,73	567,78	6,0
	2	188	58,5	505,49	572,42	6,5
2BNU499	1	73	62,0	525,91	548,26	12,0
	2	69	63,5	519,12	531,46	12,5
2AZG241	1	53	62,5	503,09	547,09	14,5
	2	55	61,5	506,54	545,31	14,0

**Annexe 2c** : Mesures des paramètres ECG-HR obtenus lors de la troisième semaine.

**ordre de recueil** : deux recueils consécutifs sont réalisés sur chaque animal ; **nb.batt.** : nombre de complexes QRS retenus pour le moyennage ; **QRSf** : durée du complexe QRS filtré (millisecondes) ; **RMS** : amplitude du potentiel quadratique moyen du complexe QRS filtré ; **RMS40** : amplitude du potentiel quadratique moyen des 40 dernières millisecondes ; **LAS40** : durée de la portion terminale de la courbe inférieure à 40 microvolts

## ANNEXE 3

### ANALYSE STATISTIQUE

Effects coding used for categorical variables in model.

Categorical values encountered during processing are:

CHIEN\$ (8 levels)

2AZG086, 2AZG241, 2BCH136, 2BCH163, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM155, 2BXM156

SEMAINE\$ (3 levels)

1, 2, 3

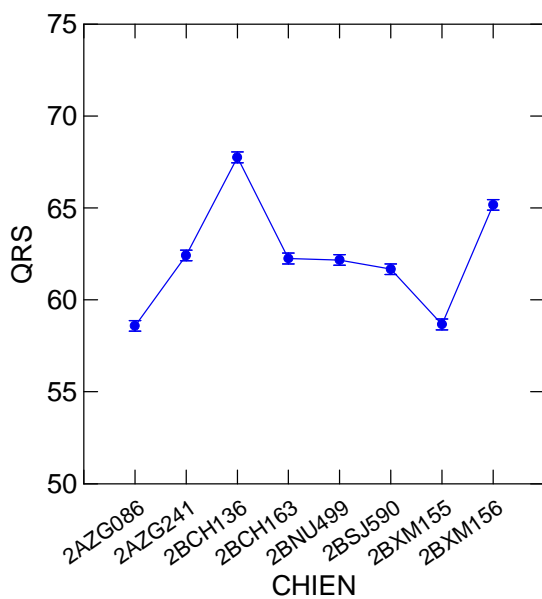
#### Annexe 3a : Table de variances du paramètre QRSf

Dep Var: QRS    N: 48    Multiple R: 0.987    Squared multiple R: 0.973

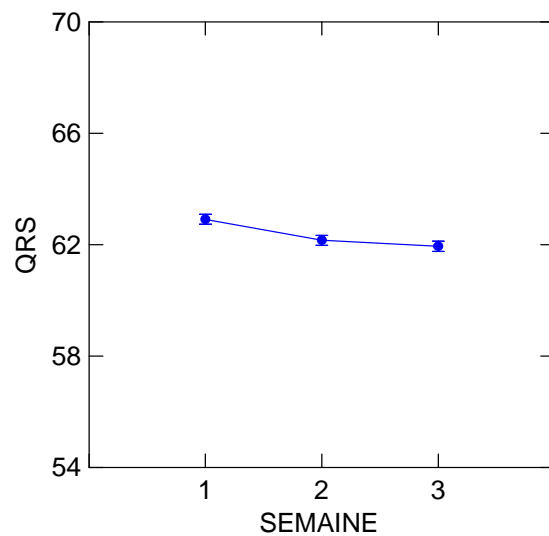
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
CHIEN\$	392.167	7	56.024	109.761	0.000
SEMAINE\$	8.260	2	4.130	8.092	0.002
CHIEN\$*SEMAINE\$	47.990	14	3.428	6.716	0.000
Error	12.250	24	0.510		

Least Squares Means



Least Squares Means





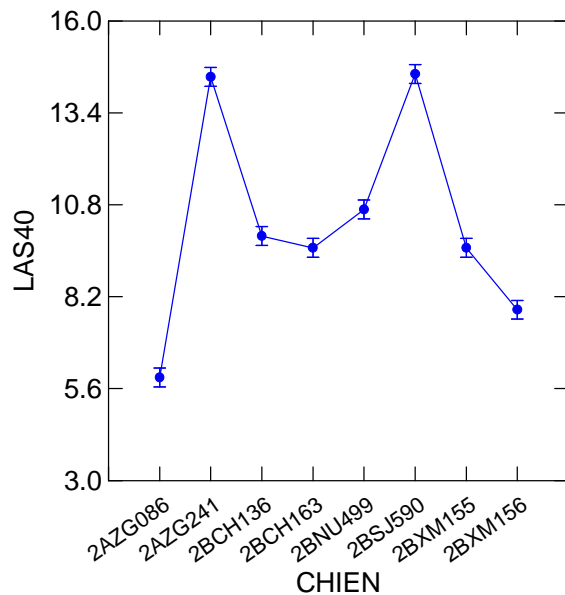
### Annexe 3b : Table de variances du paramètre LAS40

Dep Var: LAS40 N: 48 Multiple R: 0.988 Squared multiple R: 0.976

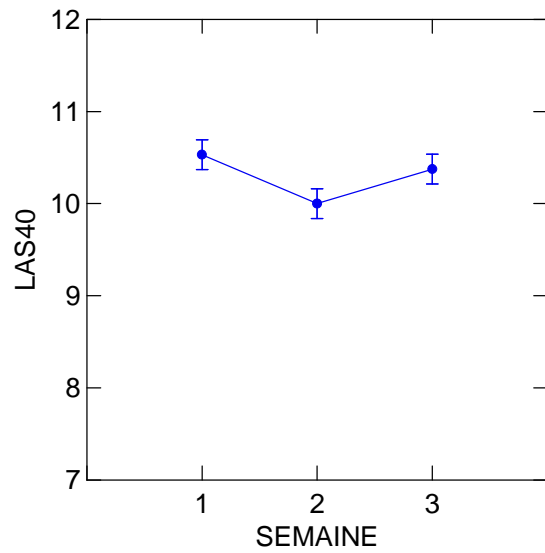
#### Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
CHIEN\$	367.161	7	52.452	124.330	0.000
SEMAINE\$	2.385	2	1.193	2.827	0.079
CHIEN\$*SEMAINE\$	34.198	14	2.443	5.790	0.000
Error	10.125	24	0.422		

Least Squares Means



Least Squares Means



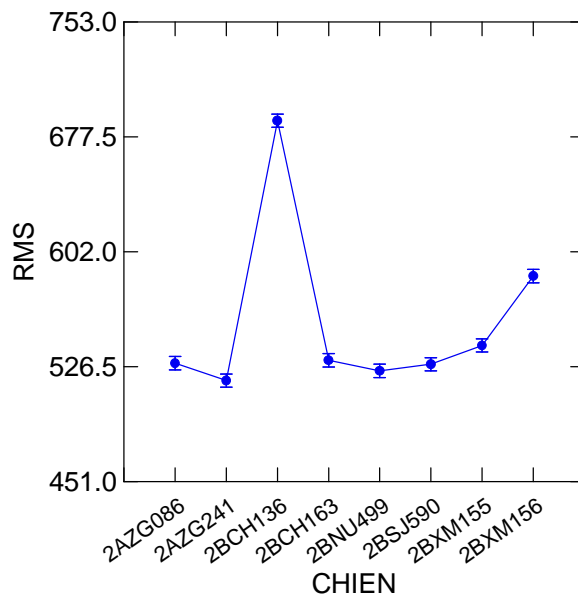
### Annexe 3c: Table de variances du paramètre RMS

Dep Var: RMS N: 48 Multiple R: 0.992 Squared multiple R: 0.983

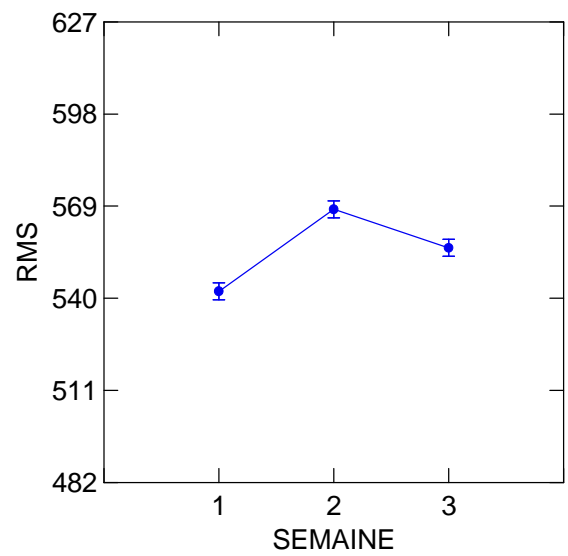
#### Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
CHIEN\$	139597.982	7	19942.569	174.359	0.000
SEMAINE\$	5338.552	2	2669.276	23.338	0.000
CHIEN\$*SEMAINE\$	17853.192	14	1275.228	11.149	0.000
Error	2745.034	24	114.376		

Least Squares Means



Least Squares Means



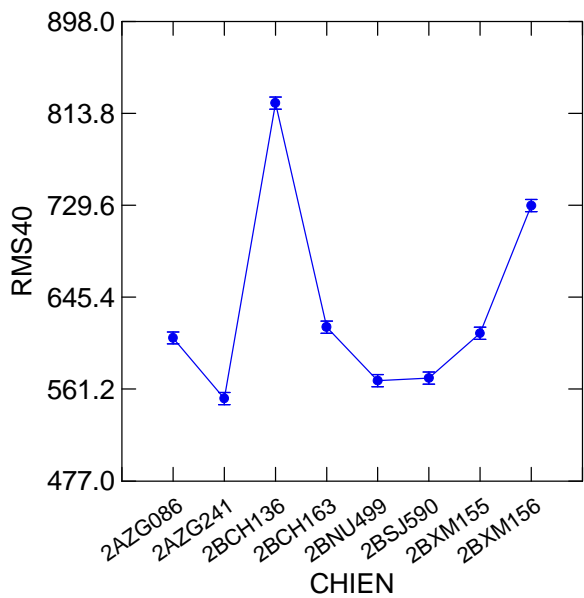
### Annexe 3d : Table de variances du paramètre RMS40

Dep Var: RMS40 N: 48 Multiple R: 0.995 Squared multiple R: 0.990

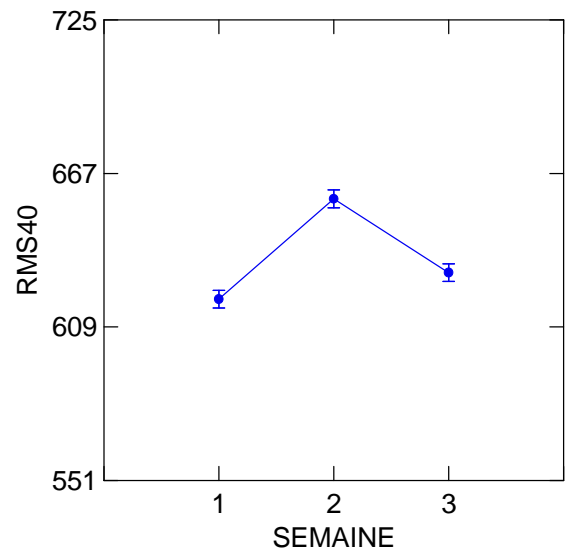
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
CHIEN\$	366095.209	7	52299.316	287.734	0.000
SEMAINE\$	12342.494	2	6171.247	33.952	0.000
CHIEN\$*SEMAINE\$	36520.022	14	2608.573	14.352	0.000
Error	4362.305	24	181.763		

Least Squares Means



Least Squares Means



Annexe 4a : Valeurs des paramètres ECG-HR au cours de l'injection de flécaïnide 1

Temps ( min.)	CHIEN tatouage	QRSf (msec)	LAS40 (msec)	RMS (µvolts)	RMS40 (µvolts)	FC (batt/min)
0	2BNU499	61	12,5	502,26	491,74	120
	2AZG241	65	14,5	487,22	534,55	126
	2AZG086	63	6,5	468,73	557,74	118
	2BXM129	57	9,5	569,82	635,1	105
	ZYG037	61,5	9,5	512,58	603,92	125
	2BXM156	68	10	533,68	671,84	110
	2BXM163	63,5	11,5	443,31	517,58	156
	2BSJ590	64	16	390,91	409,18	111
0'-5'	2BNU499	76	18	377,17	406,29	120
	2AZG241	64	11,5	341,42	387,14	113
	2AZG086	69,5	14,5	281,75	270,62	101
	2BXM129	73,5	21	354,99	266,88	90
	ZYG037	76	16	378,93	407,5	116
	2BXM156	74	17,5	349,97	391,21	102
	2BXM163	64	17,5	304,51	331,29	135
	2BSJ590	76,5	29	262,45	182,95	92
6'-10'	2AZG241	86	21	230,12	199,66	109
	2AZG086	88,5	24	202,71	184,84	100
	2BXM129	80,5	27	262,18	112,23	72
	2BXM163	79,5	24	211,2	180,84	120
	2BSJ590	82,5	29	189,1	118,92	82
11'-15'	2BNU499	77,5	23,5	286,02	278,16	106
	2AZG241	87	20	209,54	146,93	107
	2BXM129	91	33	204,29	24,91	68
	ZYG037	78,5	22	280,17	205,64	104
	2BXM156	78,5	20,5	252,51	207,2	98
	2BXM163	93	27,5	158,76	53	118
	2BSJ590	86	31,5	158,42	63,58	78
	2BNU499	76,5	18	250,85	260,71	104
16'-20'	2AZG241	90,5	27	215,48	44,05	102
	2AZG086	93	28,5	193,84	136,25	98
	ZYG037	84,5	21,5	234,71	165,38	107
	ZYG037	87,5	22	202,36	151,83	100
	2BSJ590	104	41,5	70,76	11,11	80
	2BNU499	76	14,5	234,79	240,45	102
	2BNU499	73,5	14,5	247,21	254,11	100
	2AZG241	84	24,5	254,75	178,01	98
21'-25'	2BXM129	102	43	221,51	13,7	85
	ZYG037	86,5	21	195,92	140,35	101
	2BXM156	90,5	23	192,53	87,9	92
	2BXM163	105,5	32	133,55	30,62	115
	2BSJ590	128,5	59	59,37	13,07	76
	2BNU499	73,5	16,5	264,91	272,46	97
	2AZG241	83	23,5	276,04	266,74	92
	2AZG086	86	28,5	210,29	212,89	96
26'-30'	2BXM129	93,5	34	271,93	35,46	85
	2BXM156	94,5	25,5	189,09	59,53	92
	2BXM163	89,5	25	166,68	72,69	112
	2BXM163	81,5	25	210	183,38	110
	2BSJ590	137	64,5	69,87	8	80
	2AZG086	81	21,5	218,85	223,7	92
	2BXM129	90,5	29,5	294,91	102,25	83
	ZYG037	79	19	225,68	237,98	97
31'-40'	2BXM156	91	24	186,06	78,74	90
	2BSJ590	101,5	34,5	110,64	31,03	76

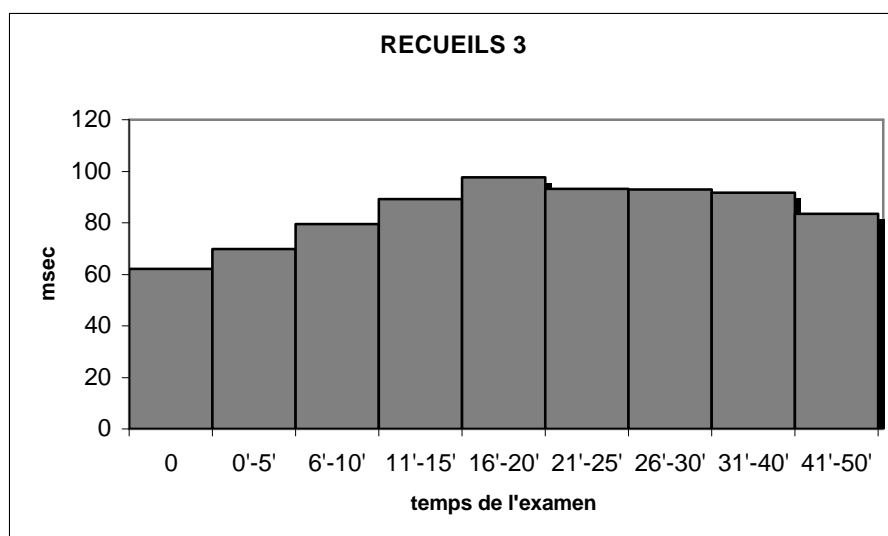
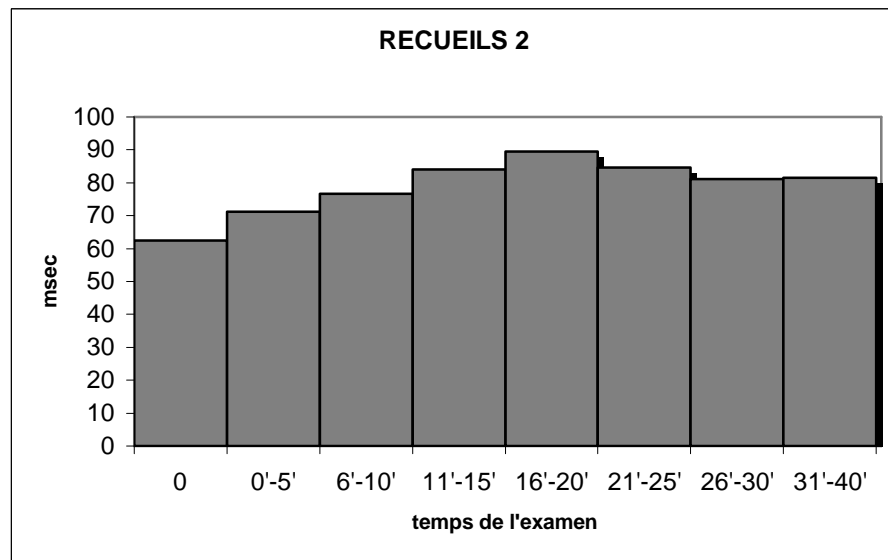
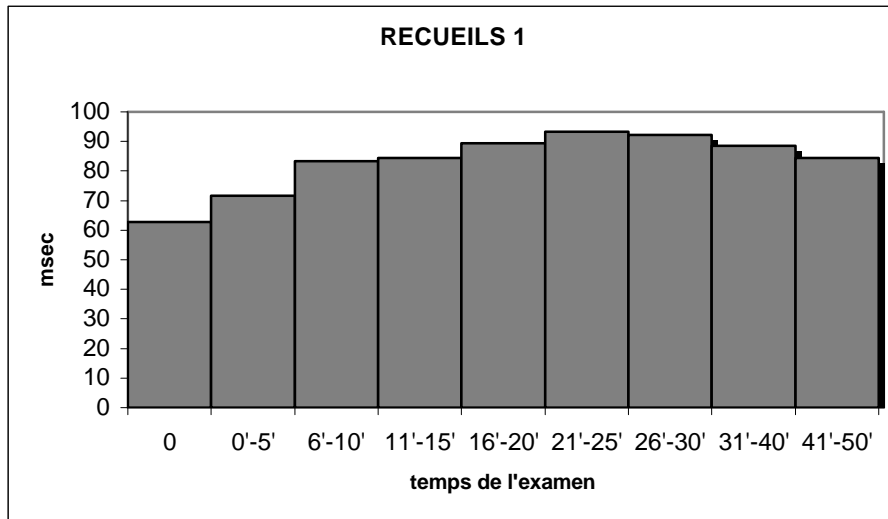
Annexe 4b : Valeurs des paramètres ECG-HR lors de l'injection de flécaïnide 2

Temps (min)	CHIEN tatouage	QRSf (msec)	LAS40 (msec)	RMS (µvolts)	RMS40 (µvolts)	FC (batt/min)
0	2BNU499	61,5	11,5	529,63	556,97	123
	2AZG241	64,5	15,5	461,89	493,95	135
	2AZG086	63,5	9	424,85	442,85	80
	2BXM129	55	8,5	542,89	604,93	111
	ZYG037	61	9,5	404,69	462,25	127
	2BXM156	69	9	594,81	752,96	136
	2BXM163	62,5	11	549,03	641,63	140
	2BSJ590	62,5	17	400,19	401,59	142
0'-5'	2BNU499	71	17	362,9	382,37	114
	2AZG241	67	18	348,55	388,53	118
	2AZG086	67	14,5	347,47	340,97	90
	2BXM129	73	20,5	361,69	258,52	112
	ZYG037	73,5	18	249,66	261,71	118
	2BXM156	78	16	437,91	547,15	112
	2BXM163	66	18,5	342,76	385,7	108
	2BSJ590	74,5	28,5	255,91	201,98	102
6'-10'	2BNU499	71,5	18,5	302,79	316,13	110
	2AZG241	74	17	272,18	310,48	111
	2AZG086	69,5	15	295,36	279,89	88
	2BXM129	83,5	28,5	273,39	108,29	106
	2BXM163	81,5	23,5	232,86	171,38	106
	2BSJ590	80	29,5	197,29	109,36	106
	2BNU499	76	16	259,53	266,47	108
	2AZG241	85,5	21	206,37	151,78	108
11'-15'	2AZG086	77,5	19,5	249,66	237,56	95
	2BXM129	94	35	237,42	28,77	108
	ZYG037	81,5	19,5	182,03	185,98	108
	ZYG037	100,5	33	141,3	63,42	100
	2BXM156	79	23,5	339,43	263,1	100
	2BXM156	85,5	22,5	273,58	182,34	92
	2BXM163	94,5	26,5	171,72	53,5	116
	2BSJ590	83,5	31	183,57	74,42	106
16'-20'	2BNU499	75	14,5	244,89	248,11	104
	2AZG241	92	23	185,42	57,94	116
	2AZG086	86,5	20	218,91	210,35	95
	2BXM129	91	33,5	280,57	37,73	100
	2BXM156	95,5	26	210,3	84,61	87
	2BXM163	103	31,5	147,47	46,75	104
	2BSJ590	83	29,5	195,16	113,78	102
	2BNU499	70	15,5	284,61	294,47	103
21'-25'	2AZG241	83,5	20,5	212,17	186,99	102
	2AZG086	84	19	221,04	211,72	94
	2BXM129	84	28,5	310,44	139,14	102
	ZYG037	100,5	33	141,3	63,42	100
	ZYG037	86,5	20,5	157,73	135,23	102
	2BXM156	97	24,5	216,84	68,21	90
	2BXM163	90	27,5	199,01	71,06	108
	2BSJ590	81,5	29,5	202,87	134,09	104
26'-30'	2AZG241	82	24	246,44	195,36	100
	2AZG086	83	18,5	229,43	227,36	96
	ZYG037	82,5	19,5	170,63	163,81	98
	2BXM163	78,5	24,5	277,49	285,86	107
	2BSJ590	80	28	204,17	159,91	106
	ZYG037	78,5	19,5	204,12	217,2	90
31'-40'	2BXM156	87,5	21,5	220,39	116,64	90
	2BSJ590	78,5	27,5	209,69	172,7	102

Annexe 4c : Valeurs des paramètres ECG-HR au cours de l'injection de flécaïnide 3

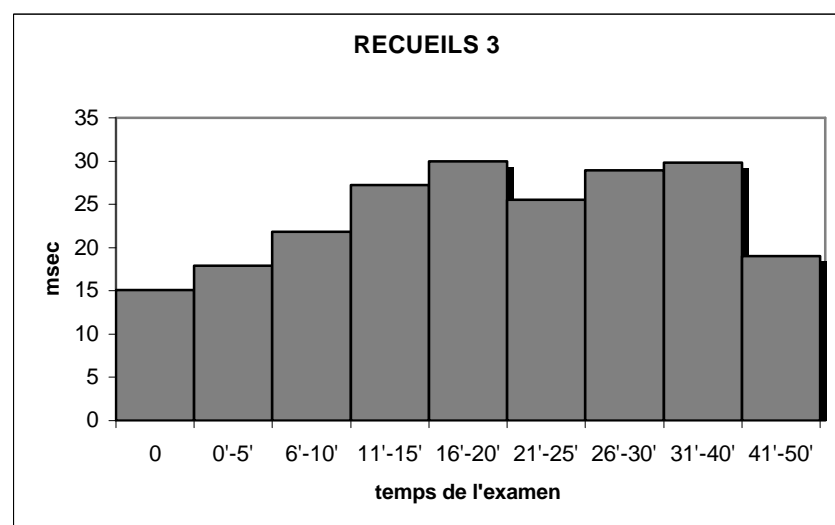
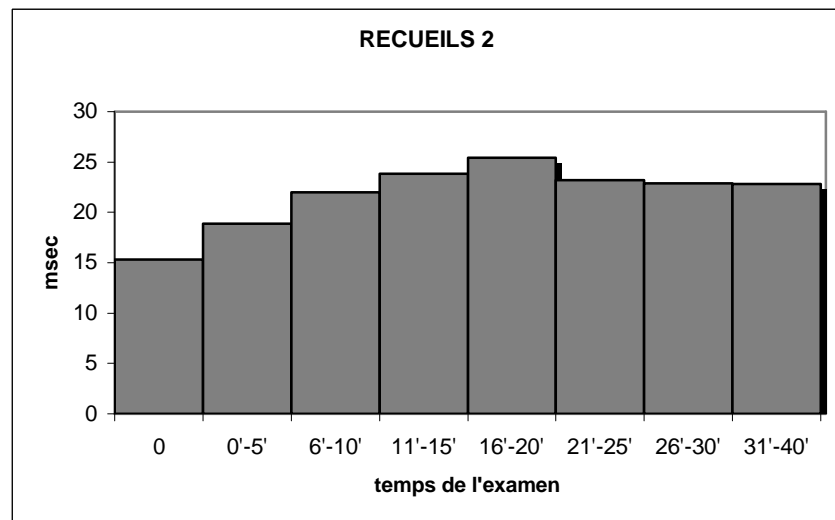
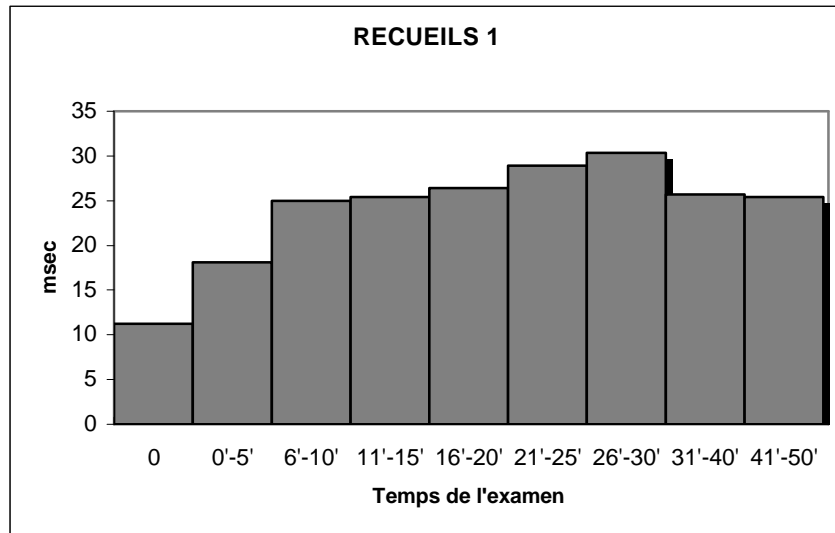
Temps (min)	CHIEN tatouage	QRSf (msec)	LAS40 (msec)	RMS (µvolts)	RMS40 (µvolts)	FC (batt/min)	
0	2BNU499	61	11,5	511,48	544,12	124	
	2AZG241	63,5	14	549,48	577,84	145	
	2AZG086	62,5	7,5	388,53	429,6	102	
	2BXM129	55,5	9,5	451,64	505,4	110	
	ZYG037	62,5	10,5	467,87	541,17	153	
	2BXM156	67	9	525,8	650,68	115	
	2BXM163	61,5	11	506,45	583,75	142	
	2BSJ590	64	16	430,87	453,6	118	
0'-5'	2BNU499	66,5	15,5	364,72	386,77	112	
	2AZG241	69,5	18	378,29	420,51	127	
	2AZG086	66	14	277,73	229,32	88	
	2BXM129	69,5	19	265,71	237,12	100	
	ZYG037	69	11,5	257,49	281,31	124	
	2BXM156	77,5	19,5	391,82	421,43	105	
	2BXM163	66	17,5	335,93	380,58	120	
	2BSJ590	74,5	28,5	295,62	240,73	104	
6'-10'	2BNU499	73	18,5	274,58	290,34	113	
	2AZG241	80,5	17,5	301,97	299,76	120	
	2AZG086	81	23,5	230,76	189,41	74	
	2BXM129	80,5	18,5	214,88	137,72	80	
	2BXM156	78,5	22	305,67	282,15	103	
	2BXM163	82	24,5	227,57	192,9	116	
	2BSJ590	80,5	28,5	210,91	119,93	108	
	11'-15'	2AZG241	93	26	230,95	41,92	117
2AZG086		86,5	31	208,06	64,1	84	
2BXM129		90	36	180,9	27,75	80	
ZYG037		84,5	23,5	181,52	158,28	110	
2BXM156		86,5	21	251,78	160,54	100	
2BXM163		94	26	174,39	55,4	114	
16'-20'		2BNU499	78	15	231,69	248,07	103
		2AZG241	100	29	195,08	34,47	93
	2BXM129	122	48	180,53	15,5	70	
	ZYG037	92,5	24,5	149,25	105,5	109	
	2BXM156	92,5	24	218,46	96,58	94	
	2BXM163	106	32	146,8	42,62	112	
	2BSJ590	92	37,5	155,49	23,23	82	
	21'-25'	2BNU499	82	16	215,56	224,42	87
2AZG241		96,5	26,5	188,86	41,42	102	
2AZG086		102,5	30	143,01	24,31	86	
ZYG037		92,5	22,5	138,59	93,18	108	
2BXM156		90,5	21,5	192,9	96,98	90	
2BXM163		92	27,5	193,63	68,41	110	
2BSJ590		95,5	34,5	122,06	36,75	94	
26'-30'		2BNU499	75	13,5	228,59	234,48	87
	2AZG086	102,5	32,5	135,28	39,09	90	
	2BXM129	132	59,5	151,1	8,59	70	
	ZYG037	85	22	180,74	165,02	106	
	2BXM156	87,5	21	223,03	152,42	88	
	2BXM163	79	23,5	258,85	276,61	108	
	2BSJ590	90	30,5	142,98	53,43	90	
	31'-40'	2AZG241	84	21	220,97	160,74	88
2AZG086		94	27	165,42	117,59	92	
2BXM129		108,5	43	195,67	11,33	90	
2BXM129		86,5	28,5	261,53	152,51	88	
2BSJ590		86	29,5	150,22	67,95	92	
41'-50'	2AZG086	83,5	19	192,73	183,48	92	

## QRSf



**Annexe 5a :** Variations moyennes de QRSf en fonction du temps, pendant les trois séries de recueils réalisées sur l'ensemble des chiens

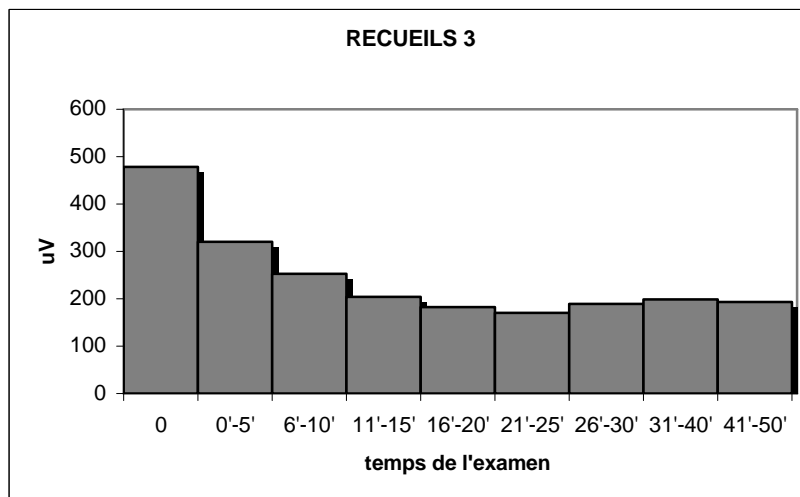
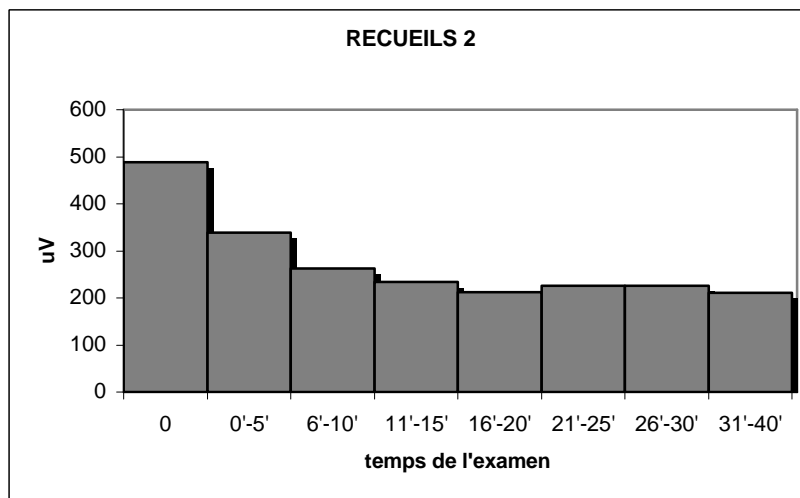
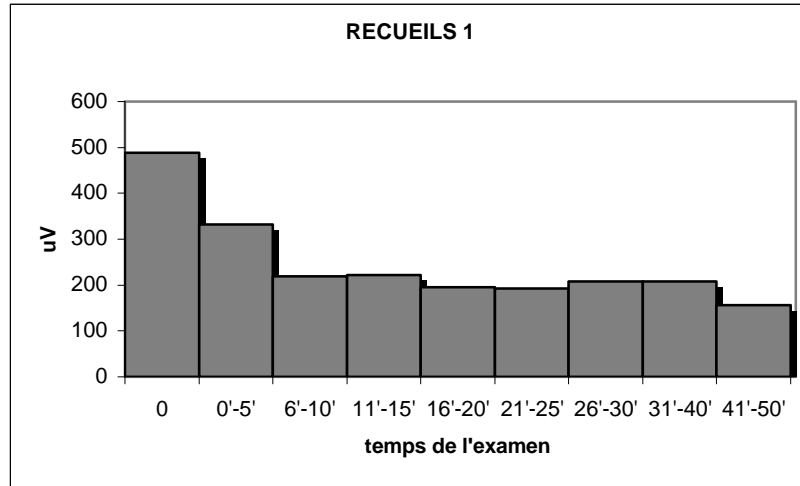
# LAS40



**Annexe 5b :** Variations moyennes de LAS40 en fonction du temps, pendant les trois séries de recueils réalisées sur l'ensemble des chiens

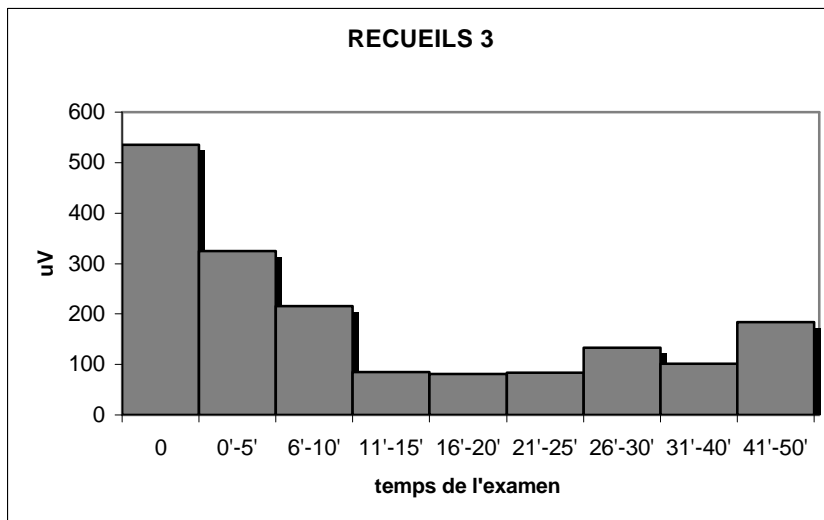
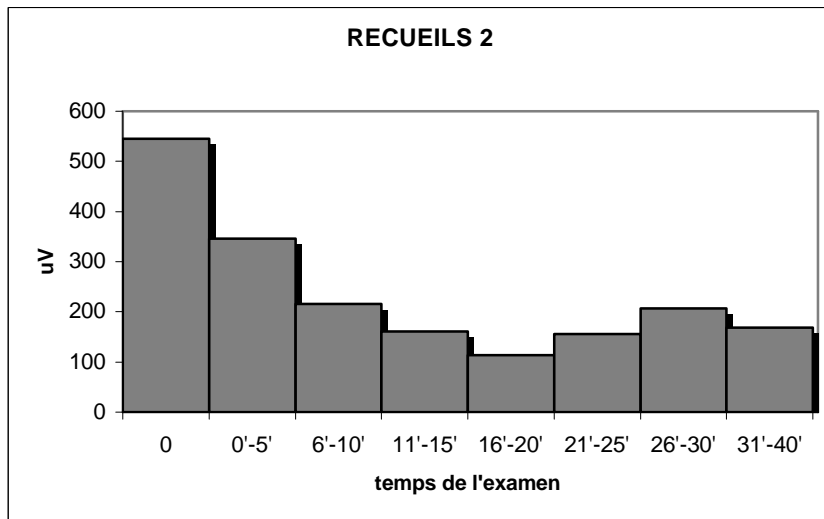
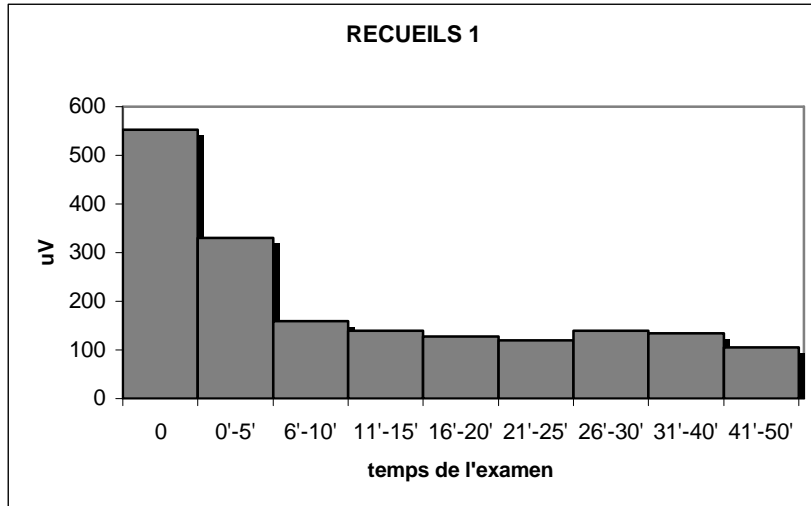


# RMS



**Annexe 5c :** Variations moyennes de RMS en fonction du temps, pendant les trois séries de recueils réalisées sur l'ensemble des chiens

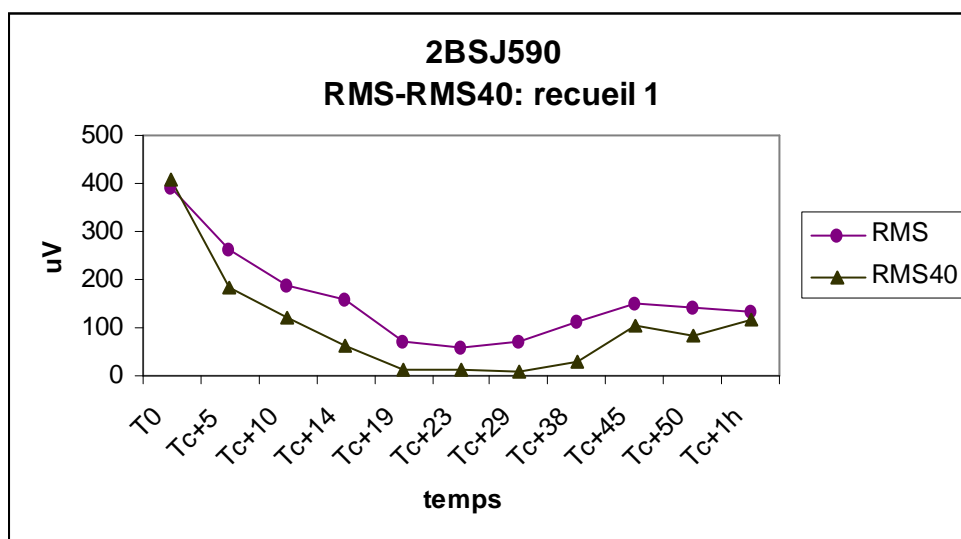
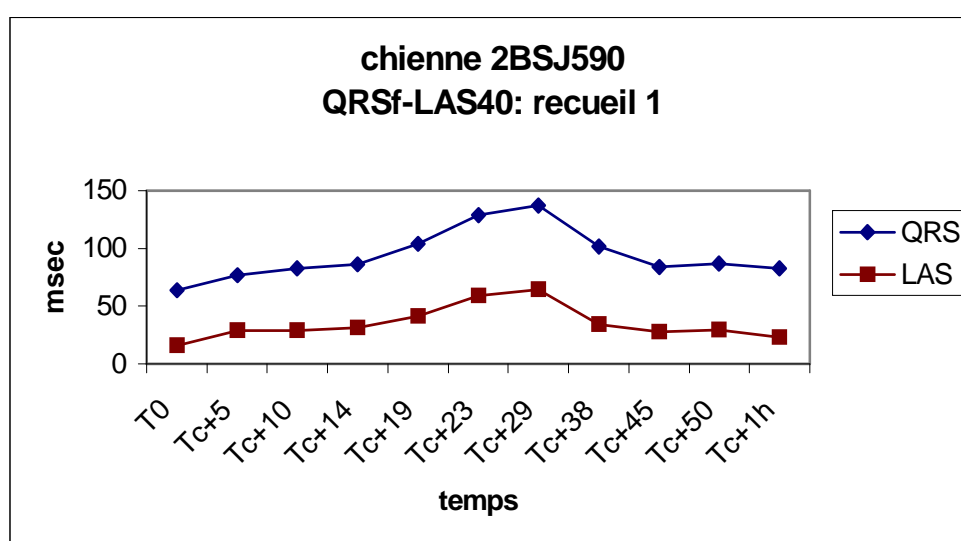
## RMS40



**Annexe 5d :** Variations moyennes de RMS40 en fonction du temps, pendant les trois séries de recueils réalisées sur l'ensemble des chiens

## ANNEXE 6

Temps	QRS	LAS	RMS	RMS40	nb batt	FC
T0	64	16	390,91	409,18	91	111
Tc+5	76,5	29	262,45	182,95	109	92
Tc+10	82,5	29	189,1	118,92	126	82
Tc+14	86	31,5	158,42	63,58	104	78
Tc+19	104	41,5	70,76	11,11	127	80
Tc+23	128,5	59	59,37	13,07	140	76
Tc+29	137	64,5	69,87	8	143	80
Tc+38	101,5	34,5	110,64	31,03	144	76
Tc+45	84	27,5	149,98	105,84	96	74
Tc+50	87	29,5	142,36	82,5	111	70
Tc+1h	82,5	23	132,86	117,06	156	70



**Annexe 6 :** Exemple de courbes de variations des paramètres ECG-HR produites par injection de flécaïnide (5 mg/kg)

*FC* : Fréquence cardiaque ; *nb batt.* : nombre de battements retenus

## ANNEXE 7

### ANALYSE STATISTIQUE

#### Annexe 7a : Table de variances du paramètre QRSf

Effects coding used for categorical variables in model.

Categorical values encountered during processing are:

FLECAINE\$ (2 levels)

0.000, 1.000

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

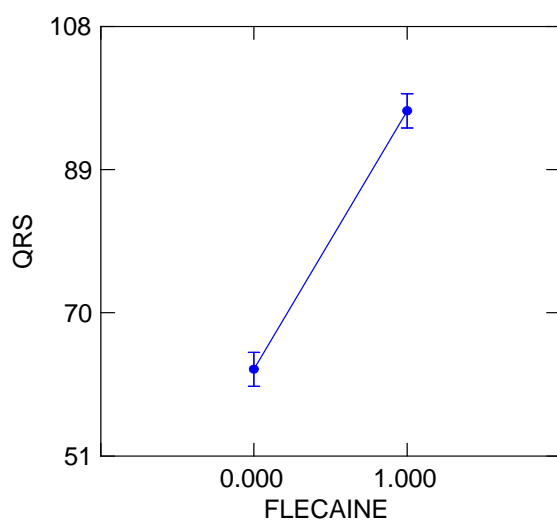
2AZG086, 2AZG241, 2BCH163, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, ZYG037

Dep Var: QRS N: 48 Multiple R: 0.906 Squared multiple R: 0.821

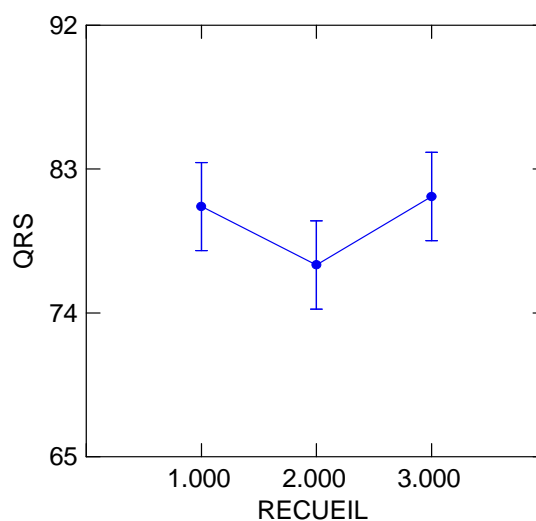
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
FLECAINE\$	14111.021	1	14111.021	115.140	0.000
RECUEIL\$	171.135	2	85.568	0.702	0.504
FLECAINE\$*RECUEIL\$	173.948	2	86.974	0.714	0.498
FLECAINE\$*RECUEIL\$*CHIEN\$	1160.052	14	82.861	0.680	0.774
Error	3410.823	28	121.815		

Least Squares Means



Least Squares Means



## Annexe 7b : Table de variances du paramètre LAS40

Categorical values encountered during processing are:

FLECAINE\$ (2 levels)

0.000, 1.000

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

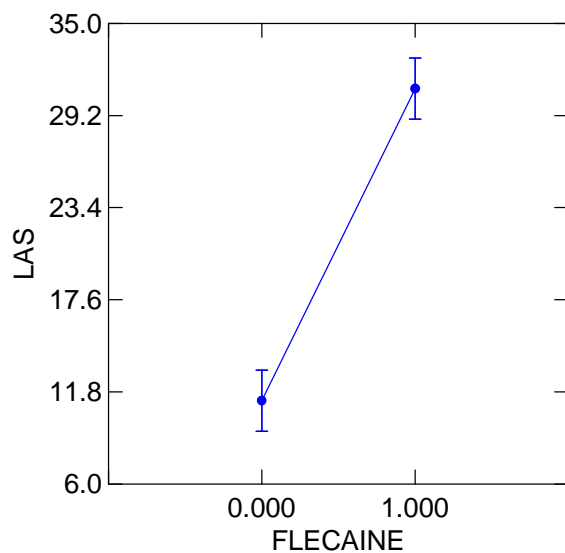
2AZG086, 2AZG241, 2BCH163, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, ZYG037

Dep Var: LAS N: 48 Multiple R: 0.825 Squared multiple R: 0.681

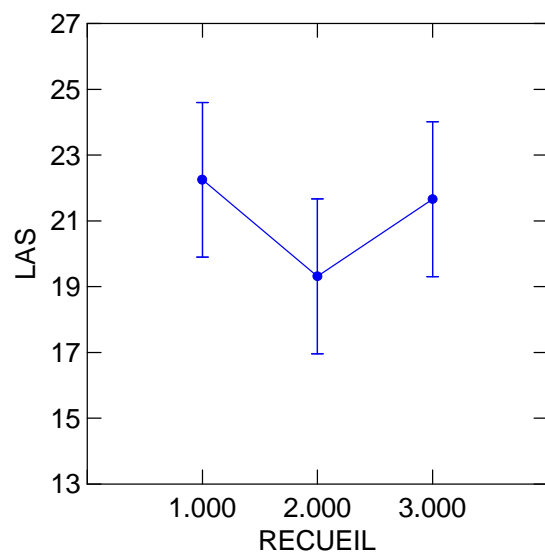
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
FLECAINE\$	4631.505	1	4631.505	52.303	0.000
RECUEIL\$	77.198	2	38.599	0.436	0.651
FLECAINE\$*RECUEIL\$	87.073	2	43.536	0.492	0.617
FLECAINE\$*RECUEIL\$*CHIEN\$	498.760	14	35.626	0.402	0.962
Error	2479.458	28	88.552		

Least Squares Means



Least Squares Means



## Annexe 7c: Table de variances du paramètre RMS

Categorical values encountered during processing are:

FLECAINE\$ (2 levels)

0.000, 1.000

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

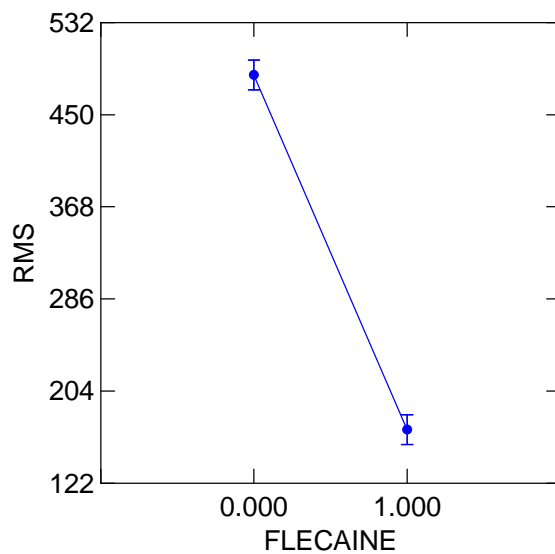
2AZG086, 2AZG241, 2BCH163, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, ZYG037

Dep Var: RMS N: 48 Multiple R: 0.955 Squared multiple R: 0.912

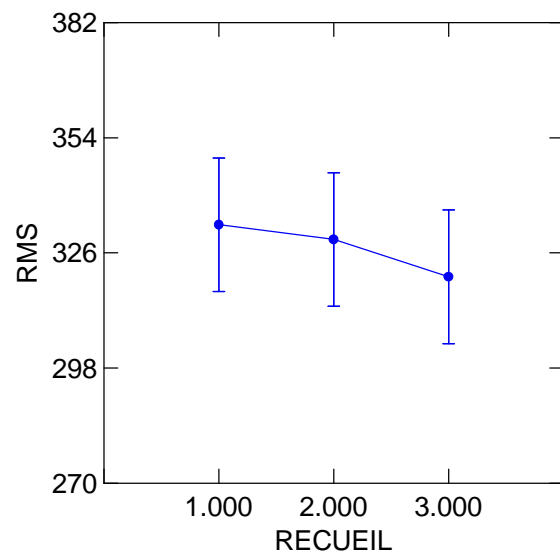
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
FLECAINE\$	1196840.948	1	1196840.948	283.530	0.000
RECUEIL\$	1363.525	2	681.762	0.162	0.852
FLECAINE\$*RECUEIL\$	118.358	2	59.179	0.014	0.986
FLECAINE\$*RECUEIL\$*CHIEN\$	23389.752	14	1670.697	0.396	0.964
Error	118194.041	28	4221.216		

Least Squares Means



Least Squares Means



## Annexe 7d : Table de variances du paramètre RMS40

Categorical values encountered during processing are:

FLECAINE\$ (2 levels)

0.000, 1.000

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

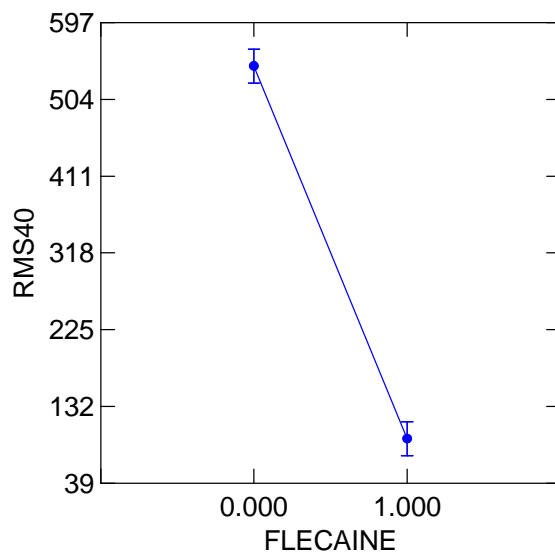
2AZG086, 2AZG241, 2BCH163, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, ZYG037

Dep Var: RMS40 N: 48 Multiple R: 0.948 Squared multiple R: 0.898

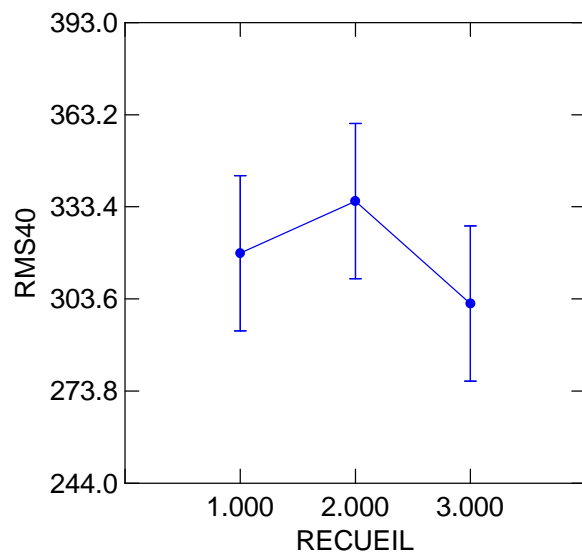
Analysis of Variance

Source	Sum-of-square	df	Mean-Square	F-ratio	p
FLECAINE\$	2447116.536	1	2447116.536	242.032	0.000
RECUEIL\$	8785.105	2	4392.553	0.434	0.652
FLECAINE\$*RECUEIL\$	6445.670	2	3222.835	0.319	0.730
FLECAINE\$*RECUEIL\$*CHIEN\$	36045.278	14	2574.663	0.255	0.995
Error	283100.453	28	10110.730		

Least Squares Means



Least Squares Means



## Annexe 8 : Analyse de variance des temps de variation maximale des quatre paramètres ECG-HR après injection de flécaïnide

Categorical values encountered during processing are:

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

2AZG086, 2AZG241, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, 2BXM163, ZYG037

Dep Var: **QRS** N: 24 Multiple R: 0.847 Squared multiple R: 0.718

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
RECUEIL\$	50.083	2	25.042	1.461	0.295
RECUEIL\$*CHIEN\$	255.250	14	18.232	1.064	0.493
Error	120.000	7	17.143		

Categorical values encountered during processing are:

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

2AZG086, 2AZG241, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, 2BXM163, ZYG037

Dep Var: **LAS40** N: 24 Multiple R: 0.682 Squared multiple R: 0.465

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
RECUEIL\$	90.333	2	45.167	0.889	0.453
RECUEIL\$*CHIEN\$	219.000	14	15.643	0.308	0.971
Error	355.625	7	50.804		

Categorical values encountered during processing are:

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

2AZG086, 2AZG241, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, 2BXM163, ZYG037

Dep Var: **RMS** N: 24 Multiple R: 0.848 Squared multiple R: 0.719

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
RECUEIL\$	112.333	2	56.167	2.809	0.127
RECUEIL\$*CHIEN\$	245.667	14	17.548	0.878	0.606
Error	139.958	7	19.994		



Categorical values encountered during processing are:

RECUEIL\$ (3 levels)

1.000, 2.000, 3.000

CHIEN\$ (8 levels)

2AZG086, 2AZG241, 2BNU499, 2BSJ590, 2BXM129, 2BXM156, 2BXM163, ZYG037

Dep Var: **RMS40** N: 24 Multiple R: 0.902 Squared multiple R: 0.814

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
RECUEIL\$	77.083	2	38.542	4.761	0.050
RECUEIL\$*CHIEN\$	171.583	14	12.256	1.514	0.299
Error	56.667	7	8.095		

### **Annexe 9 : Analyse de variance de la fréquence cardiaque avant et après injection de flécaïnide**

Categorical values encountered during processing are:

SEM\$ (3 levels)

1, 2, 3

FLEC\$ (2 levels)

0, 1

Dep Var: FC N: 48 Multiple R: 0.739 Squared multiple R: 0.546

Analysis of Variance

Source	Sum-of-Squares	df	Mean-Square	F-ratio	P
SEM\$	249.292	2	124.646	0.614	0.546
FLEC\$	10472.521	1	10472.521	51.588	0.000
Error	8932.167	44	203.004		



## **TABLE DES MATIERES**



## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS ET DEDICACES.....	5
PLAN.....	11
ABBREVIATIONS.....	13
TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	19
<b><u>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : HISTORIQUE, PRINCIPE ET UTILISATIONS DE L'ELECTROCARDIOGRAPHIE HAUTE RESOLUTION</u></b>	
<b>I. HISTORIQUE.....</b>	<b>25</b>
I.1. DECOUVERTE DE LA METHODE DE SOMMATION-MOYENNAGE.....	25
I.2. LES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS.....	25
I.3. STANDARDISATION DE LA METHODE ECG-HR.....	26
<b>I. PRINCIPE.....</b>	<b>26</b>
II.1. ACQUISITION ET TRAITEMENT DU SIGNAL CARDIAQUE.....	26
<i>II.1.1. SYSTEME DE DERIVATIONS.....</i>	<i>26</i>
<i>II.1.2. AMPLIFICATION ET PRE-FILTRAGE.....</i>	<i>29</i>
<i>II.1.3. NUMERISATION.....</i>	<i>29</i>
<i>II.1.4. SOMMATION ET MOYENNAGE.....</i>	<i>30</i>
<i>II.1.5. FILTRAGE BIDIRECTIONNEL.....</i>	<i>31</i>
II.2. RESTITUTION DES DONNEES.....	33
II.3. CHOIX DU DOMAINE D'ANALYSE.....	33
<b>II. UTILISATIONS CLINIQUES DE L'ECG-HR.....</b>	<b>35</b>
III.1. ANALYSE ET DETECTION DES POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS.....	35
<i>III.1.1. SIGNIFICATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES PVT.....</i>	<i>35</i>
<i>III.1.2. DONNEES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.....</i>	<i>35</i>
<i>III.1.3. CRITERES DE PRESENCE DES PVT.....</i>	<i>37</i>

III.2. PREDICTION D'EVENEMENTS ARYTHMIQUES PAR REENTREE ET DOMAINES D'APPLICATION.....	37
<i>III.2.1. NOTION DE REENTREE.....</i>	<i>37</i>
<i>III.2.2. VALEURS PREDICTIVES DE L'EXAMEN ECG-HR.....</i>	<i>38</i>
<i>III.2.3. SUIVI ET EVALUATION DE THERAPIES ANTIARYTHMIQUES.....</i>	<i>41</i>
III.3. REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE DE L'EXAMEN ECG-HR.....	41

**PARTIE EXPERIMENTALE N° 1 : VALIDATION DE L'EXAMEN ECG-HR CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE**

<b>I. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>49</b>
I.1. ANIMAUX : ORIGINE, CARACTERISTIQUES ET SOINS.....	49
I.2. APPAREIL ECG-HR.....	51
I.3. METHODE D'EXAMEN.....	51
<i>I.3.1. CONDITIONS D'EXAMEN.....</i>	<i>51</i>
<i>I.3.2. PREPARATION DE L' ANIMAL.....</i>	<i>53</i>
<i>I.3.2.1. CONTENTION MECANIQUE.....</i>	<i>53</i>
<i>I.3.2.2. CONTENTION CHIMIQUE.....</i>	<i>55</i>
<i>I.3.2.3. MISE EN PLACE DES ELECTRODES.....</i>	<i>56</i>
<i>I.3.3. ENREGISTREMENT ET ANALYSE DU RECUEIL ECG-HR.....</i>	<i>57</i>
<i>I.3.3.1. REGLAGE DE L'APPAREIL.....</i>	<i>57</i>
<i>I.3.3.2. ANALYSE DU TRACE.....</i>	<i>59</i>
<i>I.3.3.3. CALENDRIER DES EXAMENS.....</i>	<i>59</i>
I.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	60
<b>II. RESULTATS.....</b>	<b>61</b>
II.1. MESURES DES PARAMETRES ECG-HR.....	61
II.2. CALCULS DE REPRODUCTIBILITE ET REPETABILITE.....	61
<b>III. DISCUSSION.....</b>	<b>69</b>

**PARTIE EXPERIMENTALE N° 2 : ENREGISTREMENT DE POTENTIELS VENTRICULAIRES TARDIFS APRES ADMINISTRATION DE FLECAINIDE**

<b>I.</b>	<b>LE FLECAINIDE, UN AGENT ANTIARYTHMIQUE DE CLASSE Ic.....</b>	<b>75</b>
I.1.	ORIGINE ET PROPRIETES CARDIAQUES.....	75
I.2.	CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES.....	76
I.3.	UTILISATION THERAPEUTIQUE ET EFFETS SECONDAIRES.....	78
<b>II.</b>	<b>PROTOCOLE DE L'ETUDE.....</b>	<b>79</b>
II.1.	ANIMAUX.....	79
II.2.	INJECTION DU FLECAINIDE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE.....	79
II.2.1.	<i>FORMULATION.....</i>	<i>79</i>
II.2.2.	<i>MATERIEL ET METHODE D'INJECTION.....</i>	<i>79</i>
II.3.	ENREGISTREMENT DU SIGNAL ECG-HR.....	82
II.4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	82
<b>III.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>83</b>
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>88</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
	<b>AGREMENTS ADMINISTRATIF ET SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>92</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>95</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>107</b>
	ANNEXE 1.....	109
	ANNEXE 2.....	111
	ANNEXE 3.....	114
	ANNEXE 4.....	118
	ANNEXE 5.....	121
	ANNEXE 6.....	125
	ANNEXE 7.....	126
	ANNEXE 8.....	130
	ANNEXE 9.....	131

Toulouse, 2003

NOM : DE BARBEYRAC

PRENOM : Pascale

TITRE : **L'électrocardiographie haute-résolution : mise au point et évaluation de l'effet pro-arythmique du flécaïnide chez le chien**

RESUME :

L'utilisation de l'électrocardiographie haute-résolution en toxicologie est envisagée avec la mise au point d'une technique de recueil sur le chien beagle.

Les coefficients de variation intra et inter-jours des quatre paramètres enregistrés (QRSf, LAS40, RMS40, RMS) sont ensuite calculés.

Nos résultats montrent que QRSf est plus répétable (1.1%) et reproductible (4.4%) que les autres paramètres et en particulier que LAS40 (respectivement 6.3 et 18.5%). Ces valeurs doivent être prises en compte dans l'interprétation des mesures obtenues lors d'examens successifs, car elles représentent la part de différence attribuable à la méthode et non au produit testé.

Les effets du flécaïnide sont ainsi mis ici en évidence par l'allongement de QRSf et LAS40 (+54.9 et +174.6%,  $p < 0.01$ ) et la diminution de RMS40 et RMS (-83 et -65.1%  $p < 0.01$ ). Ils montrent la présence de potentiels ventriculaires tardifs, témoins des retards de conduction cardiaque produits par cet agent antiarythmique.

MOTS-CLES : Electrocardiographie haute-résolution, Potentiels ventriculaires tardifs, Répétabilité, Reproductibilité, Flécaïnide, Cardiologie, Chien

---

ENGLISH TITLE : **Signal-averaged electrocardiography : state of art and flecainide pro-arythmic effect on dog**

ABSTRACT :

A method for signal-averaged electrocardiography was validated in beagle dogs.

Intra and inter-days variations were assessed for all parameters (QRSf, LAS40, RMS40, RMS). QRSf shows a better repetability (1.1%) and reproducibility (4.4%) than the other variables.

Flecainide effects were evidenced by QRSf and LAS40 lengthening (+54.9 and +174.6%,  $p < 0.01$ ) and RMS40 and RMS (-83 et -65.1%  $p < 0.01$ ) reduction.

Ventricular late potentials indicating cardiac conduction delays were attributed to that antiarhythmic drug.

KEY WORDS: Signal-averaged electrocardiography, Ventricular late potentials, repetability, reproductibility, Flecainide, Cardiology, Dog