

## Mécanismes moléculaires et cellulaires de la fibrillation auriculaire : existe-t-il de nouvelles stratégies thérapeutiques ?

Stéphane Hatem

ICAN Institute of Cardiometabolism & Nutrition, UMRS-956 (INSERM/UPMC), Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France

Auteur correspondant : Stéphane Hatem, [Stephane.Hatem@chups.jussieu.fr](mailto:Stephane.Hatem@chups.jussieu.fr)

Reçu le 10 décembre 2011

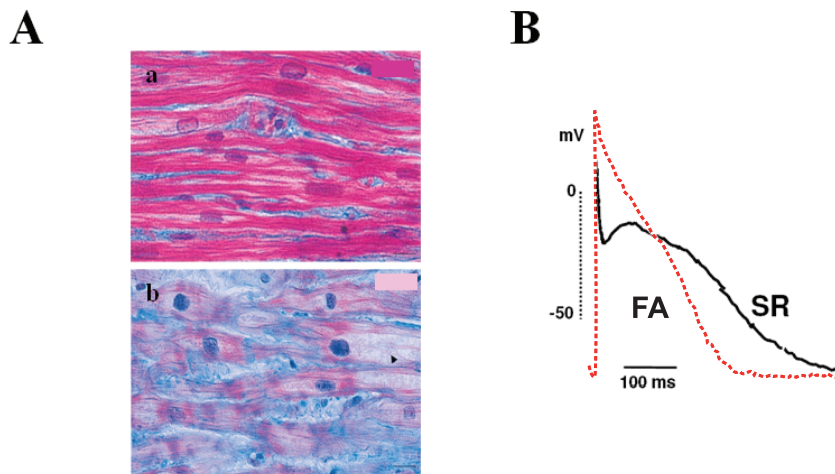
**Résumé** – L'étude des mécanismes responsables de la survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) occupe toujours un grand nombre de chercheurs. Tout d'abord, la fréquence et la sévérité de cette arythmie justifient un tel intérêt. Ensuite, sa physiopathologie demeure largement mal comprise. On sait que le substrat de la FA découle d'altérations de la structure du myocarde auriculaire et de ses propriétés électrophysiologiques. Il en résulte une véritable myopathie atriale qui contribue au caractère récidivant et chronique de l'arythmie. L'effort de recherche actuel vise à mieux connaître la biologie de ce substrat afin d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques pour essayer de mieux prévenir et traiter cette arythmie.

**Mots clés** : Fibrillation auriculaire / oreillettes / canaux ioniques / fibrose / protéines d'ancrage des canaux ioniques

**Abstract** – Biology of the substrate of atrial fibrillation.

Atrial fibrillation (AF), the most common sustained cardiac arrhythmia in clinical practice, is often associated with progressive dilatation and remodeling of the atria which constitute the substrate of the arrhythmia. This atrial remodeling is characterized by complex structural and functional alterations of the atrial myocardium: short action potentials, heterogeneous refractory periods, dystrophic myocytes and interstitial fibrosis which act together to favor local conduction bloc, activation of ectopies and the formation of microreentries of the electrical excitation. However, the underlying mechanisms of the AF substrate are not yet fully understood. The possibility of studying human atrial myocytes has led to the identification of ionic currents that contribute to the shortening of the action potential and refractory periods during AF. The down-regulation of the L-type calcium current plays a central role in this electrical remodeling. It results mainly from the dephosphorylation of calcium channels as the consequence of an excessive stimulation of atrial myocytes by neurohormones such as the atrial natriuretic factor. Abnormal trafficking and targeting of ion channels at the plasma membrane has emerged as mechanisms that can contribute to the abnormal electrical properties of the atria during AF. Fibrosis is the other feature of the AF substrate and it is favored by the atrial hemodynamic overload. Local activation of the renin-angiotensin system is involved in the extracellular matrix remodeling of the atrial myocardium. Thrombin that accumulates in dilated and fibrillating atria could be another important mediator of the myocardial structural alterations during AF. This peptide, by binding on its receptor PAR1, can modulate several signaling pathways regulating growth and survival of myocardial cells. Better understanding of pathogenic factors involved in the formation of the AF substrate is crucial for the identification of novel biomarkers and therapeutic targets that could be used to improve the diagnostic and treatment of AF.

**Key words**: Atrial fibrillation / atria / ion channels / fibrosis / anchoring proteins

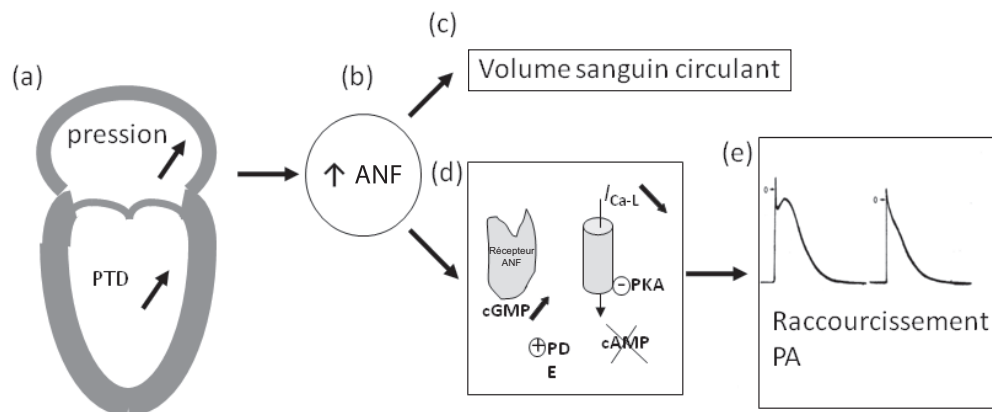


**Fig. 1.** Le substratum de la FA. Histologie du myocarde d'oreillette humaine. (a) Coupe d'oreillette provenant d'un patient avec une oreillette non dilatée et en rythme sinusal. Les myocytes (rouges) sont bien alignés, de forme régulière avec un corps cellulaire dense. Il existe peu de fibrose interstitielle (marquage bleu de méthyl) à la périphérie des myocytes. (b) Coupe d'oreillette chez un patient en FA chronique. Les myocytes sont hypertrophiés et dystrophiques avec une perte d'appareil sarcomérique (vide cellulaire). Il existe une importante fibrose interstitielle. B. Superposition de potentiel d'action cellulaire enregistré par la technique de la microélectrode dans des trabécules d'oreillettes humaines de patients en rythme sinusal (SR, noir) et en fibrillation auriculaire (FA, pointillée).

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent en clinique. Sa prévalence augmente avec le vieillissement de la population : moins de 0,5 % avant 20 ans, 1–2 % entre 40 et 60 ans et >5 % après l'âge de 65 ans. On parle parfois d'une épidémie de FA dans les années à venir à cause du vieillissement de la population (Feinberg *et al.*, 1995). Le plus souvent la FA complique l'évolution des cardiopathies notamment valvulaires, de l'insuffisance cardiaque ou encore de l'hypertension artérielle. Un point commun à ces situations : la surcharge hémodynamique des oreillettes liée à un ventricule gauche moins compliant qui gêne la vidange auriculaire (Kourliouros *et al.*, 2009). Les oreillettes se dilatent alors progressivement, leur myocarde se remodèle réalisant une véritable myopathie auriculaire (Ausma *et al.*, 1997 ; Nattel *et al.*, 2000 ; Tsai *et al.*, 2004 ; Hatem *et al.*, 2010 ; Schotten *et al.*, 2011). Celle-ci précède souvent la survenue de l'arythmie, à l'image de la partie immergée d'un iceberg. L'enjeu de la recherche est comprendre comment se constitue cette myopathie atriale qui constitue le substratum de la FA. Le but est de pouvoir l'identifier précocement et de prévenir sa progression.

On connaît bien aujourd'hui les modifications électrophysiologiques du myocarde auriculaire associé à la FA. Depuis plus de trente ans, les électrophysiologistes cellulaires étudient les myocytes isolés à partir

d'échantillons d'oreillettes humaines qu'on peut obtenir lors d'interventions de chirurgie cardiaque (figure 1). Ces travaux s'accordent sur l'existence d'un raccourcissement important de la durée du potentiel d'action cellulaire et des périodes réfractaires des myocytes d'oreillettes humaines (Boutjdir *et al.*, 1986 ; Le Grand *et al.*, 1994 ; Nattel *et al.*, 2000 ; Tsai *et al.*, 2004). Ceci favorise la formation des processus arythmogènes à l'origine de la FA, notamment les circuits de micro-réentrées de l'influx électrique (Allessie *et al.*, 1977). Les courants ioniques impliqués dans ces anomalies de l'électrophysiologie auriculaire ont été identifiés. Le courant calcique de type L, le principal courant de la phase en plateau du potentiel d'action (PA), est fortement réduit, alors que les courants repolarisants sont peu altérés (Le Grand *et al.*, 1994 ; Van Der Velden *et al.*, 1998 ; Boixel *et al.*, 2000 ; Christ *et al.*, 2004 ; Hatem *et al.*, 2010). Le résultat est un déséquilibre de dépolarisation, entraînant un raccourcissement de la durée du PA. Les mécanismes de la réduction du courant calcique ont été bien étudiés. Une partie des canaux calciques est moins active, silencieuse, dans un état de déphosphorylation (Boutjdir *et al.*, 1986 ; Boixel *et al.*, 2000 ; Dinanian *et al.*, 2008). Le facteur natriurétique atrial (ANF), qui régule la phosphorylation des myocytes par la voie du GMPc, est probablement responsable de ce processus (figure 2). Les oreillettes sécrètent physiologiquement l'ANF en



**Fig. 2.** Mécanisme responsable de la diminution du courant calcique au cours de la FA. L'augmentation des pressions de remplissage du ventricule gauche au cours du développement des cardiopathies (a) est responsable d'une gêne à la vidange des oreillettes qui se dilatent et sécrètent en abondance le facteur natriurétique (ANF). Cette sécrétion accrue d'ANF (b) permet de réguler le volume sanguin (c) est responsable d'une stimulation anormale des guanylates cyclases membranaires, d'une stimulation des phosphodiéstrases et indirectement de la déphosphorylation des canaux calciques de type L (d) et (e) du raccourcissement du potentiel d'action.

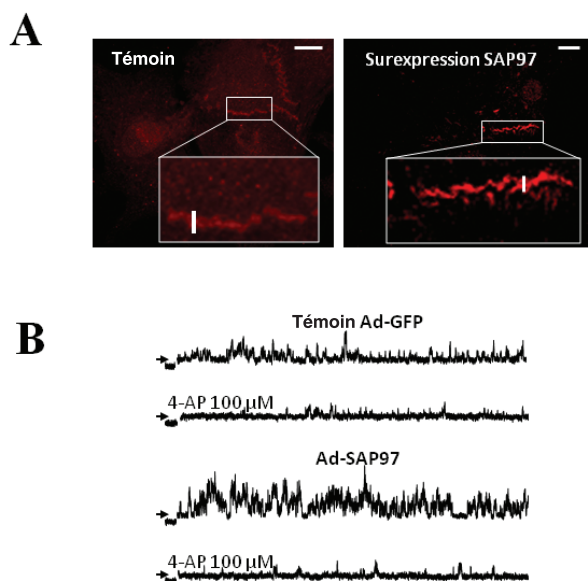
réponse aux changements de volémie ou à leur dilatation. Pour ces raisons, l'ANF est augmentée au cours de la FA, qui s'accompagne constamment d'une surcharge hémodynamique auriculaire (Boixel *et al.*, 2000 ; Dinanian *et al.*, 2008). L'existence de médicaments anti-arythmiques, certains très sélectifs pour les courants ioniques atriaux, laissait espérer qu'on puisse normaliser les propriétés électriques des oreillettes et traiter la FA. Mais les essais cliniques ont été décevants. D'autres stratégies doivent être développées.

La fibrose du myocarde est l'autre composante importante du substratum de la FA (figure 1) (Aimé-Sempé *et al.*, 1999 ; Nattel *et al.*, 2000). Elle favorise les blocs de conduction et la constitution des circuits de micro-réentrées de l'influx électrique. Le système rénine-angiotensine/aldostérone est impliqué dans le remodelage de la matrice extracellulaire du myocarde auriculaire. La densité des récepteurs à l'angiotensine-II est augmentée au cours de la FA et leurs voies de signalisation anormalement activées (Goette *et al.*, 2000). Des arguments expérimentaux existent en faveur des effets bénéfiques du blocage pharmacologique du système rénine-angiotensine/aldostérone sur la constitution du substrat de la FA, notamment la fibrose (Li *et al.*, 2001 ; Tsai *et al.*, 2004 ; Milliez *et al.*, 2005). Ces études menées chez l'animal permettent de comprendre l'efficacité des inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans la prévention de la récurrence de la FA après une première cardioversion. La fibrose auriculaire pourrait être particulièrement sensible aux anti-aldostérone.

Des travaux non encore publiés de notre laboratoire indiquent que d'autres voies de signalisation pourraient

être impliquées dans ce remodelage tissulaire. La complication majeure de la FA est la formation de thrombus dans les oreillettes dilatées lors de la vidange (perte de la systole auriculaire). Le sang stagne, favorisant cette formation, ce qui est encore aggravé par la dysfonction endothéliale. La thrombine est une des protéines qui participent à la formation des caillots. Elle s'accumule anormalement dans la paroi des oreillettes en FA. À côté de leur rôle dans la formation du caillot, cette protéine possède aussi des propriétés trophiques notamment sur les fibroblastes, la principale source de matrice extracellulaire. L'inhibition pharmacologique des récepteurs de la thrombine, PAR1, inhibe la progression du remodelage myocardique dans un modèle expérimental de myopathie atriale (Duffilho M., données personnelles). Par ailleurs, des molécules antagonistes des récepteurs PAR1 sont en cours d'évaluation comme traitement anti-thrombotique. Il y a là clairement une piste d'étude pour de nouveaux traitements de la FA.

À l'échelon moléculaire, la fibrose et le remodelage du myocarde auriculaire favorisent la désorganisation des canaux ioniques (Milliez *et al.*, 2005). Ceci a été bien montré pour les connexines, de gros canaux jonctionnels localisés dans les disques intercalaires, qui assurent le couplage électrique des myocytes entre eux. Au cours de la FA, ces canaux se délocalisent au pourtour des myocytes, favorisant les blocs de conduction et l'hétérogénéité électrique des oreillettes (Van Der Velden *et al.*, 1998). Cette observation souligne qu'il est important de comprendre comment les canaux ioniques, en général, sont adressés à la



**Fig. 3.** La protéine d'accrochage MAGUK, SAP97, régule la densité des canaux Kv1.5 à la membrane des myocytes cardiaques. (A) La surexpression de la protéine SAP97 (Ad-SAP97) dans des myocytes atriaux en culture entraîne une accumulation des canaux Kv1.5 (marquage fluorescent) au niveau de la membrane plasmique de myocytes atriaux en culture. (B) Dans les myocytes surexprimant la SAP97 (Ad-SAP97), la densité des canaux Kv1.5 fonctionnels est augmentée lors d'enregistrement en configuration « cellule attachée » du *patch clamp*.

membrane plasmique des myocytes, agrégés en complexes protéiques puis recyclés ou dégradés. De nombreux partenaires régulent ce trafic des canaux ioniques. Notamment, il existe une famille de protéines qui favorisent leur accrochage à la membrane (figure 3), les MAGUK pour « *Membrane Associated GUanylate Kinase proteins* ». Un de ses membres, la SAP97, est fortement exprimée dans les myocytes auriculaires (Godreau *et al.*, 2002). Cette protéine qui régule le nombre de canaux potassiques et sodiques fonctionnels à la membrane des myocytes cardiaques voit son expression augmenter dans le myocarde des oreillettes en FA (Abi-Char *et al.*, 2008 ; El-Haou *et al.*, 2009). On ne connaît pas encore la signification de ce phénomène, il pourrait s'agir d'un mécanisme compensateur de la diminution de la synthèse de nouveaux canaux dans les myocytes malades.

En conclusion, mieux connaître la biologie du remodelage du myocarde auriculaire qui aboutit à la formation du substratum de la FA est essentiel pour une prise en charge plus précoce des patients à risques et pour l'identification de nouvelles cibles

thérapeutiques qui permettront d'agir en amont de la survenue de l'arythmie, la partie immergée de l'iceberg.

## Références

- Abi-Char J., El-Haou S., Balse E., Neyroud N., Vranckx R., Coulombe A., Hatem S.N., The anchoring protein SAP97 retains Kv1.5 channels in the plasma membrane of cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294, H1851–H1861.
- Aimé-Sempé C., Folliguet T., Rücker-Martin C., Krajewska M., Krajewski S., Heimburger M., Aubier M., Mercadier J.J., Reed J.C., Hatem S., Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34, 1577–1586.
- Allessie M.A., Bonke F.I., Schopman F.J., Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*, 1977, 41, 9–18.
- Ausma J., Wijffels M., Thoné F., Wouters L., Allesie M., Borgers M., Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 1997, 96, 3157–3163.
- Boixel C., Gonzalez W., Louedec L., Hatem S.N., Mechanism of the down regulation of the L-type calcium current in atrial myocytes of rat in heart failure. *Circ Res*, 2000, 89, 607–613.
- Boutjdir M., Le Heuzey J.Y., Lavergne T., Chauvaud S., Guize L., Carpentier A., Peronneau P., Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol*, 1986, 9, 1095–1100.
- Christ T., Boknik P., Wohrl S., Wettwer E., Graf E.M., Bosch R.F., Knaut M., Schmitz W., Ravens U., Dobrev D., L-type  $Ca^{2+}$  current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation*, 2004, 110, 2651–2657.
- Dinanian S., Boixel C., Juin C., Hulot J.S., Coulombe A., Rücker-Martin C., Bonnet N., Le Grand B., Slama M., Mercadier J.J., Hatem S.N., Down-regulation of the calcium current in human right atrial myocytes from patients in sinus rhythm but with a high risk of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008, 29, 1190–1197.
- El-Haou S., Balse E., Neyroud N., Dilanian G., Gavillet B., Abriel H., Coulombe A., Jeromin A., Hatem S.N., Kv4 potassium channels form a tripartite complex with the anchoring protein SAP97 and CaMKII in cardiac myocytes. *Circ Res*, 2009, 104, 758–769.
- Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A., Kronmal R., Hart R.G., Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*, 1995, 155, 469–473.
- Godreau D., Vranckx R., Maguy A., Rucker-Martin C., Goyenvalle C., Abdelshafy S., Tessier S., Couétil J.P.,

- Hatem S.N., 1. Expression, regulation and role of the MAGUK protein SAP-97 in human atrial myocardium. *Cardiovasc Res*, 2002, 56, 433–442.
- Goette A., Arndt M., Rocken C., Spiess A., Staack T., Geller J.C., Huth C., Ansorge S., Klein H.U., Lendeckel U., Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 2000, 101, 2678–2681.
- Hatem S.N., Coulombe A., Balse E., Specificities of atrial electrophysiology: Clues to a better understanding of cardiac function and the mechanisms of arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48, 90–95.
- Kourliouros A., Savelieva I., Kiotseoglou A., Jahangiri M., Camm J., Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 2009, 157, 243–252.
- Le Grand B., Hatem S., Deroubaix E., Cou  til J.-P., Corab  uf E., Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc Res*, 1994, 28, 548–556.
- Li D., Shinagawa K., Pang L., Leung T.K., Cardin S., Wang Z., Nattel S., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*, 2001, 104, 2608–2014.
- Milliez P., DeAngelis N., Rucker-Martin C., Leenhardt A., Vicaut E., Robidel E., Beaufile P., Delcayre C., Hatem S.N., Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2005, 26, 2193–2199.
- Nattel S., Li D., Yue L., Basic mechanisms of atrial fibrillation – very new insights into very old ideas. *Annu Rev Physiol*, 2000, 62, 51–77.
- Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A., Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol Rev*, 2011, 91, 265–325.
- Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L., Chiang F.T., Hwang J.J., Ritchie M.D., Moore J.H., Hsu K.L., Tseng C.D., Liao C.S., Tseng Y.Z., Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 109, 1640–1646.
- Van Der Velden H.M.W., Van Kempen M.J.A., Wijffels M., Van Zijverden M., Groenewegen A., Allessie M., Jongsma H., Altered pattern of connexin-40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998, 9, 596–607.
- Van Wagoner D.R., Pond A.L., Lamorgesse M., Rossie S., McCarthy P.M., Nerbonne J.M., Atrial L-type  $\text{Ca}^{2+}$  currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 1999, 85, 428–436.