CHRU
HÔPITAUX DE TOURS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Electrophysiologie cellulaire cardiaque normale et pathologique

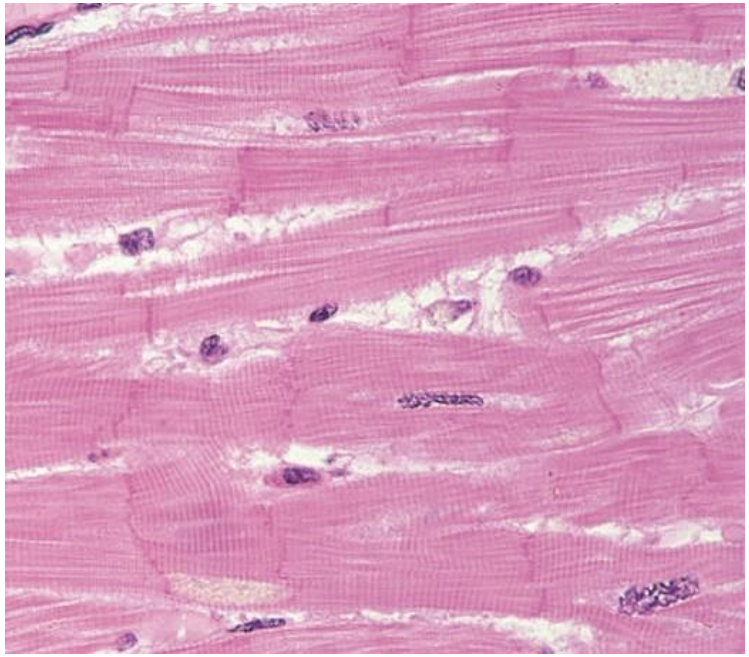
Dominique Babuty

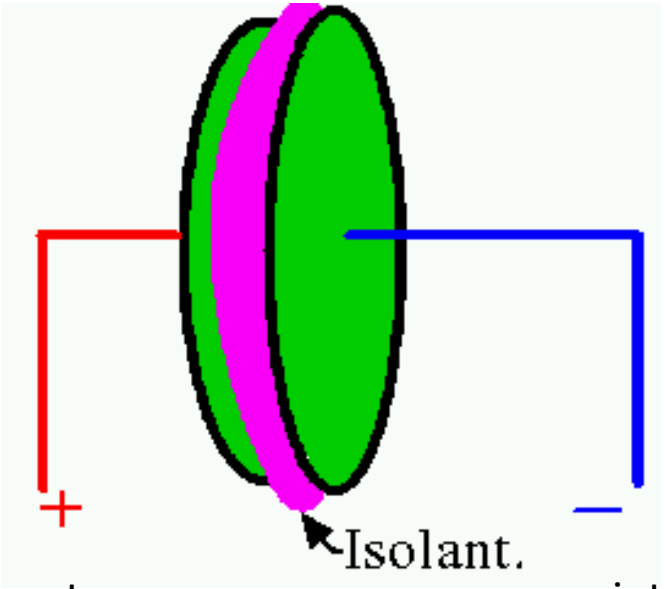
Pôle Cœur Thorax Vaisseaux

Tours

Janvier 2020

Les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques sont en grande partie liées à la perméabilité de la membrane plasmique aux ions.





ext int

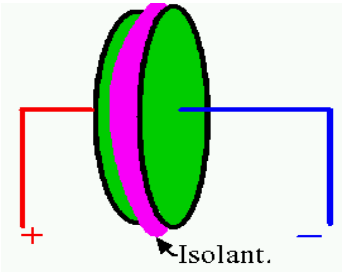
Membrane cellulaire
Propriétés électriques

Bicouche lipidique imperméable aux ions et substances hydrophiles
séparant deux milieux conducteurs (milieu intra et extracellulaire)

=

condensateur électrique

(accumulation et restitution de charges électriques)



Structures protéiques insérées dans la membrane responsables de la perméabilité ionique

=

« Fils électriques » du circuit entre les deux surfaces du condensateur

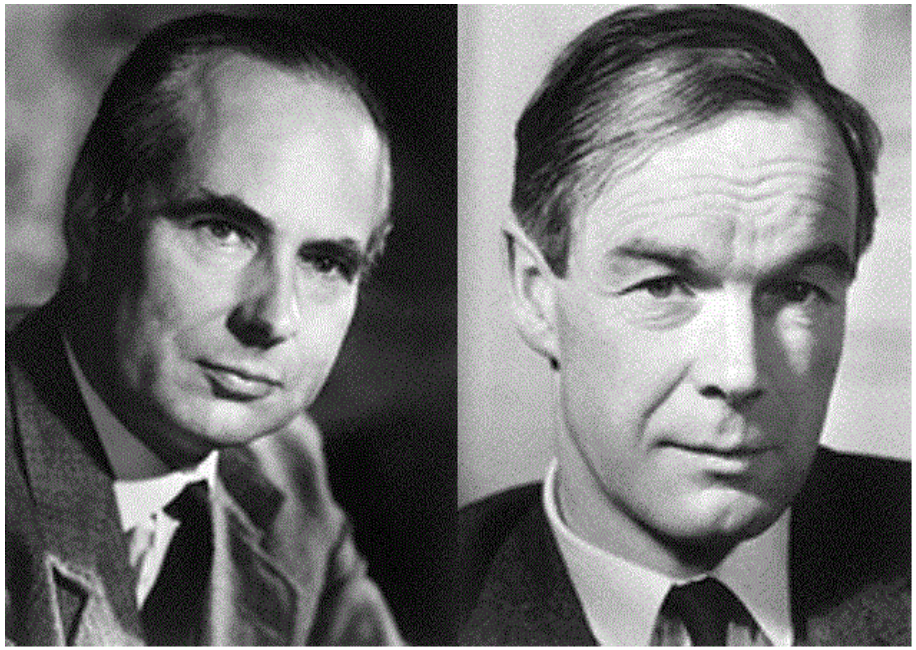
Nernst, Prix Nobel 1920

Activité électrique cellulaire
Qu'elles sont ces structures protéiques ?

- **Les canaux ioniques**
  - **Voltage dépendant ou VOC**
  - Receptor operated channel ou ROC
  - Stretch-activated channels ou SAC
  - Transient receptor potentials ou TRP
- **Les échangeurs ioniques** : exemple échangeur Na/Ca ENx
- **Les pompes** : consommatrices d'ATP exemple pompe Na/K

Biophysique des canaux ioniques voltage dépendant (VOC)

- **Sélectivité ionique : canaux sodiques, potassiques, calciques …**
- **Voltage dépendance : potentiel d'équilibre E_{ion} (absence de diffusion de l'ion à travers le canal, équation de Nernst)**
- **Conductance g_i : capacité à laisser passer les ions**



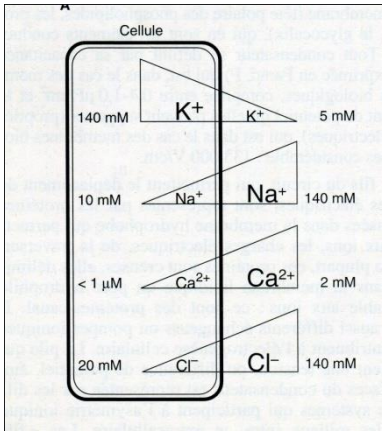
Hodgkin et Huxley, Prix Nobel 1963

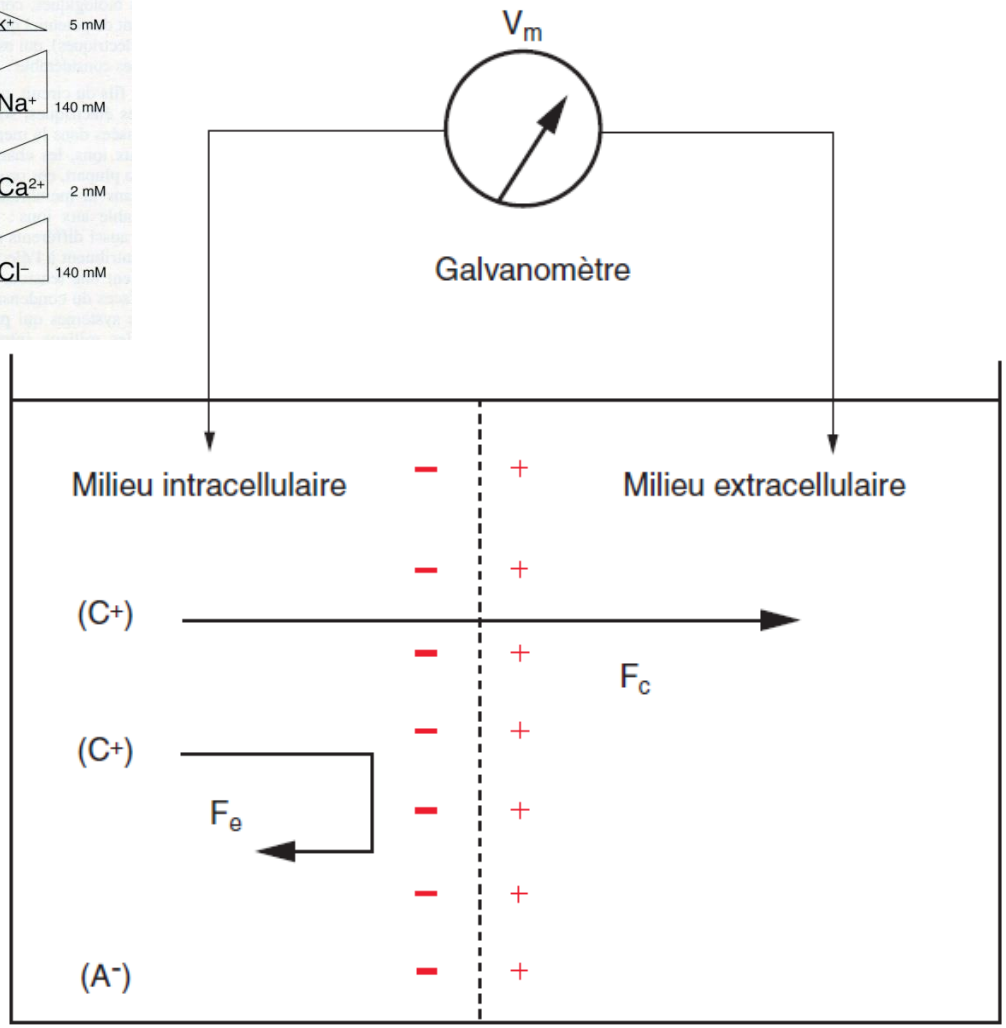
Modèle théorique de membrane et potentiel de repos

Gradient de concentration

+

Différence de perméabilité de la membrane aux ions

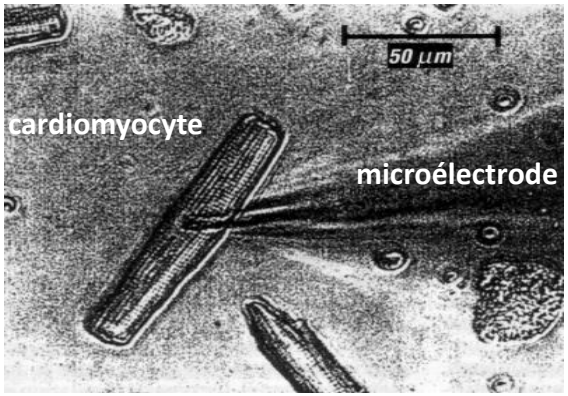


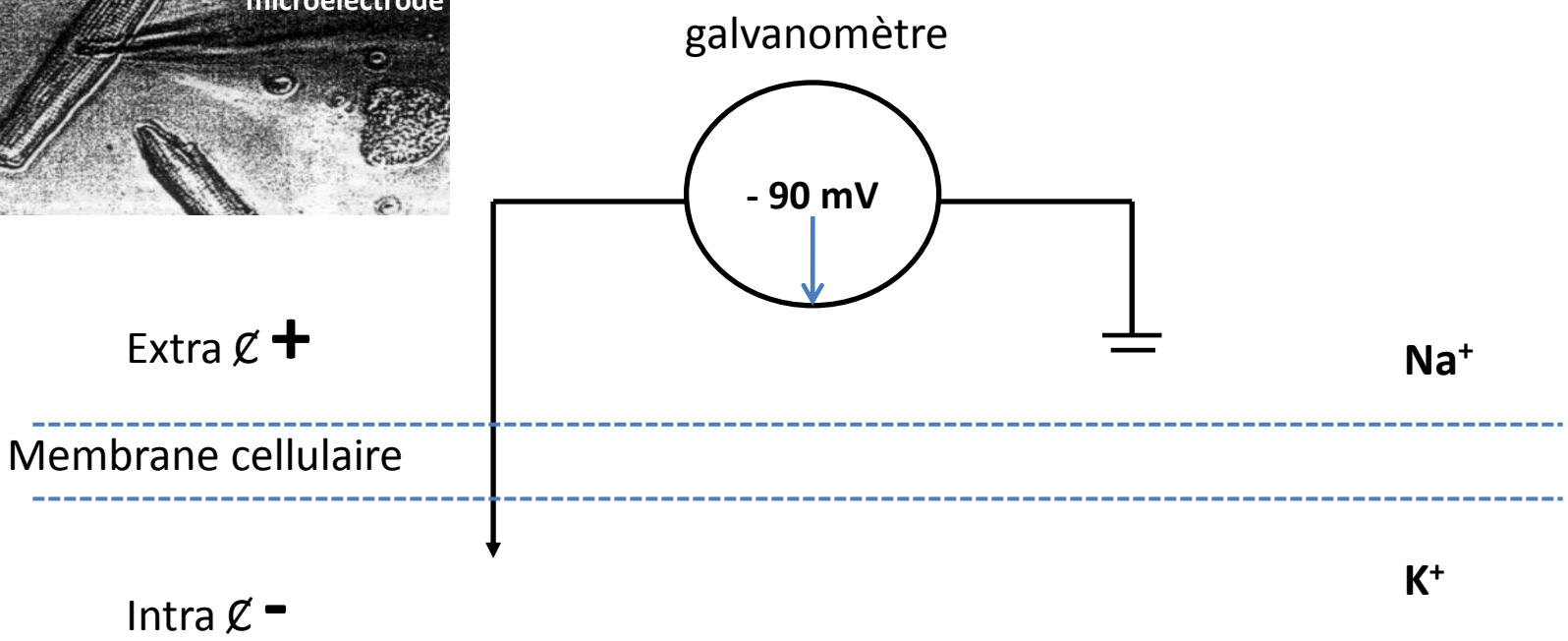


Potentiel d'équilibre

Gradient électrochimique

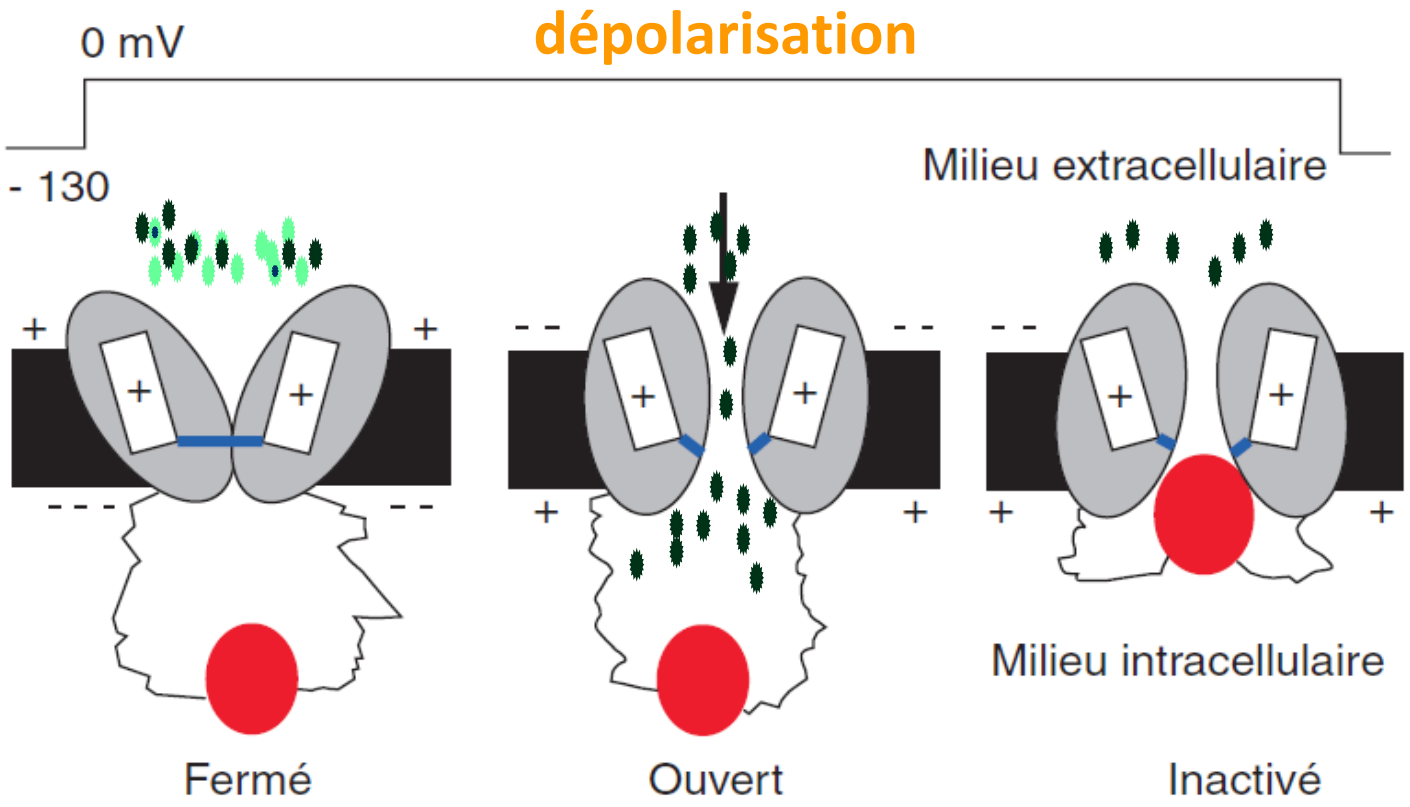
Cardiomyocyte est une cellule polarisée au repos





I - Cardiomyocyte = cellule excitable

Capacité des cellules à répondre à une stimulation en générant un courant électrique
Rôle des canaux voltage dépendant (VOC)



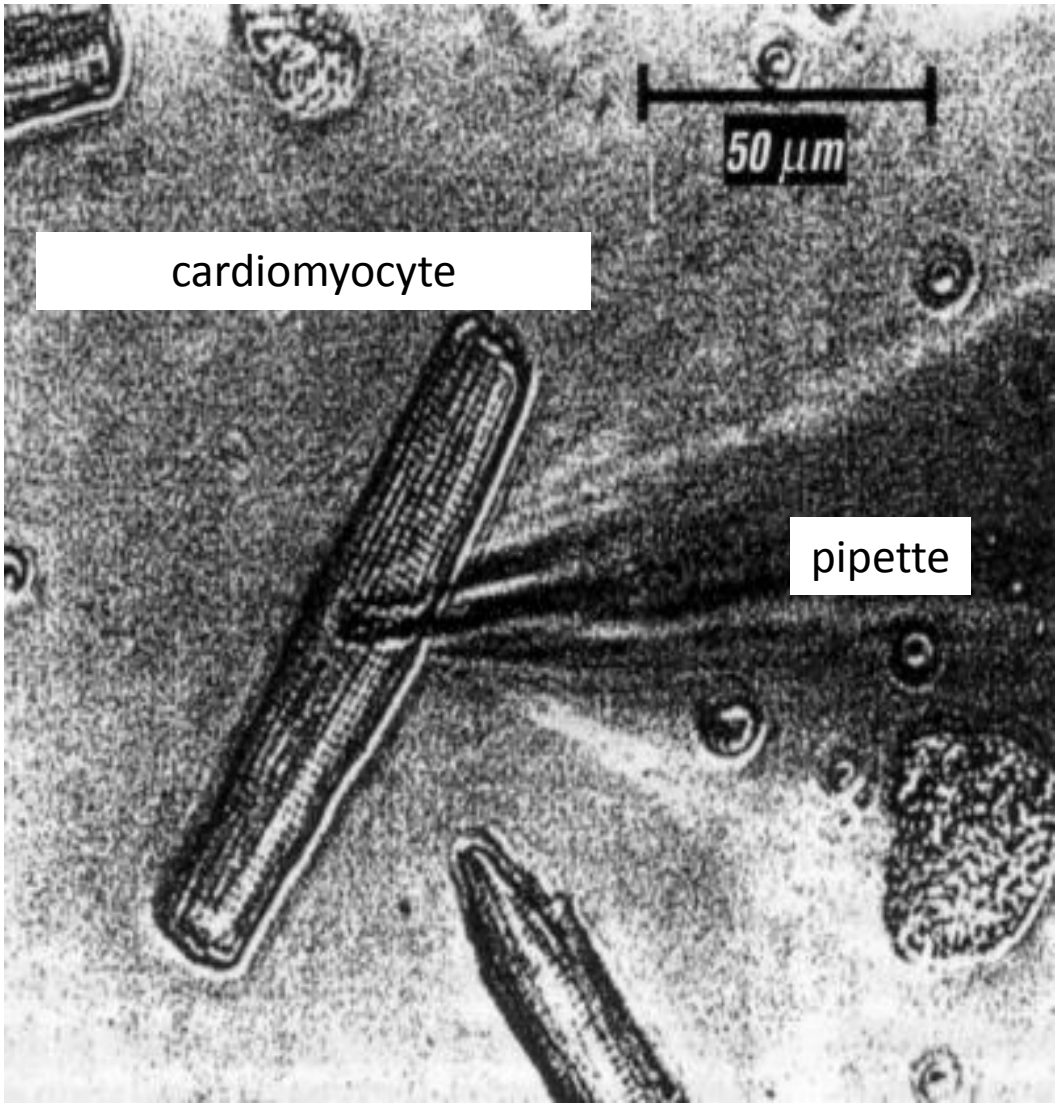
Génération d'un courant entrant dépolarisant

ou sortant repolarisant i_j (pA)

Patch clamp

Neher

Sakman



Neher et Sakman, Prix Nobel 1991

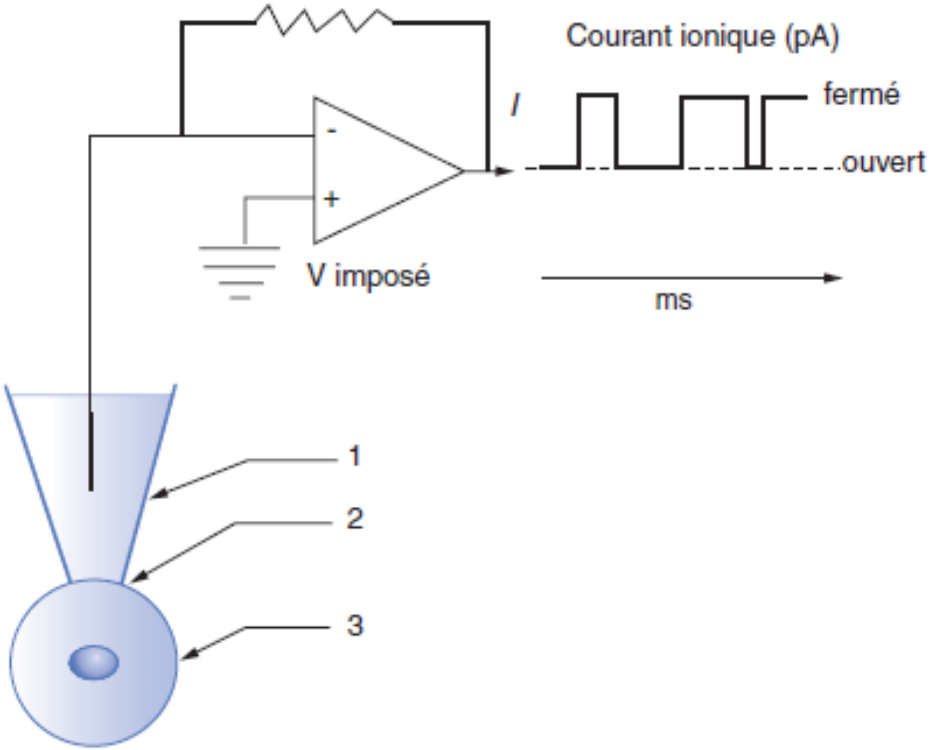
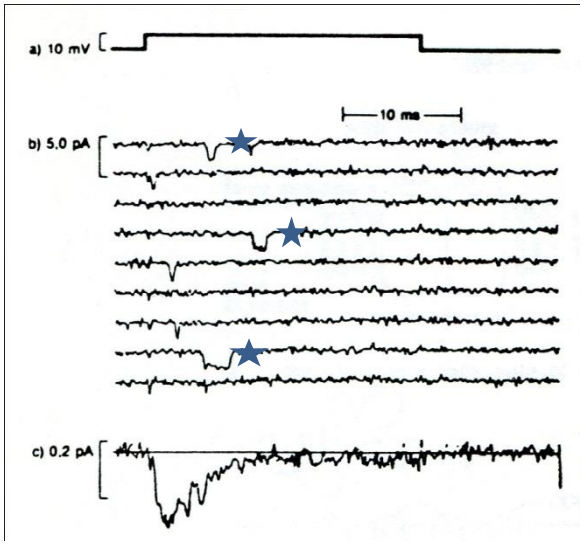


Figure 8. Technique du *patch clamp*. Dans la configuration de base (*cell attached*), la pipette est déposée sur la cellule et la membrane cellulaire est aspirée à l'intérieur de l'électrode. Le potentiel de la membrane est maintenu à un voltage imposé ($V_{imposé}$), le courant ionique (*I*) traversant la membrane sous la pipette est enregistré simultanément. Les grandes déflections négatives du tracé situé en haut à droite représentent les sauts de courants transitoires dus à l'ouverture des canaux ioniques. Par définition les courants dirigés vers le bas sont de nature entrante et les courants dirigés vers le haut sont de nature sortante.1. Pipette ; 2. contact électrique R > 1010 Ω ; 3. cellule.

Babuty, EMC 2008

Canal unitaire



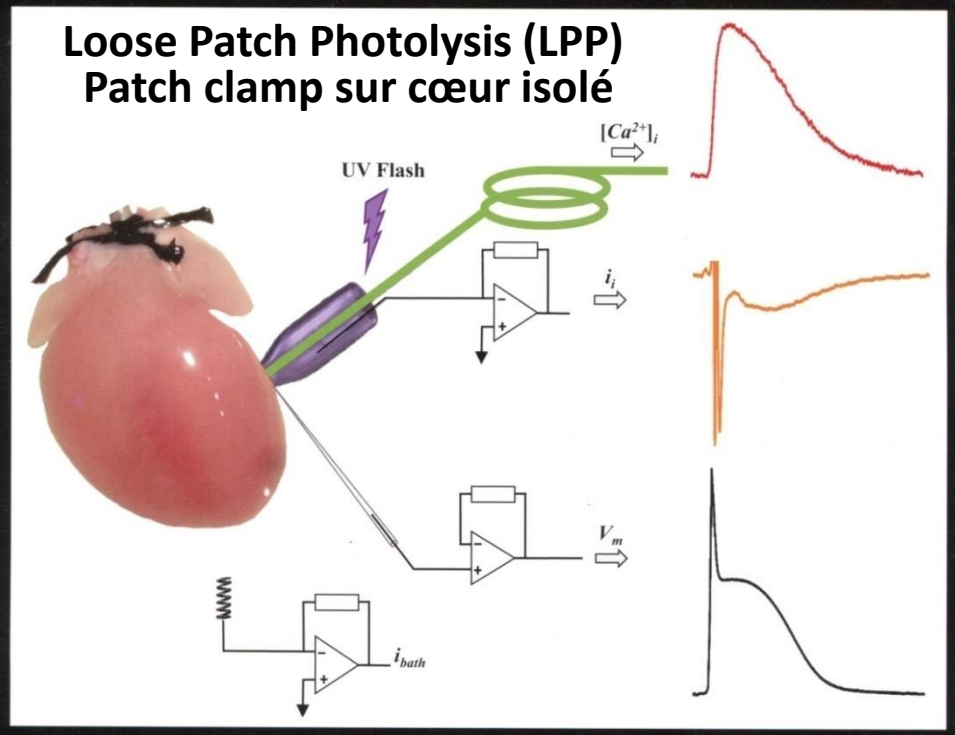
S. Roger, EA 4245

Volume 118, Number 2, January 22, 2016
ISSN 0009-7330
http://circres.ahajournals.org

American Heart Association

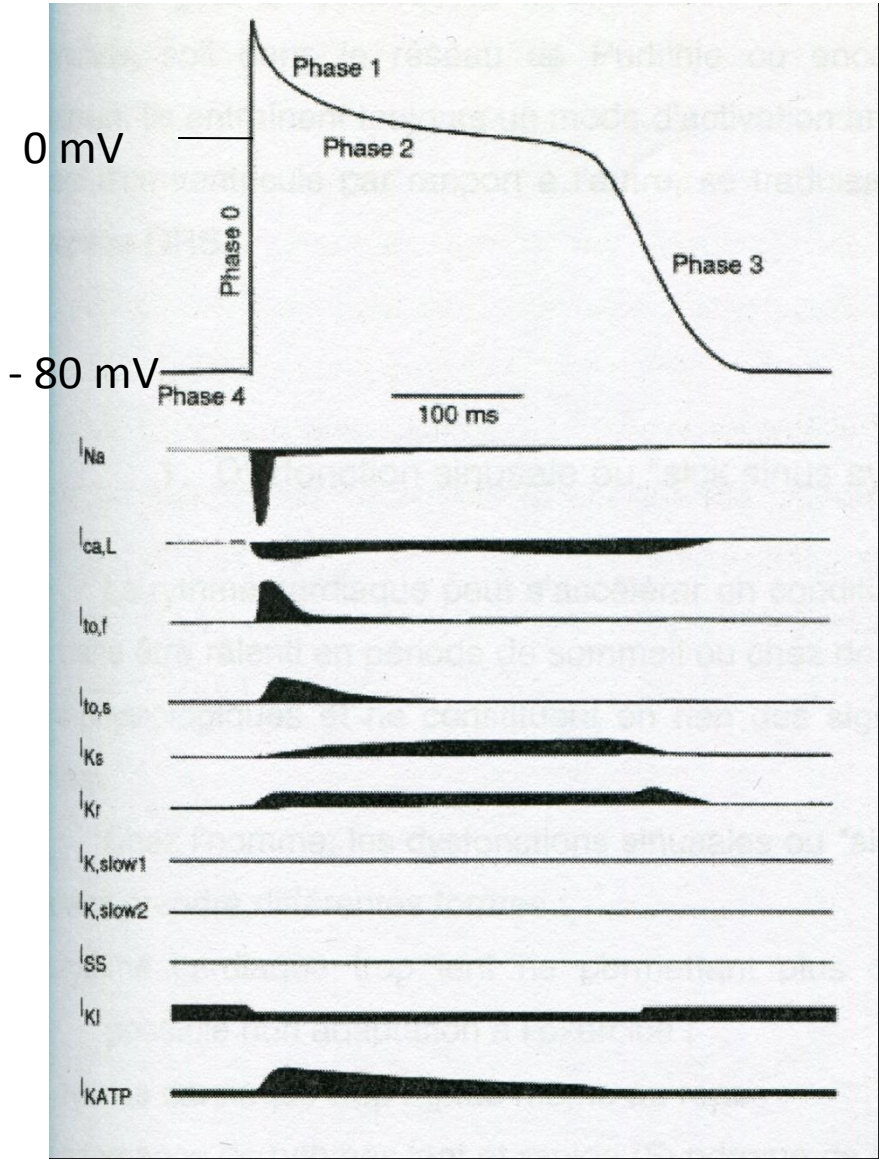
Circulation Research

Loose Patch Photolysis (LPP)
Patch clamp sur cœur isolé



Ionic Currents in Intact Hearts *p 203*

Potentiel d'action de cellule ventriculaire humaine
Microélectrode

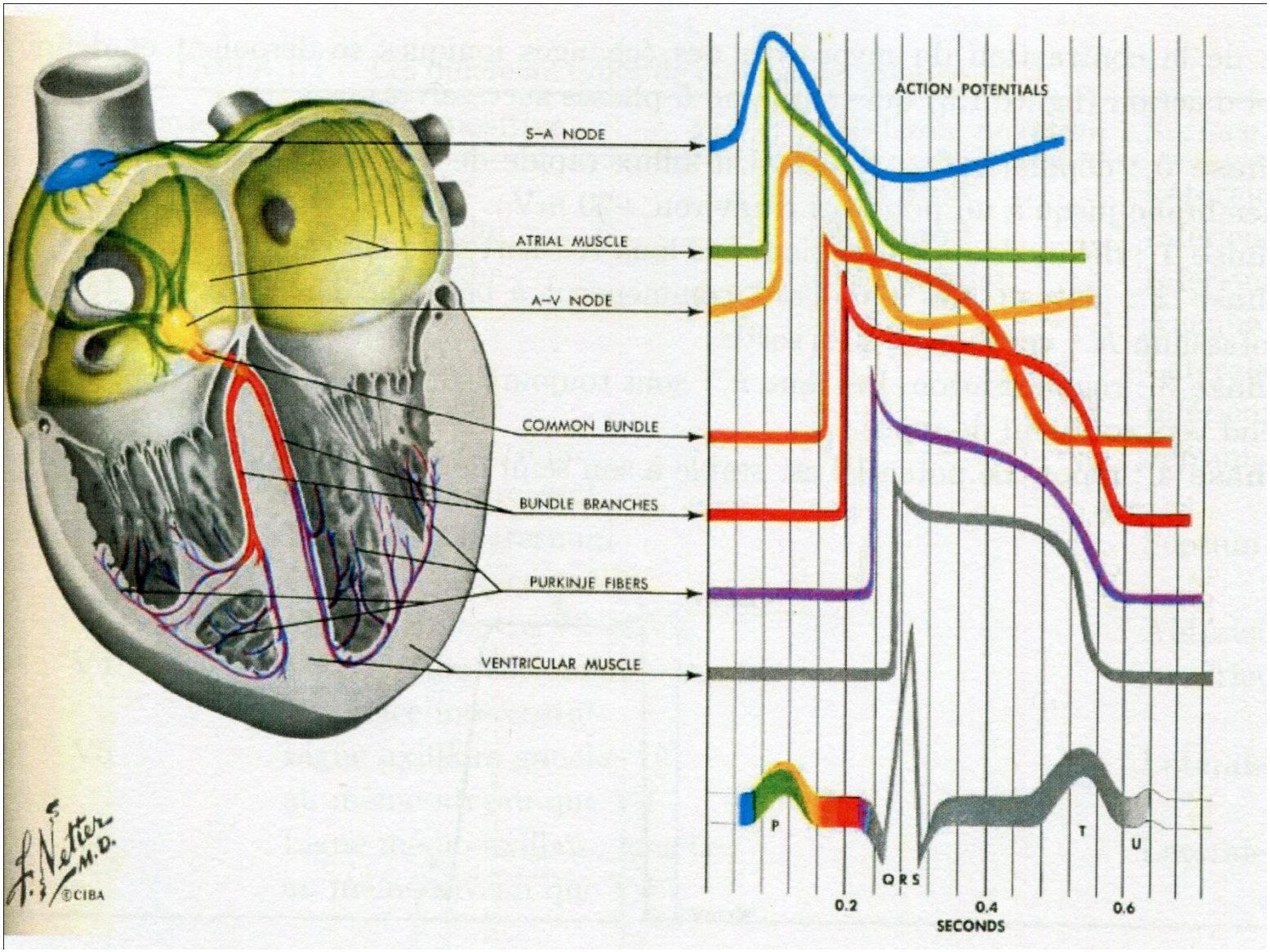


↓ Courant entrant dépolarisant

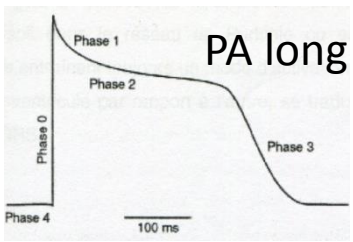
↑ Courant sortant repolarisant

Nerbonne, 2001

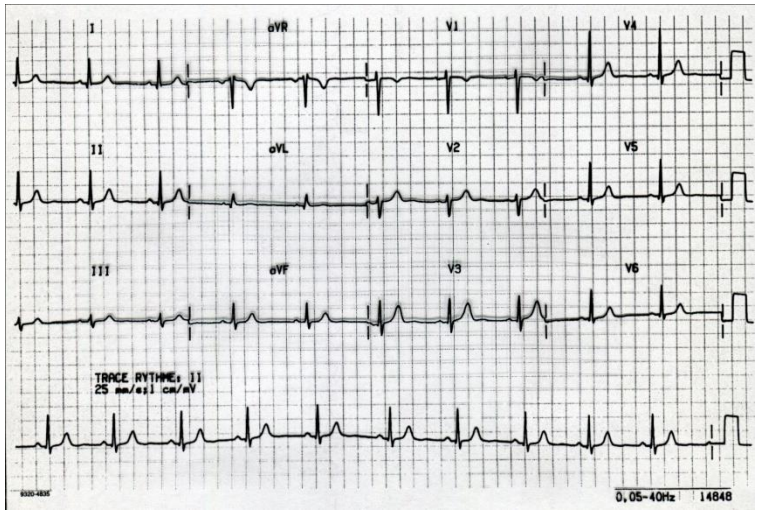
Hétérogénéité des potentiels d'action cardiaques
Tous les PA ne se ressemblent pas



Hétérogénéité des potentiels d'action cardiaques
Gradient endocarde – épicarde ventriculaire



PA long

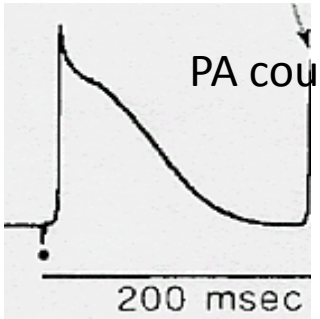


endocarde

Onde de dépolarisation

Onde de repolarisation

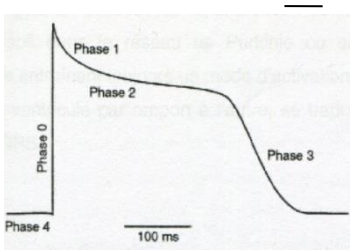
épicarde

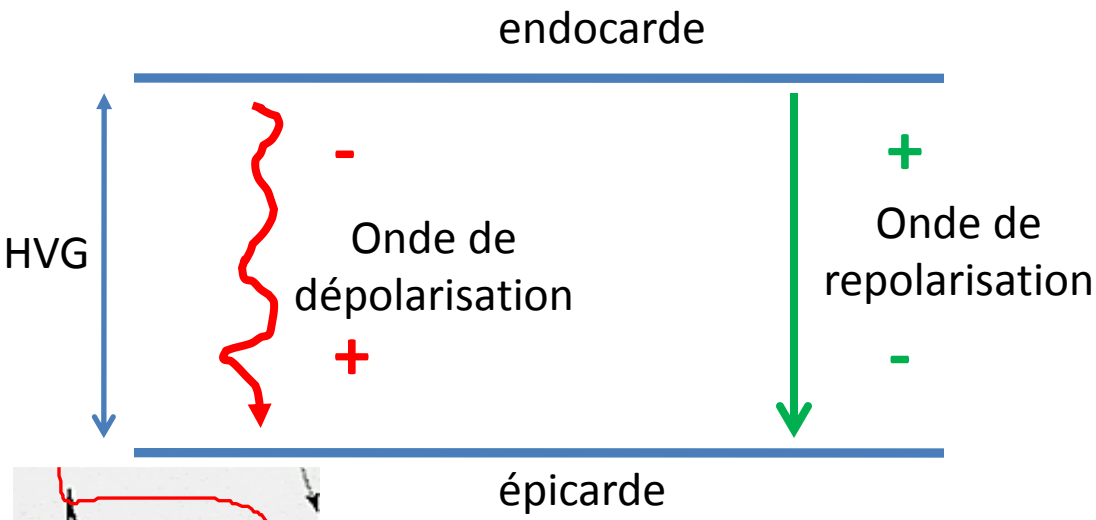


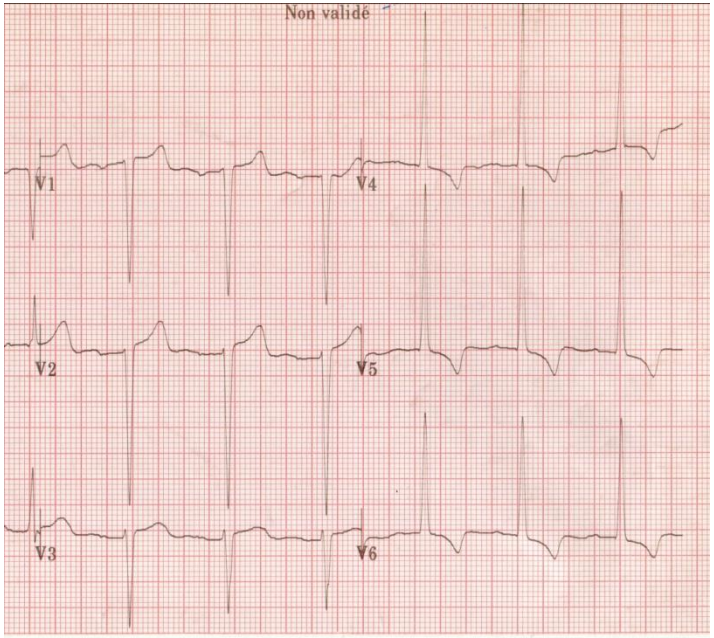
PA court

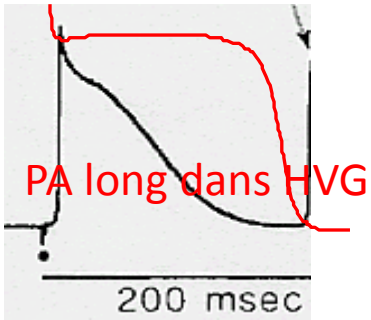
Électrode voit deux positivités
R et T dans le même sens

Onde T et repolarisation ventriculaire dans l'hypertrophie ventriculaire



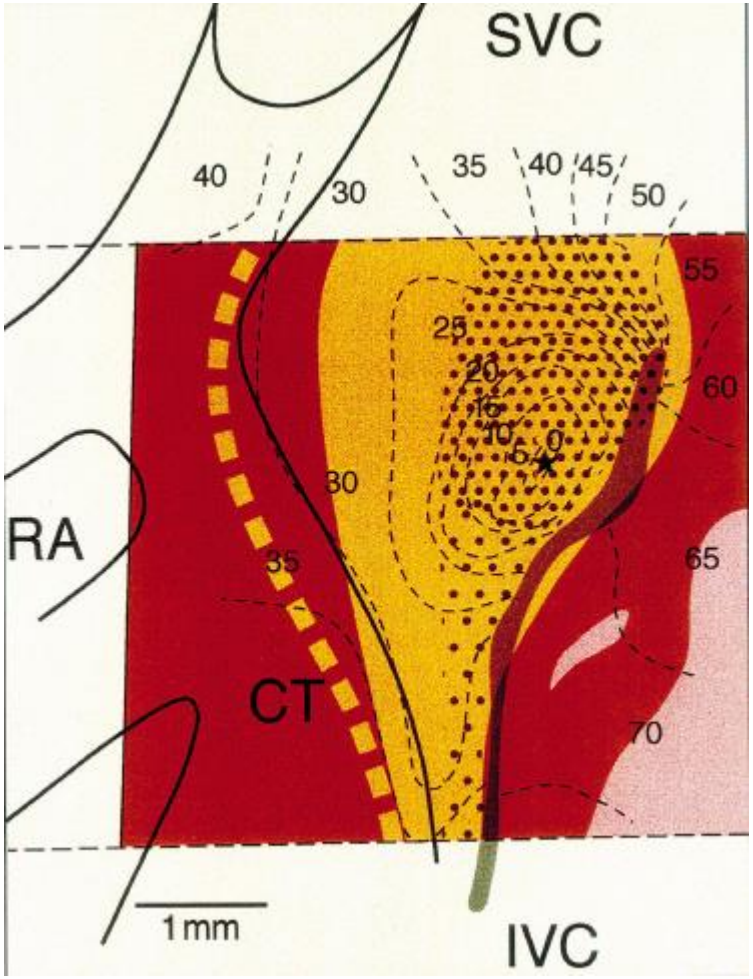


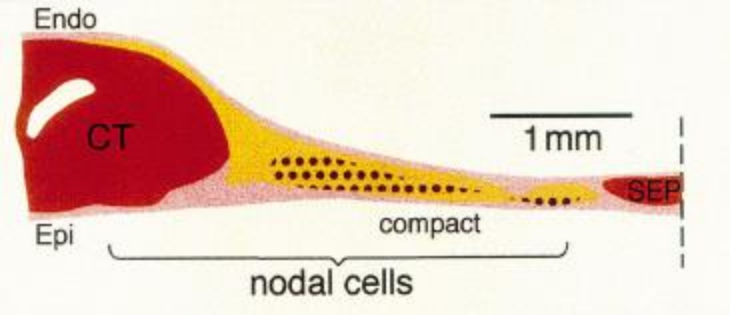




Électrode voit une positivité R et une négativité T

Hétérogénéité des potentiels d'action cardiaques
Gradient dans le NS



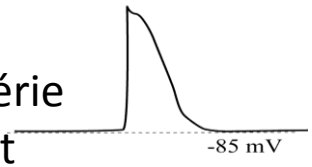


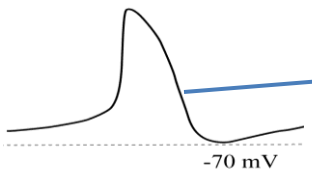
Nodal cells
Extented nodal cells
Atrial cells

Boyett, 2000

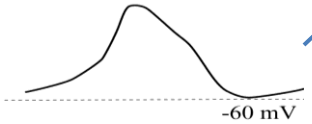
Hétérogénéité des potentiels d'action cardiaques
Gradient dans le NS

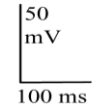
Périphérie court

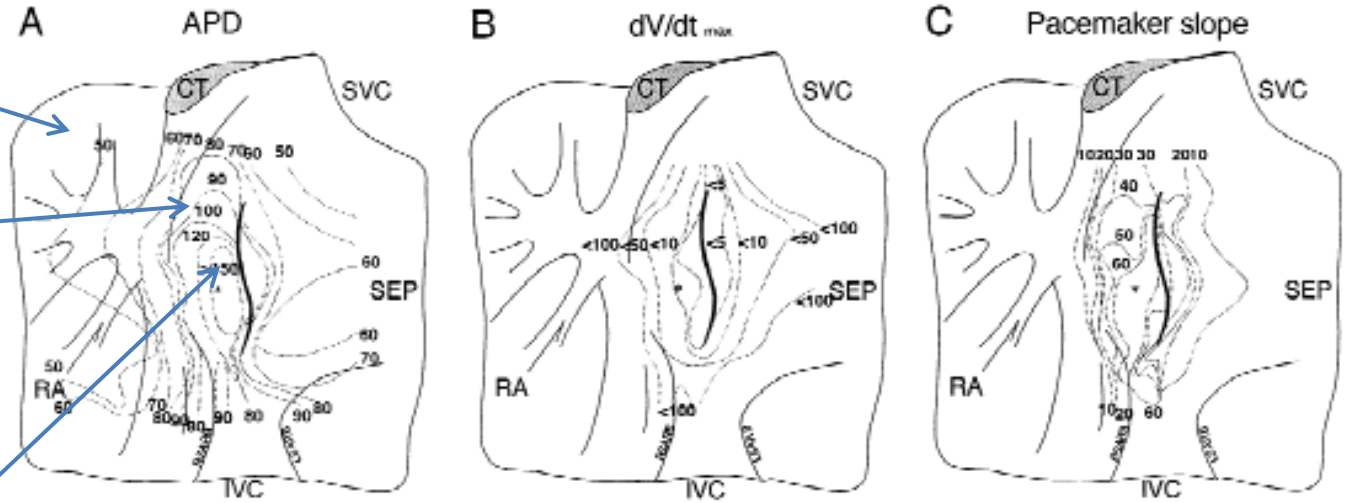




Centre long





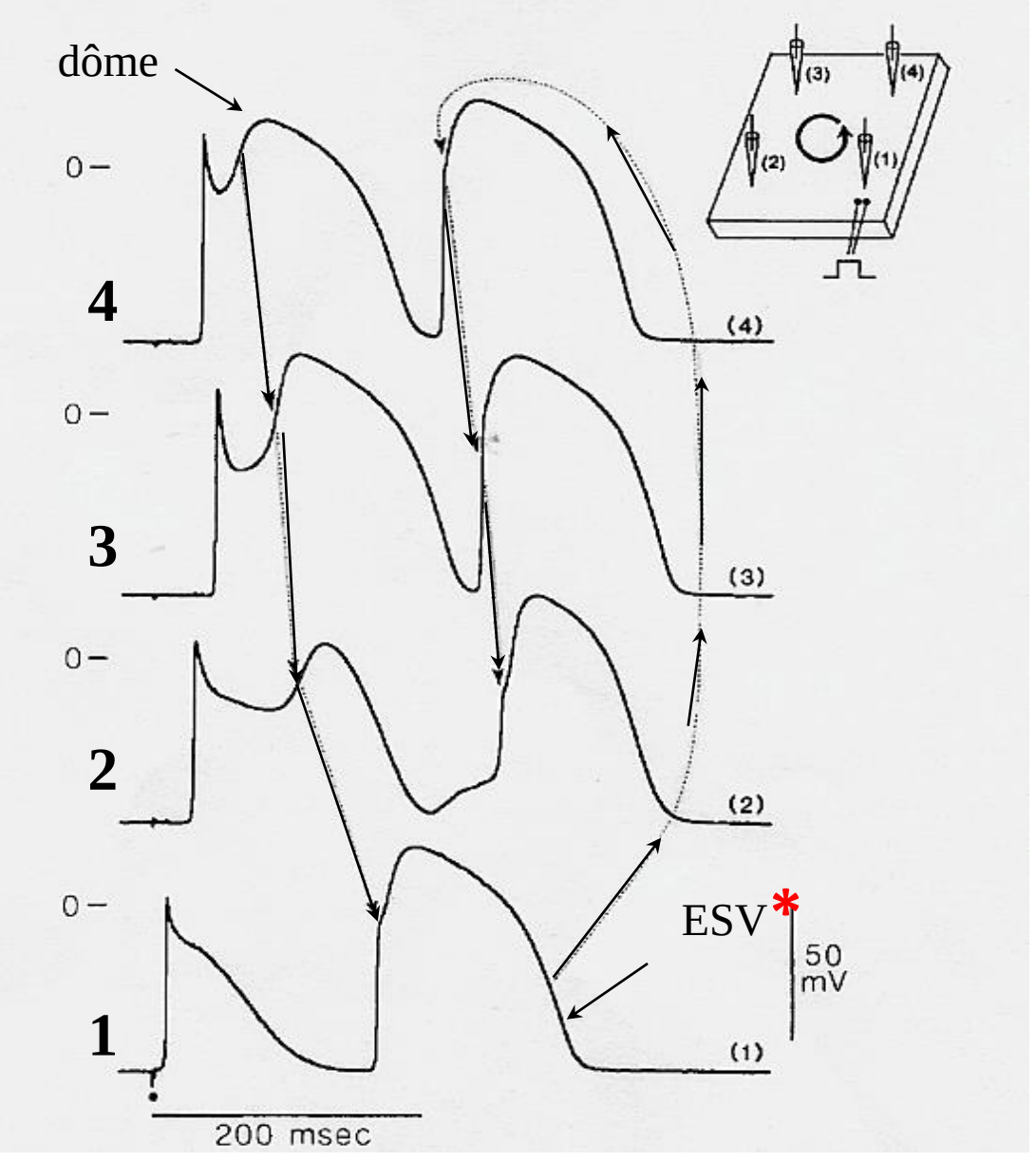


Boyett, 2000

J wave syndrome – Mécanismes des arythmies ventriculaires
ESV par Rentrée de phase 2

Rentrée et
Gradient transmural
de potentiel d'action

Repolarisation précoce
Syndrome de Brugada



***ESV couplage court R/T**

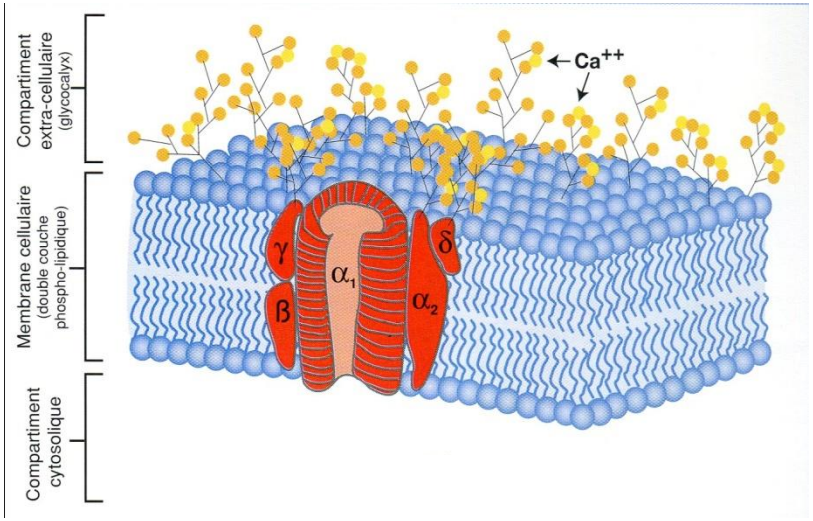
Lukas A, Cardiovasc Res 1996.

- Hétérogénéité peut être protectrice ou arythmogènique

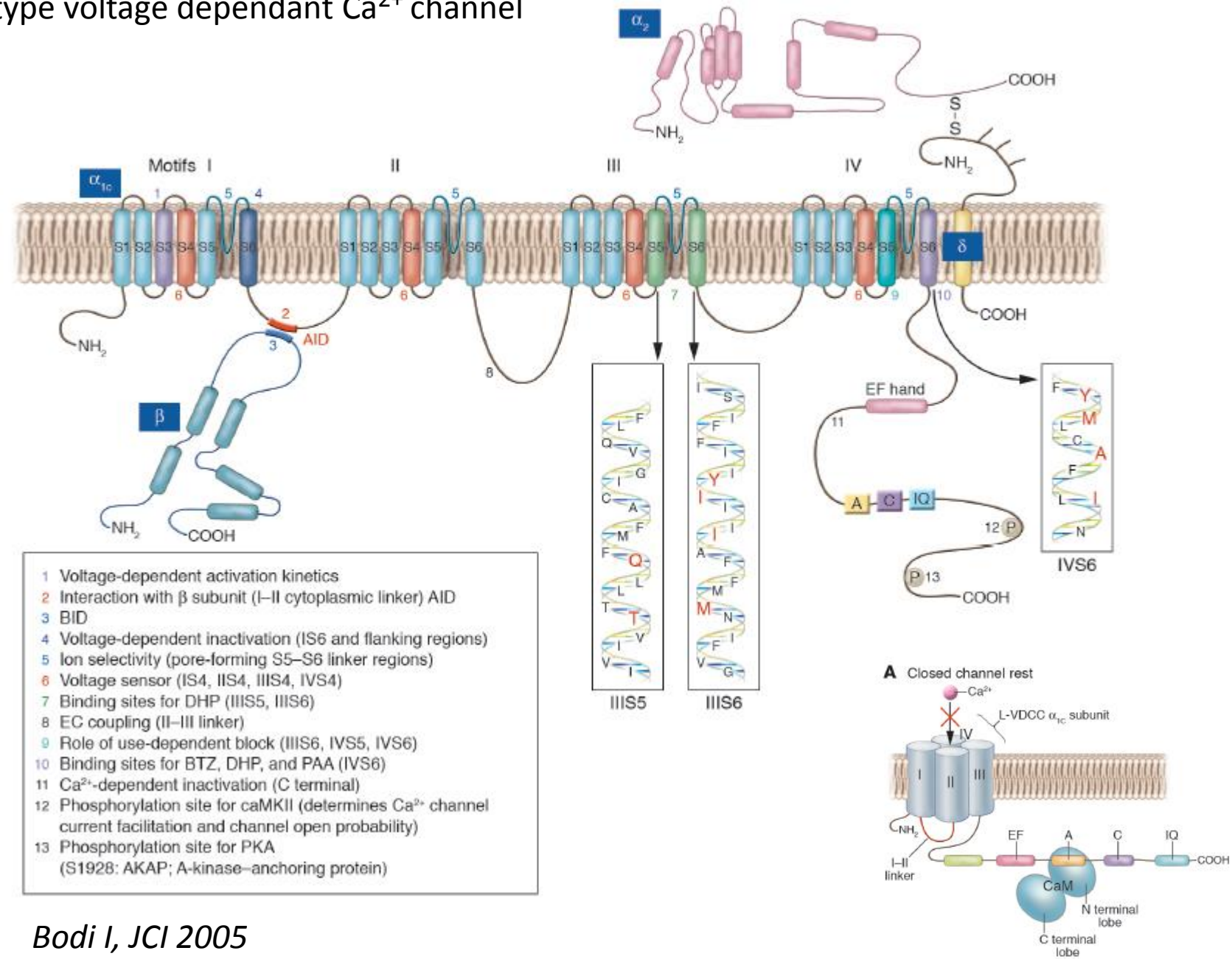
Structures des canaux voltages dépendants

- Structure macro-moléculaire conservée avec un pore,
- Formé de plusieurs sous-unités dont une canalaire ou pore (α) et d'autres régulatrices (β, γ, δ)
- Le pore est l'élément constant formé de 4 sous unités élémentaires comprenant 2, 4 ou 6 segments transmembranaires selon le type de canal

Canal calcique de type L



L-type voltage dependant Ca^{2+} channel



Bodi I, JCI 2005

Maladies électriques primaires et mutation des canaux ioniques

Gènes codant pour les principaux canaux ioniques cardiaques et syndromes électrocardiographiques associés.

Canaux	Courants ioniques	Gènes	Syndromes congénitaux
Sodiques	I_{Na}	*Nav1.5, SCN5A*	LQT3, Brugada, BAV
Calciques	$I_{Ca,L}$	*Cav1.2, CACNA1C*	LQT8, Timothy syndrome
	$I_{Ca,T}$	*Cav3.2, Cav3.1 (α1G)*	Inconnu
Potassiques	I_{Ks}	*KvLQT1* ou *KCNQ1*	LQT1 et JLN, SQTS2
		minK, KCNE1	LQT5
	I_{Kr}	*KCNH2* ou *HERG*	LQT2, SQTS1
		MiRP, KCNE2	LQT6
	I_{Kto}	*KCND (Kv1.4, Kv4.2/4.3)*	Inconnu
	I_{Kur}	*Kv1.2/1.5, Kv2.1*	Inconnu
	I_{K1}	*Kir (2,3,6), KCNJ2*	LQT7, SQTS3
	$I_{Kplateau}$	*GIRK, Kir + SUR*	Inconnu
	$I_{K\ ATP/Ach}$		Inconnu
Pacemaker	I_f	*HCN4*	Déficience sinusale

BAV : bloc auriculoventriculaire ; JLN : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen ; LQT : QT long ; SQTS : syndrome QT court.

En 2008

Maladies électriques primaires et mutation des canaux ioniques

Mutation

↓

Conséquences fonctionnelles

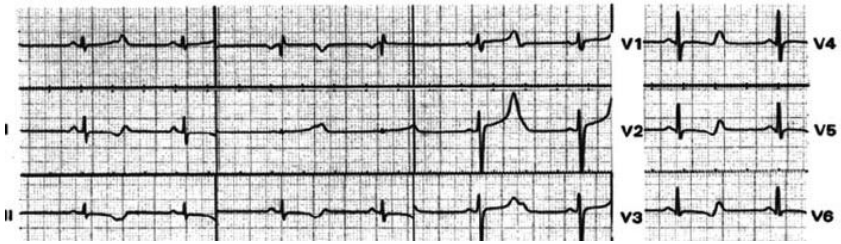
↓ Gain de fonction du canal

↓ Perte de fonction du canal

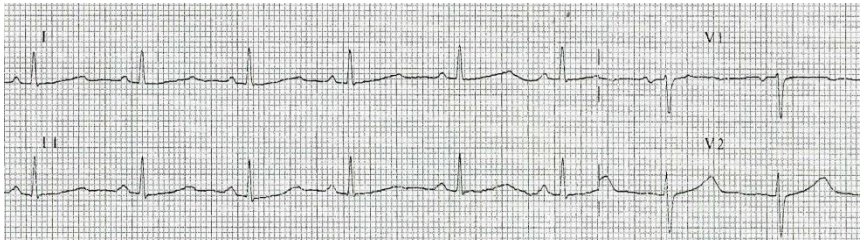
I_{Na} augmenté

I_{ks} diminué

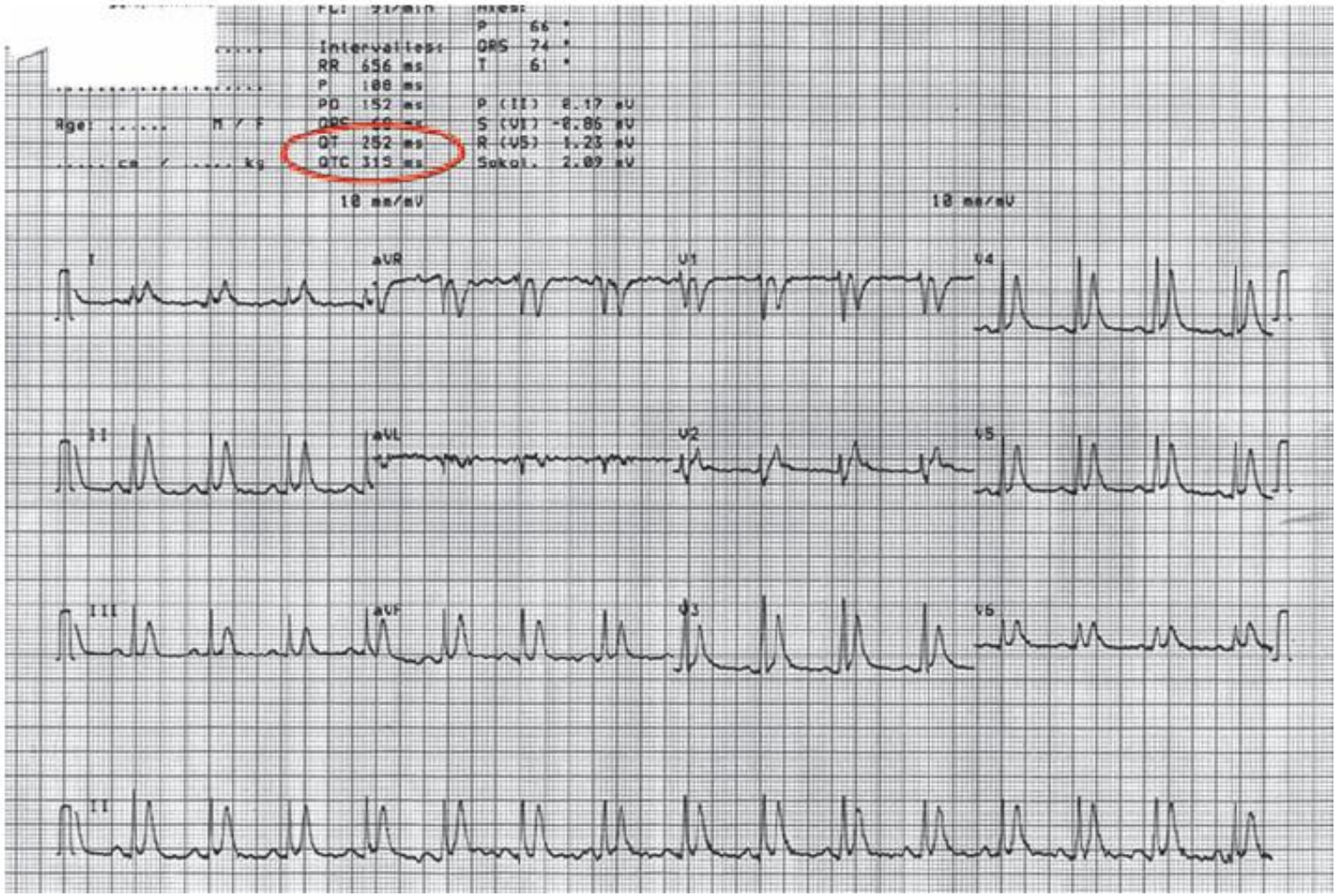
LQT3



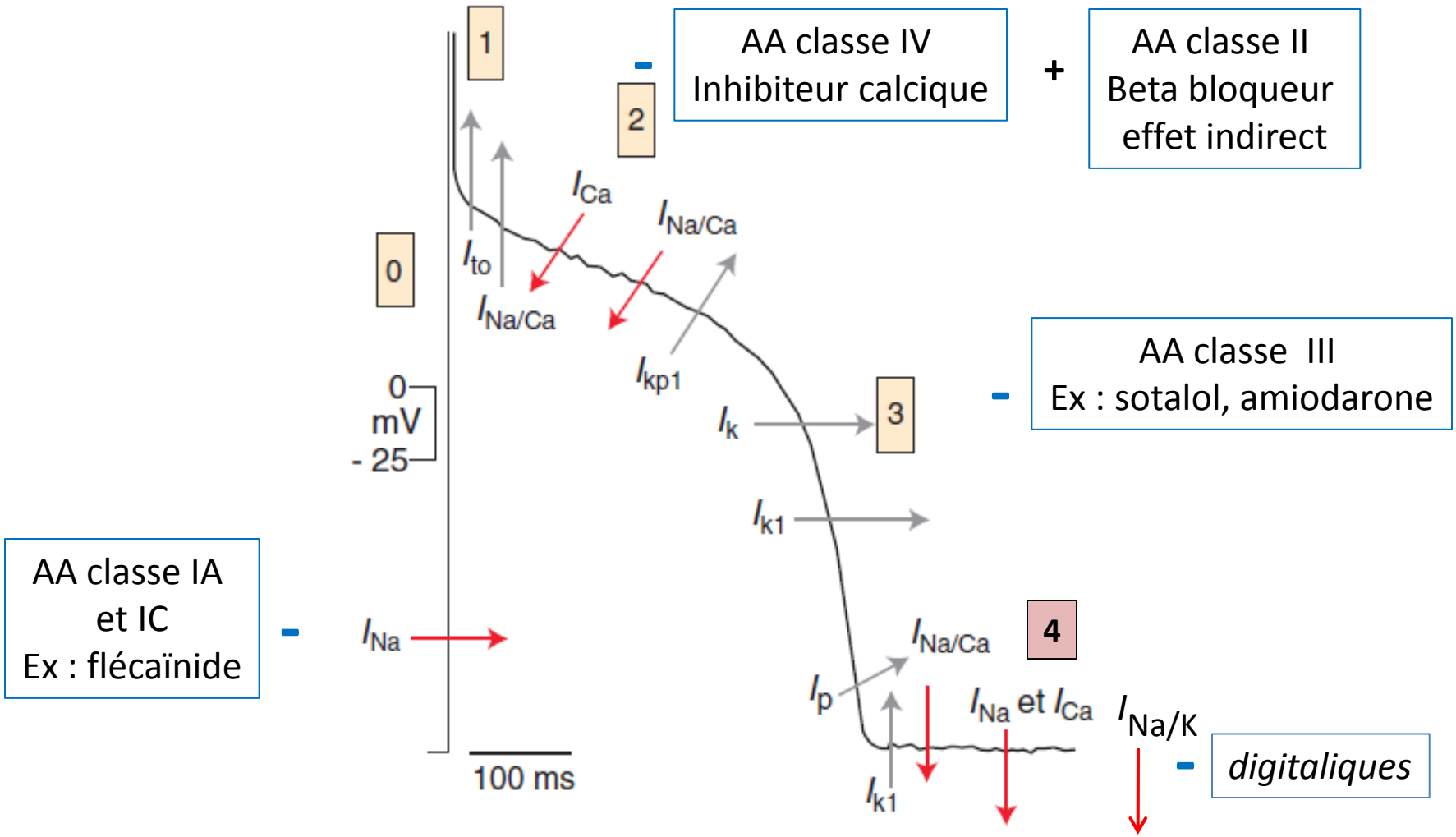
LQT1



Syndrome du QT court
Gain de fonction d'un canal potassique

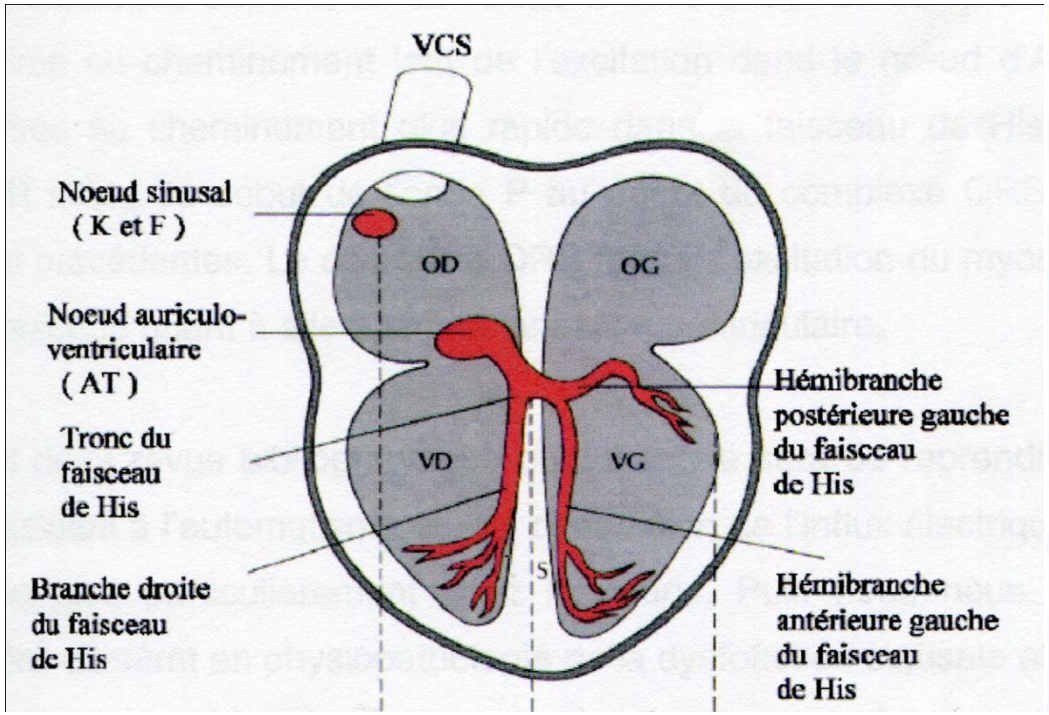


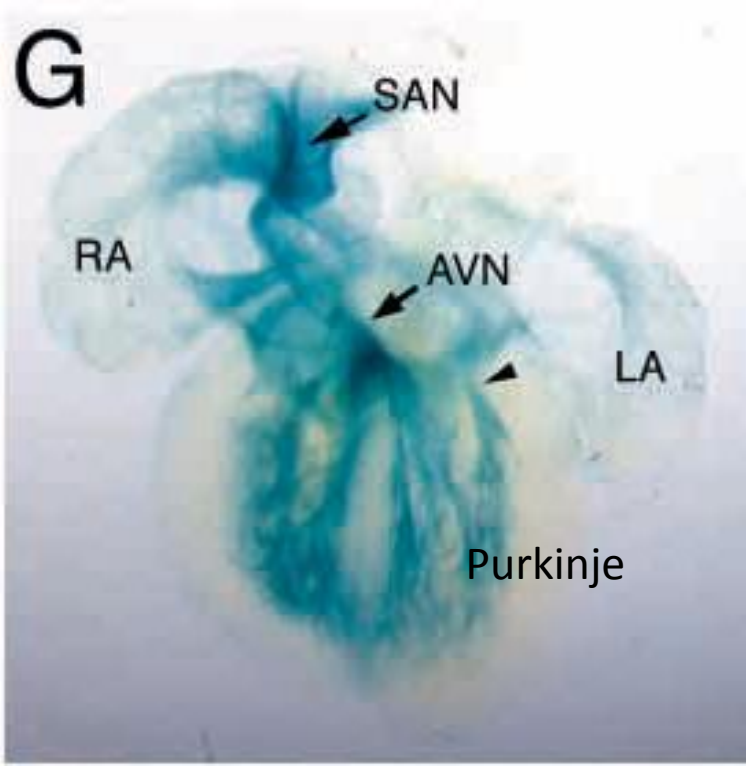
Antiarrythmiques – classification de Vaughan Williams



II - Automaticité cardiaque

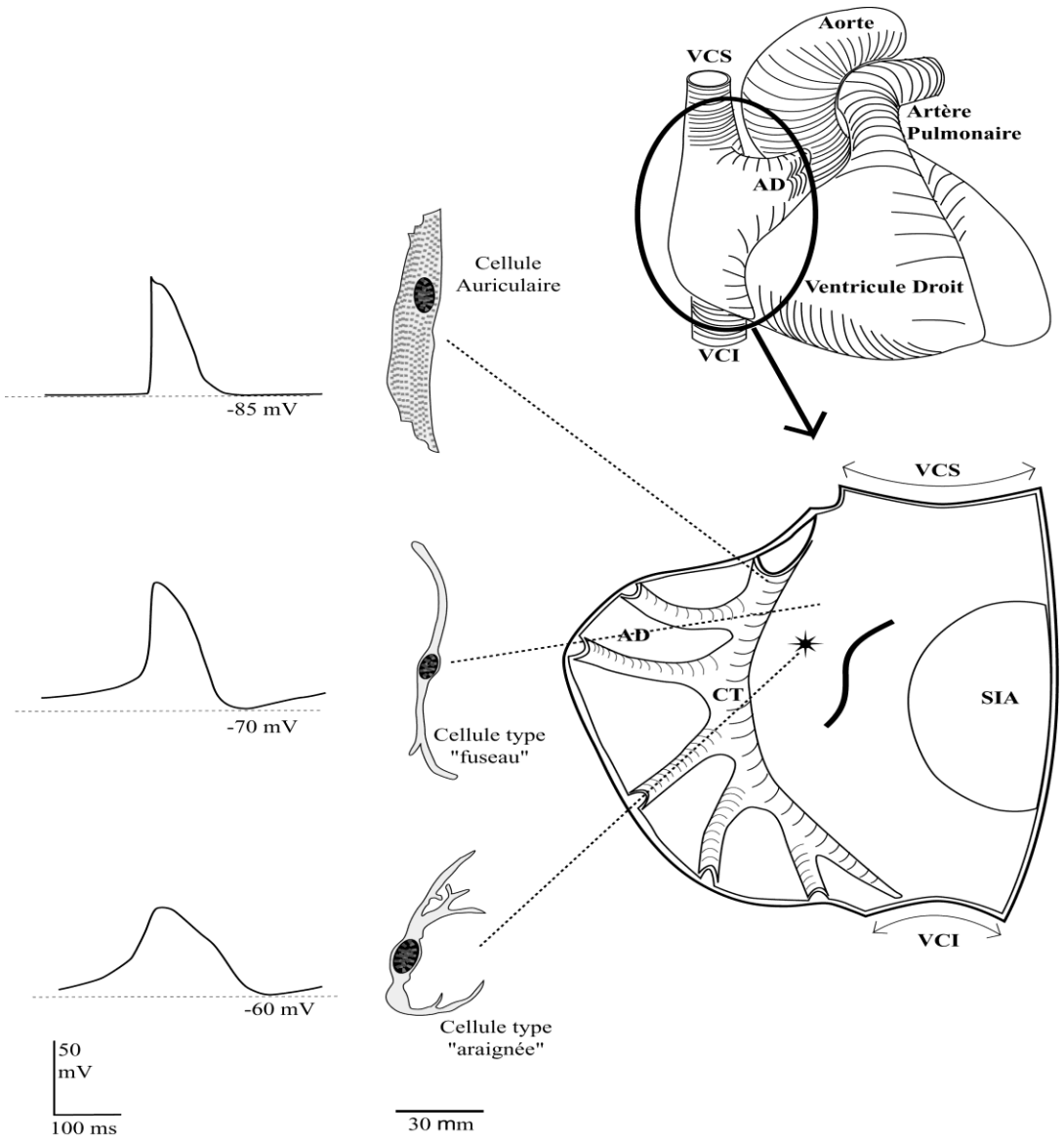
- **Définition : capacité de certaines cellules cardiaques à se dépolariser spontanément durant la phase 4 de repos pour générer un nouveau potentiel d'action**
- **Tissu doué d'automatisme : tissu nodal**





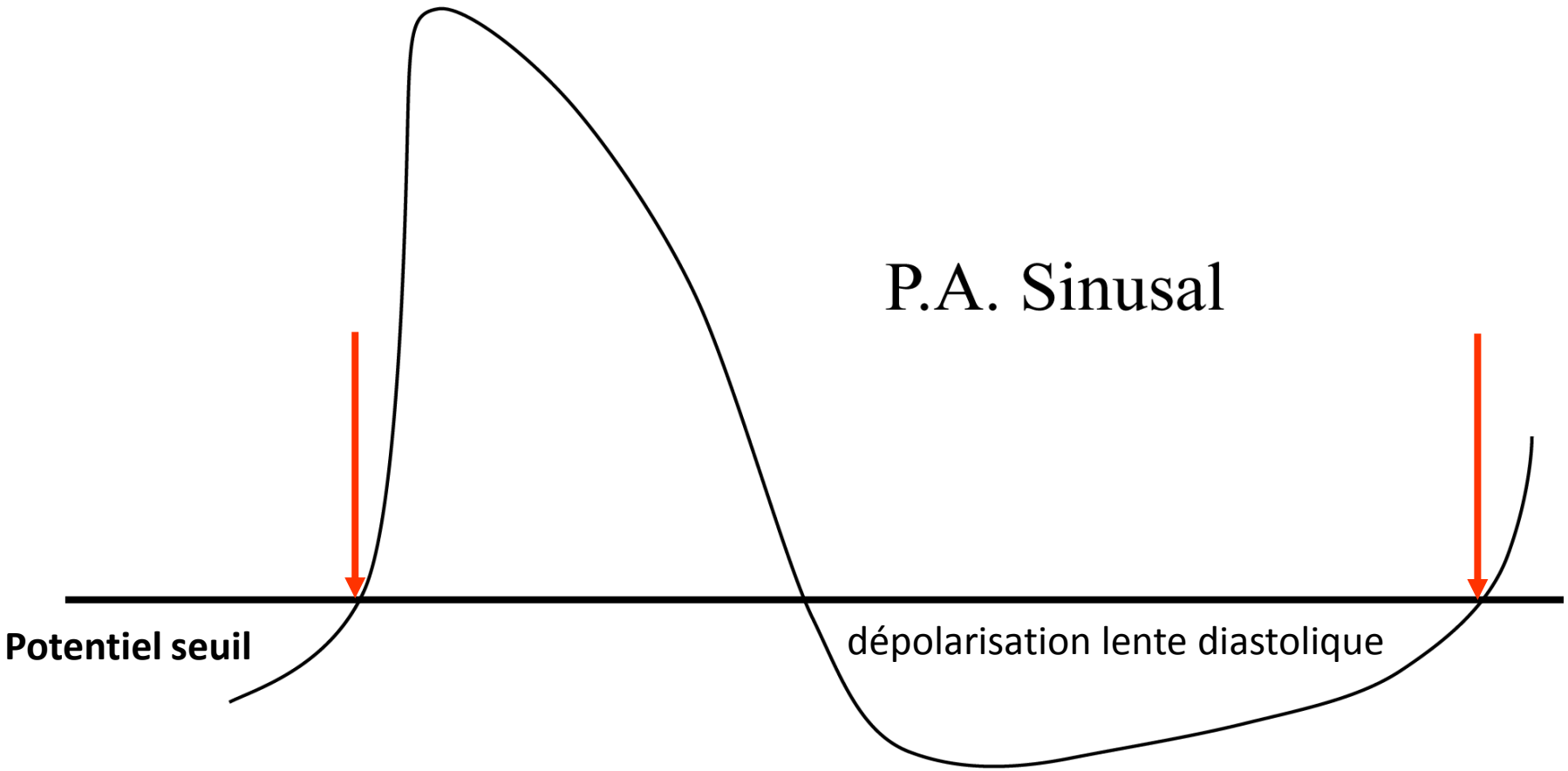
Rentscheler, Development 2001
*lac*Z gene expression, souris

Nœud sinusal

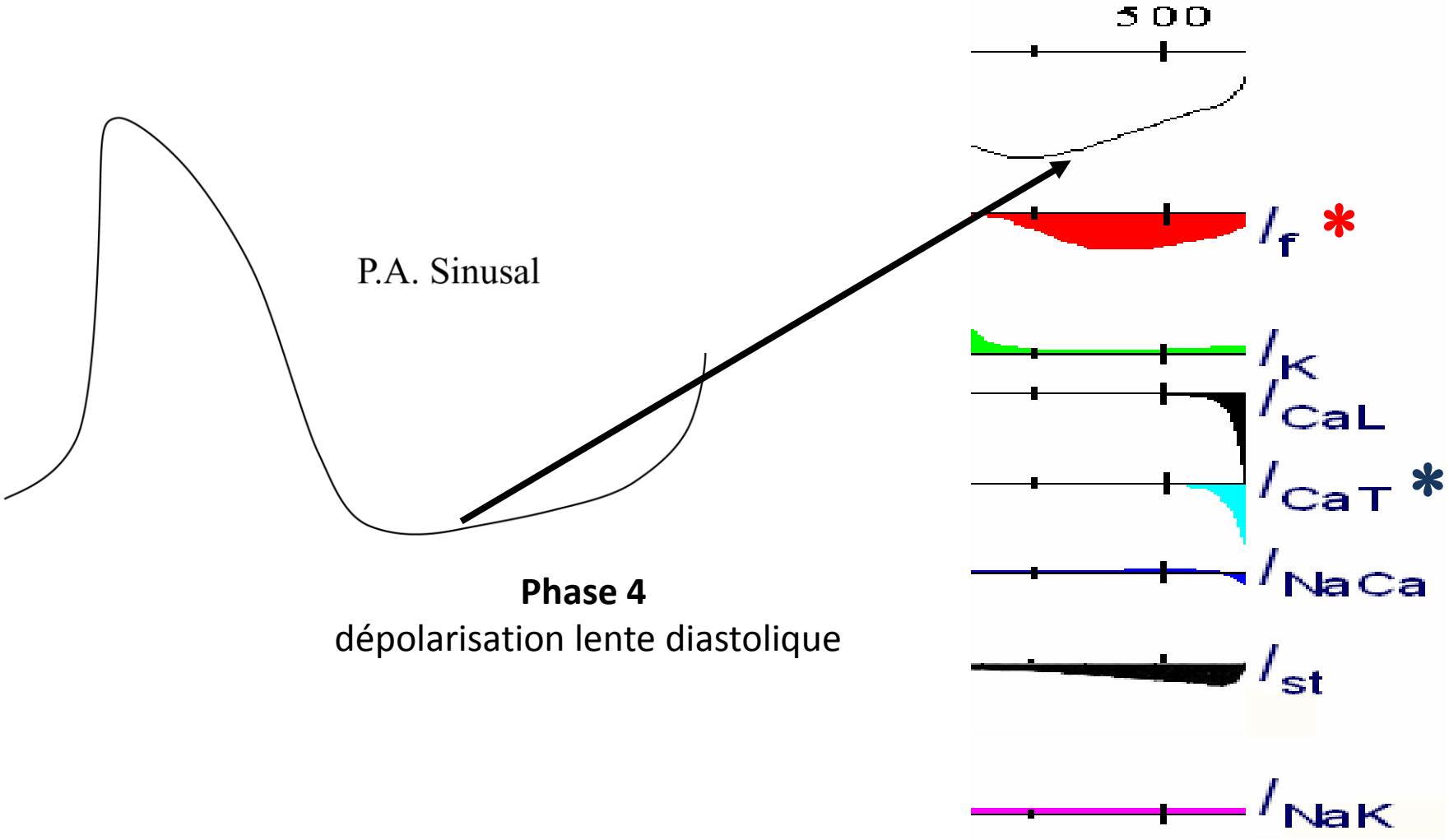


Bois, P, 2008

Automaticité cardiaque



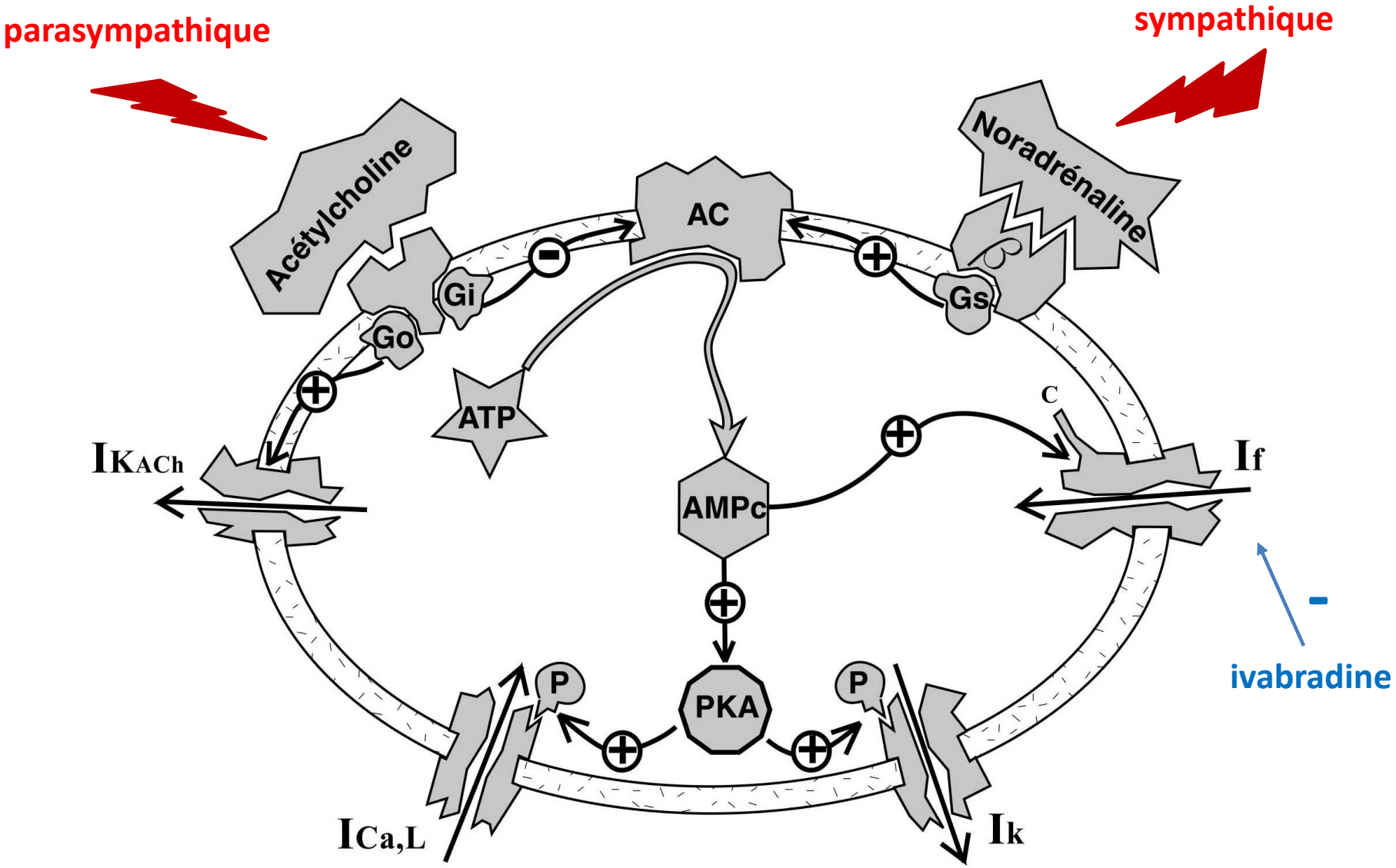
Automaticité cardiaque



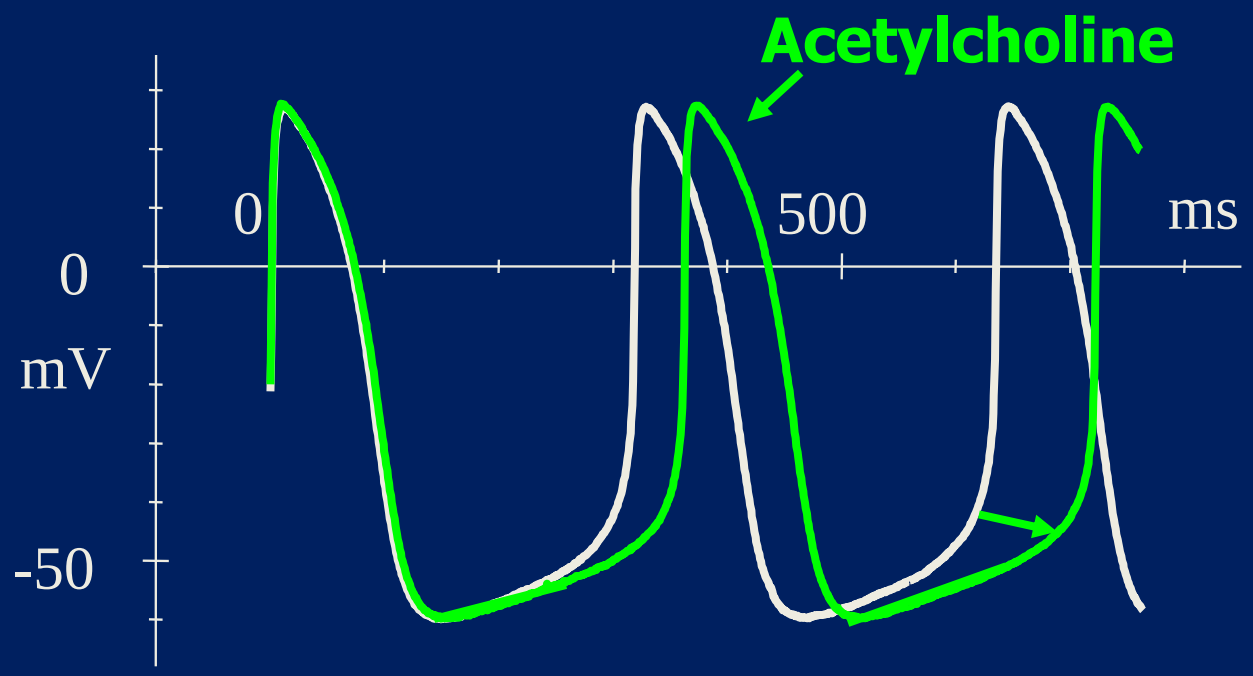
Phase 4
dépolarisation lente diastolique

*Courant Pace-maker » I_f
découvert en 1980 par Carlos Ojeda, Dario Di Francesco et Suzan Noble (Oxford)

Modulation de l'automatisme cardiaque par le système nerveux autonome



I_f et système parasympathique

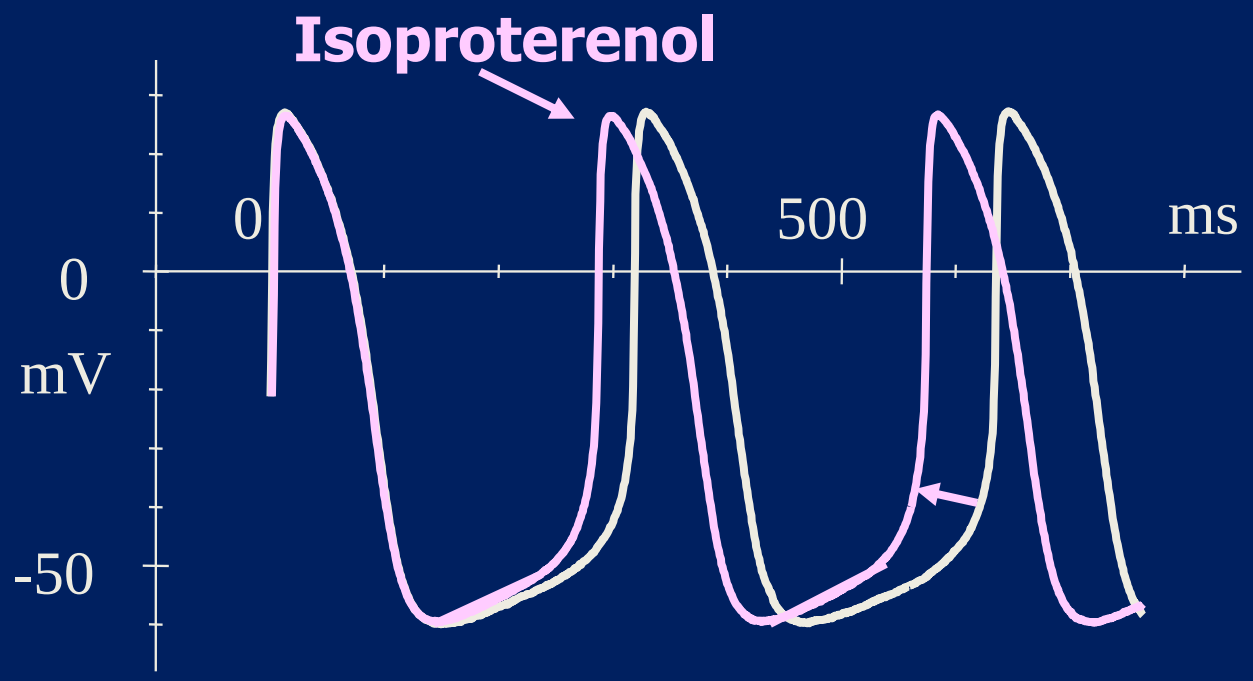


IPNA diminue AMP_C

- diminution de I_f
- diminution pente de dépolarisation
- diminution de Fc bradycardie

Ref : DiFrancesco D.

I_f et système sympathique



IPNA augmente AMP_C

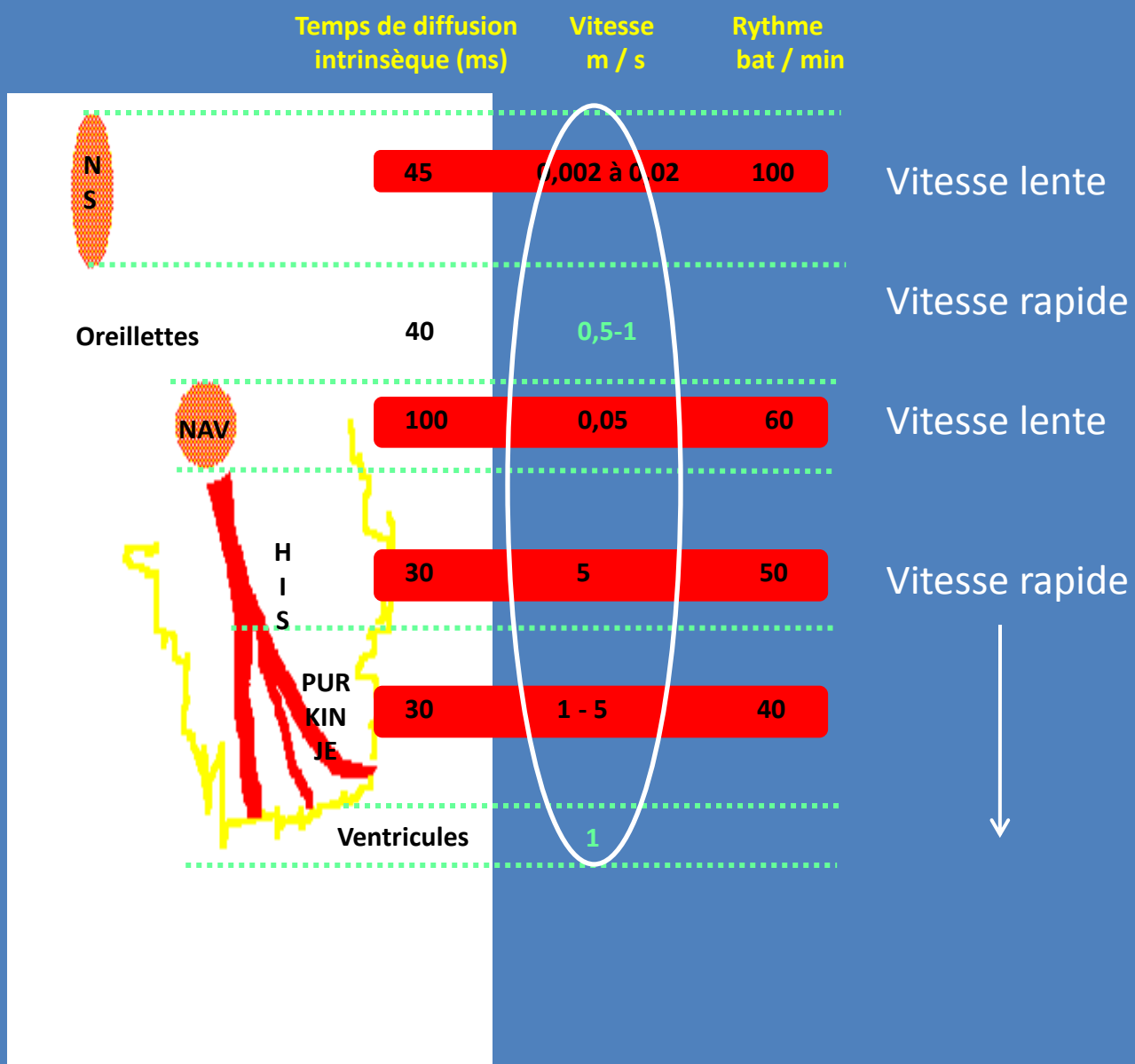
- Augmentation de I_f
- Augmentation pente de dépolarisation
- Augmentation de Fc : tachycardie

Ref : DiFrancesco D.

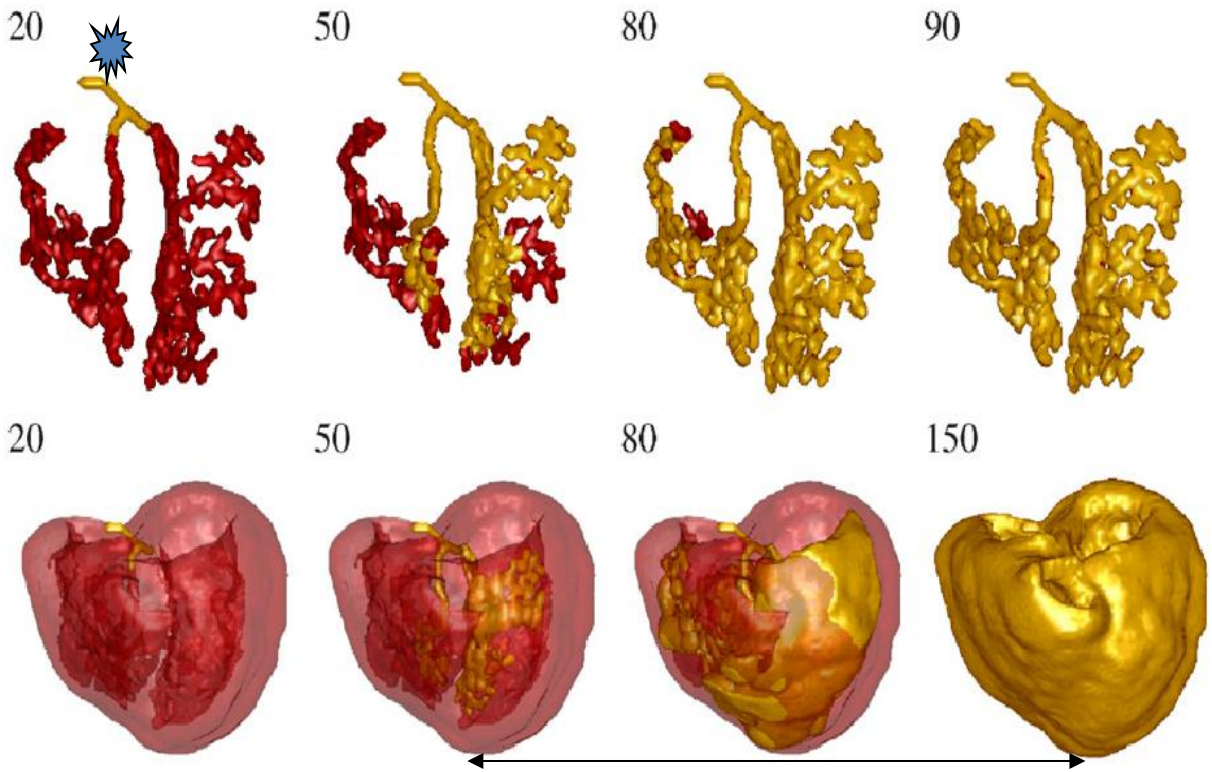
III - Conductivité (1)

- Capacité de transmission de l’onde de dépolarisation de proche en proche jusqu’aux cellules myocardiques auriculaires et ventriculaires
- Conduction se fait de proche en proche via le tissu nodal

Tissu nodal – Caractéristiques électrophysiologiques

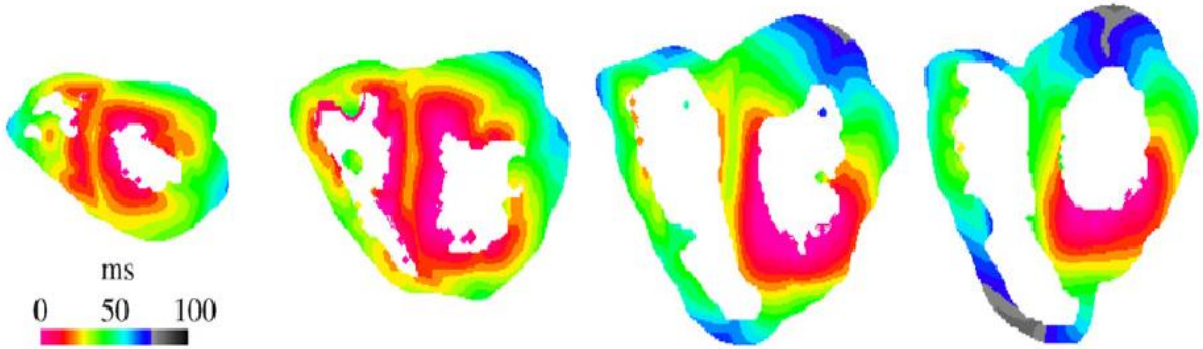


Faisceau de His et réseau de Purkinje - Activation électrique cardiaque



temps d'activation ventriculaire

apex



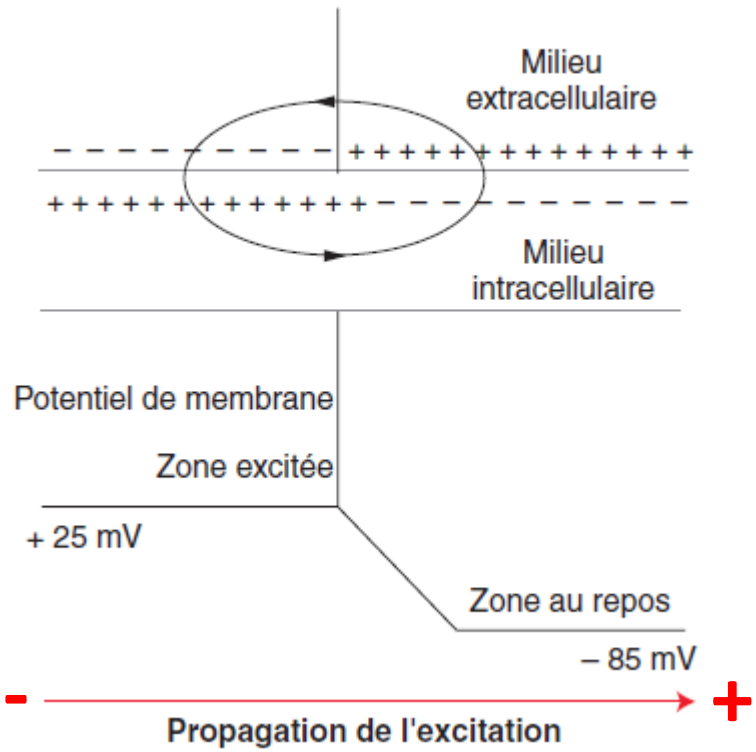
base

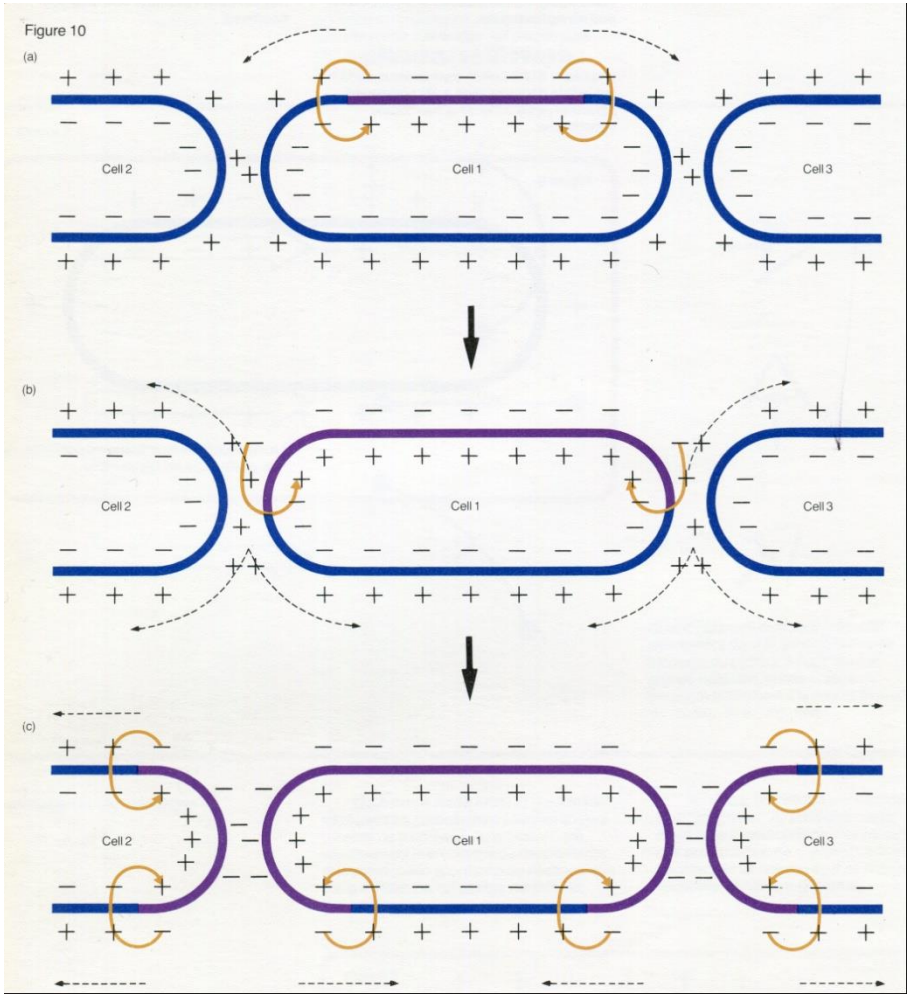
Ten Tusscher, 2008

III – Conductivité (2)

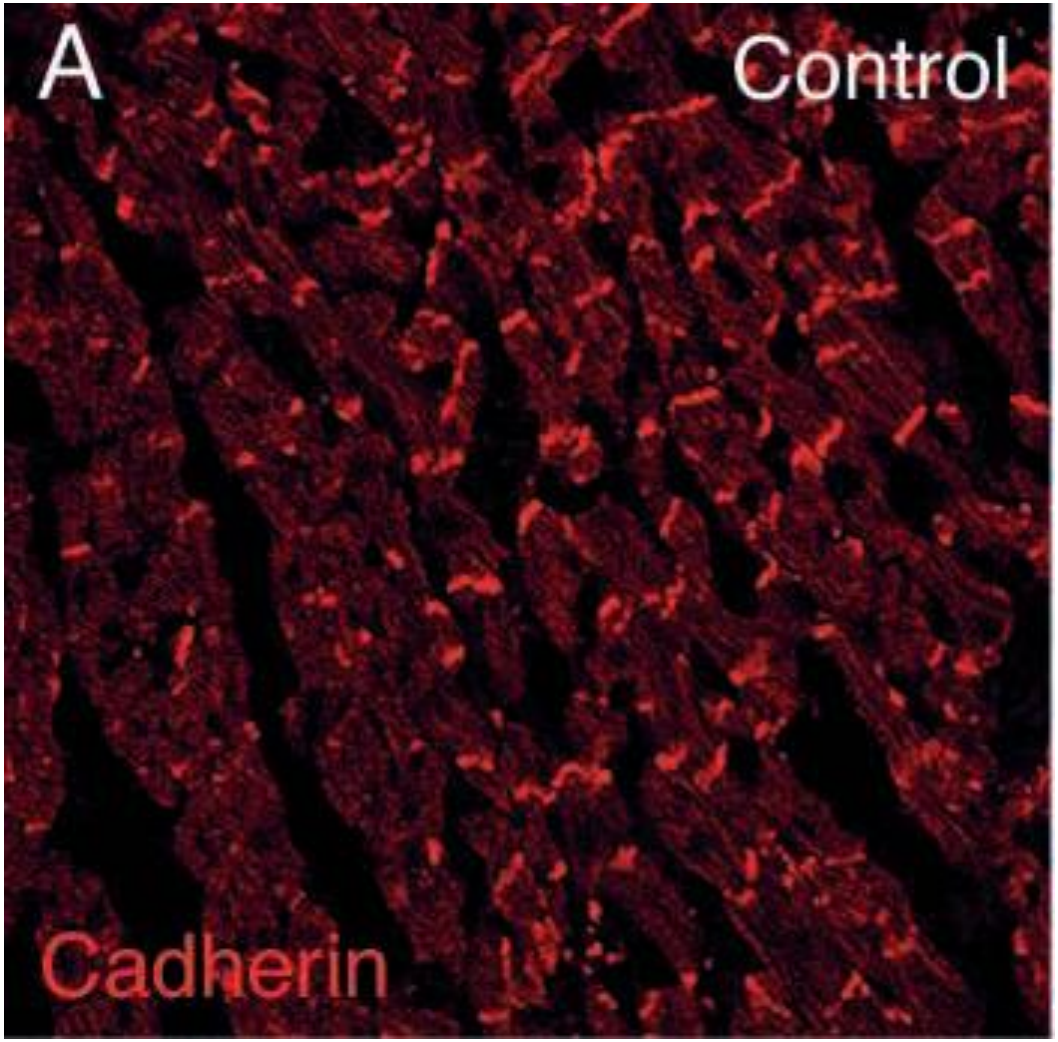
Propagation le long de la cellule

Courants locaux



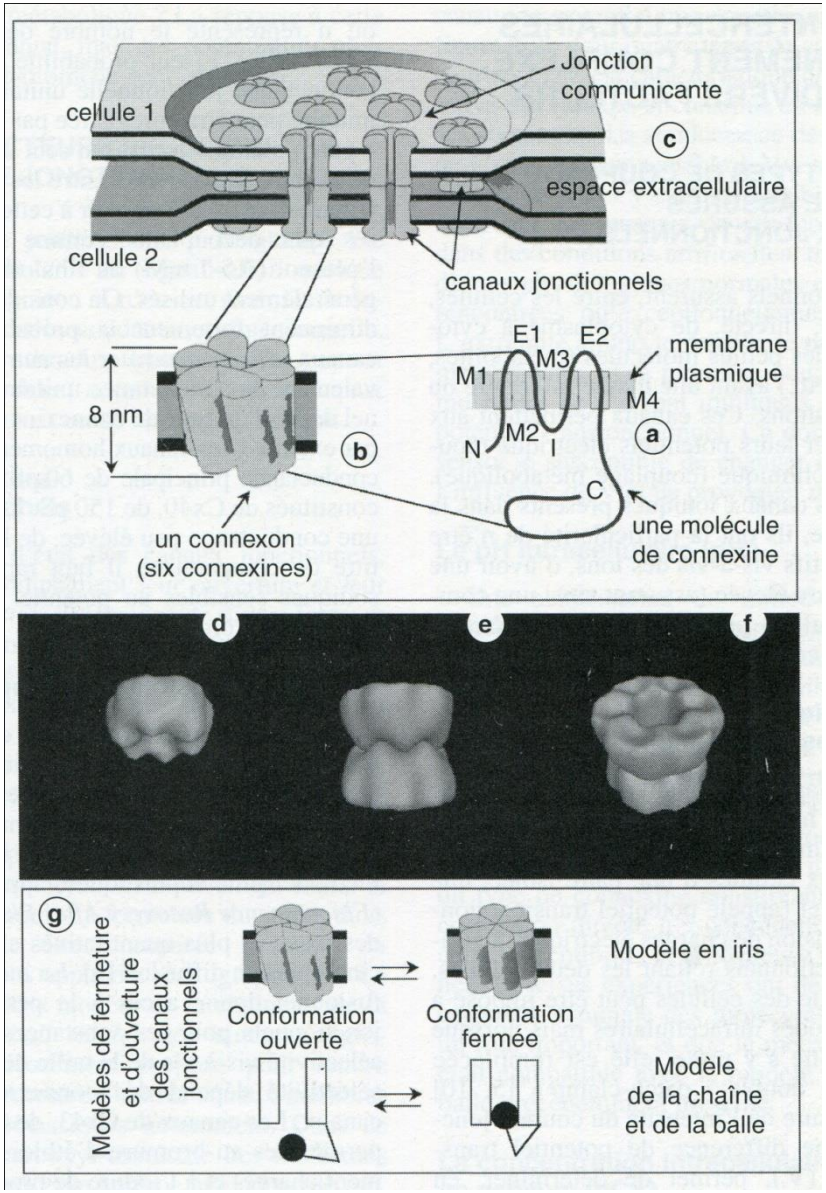


Disque intercalaire
Couplage électrique et métabolique
Propagation intercellulaire



David E. Gutstein, J Cell Sciences 2003 marquage par immunofluorescence

Disque intercalaire et jonctions communicantes
Couplage électrique et métabolique



Connexines cardiaques
Cx 40, 43, 45 et 30.2

Représentation
Tridimensionnelle
connexon, canal jonctionnel

Modèles de fonctionnement

Propriétés des gap junctions

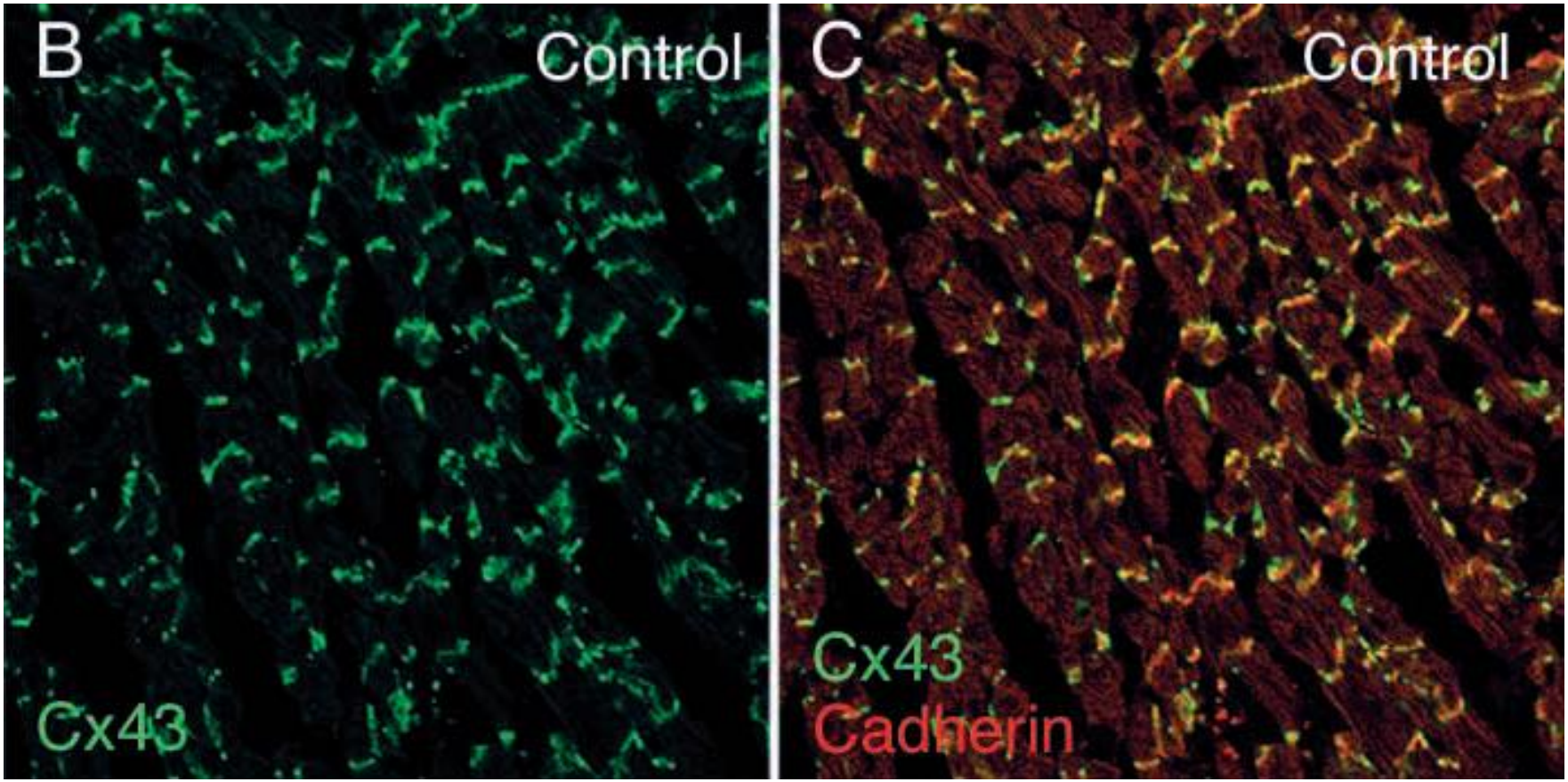
- Perméabilité aux ions
- Perméabilité aux petites molécules (PM < 1 kDa)

Caractéristiques biophysiques des *gap jonctions* selon la nature de la connexine.

	Cx 40	Cx 43	Cx 45	Cx 30.2
Conductance (pS)	121 ou 158	45 a 100	29	9
Sensibilité au voltage	oui	faible	oui	
Sélectivité aux ions	cations	anions et cations	cations	
Sensibilité (Ca)i	non	oui	non	
Sensibilité AMPc	oui	-	non	
pHi	-	oui	-	

Cx : connexine ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

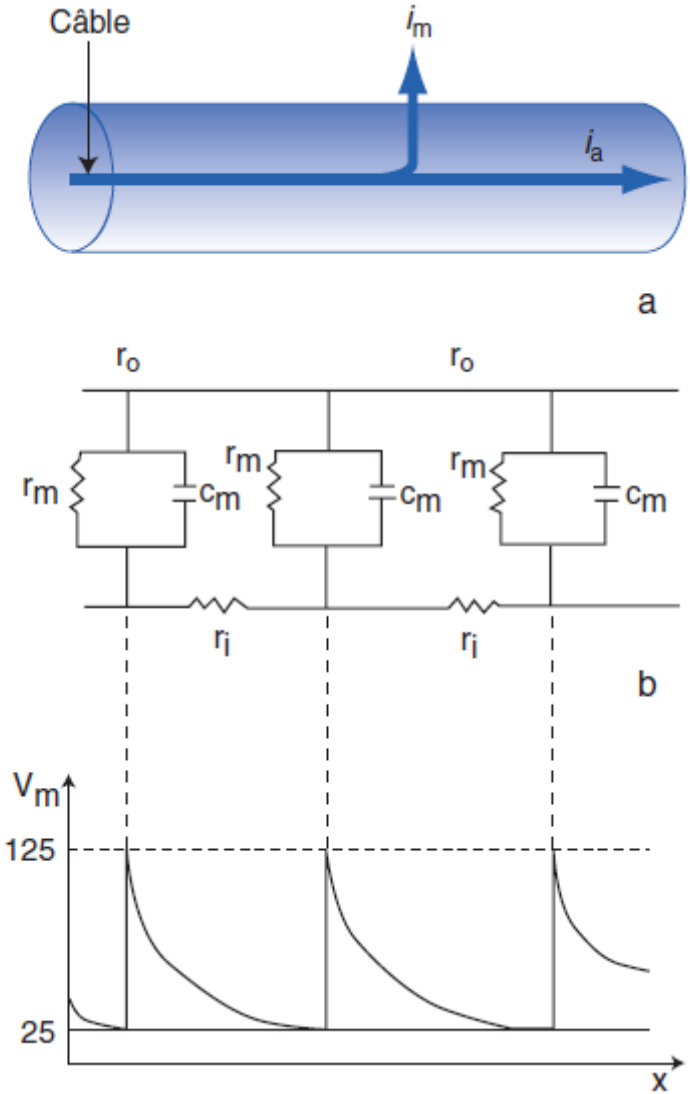
Gap jonctions co-localisation avec les disques intercalaires



David E. Gutstein, J Cell Sciences 2003

Théorie du câble

Phénomène d'amplification du signal initial



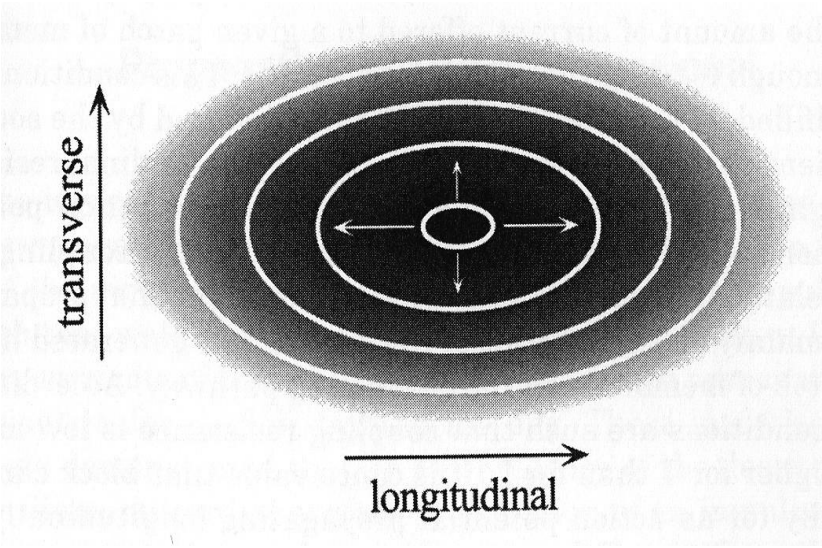
I_m perte de courant liée
• à la résistance interne du câble (ri) dépendant de la conductivité du milieu, la longueur et la section du câble (ri = q L/S) ;
• la résistance de la gaine, c'est-à-dire de la membrane (rm).

circuit électrique équivalent à la membrane cellulaire : unité comprenant un condensateur en parallèle avec une résistance

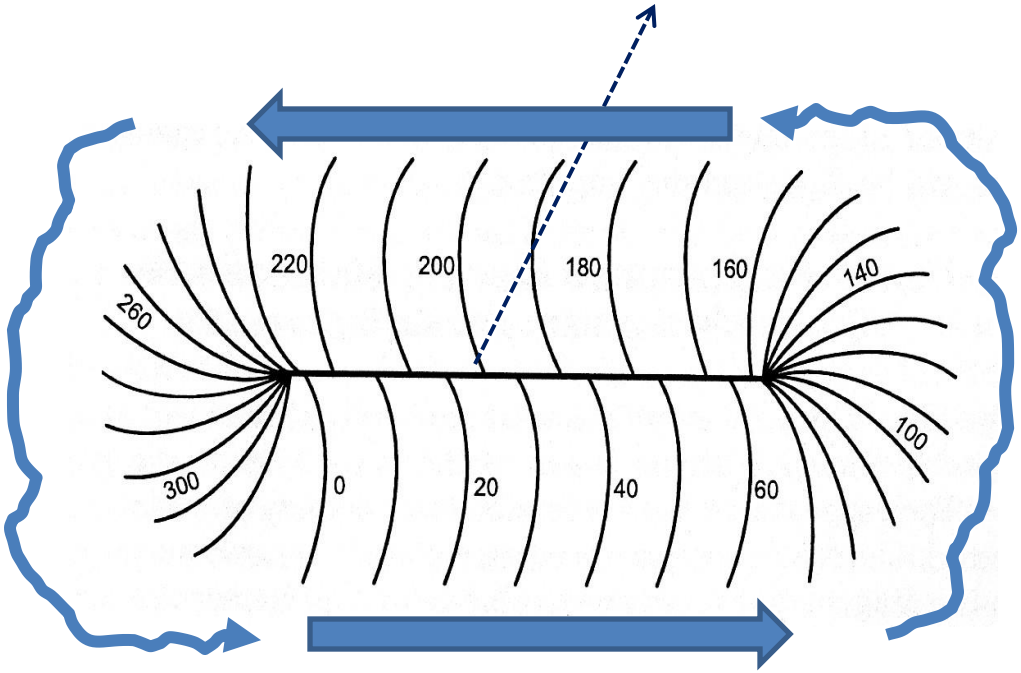
Phénomène d'amplification
•Potentiel seuil = signal de 25 mV
•Réponse x 5 = potentiel d'action 125 mV

Notion d'anisotropie

Différence de vitesse de propagation de l'impulsion électrique selon le sens de propagation / orientation de la fibre musculaire
V trans < V long



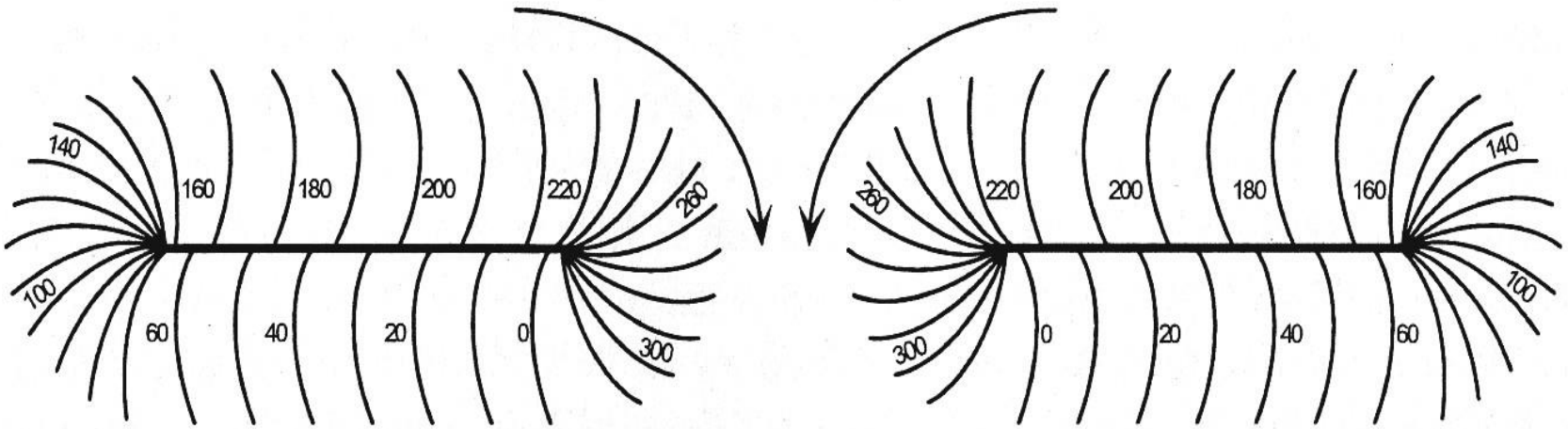
Ligne de bloc avec un circuit autour



Front de dépolarisarion

Conséquence : Rentrée en 8 – Infarctus du myocarde

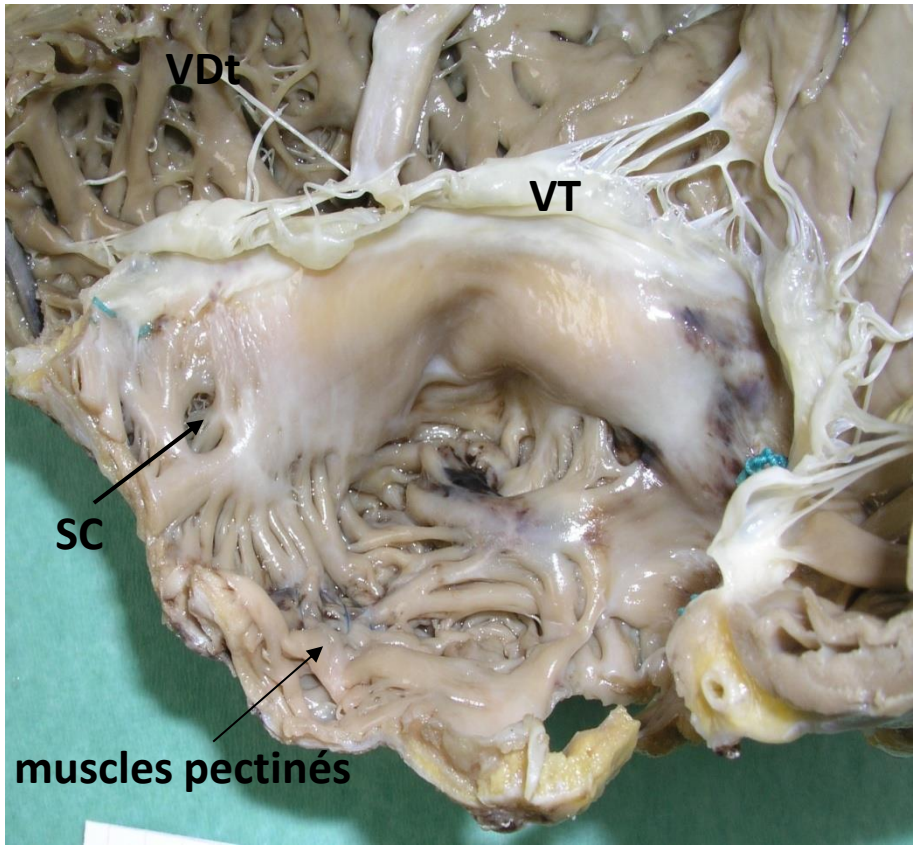
Conséquence de la coexistence de 2 circuits de rentrée anisotropique : circuit en 8 avec un isthme commun



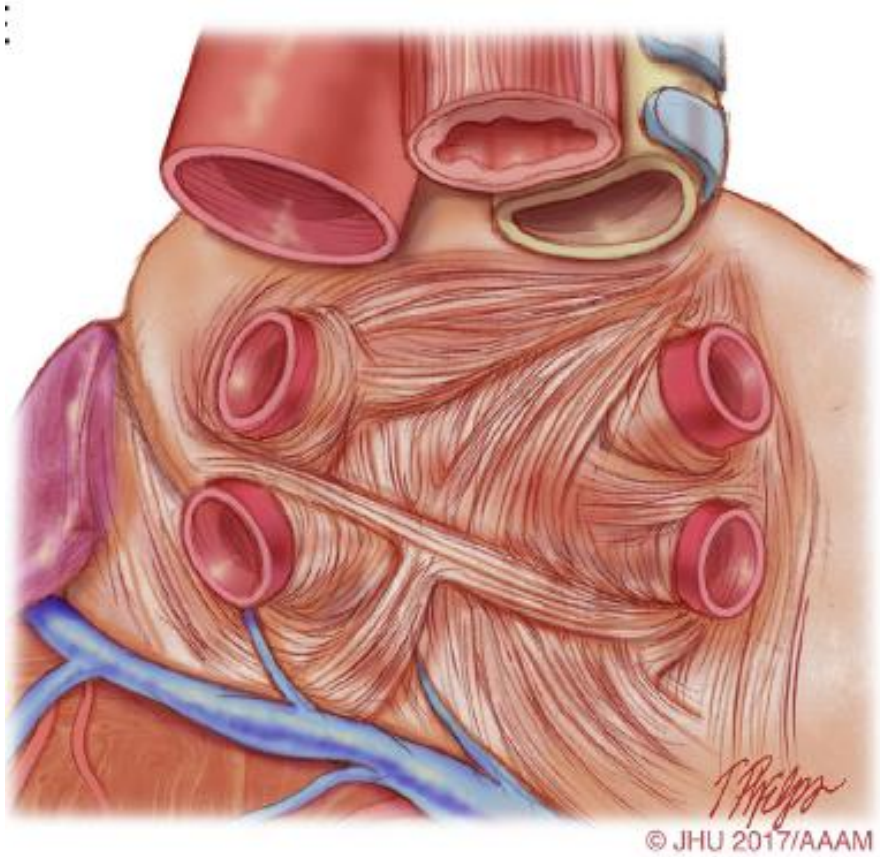
Isthme commun

Anatomie et anisotropie

Oreillette droite



Oreillette gauche

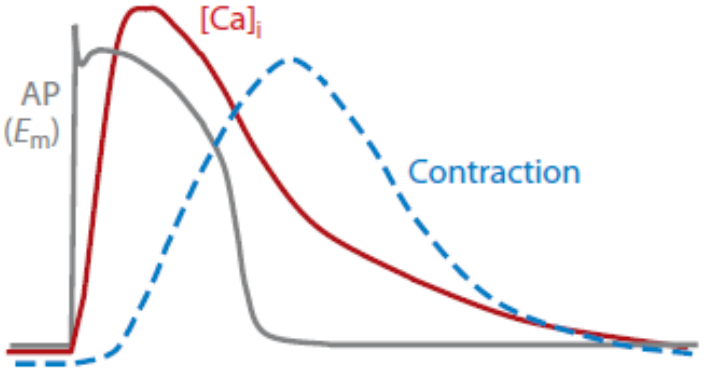


Pourquoi une activité électrique cardiaque ?

Couplage excitation - contraction
Phénomène calcium induced-calcium release

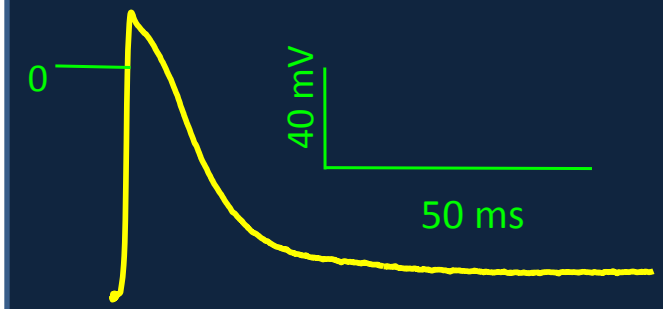
Définition

- **Transformation d'un signal électrique (potentiel d'action) en un signal mécanique (contraction des cardiomyocytes) via un messager intracellulaire (calcium).**



1 - électriques

potentiel d'action



canaux ioniques

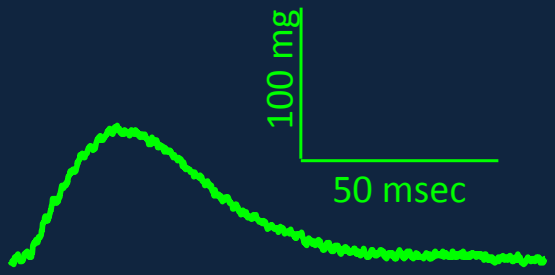
2 - ioniques

transitoire calcique

mouvements calciques

3 - mécaniques

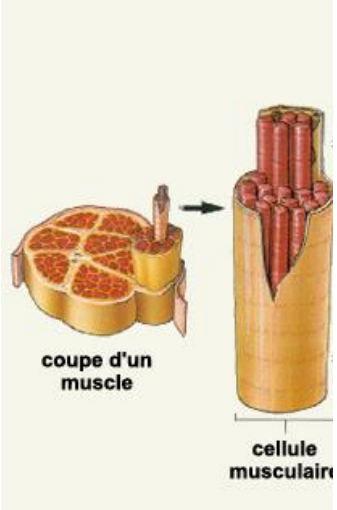
contraction

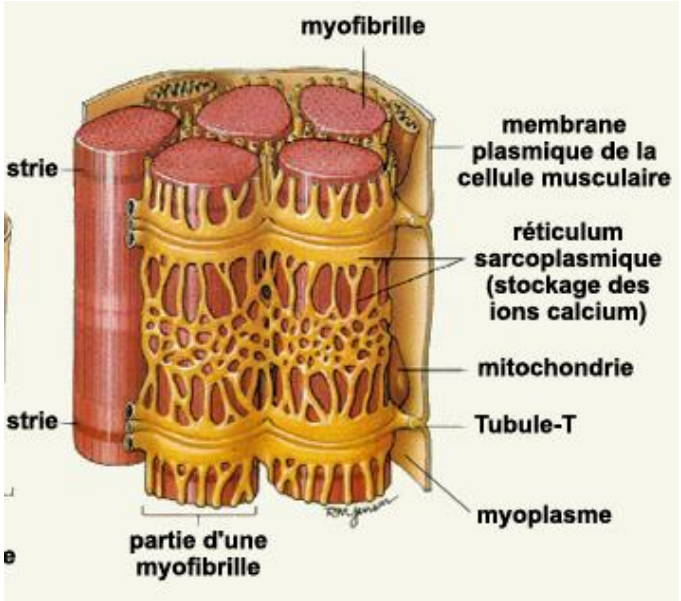


protéines contractiles

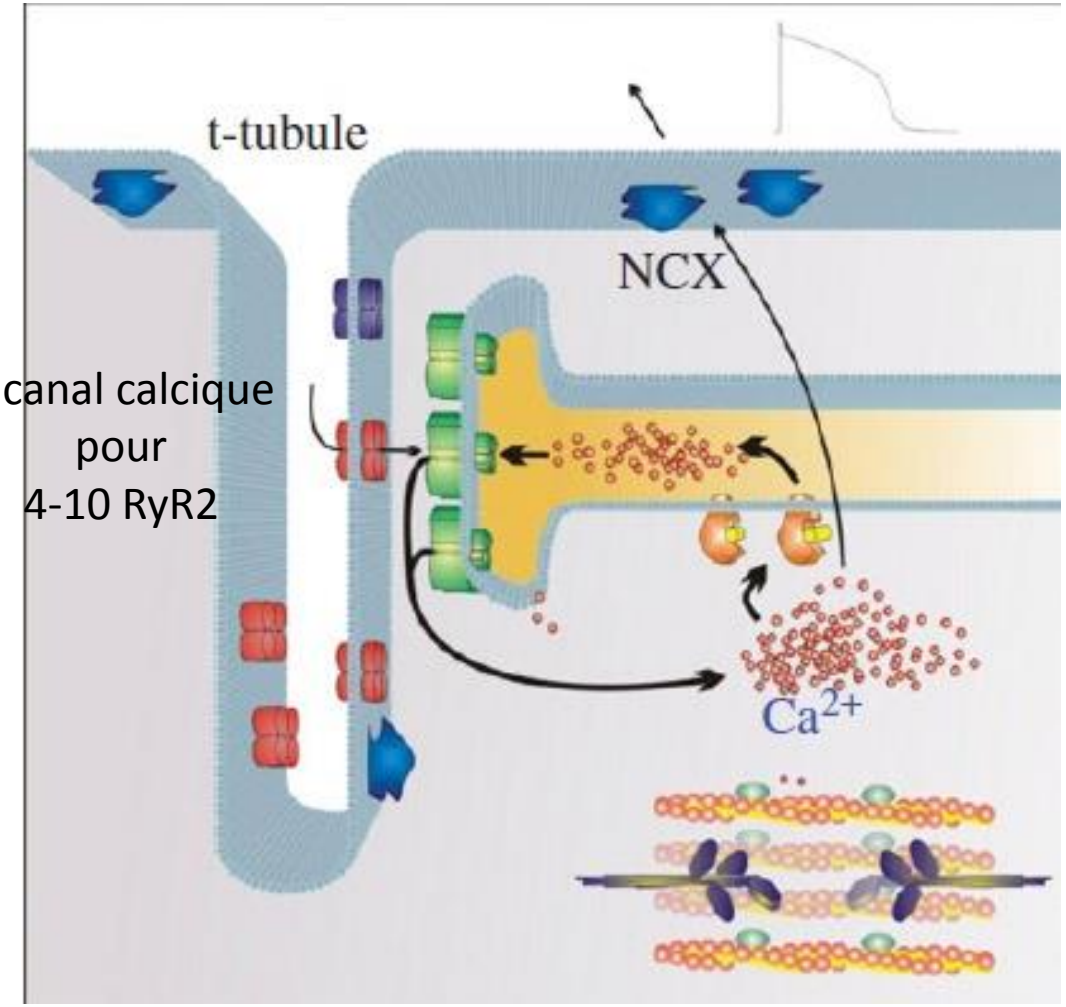
Diade

juxtaposition d'un tubule T et d'une citerne terminale du RS jonctionnel





1 canal calcique pour 4-10 RyR2



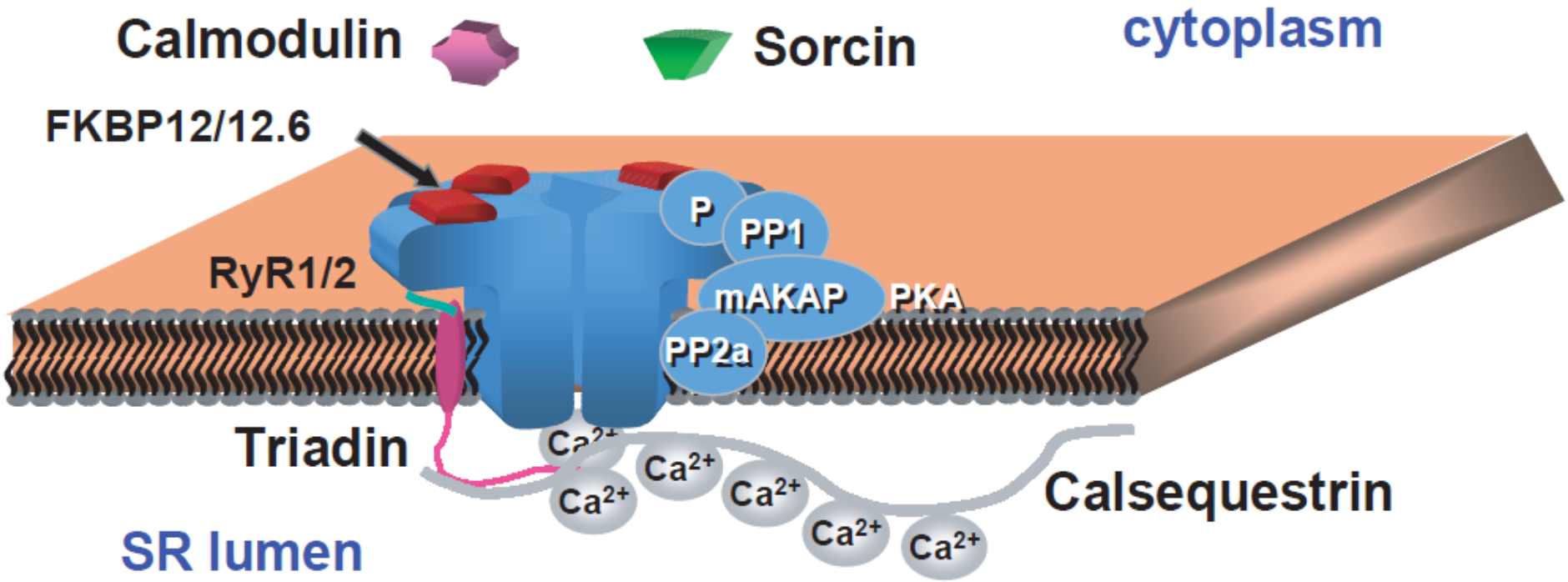
Ibrahim M, Pr R. Soc B. 2011

Récepteur à la Ryanodine RyR2

- **Ryanodine :**
  - Extrait alcaloïde végétal de Ryania speciosa,
  - Puissant insecticide,
  - Effet paralysant sur les muscles squelettique et cardiaque,
  - Bloqueur du récepteur musculaire en position ouverte

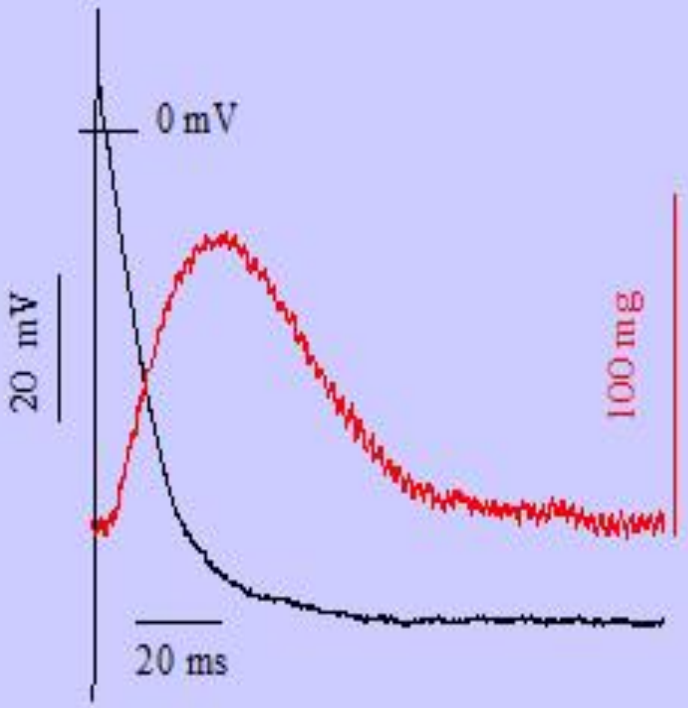
Kushnir A, Adv Pharm 2010

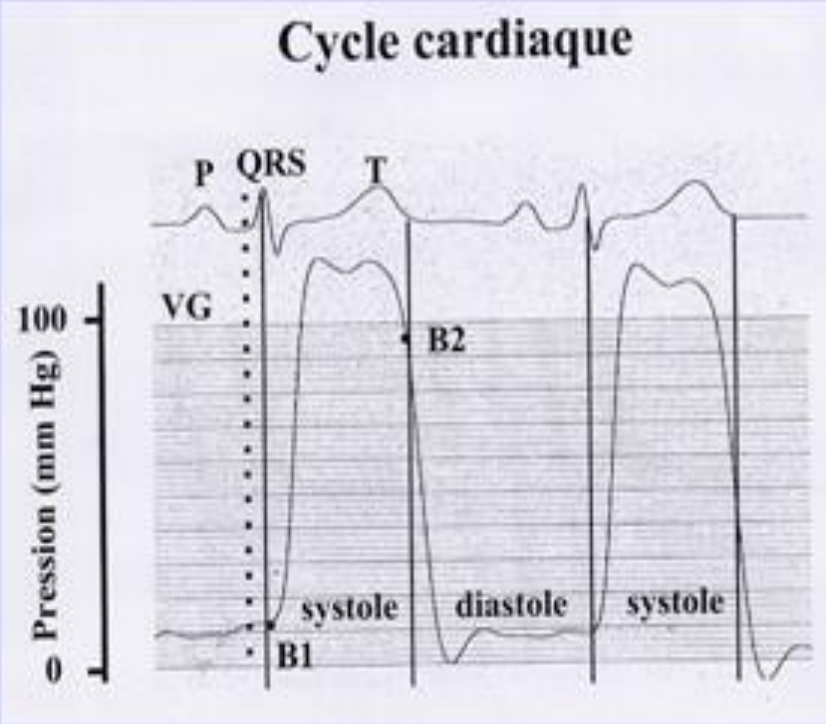
RyR2 macromolecular complex



Hasenfuss G, 2002

Couplage excitation-contraction



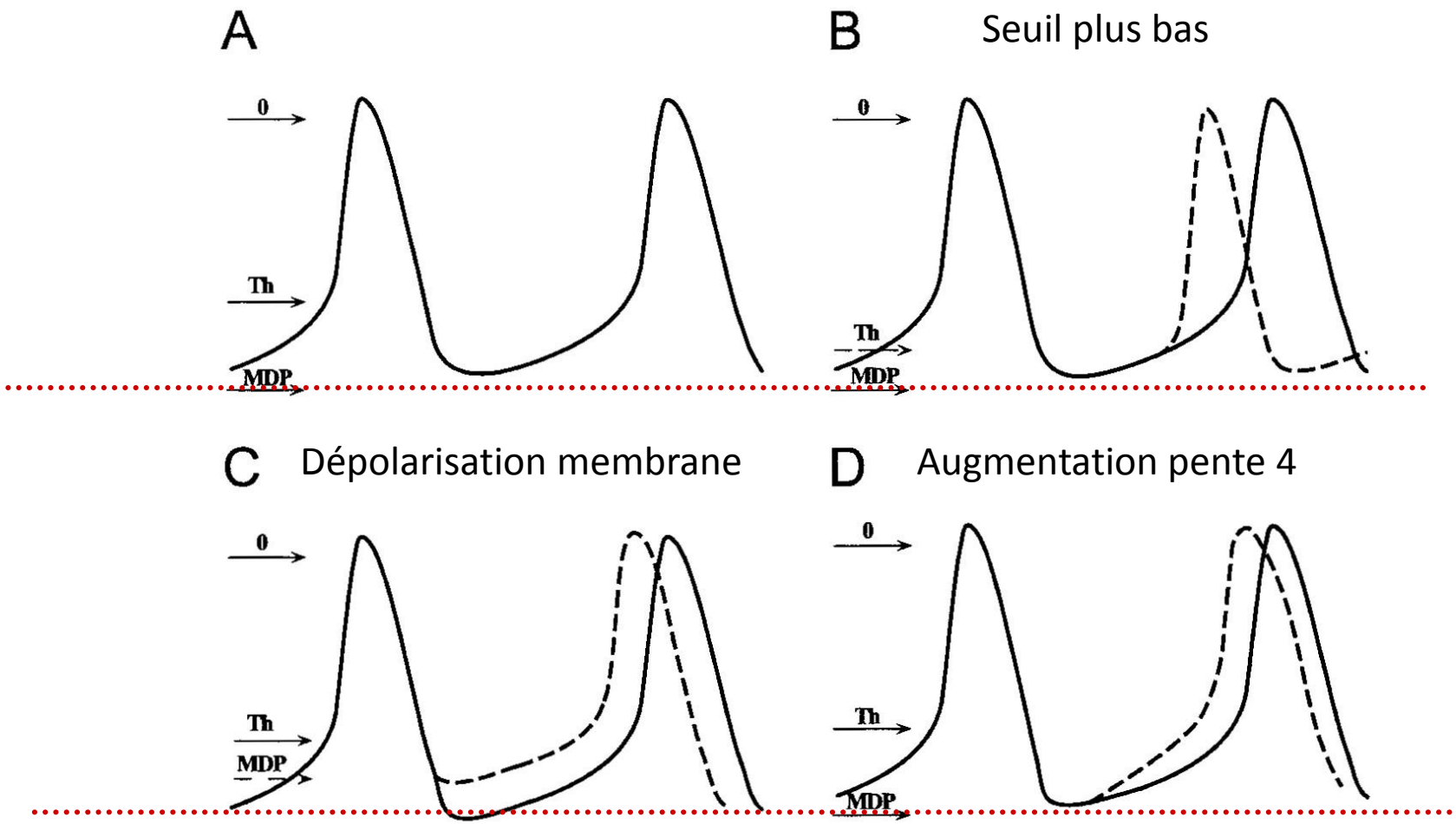


Papillaire ventricule droit – rat 0,1 Hz

Mécanismes cellulaires des arythmies cardiaques

Anomalies de l'excitabilité - Automatisme Automatisme normal Automatisme anormal
Anomalies de l'excitabilité - Activités déclenchées Post-dépolarisations précoces Post-dépolarisations retardées
Trouble de la conduction Rentrée Réflection Parasystolie

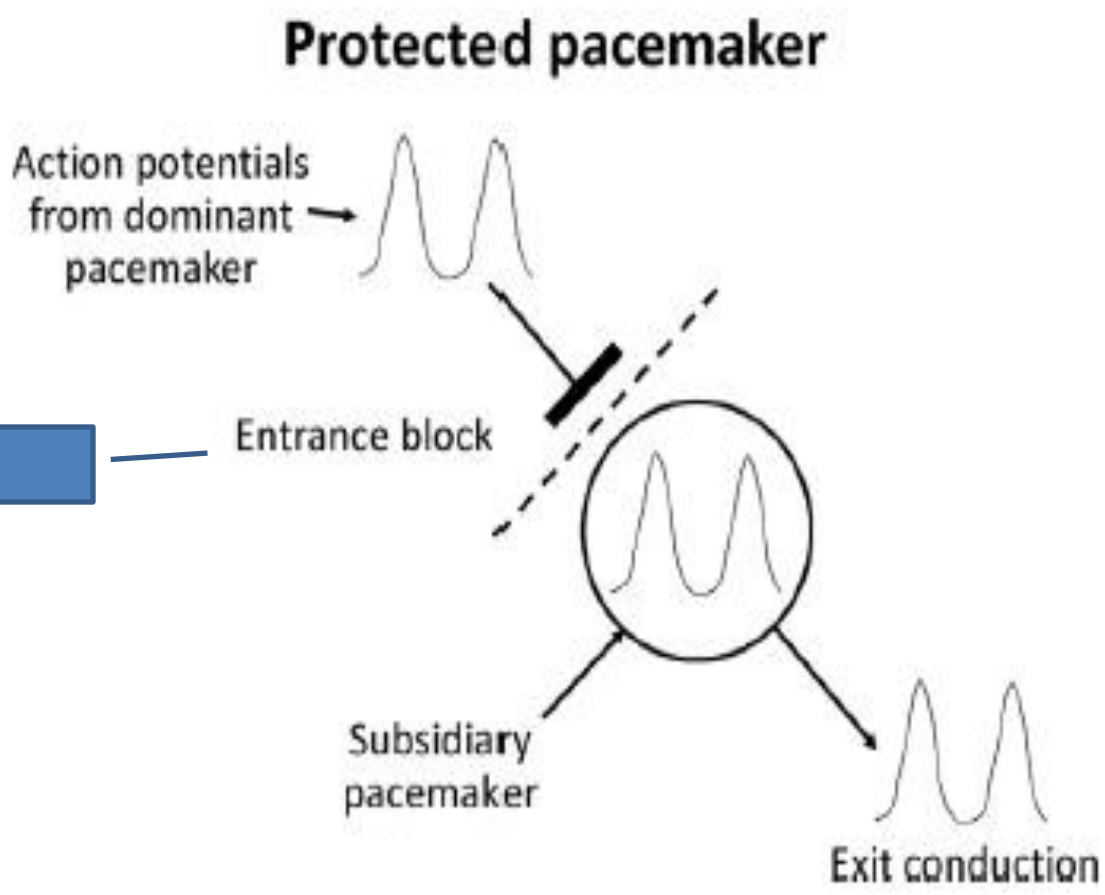
Anomalies de l'automatisme - Mécanismes



Anomalies de l'excitabilité – Automatisme Anormal

- **Situations pathologiques avec :**
  - Dépolarisation de la membrane cellulaire
  - Diminution du potentiel seuil
  - Modification de l'expression des canaux ioniques dépolarisants : exemple de I_f
- **Situations pathologiques :**
  - Infarctus du myocarde
  - Stretch
- **Traduction clinique**
  - Tachycardie / bradycardie et SNA
  - Extrasystoles ventriculaires : His-Purkinje
  - RIVA post IDM
  - ESA et tachycardie auriculaire, Hisienne

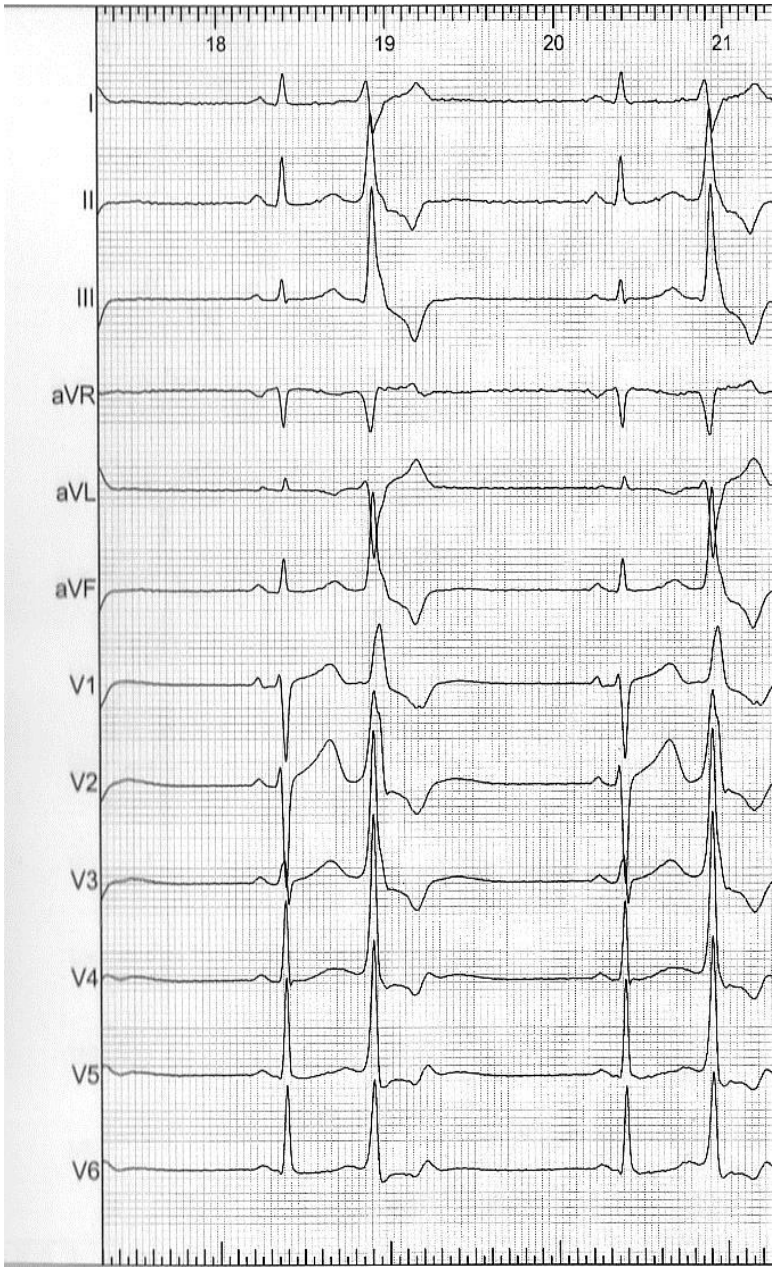
Exemple de parasystolie

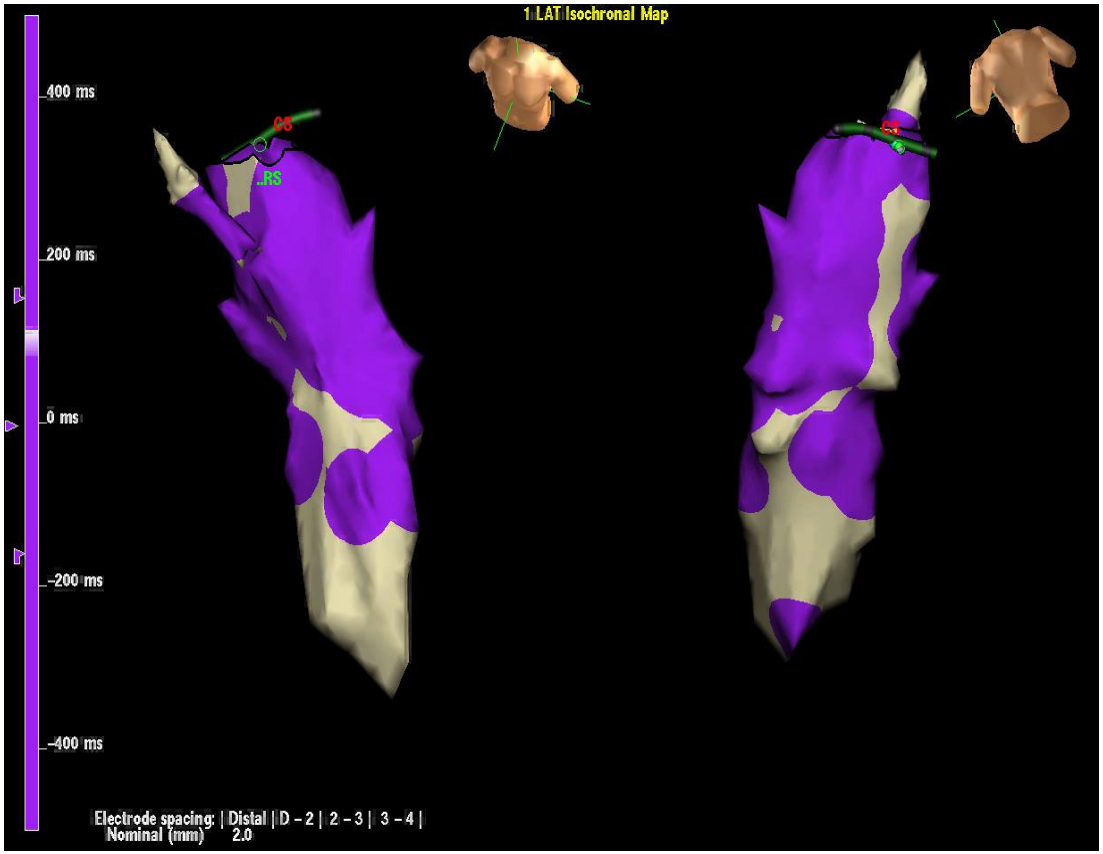


ischémie

G Tse. JA 2016

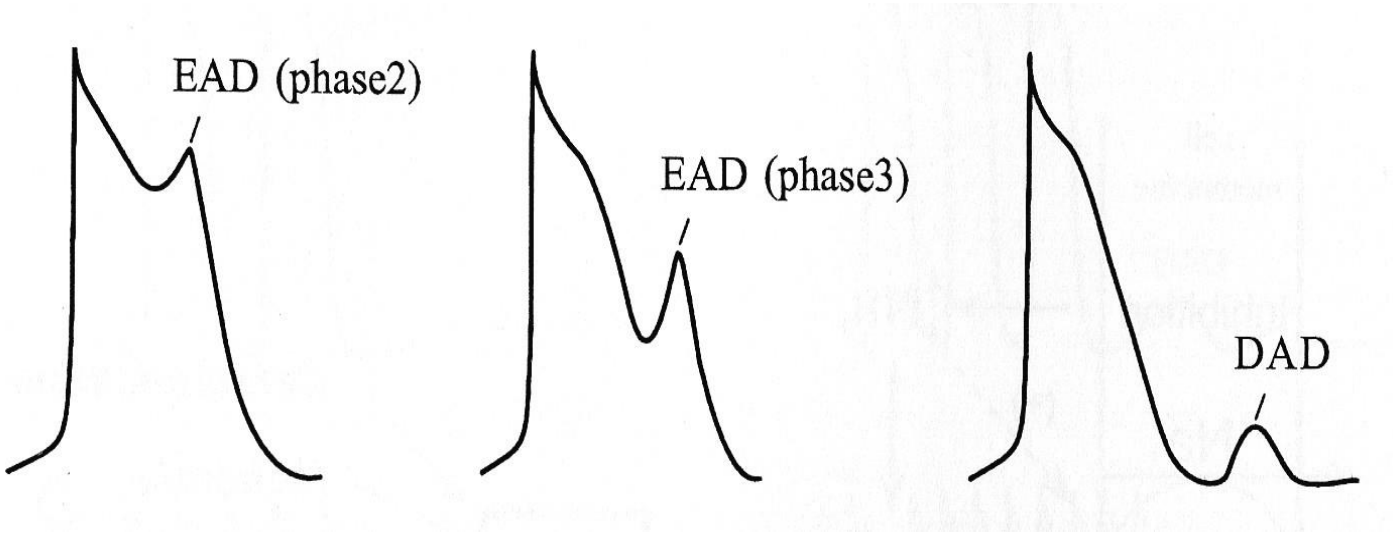
ESV chambre de chasse du VG



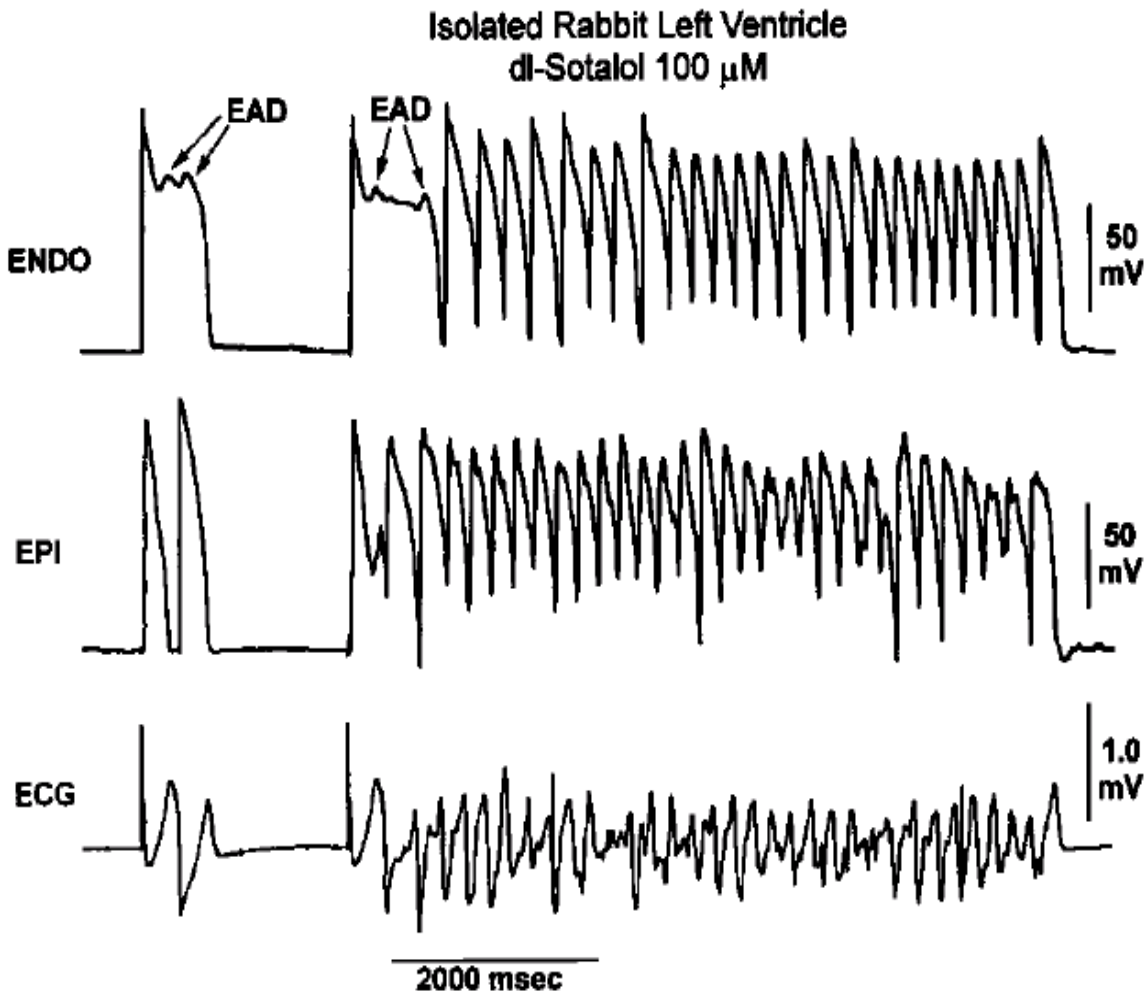


Anomalies de l'excitabilité – les activités déclenchées

- **Les activités déclenchées sont liées à la présence de post-dépolarisations qui sont des oscillations du potentiel de membrane au-delà de la phase de dépolarisation de la cellule. Leur présence nécessite toujours une dépolarisation cellulaire préalable:**
  - **Post dépolarisations précoces**
  - **Post dépolarisations tardives**



Post dépolarisations précoces et arythmies : torsade de pointe



pacing CL 2000 ms

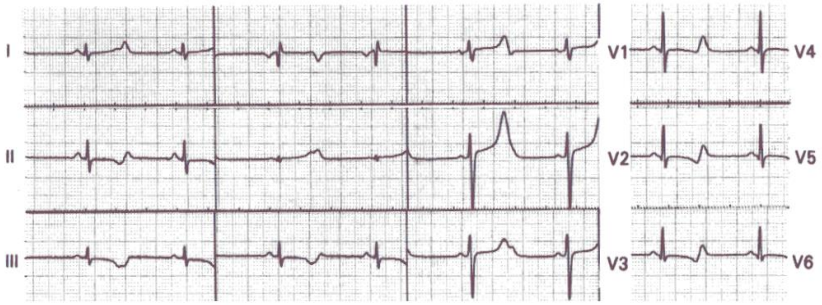
Yan Circulation 2001; 103: 2851-2856

Post dépolarisations précoces - Mécanismes

- **Allongement du PA d'origine congénitale:**
  - Perte de fonction d'un canal porteur d'un courant sortant potassique : LQT1, LQT2
  - Gain de fonction d'un canal porteur d'un courant entrant sodique (LQT 3) ou calcique (LQT8)

- **Réduction de la réserve de repolarisation**
  - Phénomène acquis

Mou M … LQT3 QT 600 ms



Notion de réserve de repolarisation

- C’est la capacité de la cellule à se repolariser en présence de la diminution d’un ou plusieurs courants sortants (repolarisants).
- Une diminution de la réserve de repolarisation se traduit par un allongement du PA et l’apparition de EADs

Post dépolarisations précoces
Notion de réserve de repolarisation

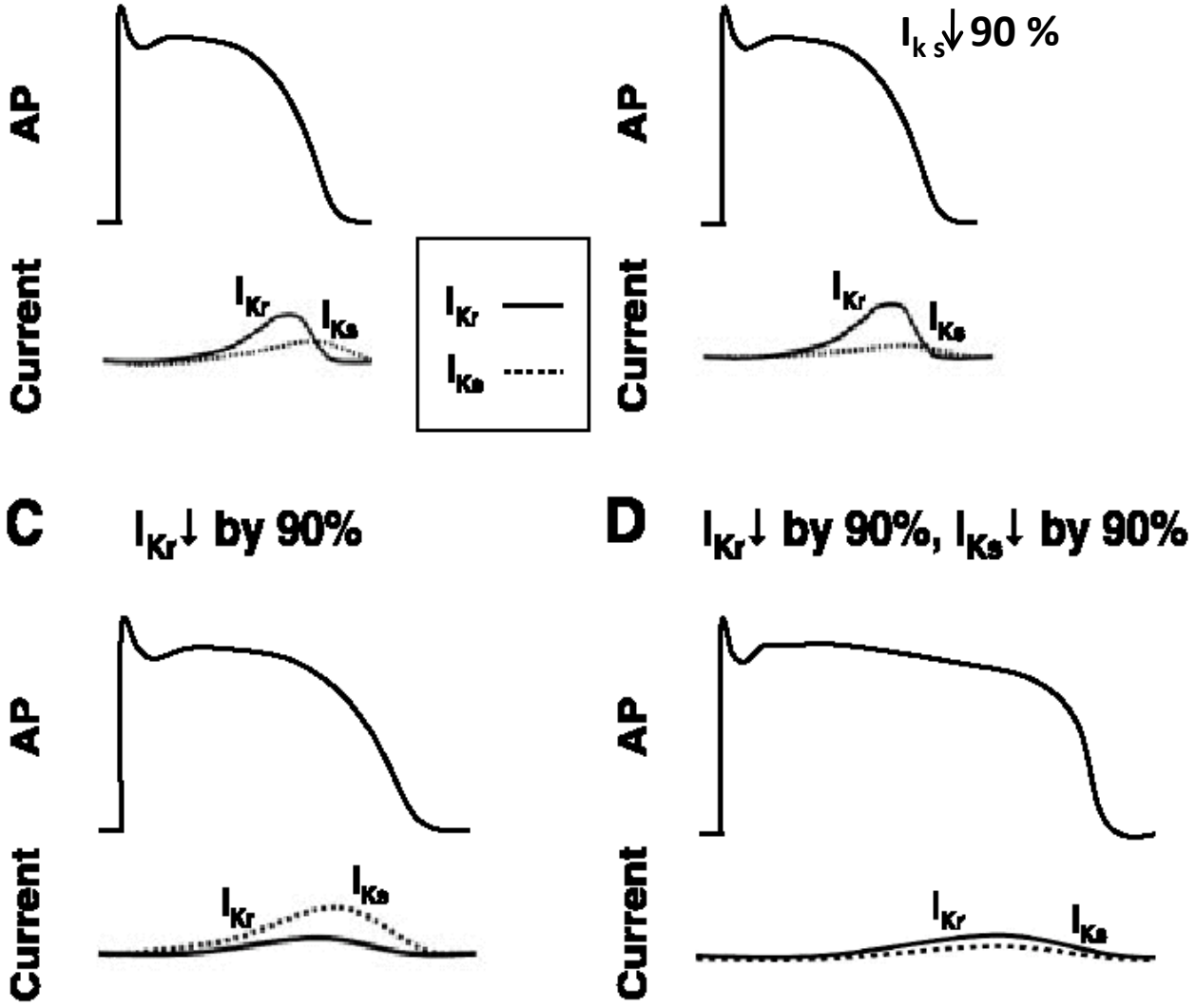


Tableau 1. Liste des médicaments qui prolongent l'intervalle QT.

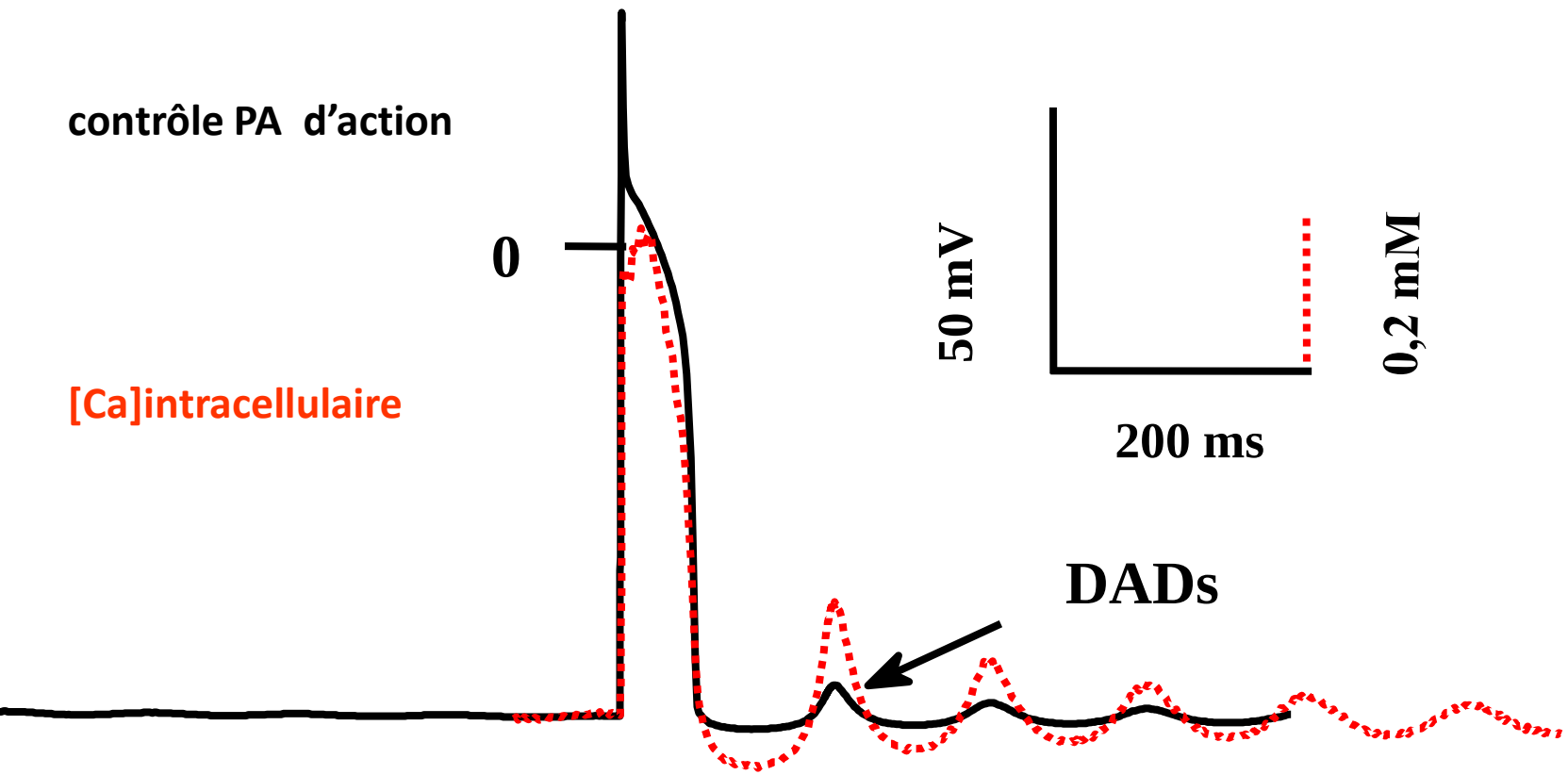
Médicaments contre les infections bactériennes
Azithromycine (Zithromax®)
Ciprofloxacine (Ciproxine®, Ciproflox®, etc.)
Clarithromycine (Klacid®, Klaciped®)
Erythromycine (Erythrocine®, Karex®, etc.)
Lévofloxacine (Tavanic®)
Moxifloxacine (Avalox®)
Ofloxacine (Tarivid®)
Roxithromycine (Rulid®)
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (Bactrim®, Cotrim®, etc.)

Interaction avec IKr (HERG ou KCNH2)

LQT1 (Iks) + Tavanic (Ikr) = pas de réserve de repolarisation torsade de pointe

II - Post dépolarisations tardives

Pompe Na /K 95 % bloquée



Simulation avec Oxsoft Heart V 4.8

Nature du courant transitoire dépolarisant

- Courant de nature sodique généré par l'échangeur Na/Ca, (3Na^+ pour 1 Ca^{2+})
- Courant chlore activé par le calcium,
- Courant cationique non sélectif activé par le calcium.

Conditions de survenue des DADs
Inhibition pompe Na/K (digitaliques)
Surcharge calcique (insuffisance cardiaque)

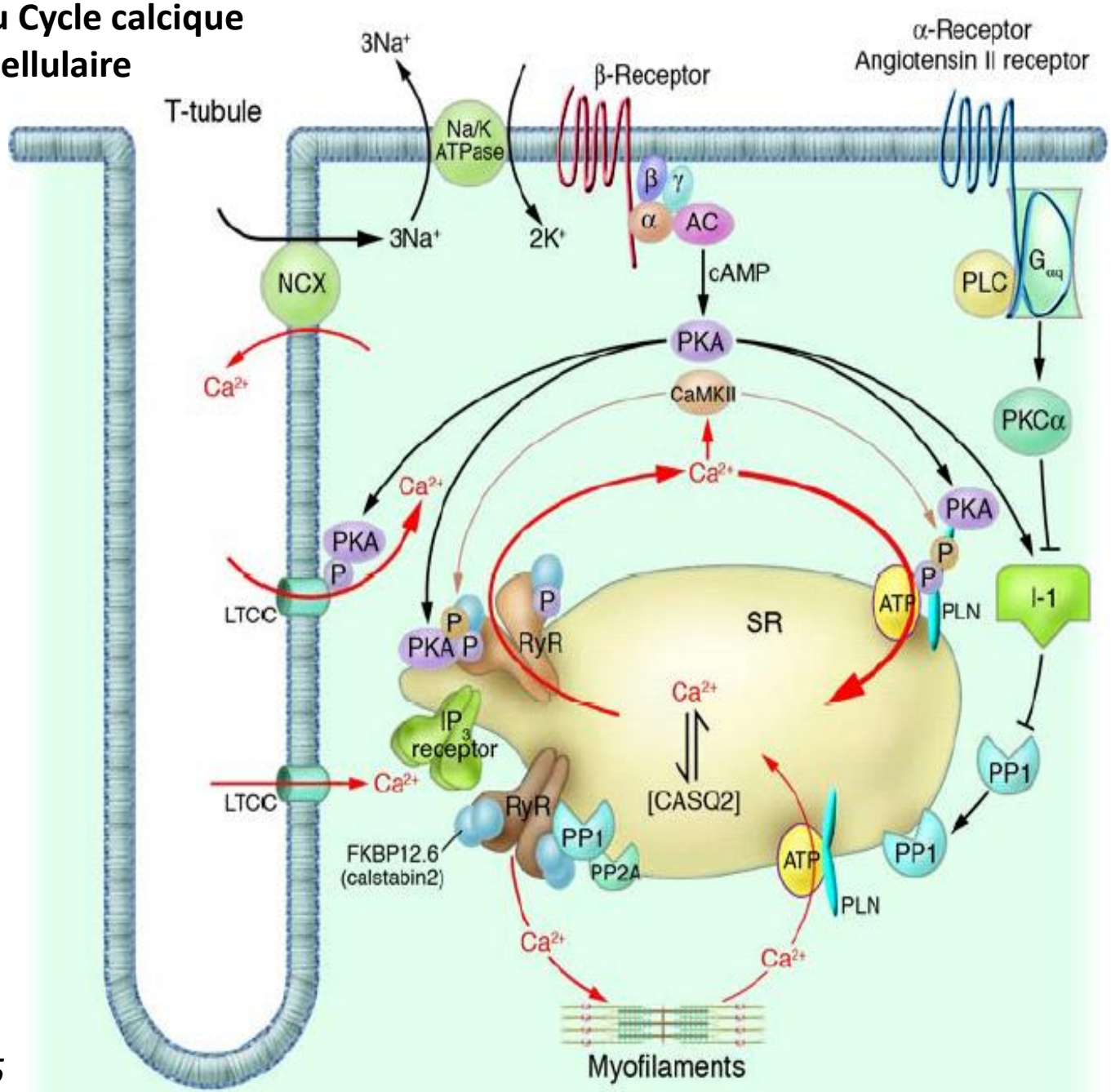
Bidirectional Ventricular Tachycardia Resulting from Digoxin Toxicity

Grimard C, JCE 2005

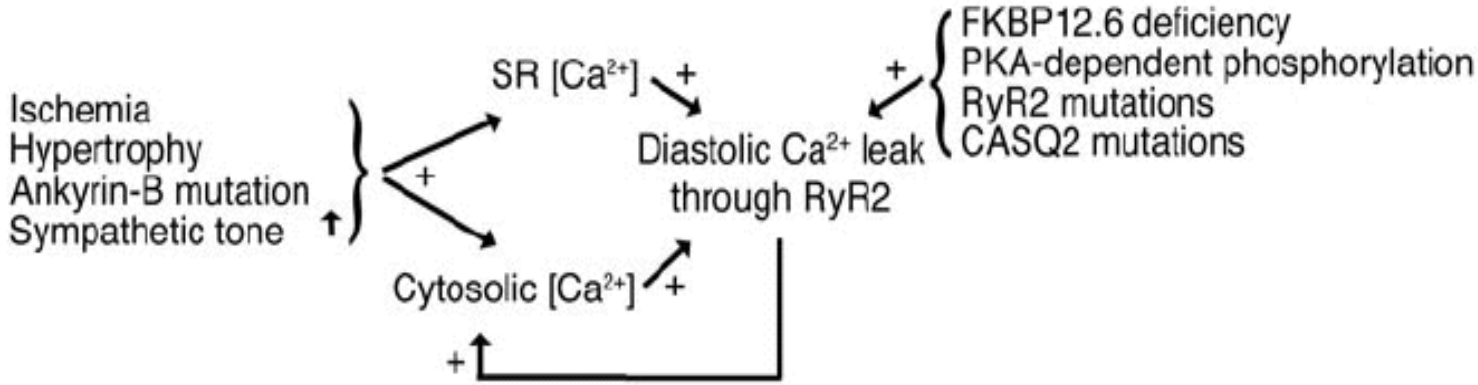
digoxinémie 13 ng/mL (normal <2)

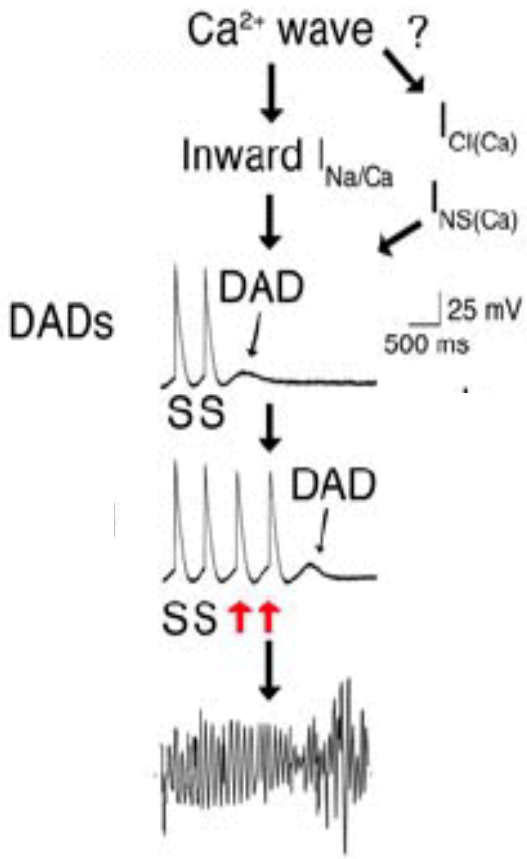
Rôles du reticulum sarcoplasmique dans le déclenchement des arythmies cardiaques

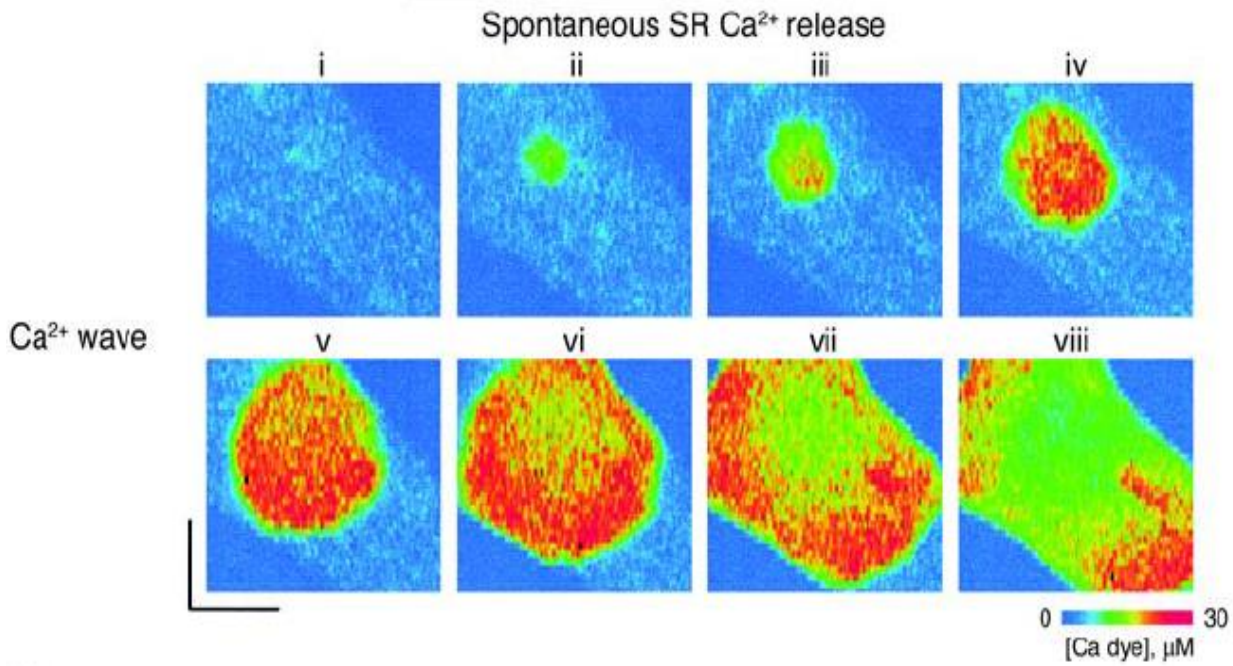
Altération du Cycle calcique intracellulaire



Rubart, JCI 2005

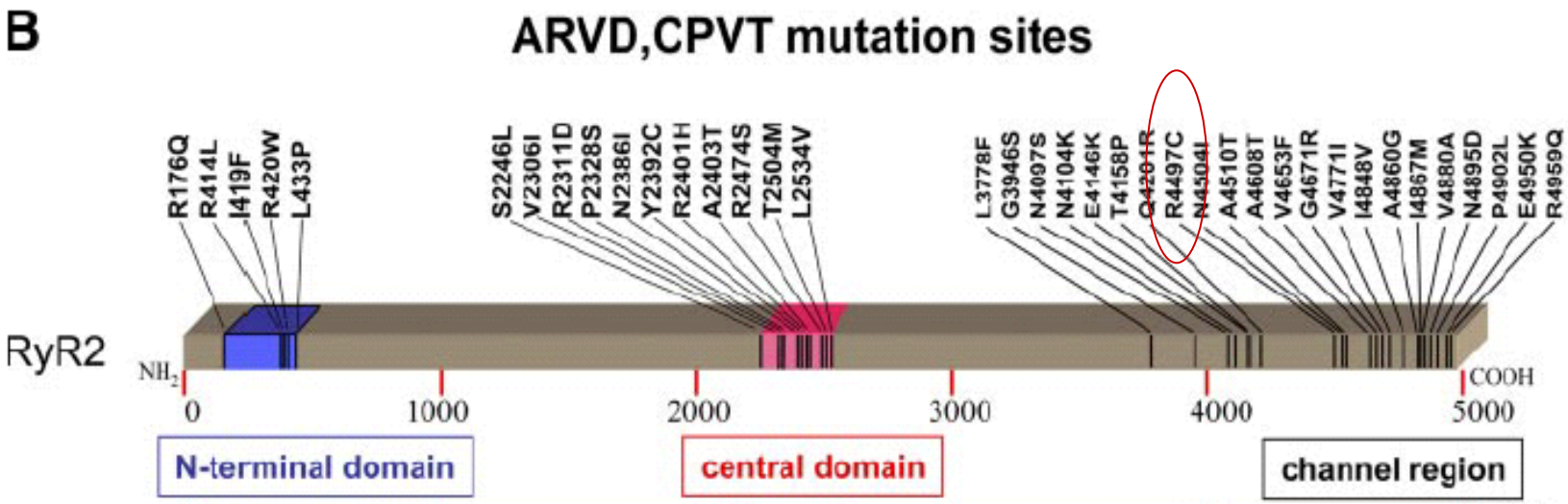




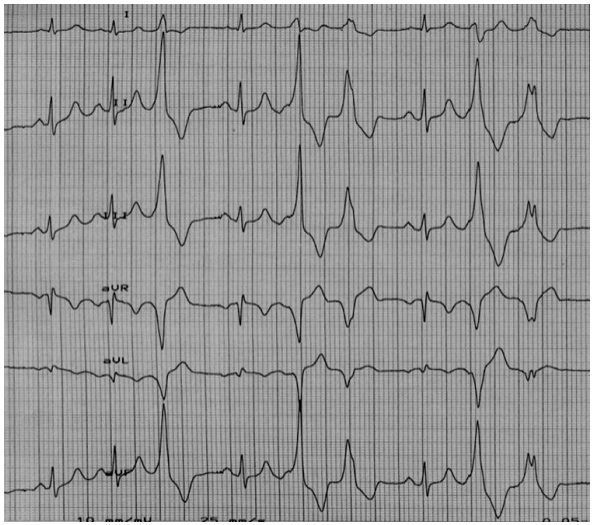


Rubart, JCI 2005

Mutations sur le gène de RyRy2
dans les TV catécholergiques et la DAVD



25 watts



45 watts

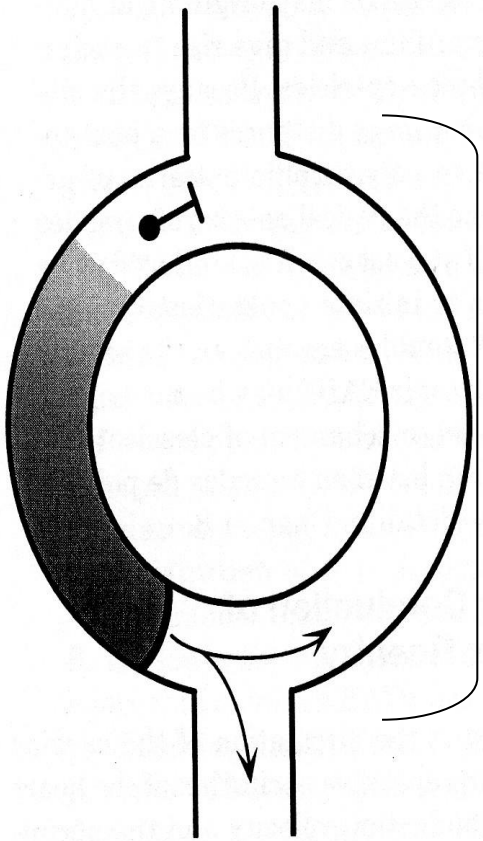
Ter Keurs Physiol Rev 2007

Rentrée – Définition

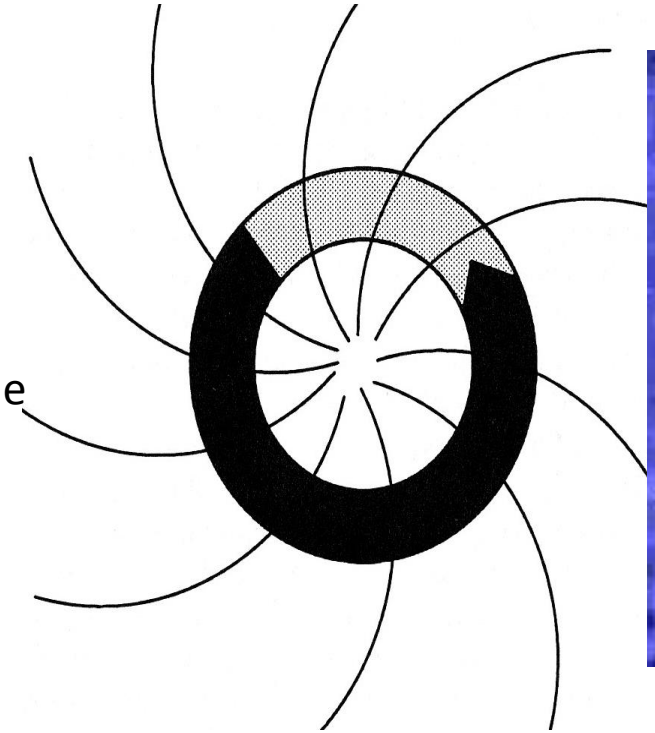
- **Circulation de l'impulsion électrique autour d'un obstacle, conduisant à l'excitation répétée du myocarde.**
- **Nature de l'obstacle variable :**
  - **Anatomique : Voie accessoire, branche du faisceau de His, fibrose**
  - **Fonctionnel : réflection, leading circle, anisotropie, hétérogénéité transmurale….**

Modèle de l'anneau

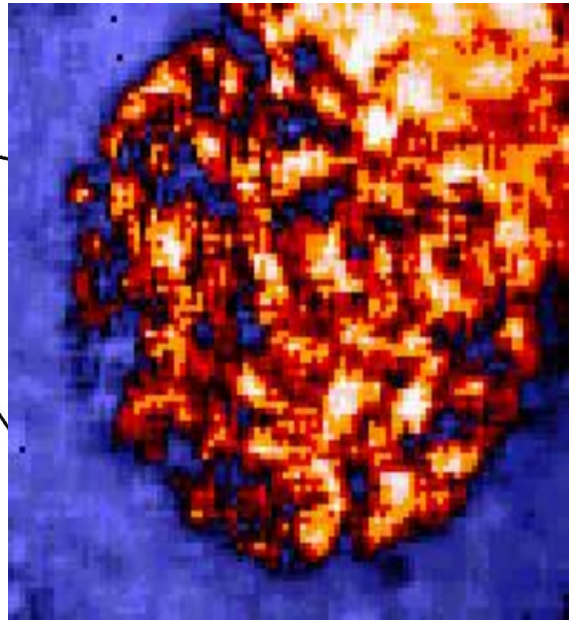
Modèle du circuit dominant
Leading circle model



gap
excitable



pas de gap excitable

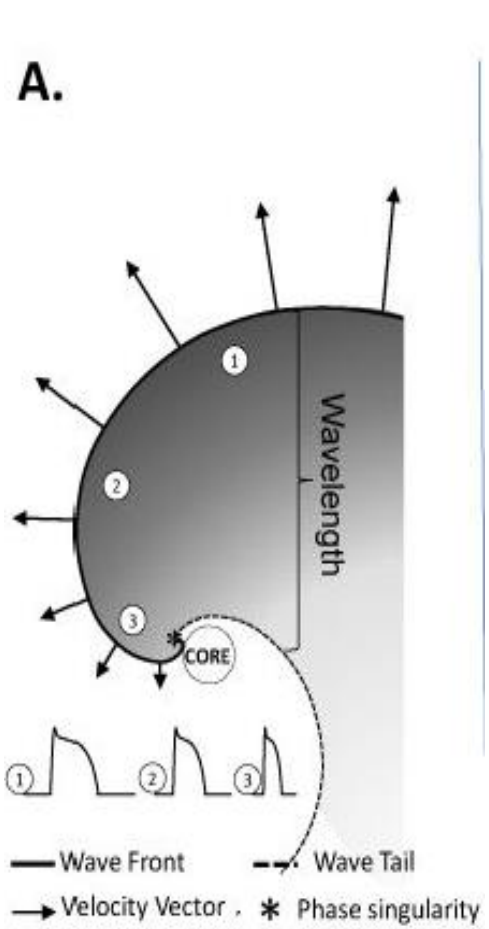


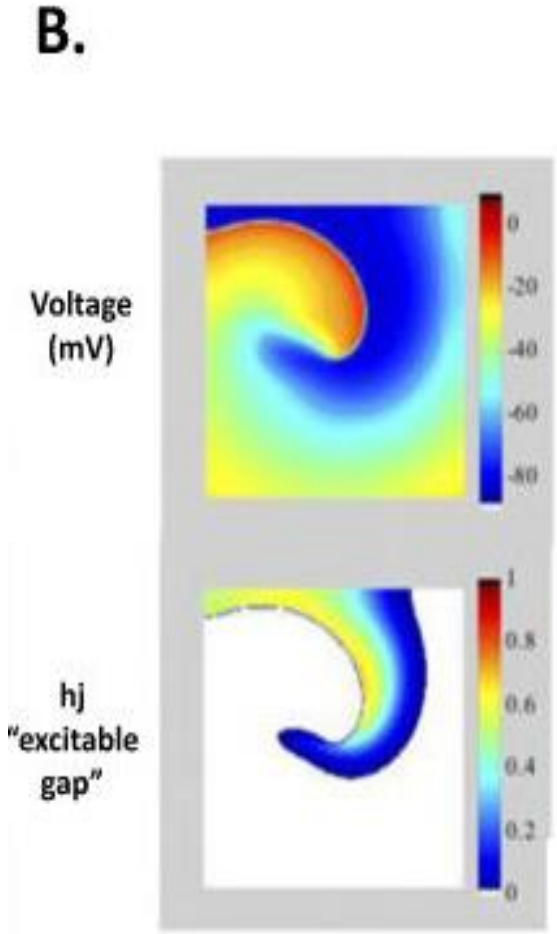
De Diego C. Cir 2008

Spirale wave
Rotor en 2D
Vortex ou scroll wave en 3D

Circuit mobile

Mouvement circulaire autour d'une zone excitable



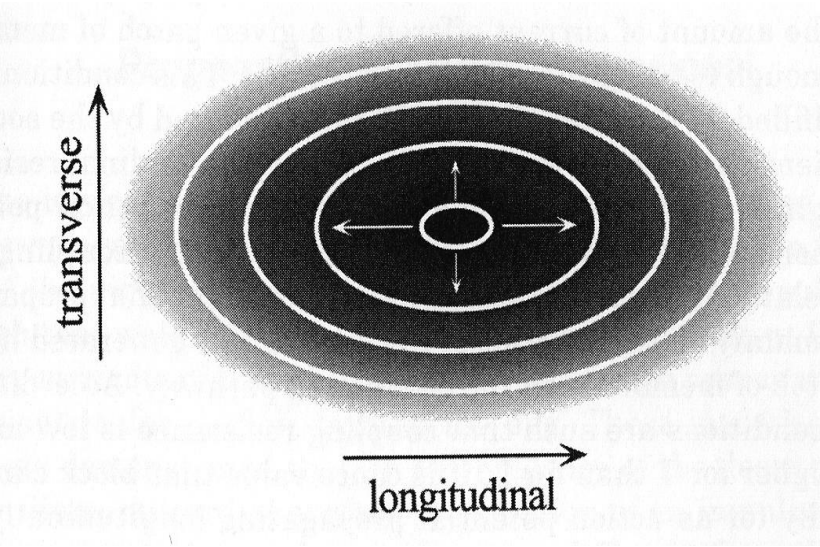


VIDEO DOMINIQUE CONVERSION.avi

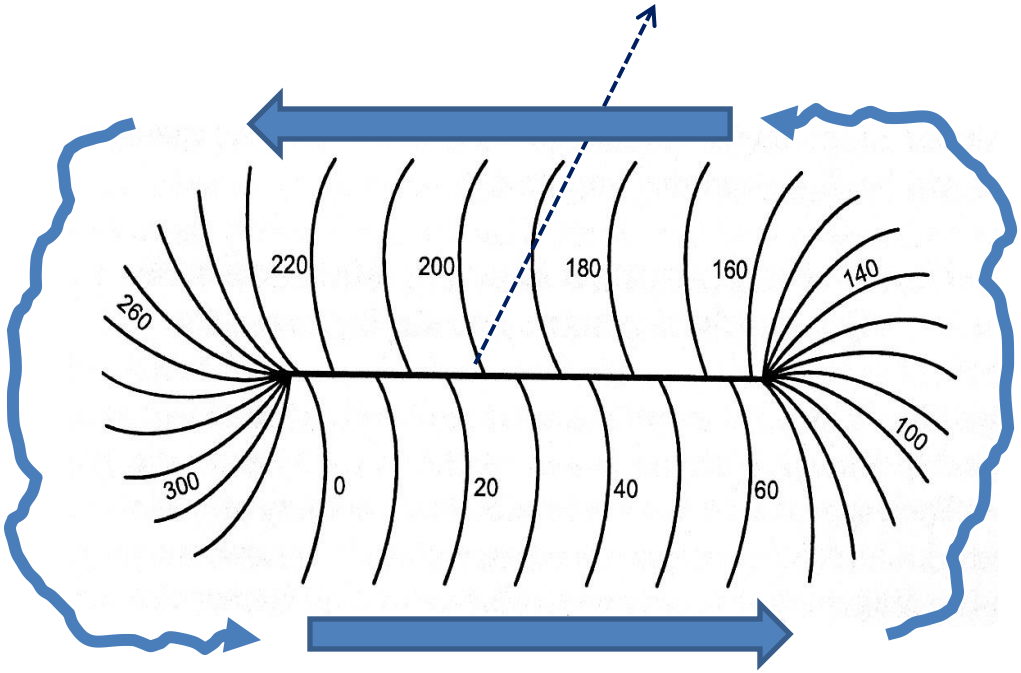
Narayan, JCE

Notion d'anisotropie

Différence de vitesse de propagation de l'impulsion électrique
selon le sens de propagation / orientation de la fibre musculaire
V trans < V long



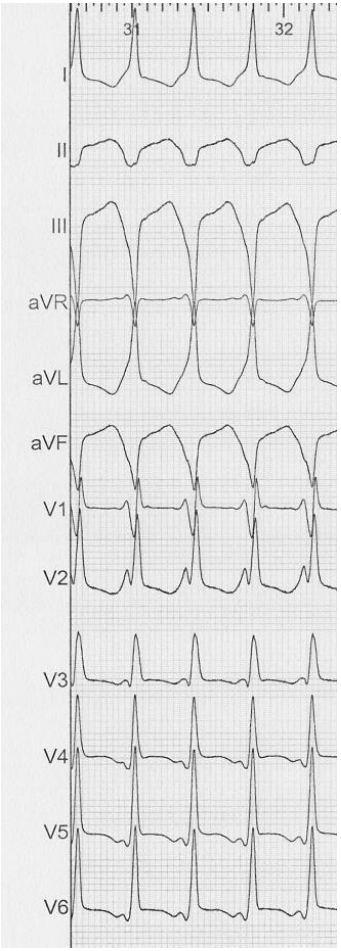
Ligne de bloc avec un circuit autour



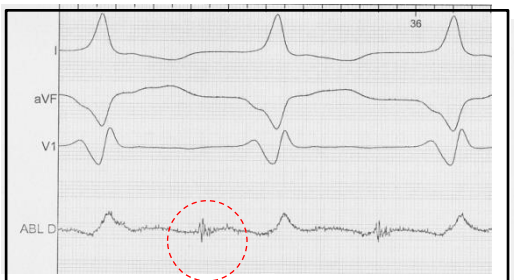
Front de dépolarisarion

TV sur cicatrice d'infarctus VG: chocs DAI récidivants

TV



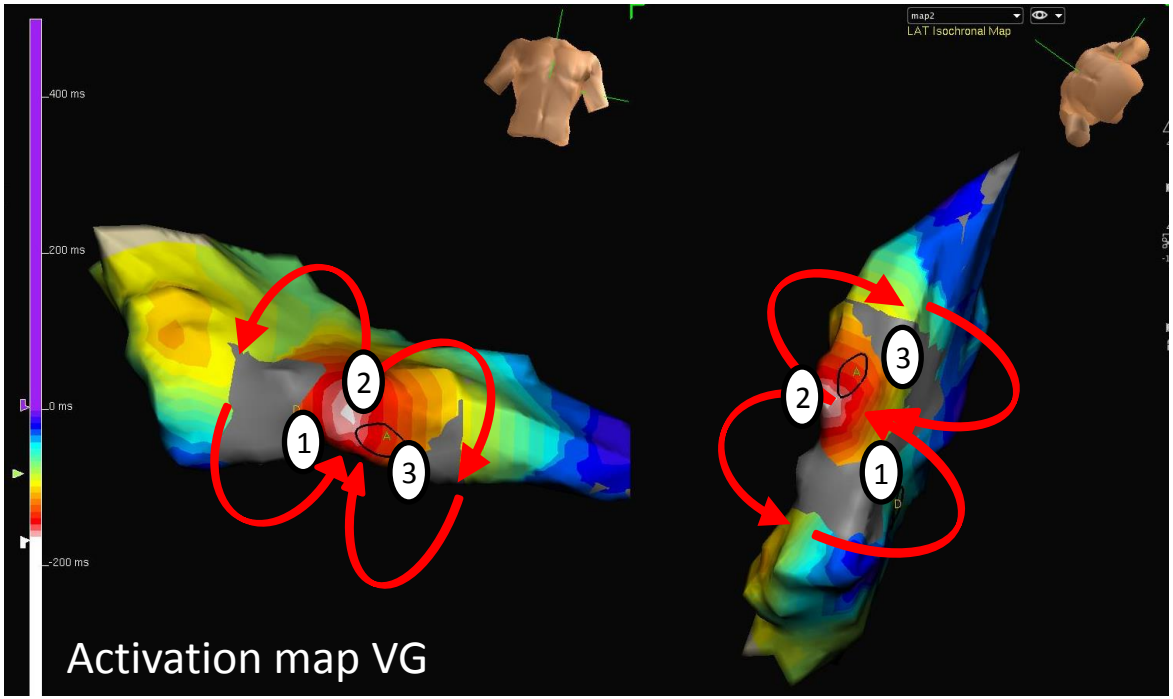
Sonde d'ablation:
Potentiel diastolique en TV



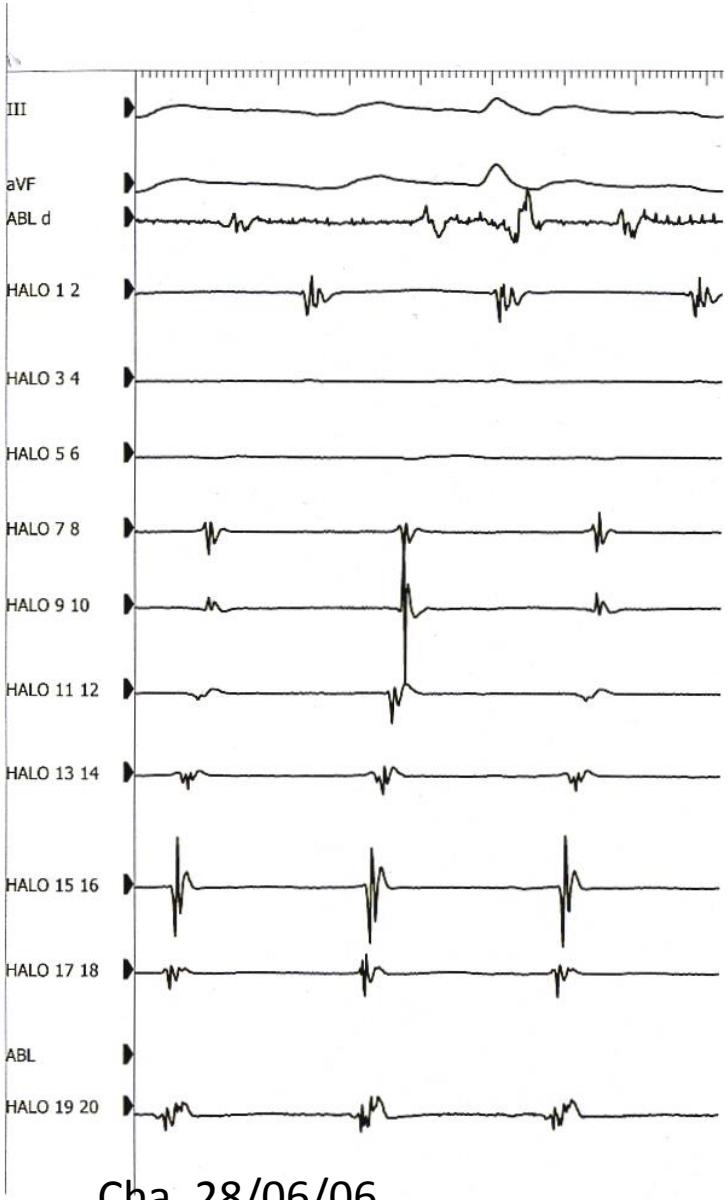
1 Potentiel tardif

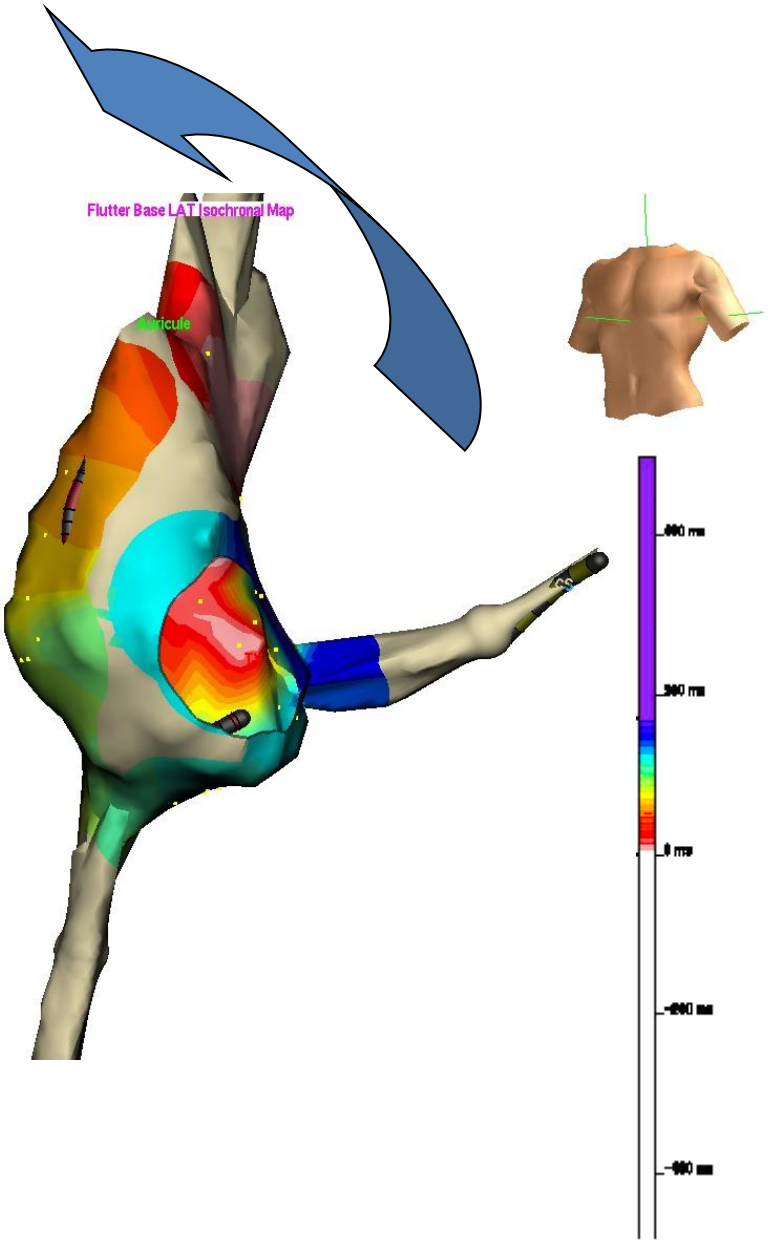
2 Potentiel précoce

3 Potentiel tardif

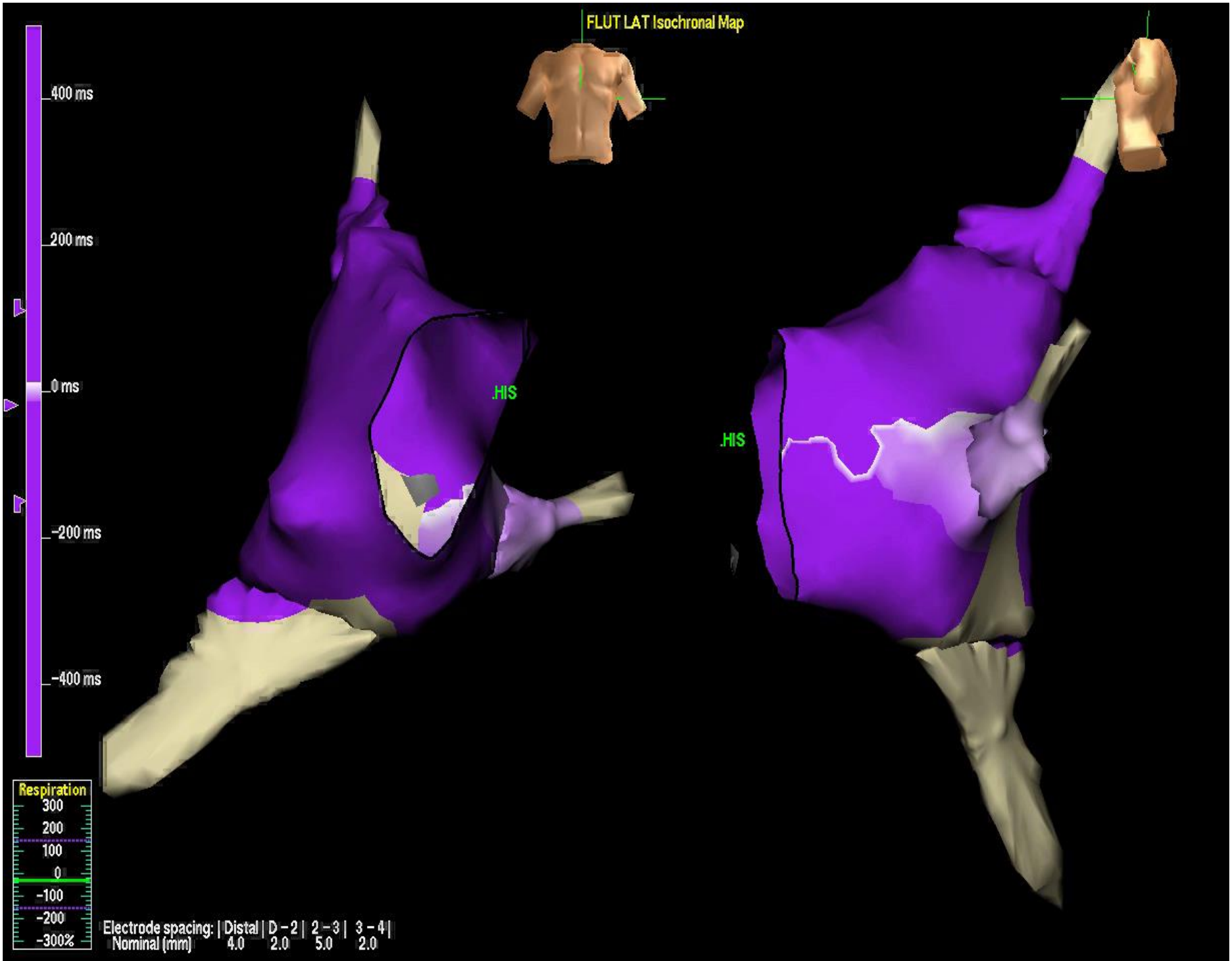


Cartographie en flutter système Navx

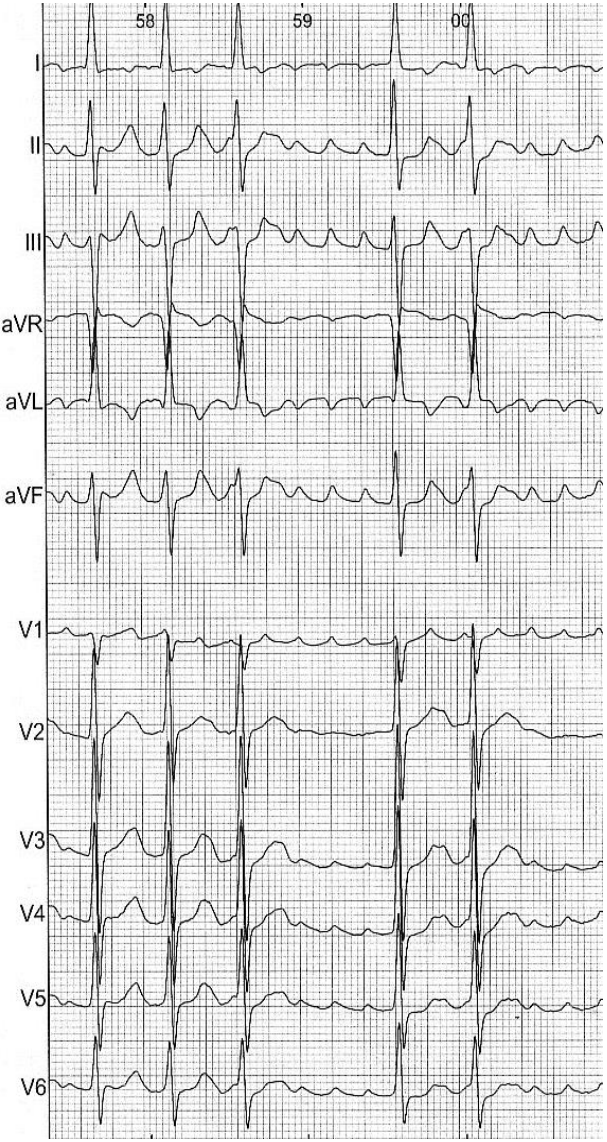


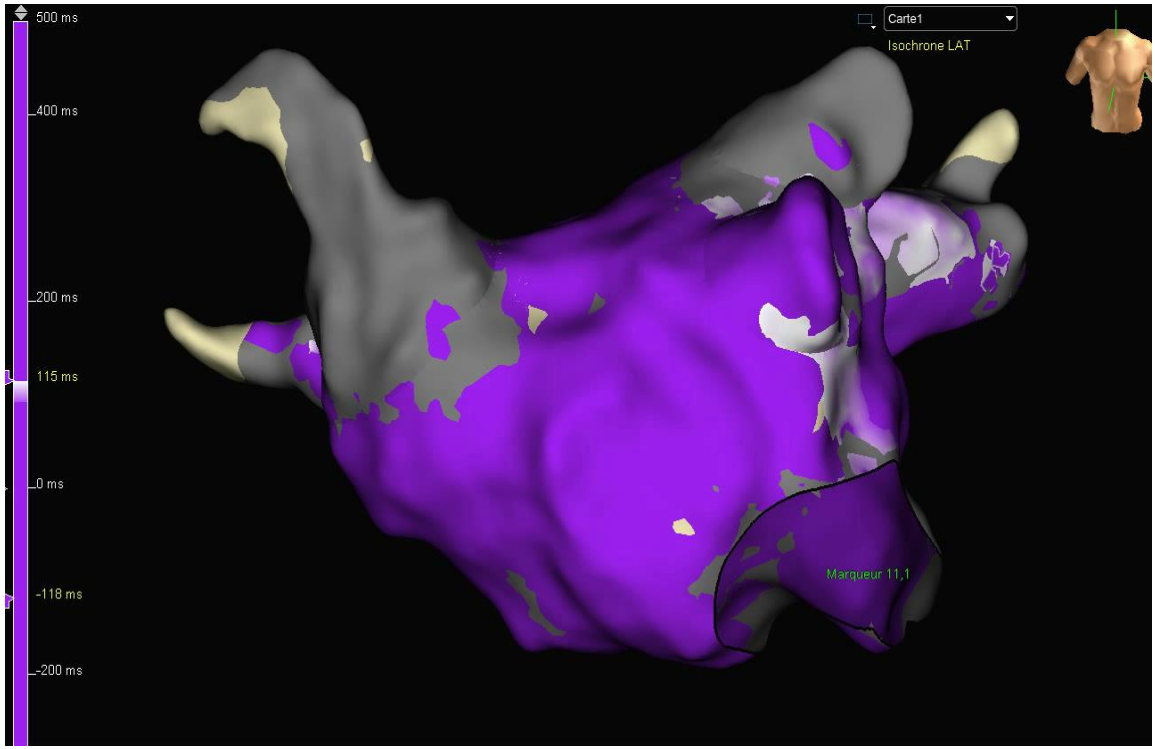


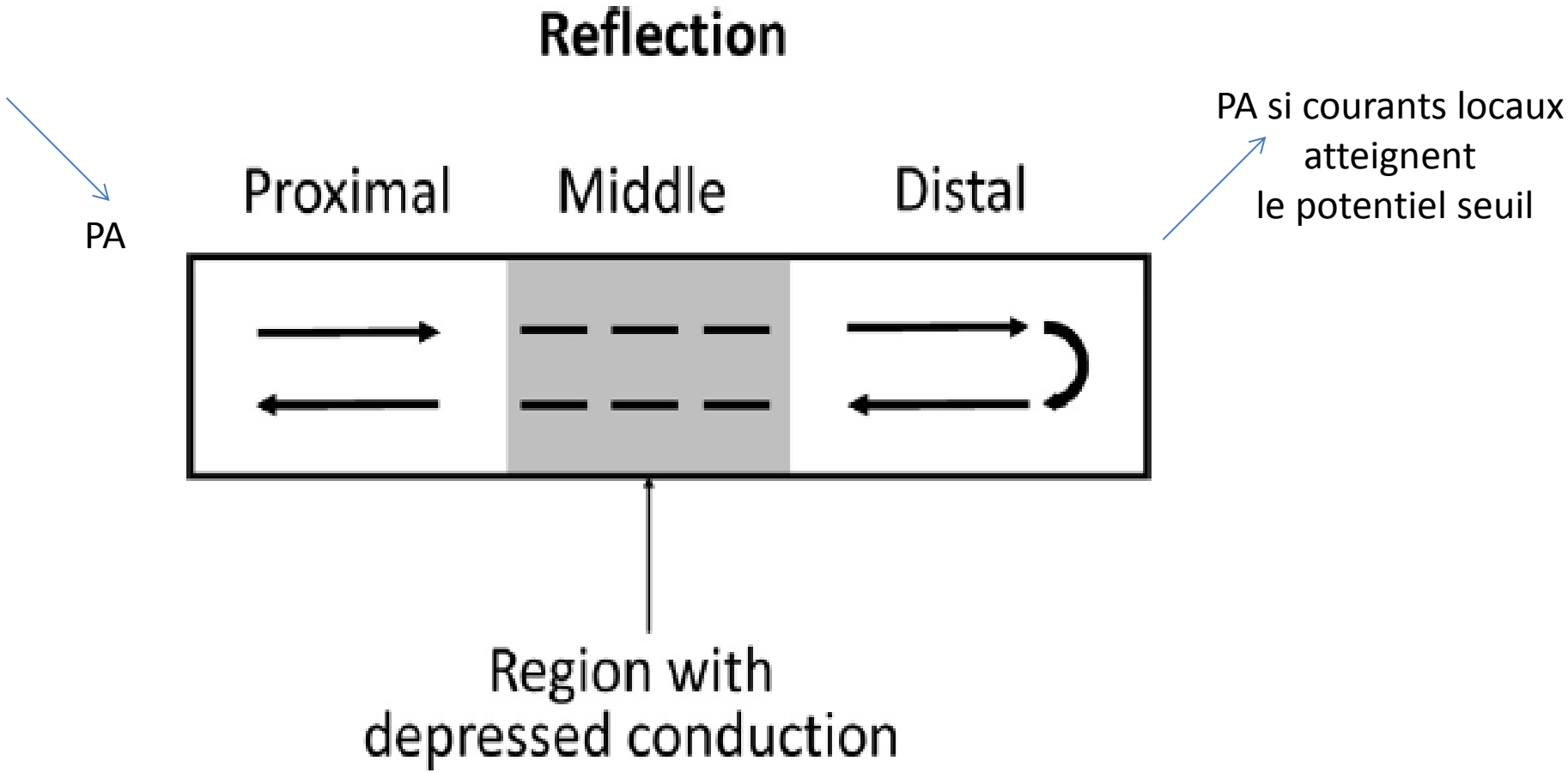
Cha. 28/06/06


FLUT LAT Isochronal Map
400 ms
200 ms
0 ms
-200 ms
-400 ms
.HIS
.HIS
Respiration
300
200
100
0
-100
-200
-300%
Electrode spacing: | Distal | D - 2 | 2 - 3 | 3 - 4 |
Nominal (mm) 4.0 2.0 5.0 2.0

Flutter gauche



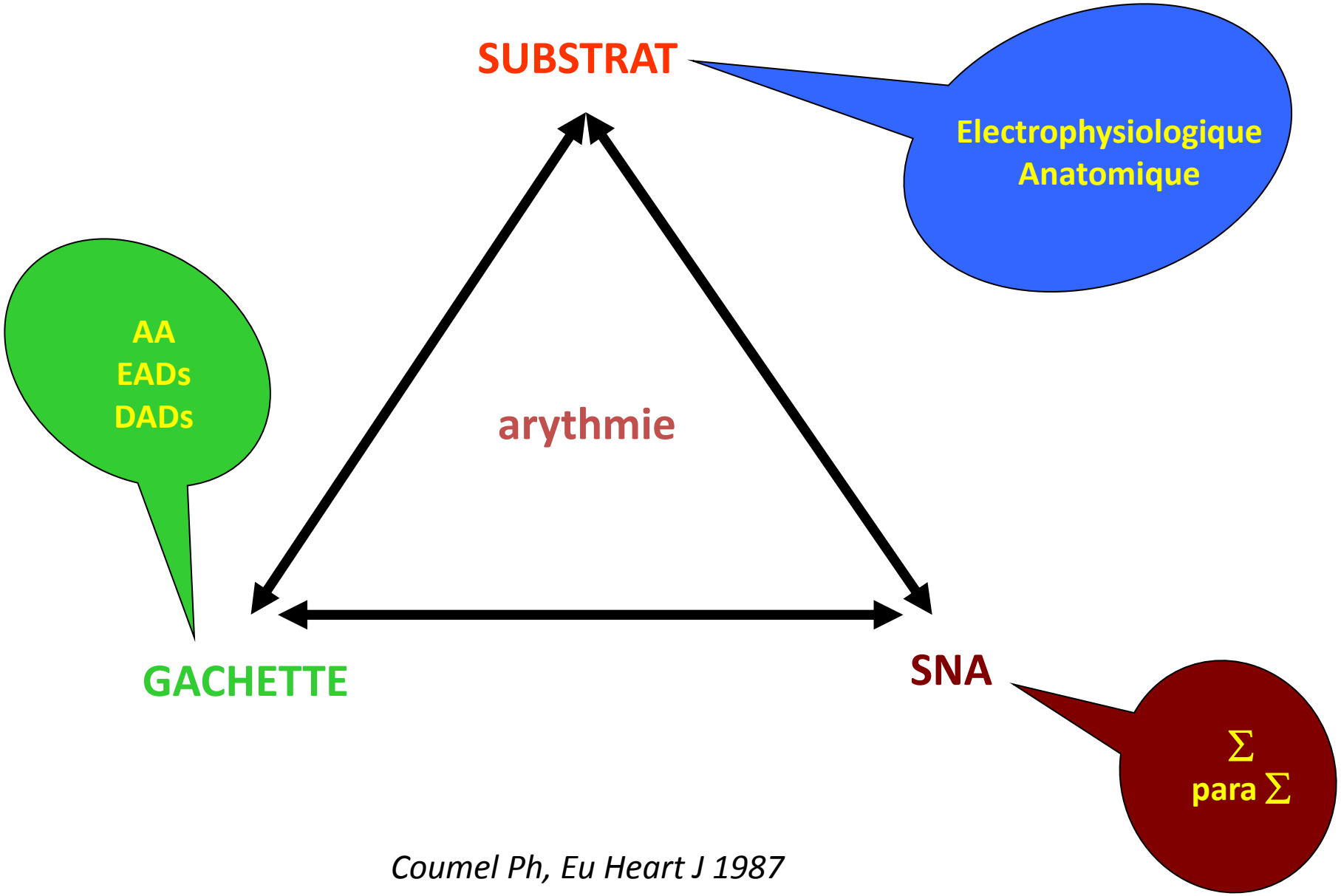




Propagation électrotonique de courants locaux

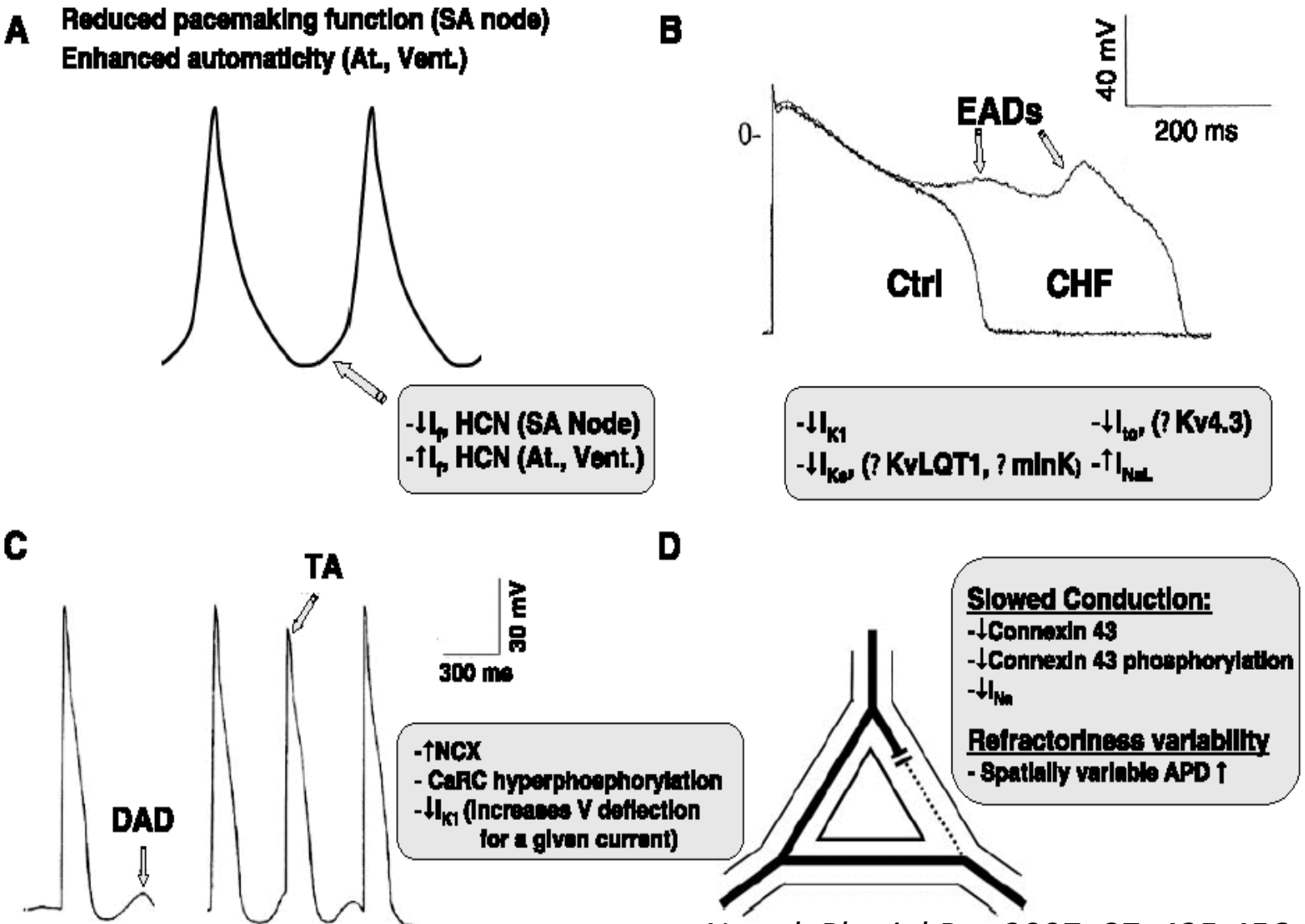
Modèle du sucrose gap : Antzelevitch C, Circulation 1980

Le plus souvent les arythmies relèvent de plusieurs mécanismes électrophysiologiques cellulaires



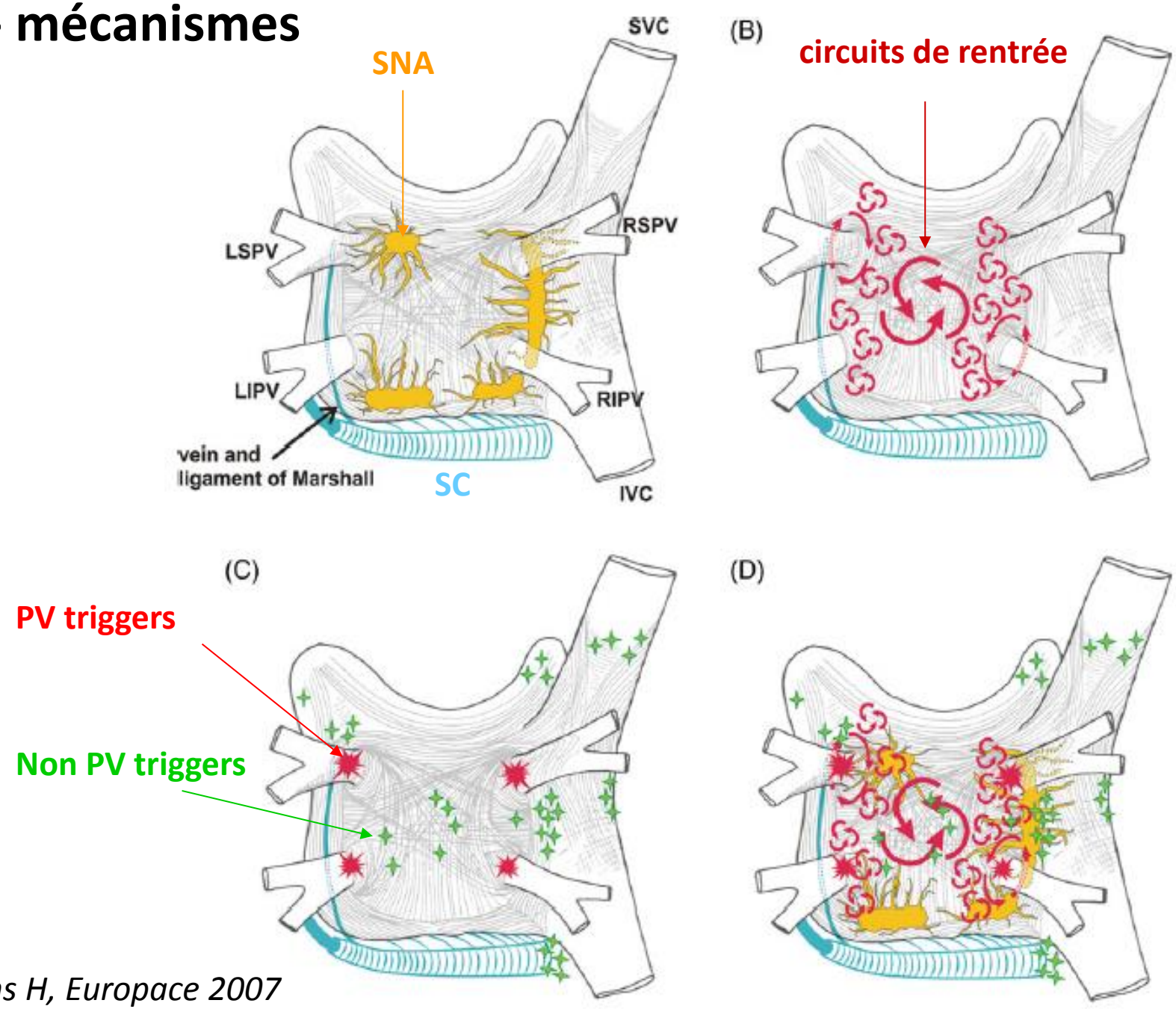
Coumel Ph, Eu Heart J 1987

Insuffisance cardiaque et arythmies



Nattel, Physiol Rev 2007; 87: 425-456.

Fa - mécanismes



Calkins H, Europace 2007