

Académie de la fibrillation atriale 2014

Fondamentaux et nouvelles perspectives

Compte rendu rédigé par le Dr F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie, Hôpital Bichat, Paris

Quelles cibles pour de futurs antiarythmiques ?

D'après la communication de S. Nattel (Institut de cardiologie de Montréal, Canada).

Le phénomène de réentrée est fondamental pour la pérennisation de la FA. On sait, depuis les travaux de Mines en 1915, que le maintien d'une réentrée nécessite une adaptation des périodes réfractaires (PR) et de la vitesse de conduction (VC). Le produit $VC \times PR$ définit la longueur d'onde du circuit de réentrée (λ). λ correspond à la longueur minimale permettant la réentrée pour la VC et la PR correspondantes. Dans une oreillette de taille et de propriétés électrophysiologiques normales, le nombre de circuits de réentrée possible à un moment donné est trop faible pour permettre un caractère soutenu de la FA. Mais si λ diminue, une oreillette de taille normale pourra maintenir la FA. Dans cette théorie classique, l'augmentation des périodes réfractaires entraîne un allongement de λ et donc un arrêt de la FA. Cette théorie ne permet cependant pas toujours d'expliquer l'effet des antiarythmiques de classe I sur la FA.

1. Arrêter ou prévenir la récurrence de la FA par allongement des périodes réfractaires

La première approche antiarythmique dans la FA est l'allongement de la durée du potentiel d'action et donc des périodes réfractaires. Les potentiels d'actions atriaux et ventriculaires sont différents avec, en plus des courants repolarisants communs (IKr, IKs, IK1), la présence de courants repolarisants spécifiques de l'oreillette comme IKur et IKAch (courant potassique ultrarapide et dépendant de l'acétylcholine respectivement). L'effet antiarythmique de classe III est obtenu en clinique par le blocage d'IKr qui entraîne un allongement du potentiel d'action atrial et ventriculaire, avec un allongement de l'intervalle QT et un risque de torsades de pointes qui constitue la limite principale à l'utilisation des produits de cette classe. Une spécificité atriale permettrait d'allon-

ger les périodes réfractaires atriales sans allonger l'intervalle QT et sans risque de torsades de pointes.

>>> Le courant potassique rectifiant ultrarapide IKur (sensible à la 4AP) n'est pas enregistré au niveau ventriculaire, et c'est un premier candidat pour une spécificité atriale. Son blocage entraîne effectivement un allongement du potentiel d'action atrial sans modifier le potentiel d'action ventriculaire [1]. Dans un modèle de tachystimulation atriale chez le chien, un bloqueur d'IKur (le Xen-D0101) augmente de manière dose-dépendante, à toutes les fréquences de stimulation, les périodes réfractaires atriales, sans effet au niveau ventriculaire [2]. Ce blocage d'IKur augmente la durée du cycle moyen en FA et diminue la vulnérabilité des animaux au déclenchement de la FA [2]. Cette approche est séduisante, mais le blocage d'IKur même spécifique reste associé à un risque théorique de désta-

bilisation de l'équilibre du plateau du potentiel d'action pouvant favoriser la survenue de post-dépolarisations précoces arythmogènes.

>>> Le courant potassique sensible à l'acétylcholine IK_{ACh} est un autre candidat pour un effet de classe III spécifique de l'oreillette. Ce courant permet d'expliquer le rôle favorisant de la stimulation vagale dans la FA. Ce courant est présent dans les oreillettes de chien même en l'absence d'acétylcholine, est bloqué de manière très spécifique par la tertiapine [3] et augmenté en cas de tachycardie atriale [4]. Le blocage d'IK_{ACh} par la tertiapine entraîne un allongement du potentiel d'action atrial et l'arrêt de la tachycardie atriale sur un modèle animal [4]. La tertiapine n'est cependant pas utilisable en clinique. Un bloqueur d'IK_{ACh} en développement (le NTC-801) a également un effet d'allongement du potentiel d'action spécifique pour l'oreillette avec une diminution très importante de l'inductibilité de la FA [5] et des conséquences de la stimulation vagale. Malheureusement, ce mécanisme d'action fait craindre des effets périphériques indésirables, en particulier au niveau vésical et digestif.

>>> Le courant K⁺ dépendant du Ca²⁺ (ISK) est, lui aussi, spécifique de l'oreillette; il est même plus important dans les veines pulmonaires que dans l'OG et augmente dans un contexte de tachystimulation [6]. Son blocage pharmacologique prolonge le potentiel d'action avec des effets plus importants dans les veines pulmonaires que dans l'oreillette gauche et plus important en tachycardie qu'en rythme normal [6]. Le blocage d'ISK supprime la FA *in vivo* sur un modèle animal [6] et semble constituer une approche intéressante et innovante pour le traitement de la FA.

2. Arrêter ou prévenir la récurrence de la FA en modifiant la vitesse de conduction

Selon le modèle classique de réentrée, le blocage sodique devrait favoriser la FA car la diminution de la vitesse de conduction qu'il induit diminue la longueur d'onde du circuit de réentrée. Cependant, les antiarythmiques de classe Ic, qui sont de puissants bloqueurs sodiques, sont efficaces dans la FA soulevant la question soit d'autres mécanismes d'action, soit d'une erreur de la théorie.

Les travaux de l'équipe d'Allessie sur la chèvre ont bien montré que le blocage du courant sodique entraîne une diminution marquée de la vitesse de conduction avec un allongement modéré des périodes réfractaires, est associé à un allongement du cycle atrial en FA et à une augmentation du gap excitable avant l'arrêt de la FA [7] qui aurait dû être favorisée dans ces conditions. Les modélisations mathématiques de myocyte et de tissu atrial de Courtemanche-Ramirez-Nattel [8] retrouvent les mêmes conséquences électrophysiologiques du blocage sodique, avec également une augmentation de la probabilité d'arrêt de la FA avec l'augmentation du blocage du courant sodique [9]. Pour comprendre ces phénomènes, il faut abandonner le modèle de réentrée circulaire de Mines et utiliser le concept plus récent de réentrée en spirale. Sur un modèle expérimental de FA induite par stimulation cholinergique, le courant sodique va avoir un rôle important pour le maintien des spirales réentrantes. Le blocage sodique (ici par la tétrodoxtine) va entraîner une augmentation de la taille de la spirale et par conséquent la rendre moins stable [9]. On peut utiliser l'analogie de la toupie qui est très stable lorsqu'elle tourne vite et qui devient instable en ralentissant. Le blocage sodique va donc déstabiliser les spirales ou rotors qui seront moins

nombreux et qui ne pourront plus se perpétuer [9].

Cependant, l'effet du blocage sodique va dépendre de l'état de la cellule. En particulier, le blocage sodique sera beaucoup plus important aux fréquences rapides pour des concentrations identiques. Cela est la conséquence de la diminution du temps de dissociation drogue/canal aux fréquences rapides. Cette notion ouvre la porte au concept d'un blocage sélectif du canal sodique des cellules en FA. Les modélisations de Markov permettent l'optimisation de l'inhibition d'INa afin d'obtenir une sélectivité atriale [10]. Cette sélectivité sera faible en rythme sinusal mais bien plus forte (20 fois plus forte) en FA lorsque les cellules atriales ont une fréquence beaucoup plus rapide que les cellules ventriculaires. Il est ainsi possible de sélectionner un modèle offrant le rapport efficacité/proarythmie optimal (**fig. 1**).

Deux molécules récentes utilisent ce principe. La première est un bloqueur des composantes lente et rapide du courant sodique avec une dissociation très rapide pour le blocage de la composante rapide. Quelques cas de régularisation de FA ont été rapportés avec cette molécule [11]. L'autre molécule est un bloqueur multicanaux avec une efficacité clinique démontrée qui semble liée également à un blocage du courant sodique avec des constantes de dissociation très rapide [12]. Cependant, compte tenu des nombreux effets de cette molécule, on peut craindre la survenue d'effets proarythmiques et hémodynamiques.

3. Le "redesign" moléculaire

Cette stratégie totalement différente consiste à modifier la structure moléculaire d'une drogue efficace pour essayer d'en diminuer les effets secondaires, en particulier extracardiaques. Cette stratégie a par exemple été utili-

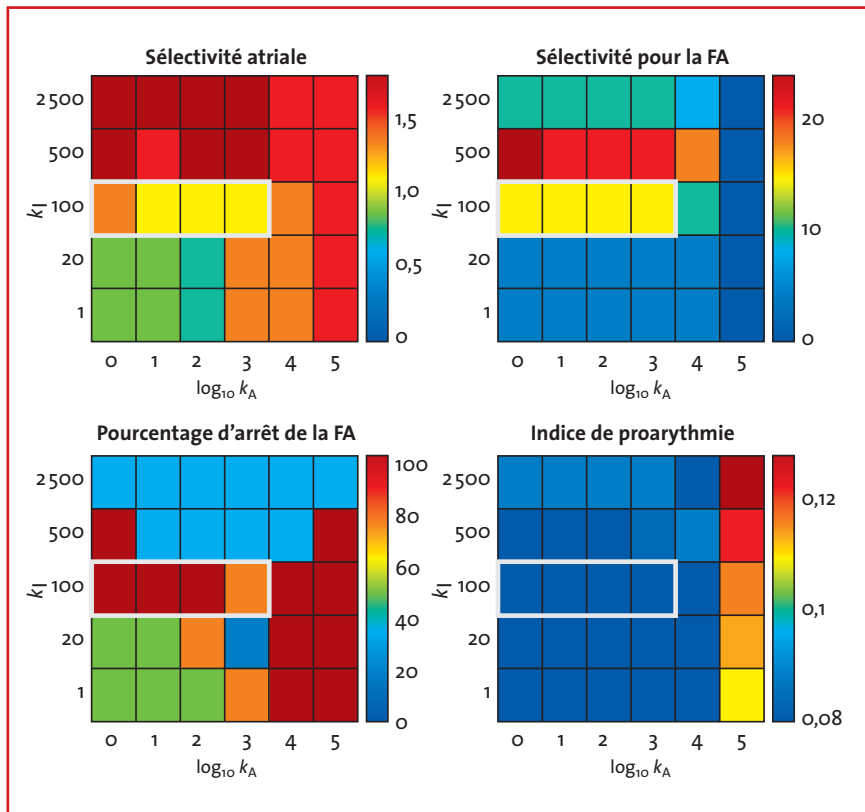


FIG. 1 : Les propriétés intrinsèques des canaux ioniques (les constantes de temps des propriétés d'activation et d'inactivation) permettent de choisir une molécule antiarythmique en fonction des effets souhaités en termes de sélectivité atriale, sélectivité pour la FA, mais aussi capacité à arrêter la FA et risque proarythmique. Des modèles de Markov peuvent ensuite aider à sélectionner le (les) paramètre(s) de gating offrant le meilleur compromis.

sée pour supprimer l'iodure associé à des complications thyroïdiennes. Même si cette approche est séduisante, l'expérience récente montre que la modification d'une molécule entraîne des effets parfois non prévus et au final une balance bénéfique/risque pas forcément au niveau des attentes [13, 14].

Au total, S. Nattel conclut qu'il est possible de développer des molécules allongeant spécifiquement la repolarisation atriale et/ou ralentissant la vitesse de conduction plus spécifiquement au niveau atrial pendant la FA.

Il apparaît envisageable de développer de nouvelles molécules avec un profil antiarythmique désiré, c'est-à-dire à la fois plus efficaces et moins toxiques.

Bibliographie

1. LI GR, FENG J, YUE L *et al.* Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes. *Circ Res*, 1996;78:689-696.
2. SHIROSHITA-TAKESHITA A *et al.* *Heart Rhythm*, 2006;3:S18.
3. EHRLICH JR, CHA TJ, ZHANG L *et al.* Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*, 2004;557:583-597.
4. CHA TJ, EHRLICH JR, CHARTIER D *et al.* Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation*, 2006;113:1730-1737.
5. MACHIDA T, HASHIMOTO N, KUWAHARA I *et al.* Effects of a highly selective acetylcholine-activated K⁺ channel blocker on experimental atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011;4:94-102.
6. QI XY, DINESS JG, BRUNDEL BJ *et al.* Role of small-conductance calcium-activated potassium channels in atrial electrophysiology and fibrillation in the dog. *Circulation*, 2014;129:430-440.
7. WIJFFELS MC, DORLAND R, MAST F *et al.* Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat: effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and d-sotalol. *Circulation*, 2000;102:260-267.
8. RAMIREZ RJ, NATTEL S, COURTEMACHE M. Mathematical analysis of canine atrial action potentials: rate, regional factors, and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000;279:H1767-H1785.
9. KNELLER J, KALIFA J, ZOU R *et al.* Mechanisms of atrial fibrillation termination by pure sodium channel blockade in an ionically-realistic mathematical model. *Circ Res*, 2005;96:e35-e47.
10. AGUILAR-SHARDONOFKY M, VIGMOND EJ, NATTEL S *et al.* In silico optimization of atrial fibrillation-selective sodium channel blocker pharmacodynamics. *Biophys J*, 2012;102:951-960.
11. MURDOCK DK, KERSTEN M, KALIEBE J *et al.* The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible "pill in the pocket" approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2009;9:260-267.
12. FEDIDA D, ORTH PM, CHEN JY *et al.* The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RSD1235. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005;16:1227-1238.
13. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, VAN EICKELS M *et al.* Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009;360:668-678.
14. CONNOLLY SJ, CAMM AJ, HALPERIN JL *et al.* PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011;365:2268-2276.