



HAL
open science

Génération de la fonction sinusale et perspectives thérapeutiques

Pietro Mesirca, A.-G. Torrente, Isabelle Bidaud, M. Baudot, Joël Nargeot,
Matteo E. Mangoni

► **To cite this version:**

Pietro Mesirca, A.-G. Torrente, Isabelle Bidaud, M. Baudot, Joël Nargeot, et al.. Génération de la fonction sinusale et perspectives thérapeutiques. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique, 2018, 2018 (267), pp.35 - 39. 10.1016/j.amcp.2018.02.007 . hal-02440724

HAL Id: hal-02440724

<https://hal.science/hal-02440724v1>

Submitted on 15 Jan 2020

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

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



Published in final edited form as:

Arch Mal Coeur Vaiss Pratique. 2018 April ; 2018(267): 35–39. doi:10.1016/j.amcp.2018.02.007.

Génération de la fonction sinusale et perspectives thérapeutiques

[Genesis of cardiac sinus automaticity and therapeutic perspectives]

P. Mesirca, A.-G. Torrente, I. Bidaud, M. Baudot, J. Nargeot, and M.-E. Mangoni

CNRS, Inserm, département de physiologie, université de Montpellier, institut de génomique fonctionnelle, 141, rue de la Cardonille, 34094 Montpellier, France

ORIGINES ET BASES CELLULAIRES DE L'AUTOMATISME CARDIAQUE

L'automatisme du cœur est un phénomène physiologique fascinant et constitue un défi remarquable pour les chercheurs. La rythmicité spontanée (automatisme) du cœur au stade adulte est générée dans le nœud sinusal (Fig. 1A) par une population spécialisée de myocytes connus sur le terme de « cellules pacemaker » (Fig. 1A). Les myocytes cardiaques automatiques se caractérisent par une phase de dépolarisation spontanée du potentiel de membrane connue sur le terme de « dépolarisation diastolique » car elle correspond à la phase diastolique du cycle cardiaque [1]. La dépolarisation diastolique (ou phase diastolique) est une dépolarisation lente, qui conduit le potentiel de membrane à la fin d'un potentiel d'action (PA) vers le seuil du potentiel d'action suivant (Fig. 1B). La dépolarisation diastolique nécessite à chaque instant un courant net entrant pour pouvoir maintenir la dépolarisation du potentiel de membrane. Ce courant entrant est généré par les canaux ioniques de la membrane plasmique [1].

Toutefois, dans l'embryon très précoce, avant la formation des chambres cardiaques, l'automatisme du « cœur » tubulaire n'implique pas de changement du potentiel de membrane. Les myocytes du cœur embryonnaire présentent des contractions spontanées rythmiques générées par une production constitutive d'inositol triphosphate (IP3). L'activation des récepteurs à l'IP3 (IP3R) induit la libération de Ca^{2+} du réticulum endoplasmique, ce qui active des contractions périodiques du cœur tubulaire [2].

Lors de la formation des chambres cardiaques, l'expression des canaux ioniques de la membrane des cellules automatiques se met en place. À la fin du développement du cœur, l'automatisme est restreint au nœud sinusal et au myocytes du système de conduction atrio-ventriculaire. Suite à la maturation du système de conduction cardiaque et des branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome, les caté-cholamines et

Auteur correspondant: M.-E. Mangoni, CNRS, Inserm, département de physiologie, université de Montpellier, institut de génomique fonctionnelle, 141, rue de la Cardonille, 34094 Montpellier, France. matteo.mangoni@igf.cnrs.fr.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

l'acétylcholine régulent la fréquence cardiaque en modifiant la pente de la dépolarisation diastolique [1].

MÉCANISME PACEMAKER : LA GÉNÉRATION DE LA DÉPOLARISATION DIASTOLIQUE

À des fins pédagogiques, il est possible de visualiser l'activation séquentielle des canaux ioniques au cours de l'activité automatique à l'aide de la modélisation numérique (Fig. 1B). Cet outil prédictif permet de calculer, à chaque instant, le potentiel de membrane en fonction de l'intégrale du courant total généré par l'activité des canaux ioniques. La dépolarisation diastolique commence à la fin de la phase de repolarisation d'un potentiel d'action de la cellule pacemaker. Elle est le résultat de l'activation séquentielle des canaux ioniques voltage-dépendants et du courant généré par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Le premier courant à s'activer pour initier la dépolarisation diastolique et le courant « drôle » (*funny* en Anglais), appelé de ce fait I_f (Fig. 1B) [3]. Ce courant fut nommé ainsi à cause son activation en hyperpolarisation plutôt qu'en dépolarisation. Ce courant est transporté par les ions Na^+ et K^+ et génère une dépolarisation de la membrane cellulaire. I_f est codé par les canaux de la famille f-HCN (pour *hyperpolarization activated channels*). Les canaux f-HCN sont directement régulés par l'AMPc qui augmente la probabilité d'ouverture du canal à un potentiel donné. Dans le nœud sinusal, l'isoforme prédominante est HCN4. Le canal f-HCN4 est la cible thérapeutique de l'ivabradine (Procoralan©/Corlentor©), utilisée dans la prise en charge de l'angor stable ou dans l'insuffisance cardiaque [3,4]. L'ablation génétique de la conductivité des canaux f-HCN4 (HCN4-AYA) ou bien l'ablation de la protéine HCN4 dans le cœur adulte génère une dysfonction sinusale associée à des arythmies atriales et ventriculaires, ainsi qu'à des blocs atrio-ventriculaires [5,6].

Au tout début de la dépolarisation diastolique, nous observons aussi l'activation des canaux calciques voltage-dépendants de type T (I_{CaT}). Dans le nœud sinusal, I_{CaT} est codé par l'isoforme $\text{Ca}_v3.1$. Au cours de la dépolarisation diastolique, I_{CaT} transporte un courant relativement faible. Toutefois, l'ablation génétique ou l'inhibition pharmacologique d' I_{CaT} réduit modérément l'activité pacemaker et la fréquence cardiaque chez la souris, le lapin et l'homme [1,7].

Une des différences les plus importantes entre les cellules pacemaker du nœud sinoatrial et les myocytes non auto-matiques du myocarde de travail est l'expression de deux canaux calciques de type L, $\text{Ca}_v1.3$ et $\text{Ca}_v1.2$. En effet, les myocytes ventriculaires expriment uniquement l'isoforme $\text{Ca}_v1.2$, qui est responsable de l'entrée de Ca^{2+} activant la contraction au cours du potentiel d'action. Les cellules automatiques expriment aussi le canal $\text{Ca}_v1.3$. Le canal $\text{Ca}_v1.3$ est avec I_f , le principal mécanisme générant la dépolarisation diastolique (Fig. 1B). Le seuil d'activation de $\text{Ca}_v1.3$ se situe entre celui de $\text{Ca}_v3.1$ et $\text{Ca}_v1.2$. Par conséquent, $\text{Ca}_v1.3$ conduit un courant dans l'intervalle de potentiel correspondant à la phase diastolique, ce qui stimule fortement la dépolarisation de la membrane (Fig. 1B) [7]. L'activité des canaux $\text{Ca}_v1.3$ et $\text{Ca}_v1.2$ est régulée par l'activation du système sympathique via la protéine kinase A (PKA) AMPc-dépendante et la calmoduline kinase II (CaMKII).

L'ablation génétique des canaux $Ca_v1.3$ ($Ca_v1.3^{-/-}$) génère un syndrome de tachycardie-bradycardie associé à de blocs atrio-ventriculaires de 2^e degré chez la souris [7,8]. Récemment, deux familles portant une perte de fonction congénitale des canaux $Ca_v1.3$ ont été identifiées. Les individus homozygotes présentent une bradycardie assez prononcée et une surdité congénitale [7]. Récemment, nous avons aussi découvert deux nouvelles propriétés fonctionnelles des canaux $Ca_v1.3$. Tout d'abord, nous avons observé que ces canaux stimulent et synchronisent l'activité des récepteurs à la ryanodine (RyR) au cours de la dépolarisation diastolique [9]. Ceci a pour effet de déclencher une libération de Ca^{2+} à partir des réservoirs intracellulaires du réticulum sarcoplasmique, ce qui active l'échangeur Na^+/Ca^{2+} qui génère un courant dépolarisant supplémentaire dans la partie finale de la dépolarisation diastolique. Nous avons aussi découvert que les canaux $Ca_v1.3$ sont nécessaires à la génération d'un courant de Na^+ connu sous le nom de I_{st} [10]. Ce courant est présent dans l'intégralité de la dépolarisation diastolique (Fig. 1B).

En conclusion, les canaux $Ca_v1.3$ contribuent à la dépolarisation diastolique par au moins trois mécanismes distincts : la génération d'un courant entrant de Ca^{2+} , la régulation de l'activité des RyRs et la génération d'un courant soutenu de Na^+ . Dans les cellules du nœud sinoatrial, la phase ascendante du potentiel d'action est générée principalement par le courant I_{CaL} généré par les canaux $Ca_v1.2$ (Fig. 1B) [7]. Les canaux Na^+ voltage-dépendants peuvent également contribuer à la dépolarisation diastolique et la montée du potentiel d'action [1]. Nous pouvons distinguer deux classes pharmacologiques de courants Na^+ dans le nœud sinusal (I_{Na}). Le courant I_{Na} sensible à la tetrodotoxine (TTX) est codé par les canaux neuronaux de type $Na_v1.3$ et $Na_v1.4$. Ce courant sensible à la TTX s'active dans le même intervalle de voltages que $Ca_v1.3$ et contribue modérément à la dépolarisation diastolique (Fig. 1B). D'autre part, le courant I_{Na} résistant à la TTX est exprimé dans la partie périphérique du nœud sino-atrial et dans le système de conduction cardiaque. De ce fait, il participe principalement à la phase de montée du potentiel d'action du nœud sino-atrial périphérique et à la conduction de l'impulsion sinusale dans le nœud atrio-ventriculaire et le réseau de His–Purkinje.

La repolarisation du potentiel d'action des cellules du nœud sinusal nécessite, comme pour les myocytes ventriculaires d'un courant net sortant. Ceci est fourni par les canaux K^+ voltage-dépendants. Parmi ces canaux, le mieux caractérisé est le canal $HERG1$, qui code pour le canal I_{Kr} sensible à l'E-4031 et au dofétilide. Le courant I_{Kr} est présent principalement dans la phase tardive de la repolarisation et dans la phase diastolique à cause de sa cinétique de désactivation lente. Par conséquent, la somme des courants entrants qui génèrent la dépolarisation diastolique comme I_f , I_{CaT} et $I_{CaV1.3}$ doit être supérieure à I_{Kr} pour pouvoir maintenir la dépolarisation diastolique [1].

LA DÉPOLARISATION DIASTOLIQUE ET SA RÉGULATION PAR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME EN PRATIQUE

La dépolarisation diastolique est générée principalement par les canaux f-HCN4 et les canaux $Ca_v1.3$. Ces deux canaux sont responsables de la fraction prédominante du courant entrant nécessaire à la dépolarisation diastolique (Fig. 1B). Le système nerveux sympathique

accélère la fréquence sinusale en augmentant les courants I_f et $I_{CaV1.3}$ via la production d'AMPc. L'AMPc augmente l'activité des canaux f-HCN4 et le degré de phosphorylation des canaux $Ca_v1.3$, ce qui augmente le courant entrant total, accélérant la dépolarisation diastolique. D'autre part, le système parasympathique régule négativement la fréquence cardiaque via deux mécanismes. L'activation du récepteur muscarinique M2 par l'acétylcholine active une G protéine dont le complexe des sous-unités s'ouvre directement les canaux $K^+ I_{KACH}$ (Girk4). Ceci induit un courant sortant qui s'oppose aux courants entrants. De plus, l'activation du récepteur M2 décroît la production d'AMPc, ce qui réduit les courants $I_{CaV1.3}$ et I_f . L'augmentation d'un courant sortant associée à la diminution des courants entrants réduit la pente de la dépolarisation diastolique entraînant une baisse de la fréquence cardiaque.

LA DYSFONCTION SINUSALE : BASES GÉNÉTIQUES ET PATHOLOGIES ACQUISES

La dysfonction sinusale est définie comme l'incapacité du cœur à générer et/ou à conduire normalement l'impulsion pacemaker. Chez la plupart des patients, la dysfonction sinusale est un problème lié à l'âge. On distingue toutefois entre dysfonctions primaires ou idiopathiques (environ 20 % des patients), où la pathologie n'est pas liée à une maladie acquise et les dysfonctions secondaires (80 % des patients), qui sont associées à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'hypertension et la fibrillation atriale [11].

Au cours de la dernière décennie, les techniques de séquençage du génome humain et la génétique médicale ont permis l'identification des causes de plusieurs formes de dysfonction sinusale d'origine congénitale. En particulier, des mutations de perte de fonction dans les canaux f-HCN4 et $Ca_v1.3$ ont pu être reconnues comme responsables de la dysfonction sinusale primaire [7,11]. Dans certains cas, il a été aussi possible d'identifier des mutations dans des protéines régulatrices de ces canaux comme l'ankyrine-B [11]. Plus récemment, il a été montré qu'une mutation gain de fonction dans une G protéine est responsable d'une bradycardie congénitale par suractivation du courant I_{KACH} . L'identification des causes génétiques de certaines formes de dysfonctions sinusales idiopathiques est intéressante sur le plan de la recherche fondamentale et clinique. Sur le plan de la recherche fondamentale, l'association entre perte de fonction d'un canal ionique et dysfonction sinusale congénitale confirment chez l'homme le modèle de génération de l'activité pacemaker obtenu grâce à la recherche fondamentale chez les modèles animaux. Sur le plan de la recherche préclinique, la génétique valide les modèles animaux de dysfonction sinusale pour explorer de nouvelles stratégies pour la prise en charge de cette pathologie.

Bien que les causes des dysfonctions sinusales secondaires restent dans la plupart des cas inconnus, des résultats très récents montrent que la dysfonction associée à l'entraînement physique excessif pourrait être provoquée par une baisse de l'expression des canaux f-HCN4. Il est important de noter aussi qu'une réduction de l'expression de HCN4 a été décrite dans un modèle animal de dysfonction sinusale associée à l'insuffisance cardiaque [11]. Ces résultats présentent un grand intérêt, car ils semblent indiquer que la baisse

d'expression des canaux pacemaker pourrait constituer un mécanisme commun entre les dysfonctions sinusales primaires et secondaires.

LE CIBLAGE DU « CANAL COMPENSATOIRE » : UNE NOUVELLE PERSPECTIVE THÉRAPEUTIQUE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA DYSFONCTION SINUSALE ?

La dysfonction sinusale est responsable d'environ 500 000 implantations de pacemakers en Europe. Une étude clinique indique que la fréquence de la dysfonction sinusale est destinée à doubler au cours de 50 prochaines années à cause du vieillissement de la population [12]. Bien que les pacemakers électroniques soient de plus en plus performants, ces prédictions incitent à rechercher des approches thérapeutiques complémentaires ou substitutives. Sur ce plan, les recherches en cours sur les pacemakers dits « biologiques » basés sur l'utilisation de cellules souches ou la thérapie génétique sont prometteuses [13]. Toutefois, une thérapie de type pharmacologique, rapide dans sa mise en oeuvre, présenterait un intérêt certain en clinique.

Comme indiqué dans les paragraphes précédents, la perte de fonction des canaux f-HCN4 et $Ca_v1.3$ induit des dysfonctions sinusales chez les souris génétiquement modifiées et chez l'homme. Nous avons montré que l'ablation génétique ou l'inhibition pharmacologique des canaux Girk4 codant pour $I_{K_{ACH}}$ normalise la fréquence et le rythme cardiaque des souris $Ca_v1.3^{-/-}$ et HCN4-AYA [5,14]. Nos résultats montrent que la normalisation de la fonction sinu-sale et l'amélioration de la conduction s'expliquent par un phénomène de rétablissement de l'équilibre entre courants entrants et sortants activés dans la dépolarisation diastolique (Fig. 1C). Nous avons appelé ce nouveau concept « ciblage du canal compensatoire » pour souligner son mécanisme de rétablissement d'un équilibre par compensation entre courants de sens opposé [8]. Ces résultats suggèrent aussi que le mécanisme responsable de la mise en place des symptômes liés à la dysfonction sinusale est l'activation des canaux Girk4 et du courant $I_{K_{ACH}}$. Enfin, ils indiquent la possibilité de développer une nouvelle thérapie pharmacologique ciblant les canaux Girk4 pour la prise en charge de la dysfonction sinusale. Des molécules ciblant $I_{K_{ACH}}$ ont été développées pour la prise en charge de la fibrillation atriale. La dysfonction sinusale pourrait constituer une nouvelle indication pour ces molécules.

ABRÉVIATIONS

NSA	nœud sino-atrial
VCS	veine cave supérieure
VCI	veine cave inférieure
OD	oreillette droite
CT	crista terminalis
SIA	septum inter-atrial

OG oreillette gauche

RÉFÉRENCES

1. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev.* 2008; 88:919–82. [PubMed: 18626064]
2. Mery A, Aimond F, Menard C, Mikoshiba K, Michalak M, Puceat M. Initiation of embryonic cardiac pacemaker activity by inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent calcium signaling. *Mol Biol Cell.* 2005; 16:2414–23. [PubMed: 15758029]
3. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res.* 2010; 106:434–46. [PubMed: 20167941]
4. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; 376:875–85. [PubMed: 20801500]
5. Mesirca P, Alig J, Torrente AG, Muller JC, Marger L, Rollin A, et al. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of “funny” (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. *Nat Commun.* 2014; 5:4664. [PubMed: 25144323]
6. DiFrancesco D. Funny channel gene mutations associated with arrhythmias. *J Physiol.* 2013; 591:4117–24. [PubMed: 23507880]
7. Mesirca P, Torrente AG, Mangoni ME. Functional role of voltage gated Ca(2+) channels in heart automaticity. *Front Physiol.* 2015; 6:19. [PubMed: 25698974]
8. Mesirca P, Bidaud I, Briec F, Evain S, Torrente AG, Le Quang K, et al. G protein-gated IKACH channels as therapeutic targets for treatment of sick sinus syndrome and heart block. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 113:E932–E941. [PubMed: 26831068]
9. Torrente AG, Mesirca P, Neco P, Rizzetto R, Dubel S, Barrere C, et al. L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca²⁺ release during sino-atrial node pacemaker activity. *Cardiovasc Res.* 2016; 109:451–61. [PubMed: 26786159]
10. Toyoda F, Mesirca P, Dubel S, Ding WG, Striessnig J, Mangoni ME, et al. CaV1.3 L-type Ca²⁺ channel contributes to the heartbeat by generating a dihydropyridine-sensitive persistent Na⁺ current. *Sci Rep.* 2017; 7:7869. [PubMed: 28801600]
11. Monfredi O, Boyett MR. Sick sinus syndrome and atrial fibrillation in older persons: a view from the sinoatrial nodal myocyte. *J Mol Cell Cardiol.* 2015; 83:88–100. [PubMed: 25668431]
12. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, deFilippi C, Heckbert SR, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:531–8. [PubMed: 25104519]
13. Rosen MR, Robinson RB, Brink PR, Cohen IS. The road to biological pacing. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8:656–66. [PubMed: 21844918]
14. Mesirca P, Bidaud I, Mangoni ME. Rescuing cardiac automaticity in L-type Cav1.3 channelopathies and beyond. *J Physiol.* 2016; 594:5869–79. [PubMed: 27374078]

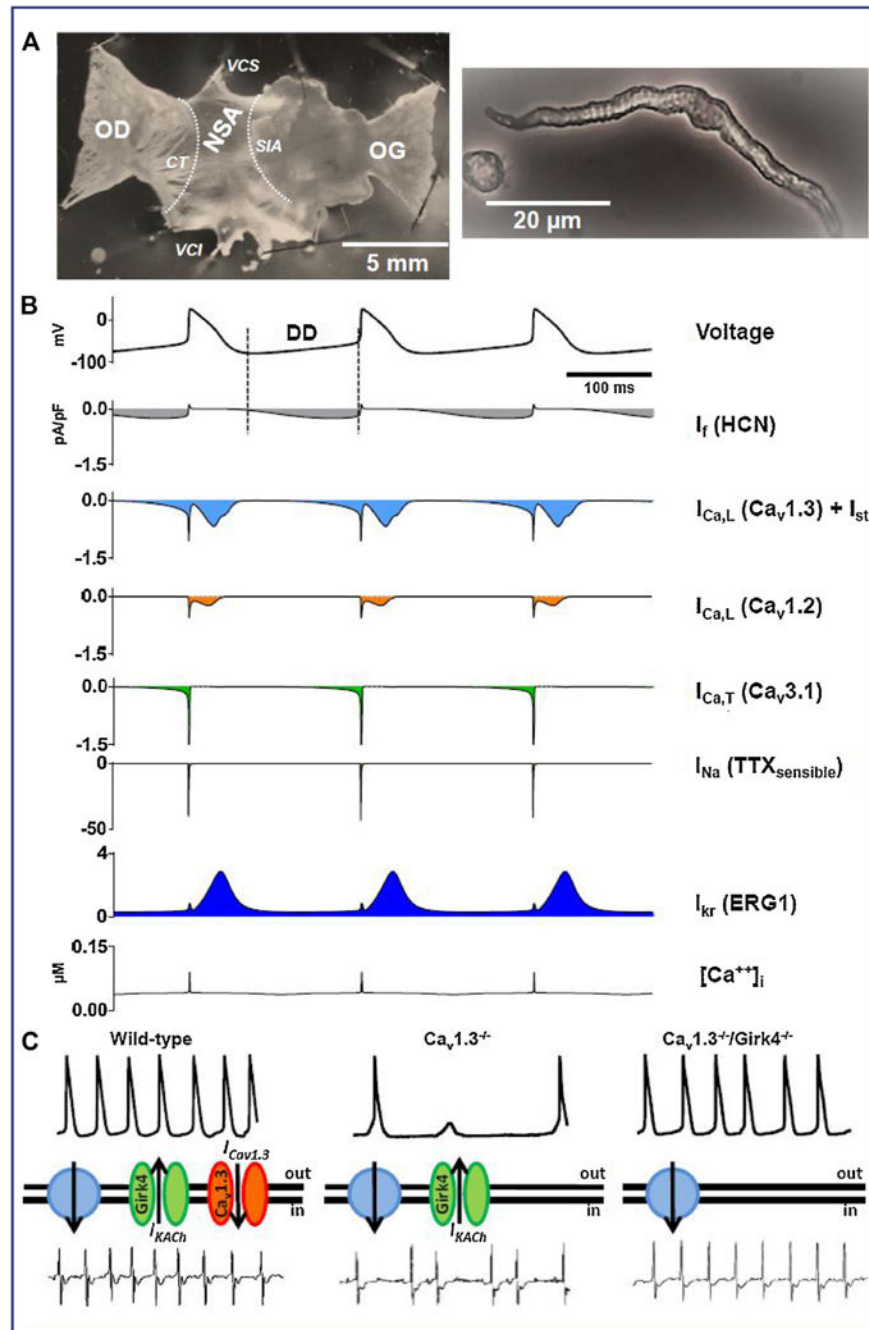


Figure 1.

Panneau gauche : A. Région sinusale de souris exposée après avoir coupé les deux veines caves dans leur axe longitudinal. Panneau à droite : A. Myocyte sinusal pacemaker de souris, observé en contraste de phase. Noter la morphologie allongée différente, des myocytes ventriculaires. B. Simulation numérique de l'activité spontanée d'une cellule pacemaker de souris, montrant le potentiel d'action (en mV) avec la dépolarisation diastolique (DD) et les courants ioniques contribuant à l'automatisme. Les courants de Ca^{2+} générés par les canaux $\text{Ca}_v1.3$ et le courant de Na^+ I_{St} ont été sommés car ils partagent un déterminant moléculaire

commun. La contribution des courants I_{CaT} et I_{Na} sensible à la TTX est représentée pour comparaison avec celle d' I_f et de $Ca_v1.3$. Noter la contribution du courant I_{CaL} généré par les canaux $Ca_v1.2$ dans la phase ascendante du PA et la présence du courant sortant I_{Kr} au cours de la dépolarisation diastolique. C. Illustration schématique du concept de ciblage du canal compensatoire. Dans chaque panneau, la trace en haut montre l'automatisme cellulaire, le schéma central montre l'équilibre entre courants entrants et sortants et le tracé en bas l'ECG correspondant. La figure montre l'exemple d'une dysfonction sinusale générée par la perte des canaux $Ca_v1.3$ ($Ca_v1.3^{-/-}$). Le rond bleu représente la somme des courants entrants de la cellule pacemaker, le courant I_{KACH} (Girk4) un courant sortant. Lors de la perte de $Ca_v1.3$ le courant I_{KACH} inhibe la génération et la conduction de l'automatisme, ce qui donne des pauses sinusales et des blocs atrio-ventriculaires. La suppression de I_{KACH} rétablit l'équilibre et normalise l'automatisme grâce aux autres courants entrants de la cellule pacemaker.