

CANALOPATHIES **CARDIOVASCULAIRES**

PLAN :

I) Rappels

- 1) Le potentiel d'action de la cellule myocardique
- 2) Phénomène de post-dépolarisation
- 3) Rôle physiologique du potentiel d'action

II) Les canaux ioniques

- 1) Définition
- 2) Classification électrophysiologique

III) Canalopathies cardiaques

- 1) Définition
- 2) Exemples de canalopathies fréquentes
 - 1) syndrome de Brugada
 - 2) syndrome du QTlong
 - 3) Le QT court
 - 4) les troubles ventriculaires catécholergiques

IV) Conclusion

I. RAPPELS

1) LE POTENTIEL D'ACTION DE LA FIBRE MYOCARDIQUE

- Potentiel membranaire

=> le PA cardiaque correspond à une dépolarisation locale, brutale et rapide du potentiel de repos membranaire d'une cellule excitable : la cellule myocardique (= myocyte)

ATTENTION : on considèrera ici uniquement le potentiel d'action myocardique. En effet, pour le tissu nodal, auriculaire ou ventriculaire, on n'a pas tout à fait le même comportement du potentiel d'action

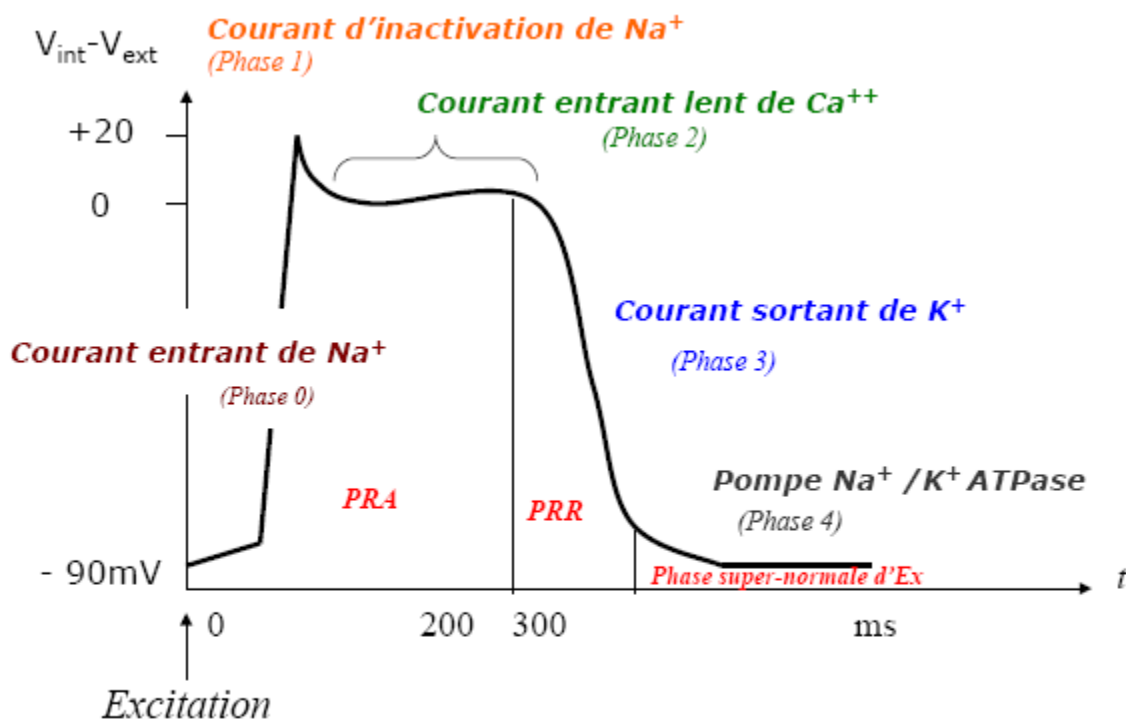
On va donc avoir une modification brutale du potentiel de repos définissant le potentiel d'action qui va permettre au final la contraction myocardique

La différence de potentiel électrique au repos entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule myocardique correspond à une différence de concentration d'ions susceptibles de passer la membrane entre l'intérieur de la cellule et l'extérieur.

=> le potentiel membranaire est sous le contrôle des 3 seuls ions susceptibles de passer la mb (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) qui créent au repos le potentiel de membrane négatif ≈ -90 mV \Leftrightarrow La charge en ions est inférieure à l'intérieur de la cellule par rapport à l'extérieur de la cellule \rightarrow les ions créent un gradient chimique de repos.

- * extraC : Na^+ , Cl^- et Ca^{2+}
- * intraC : K^+

□ les 5 phases du PA cardiaque



✓ Potentiel de repos important (-90 mV)

✓ Potentiel d'action de durée longue (avec phase en plateau)

Le potentiel de repos évolue : il augmente progressivement jusqu'à dépasser un seuil, et lorsqu'il le dépasse, des canaux s'ouvrent permettant des mouvements rapide d'ions permettant le potentiel d'action.

Il y aura ensuite une phase de retour à l'état basal

=> potentiel de repos de -90 mV

PHASE 0

Elle correspond à l'ouverture des canaux sodique \rightarrow courant entrant de Na^+ de forte amplitude \rightarrow dépolarisation de la membrane

Comme la conductance du Na^+ est bien supérieure à celle du K^+ , le potentiel de membrane va se rapproché du potentiel sodique

PHASE 1 (petit pic très bref)

Elle correspond à l'inactivation du courant Na^+ entraînant la repolarisation initiale de faible amplitude par fermeture des canaux sodiques.

Ce début de repolarisation est également lié à l'ouverture d'un canal potassique particulier : le canal potassique ITO

PHASE 2 (plateau) = phase en plateau

Elle correspond à un courant entrant lent de Ca^{2+} entraînant une repolarisation lente qui peut durer plusieurs centaines de ms (note : la lenteur de cette phase est en partie responsable de la durée du cycle cardiaque)

Ce courant entrant d'ion Ca^{2+} est sous la dépendance des canaux calciques voltage dépendant.

PHASE 3

Elle correspond à une sortie de K^+ . On arrive à une situation qui nous met dans l'état inverse de l'état initial : avant : potassium à l'intérieur, sodium à l'extérieur, là on inverse la tendance.

Il s'agit donc d'une phase de repolarisation : courant sortant de K^+ grâce à un certain type de canal : les canaux IK

PHASE 4

Une pompe active va permettre de revenir à l'état basal car, comme on vient de le dire, on se retrouve à l'entrée de la phase 4 dans un état inversé

Elle constitue donc la phase diastolique (→ le cœur a fini de se contracté) de repolarisation spontanée grâce à la pompe Na^+/K^+

Ainsi une canalopathie implique le rythme cardiaque et le fonctionnement de la contraction (un signal électrique génère un battement)

2) PHENOMENE DE POST DEPOLARISATION

Parmi les conséquences qu'on peut avoir, on a les post dépolarisation = potentiel de membrane non stable, qui oscille. L'oscillation selon la phase n'implique pas les mêmes canaux :

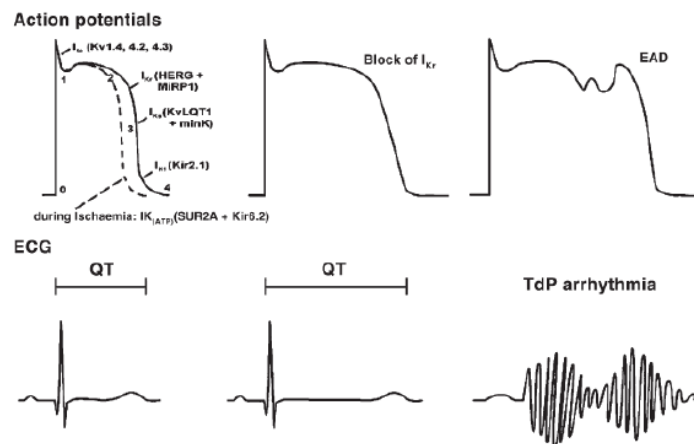
- post dépolarisation précoce (phase 2, 3) :
 - nécessite des potentiels d'action longs. donc favorisé par des fréquences cardiaques lentes (bradycardies).
 - On observe une baisse des courants potassiques sortants (aggravée par certains médicaments qui agissent sur ces canaux, par l'hypokaliémie, et par les médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, et améliorée par des médicaments qui accélère la fréquence cardiaque)
- Ces post dépolarisations précoces sont impliqués dans certains troubles du rythme graves dus à une canalopathies tel que le syndrome du QTlong congénital qui rallonge les phases précoces (2 et 3),

génère des cycles longs dont le risque principal est une mort subite par trouble du rythme ventriculaire essentiellement par des torsades de pointe.

- post dépolarisation tardive (phase 4) :
 - Elles dépendent de l'état du potentiel cardiaque avant la phase 4.
 - Elle est induite par des fréquences rapides
 - On a 2 types de troubles du rythme ventriculaire ;
 - plutôt généré par des tachycardies (stress) et correspondent à une libération de Ca^{2+} dans la cellule, impliqué dans la genèse du PA mais aussi dans la contraction. Le Ca^{2+} est stocké dans le Réticulum sarcoplasmique et dans des invaginations au niveau externe dans les tubules T
 - Ces post dépolarisations tardives expliquent la survenue de tachycardies catécholergiques (c'est-à-dire qui se déclenchent quand il y a une accélération de la fréquence cardiaque et que l'on réduit par des traitements qui bradycardisent).
 - Ces post-dépolarisations sont signes d'une instabilité de la perméabilité membranaire à certains ions qui peuvent être dues soit à des lésions comme l'ischémie, soit à des modifications fonctionnelles qui peuvent être congénitales correspondant à certains types de canalopathies
- Ces post-dépolarisations sont à l'origine de troubles du rythme potentiellement graves

On retrouve ces post-dépolarisations :

- Soit parce qu'on a un raccourcissement du potentiel qui se traduit par un raccourcissement du segment QT,
- soit parce qu'il y a des anomalies canalaires (type QT long congénital) qui conduisent par des modifications des courants potassiques à un allongement du QT et à la genèse de post-dépolarisations

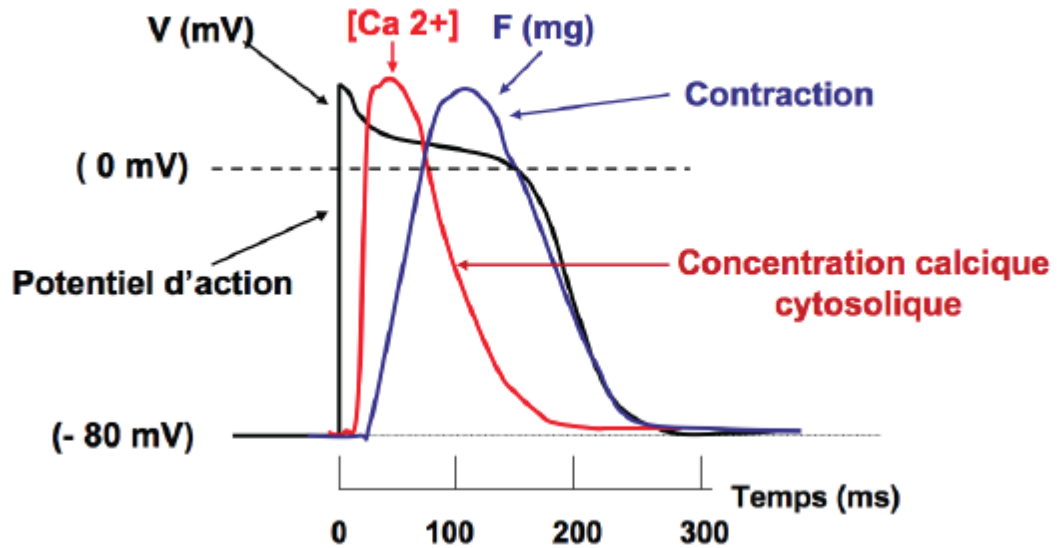


3) ROLE PHYSIOLOGIQUE DU POTENTIEL

D'ACTION

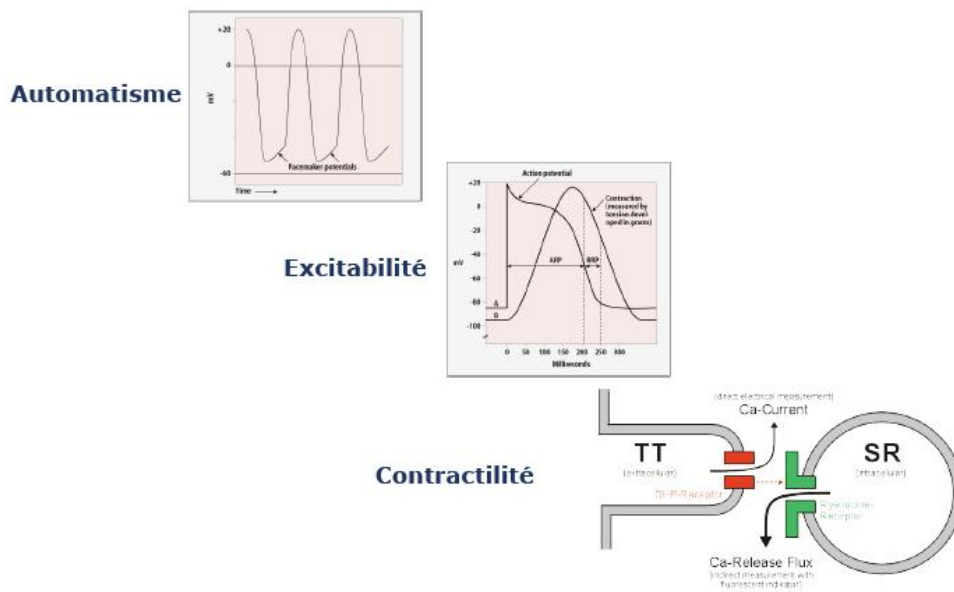
- ⇒ le PA sert à faire marcher le cœur, il s'accompagne d'une modification importante de la concentration intra cellulaire en calcium qui sert à faire le couplage excitation-contraction afin de provoquer la contraction du cœur (signal électrique > signal mécanique).

Couplage excitation - contraction



Ainsi, les canalopathies vont impacter sur le rythme cardiaque et sur le fonctionnement des battements du cœur.

=> le PA se transmet d'une cellule aux cellules voisines : c'est la conduction



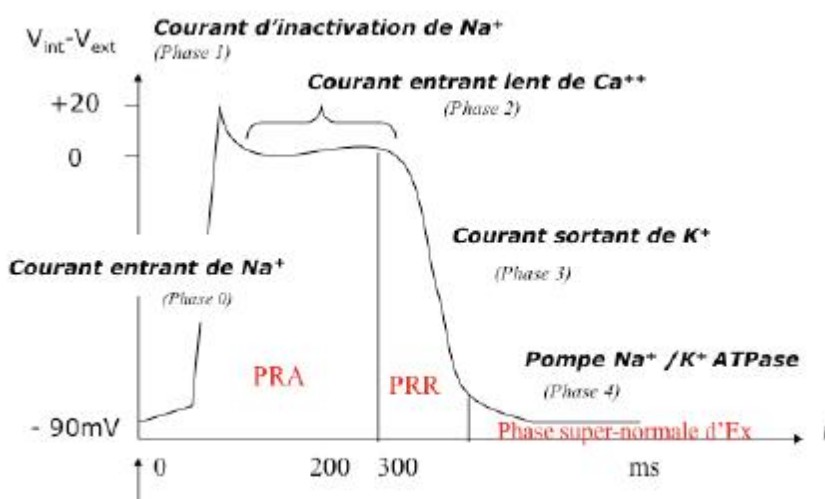
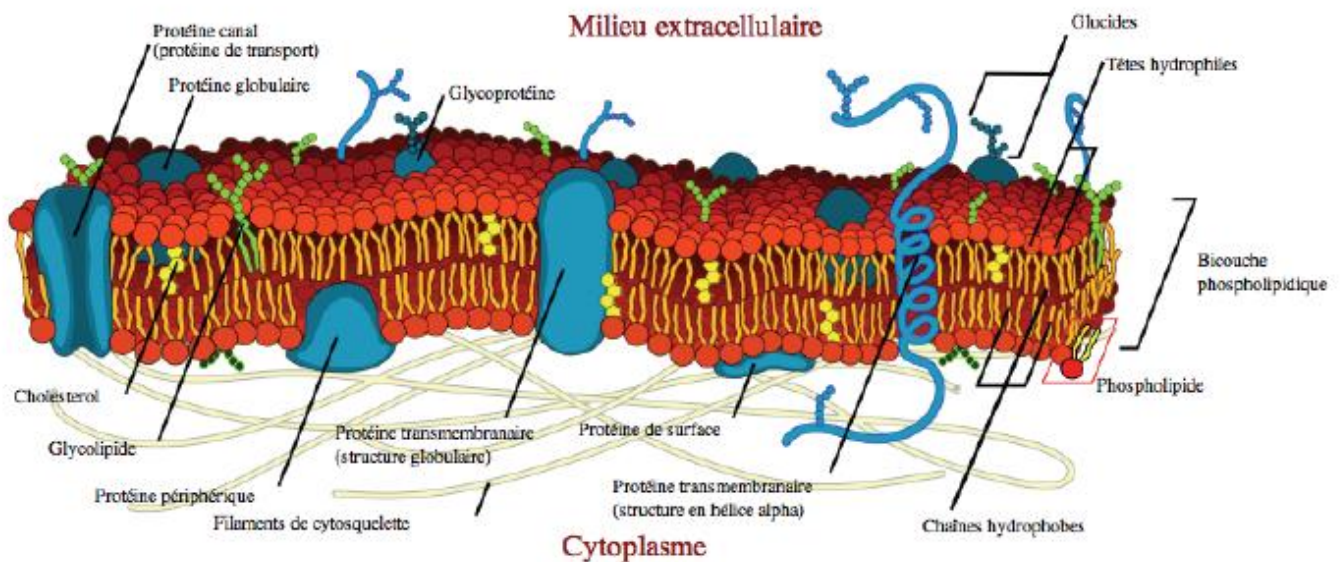
=> Automatisme électrique, la cellule myocardique est une cellule excitable et peut se contracter via l'augmentation brutale de la concentration calcique qui suit rapidement le potentiel d'action

II. CANAUX IONIQUES

1) Définition

=> le canal permet aux ions de franchir la membrane cellulaire = barrière étanche de bi couche lipidique hydrophobe qui se déplace et crée une enveloppe étanche entre 2 milieux hydrophiles (intra et extracellulaire)

=> le canal est une protéine transmembranaire qui permet aux molécules hydrophiles de passer la bicouche hydrophobe. Il s'ouvre et referme en très peu de temps.



=> Le canal laisse passer les ions de manière PASSIVE : c'est-à-dire dans le gradient de concentration.

2) Classification

=> Chaque canal a une stimulation spécifique (électriques, chimiques, mécaniques...). Selon le type de canaux et de stimulus, on différencie les canaux :

* canaux voltage dépendant (s'ouvre quand le potentiel Δ) \Leftrightarrow mobilité rapide des mouvements ioniques. ex : canal Na^+

* canaux chimio dépendant : RC qui s'active après fixation d'un ligand \Leftrightarrow mobilisation un peu plus lente.

=> On peut aussi séparer les canaux selon leur sélectivité des ions : sodique, potassique, calcique.

=> Selon ce qui contrôle l'ouverture du canal, on peut les différencier :

* canaux de fuite qui permettent une sortie brutale d'ions

III. CANULOPATHIES CARDIAQUES

1) Définition

Canulopathie : maladie génétique transmise à la naissance qui affecte l'activité des canaux ioniques, qui sont ubiquitaires ou presque ce qui fait que les canulopathies englobent des pathologies très diverses avec des caractéristiques très hétérogènes.

Canalopathies

Définition : Maladies génétiques qui affectent l'activité de canaux ioniques

Canalopathies	Canaux impliqués	Mécanisme ionique	Prévalence	Signes cliniques	Thérapie
Mucovicirose	Cl^-	Cl^- inactivé	12/10 ⁵	Troubles respiratoire et de digestion	Kinésithérapie respiratoire, antibiothérapie,
Myotonie	Cl^-	Cl^- inactivé	5/10 ⁵	Crampes musculaires	Anti-arythmiques (bloqueurs de Na^+)
HypoPP	Ca^{2+} , Na^+	Inactivation	1/10 ⁵	Paralysie musculaire	Perfusion de K^+
LQT	K^+ Na^+	K^+ inactivé Na^+ activé	40/10 ⁵	Syncope, mort subite	β -bloquant
Myasthénie de Lambert-Eaton	Ca^{2+}	Ca^{2+} inactivé par des anticorps	1/10 ⁵	Fatigue et faiblesse musculaire	Bloqueurs canaux K^+ Immunospression Echange plasmatique
Myasthénie Gravis	R-Nic	R-Nic inactivé par des anticorps	1/10 ⁵	Fatigue et faiblesse musculaire	Anticholinestérase Immunospression Echange plasmatique
Polykystose rénale	TRP (Ca^{2+})	TRP inactivé	6.5/10 ⁵	Kystes rénaux et hépatiques	

Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Une enquête bibliographique. 2011.

Tableau non exhaustif

=>Syndrome du QT long congénital (LQT syndrome pour les Anglo-Saxon) qui met en cause un canal K⁺ ou Na⁺. Ces syndromes sont électro cardiographique, si on fait un électrocardiogramme on observe que l'espace QT est allongé. Ce syndrome apparait tôt dans la vie, correspond à des anomalies génétiques. Plusieurs anomalies génétiques peuvent donner des canalopathies qui touchent différents types de canaux intervenant dans les phases 2 et 3 qui vont se traduire par un allongement de l'espace QT.

La définition se fait sur le génotype et non pas sur le phénotype car on peut avoir un allongement du QT dans d'autres maladies.

2) Exemples de canalopathies fréquentes

=> On a 4 canalopathies cardiaques principales :

1) Syndrome de Brugada

Ce syndrome a été décrit au milieu des années 90 par trois frères, les frères Brugada.

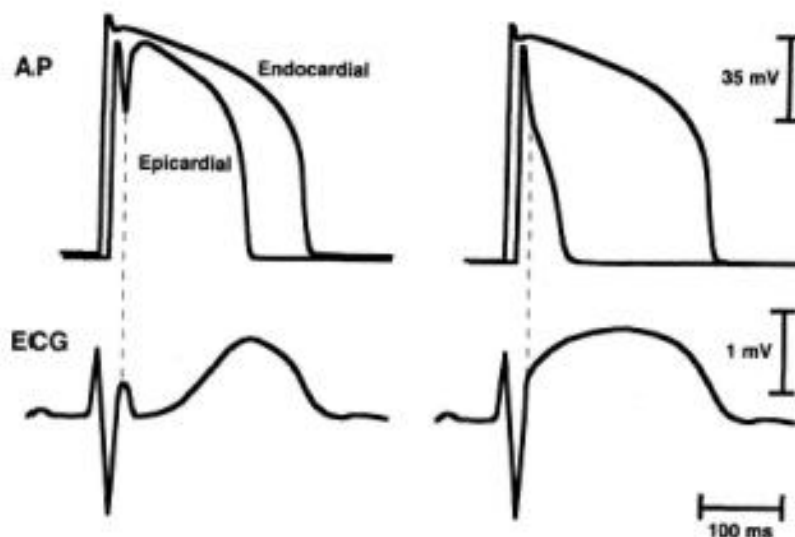
=> Anomalie génétique qui donne des troubles du rythme mortels.

* touche surtout des hommes (≈ 40 ans, mais peut survenir plus tôt)

* fréquence : 5/10 000, distribution hétérogène selon la région du globe (semble plus fréquente en Asie qu'en Europe occidentale)

*Représente 4% des morts subites mais 20% des morts subites sur cœur sain (adulte jeune). L'autre grosse cause de mort subite sur cœur sain est une dysplasie arythmogène du ventricule droit qui n'est pas une canalopathie.

=> On a 2 phénotypes selon le type d'anomalies électriques (on a toujours une modification du segment ST dans les deux cas)



=> Ce syndrome est lié à une atteinte primitive du canal sodique par mutation d'un gène qui code pour une des sous unités du canal (Un canal sodique est composé de 4SU et il suffit qu'une seule des ces SU soit modifiée pour changer la physiologie de ce canal).

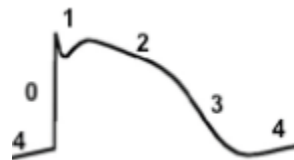
* transmission autosomique dominante, mais l'expression est variable. Cette mutation se nomme SCN5A (peu importe d'après le prof) et on la retrouve chez 30% des patients atteints du syndrome de Brugada.

Le canal sodique est une molécule longue avec plusieurs passages transmembranaires, et c'est 4SU, il semblerait que ce soit une atteinte de la SU α qui soit à l'origine du syndrome de Brugada.

Le gène SCN5A code pour le canal qui s'ouvre en phase 2 du PA. Cette anomalie ne se retrouve pas sur toutes les cellules myocardiques, elle concerne certains types de cellules myocardiques qui sont essentiellement les cellules épicroardiques du ventricule droit (cellules côté externe de la paroi). Les canaux de cette paroi s'ouvrent très faiblement entraînant une hétérogénéité du PA sur l'ensemble du muscle cardiaque donnant l'aspect électrocardiographique du syndrome de Brugada, puisque si on ralentit le PA uniquement sur le VD on va avoir un aspect de retard droit sur l'ECG.

L'anomalie des canaux est surtout à la phase 2, mais la repolarisation est modifiée avec un décalage du segment ST, qui est relatif aux modifications du PA.

La phase 0 est courte, puis dépression plus profonde de la phase 1, ensuite raccourcissement de la phase 2.



Tout ceci entraînant une hétérogénéité avec des cellules polarisées et des cellules qui ne le sont pas ce qui induit un court circuit dans le cœur qui favorise la survenue de troubles du rythme ventriculaires pouvant aller jusqu'à la tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire entraînant une mort subite.

*diagnostic : on utilise des anti arythmiques qui agissent sur un certain type de canal.

Il est totalement contre indiqué de donner la classe 1C car ça démasque l'aspect électrique du syndrome de Brugada.

2) Le syndrome du QT long congénital

*Anomalie du canal potassique

*Maladie autosomique dominante

*Fréquence : 1 enfant / 5 000 naissance (donc relativement fréquent)

*La définition se fait sur l'ECG, on mesure l'espace QT, cette espace dépend de la fréquence cardiaque, et grâce à la formule de Bazette on peut calculer le QT corrigé qu'on peut comparer d'un patient à un autre quelque soit la fréquence cardiaque.

$$\text{FOMULE DE BAZETTE : QT corrigé} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

RR=féquence cardiaque

La définition du syndrome du QT long congénital est l'augmentation de cet espace QT corrigé au delà d'une certaine limite.

*Risque : mort subite par une tachycardie : la torsade de pointe (ressemble à une tachycardie ventriculaire, le foyer ventriculaire tourne et ça dégénère aussi en fibrillation ventriculaire (ça sera vu en cardio)) qui survient en cas de bradycardie. L'hypokaliémie, la diminution du mg^{2+} (entraînant une déstabilisation de la membrane), la prise de médicaments qui ralentissent la FC, ou de médicaments qui interfèrent avec le canal K^+ favorise la survenue d'arythmie chez des patients qui sont déjà fragilisés par la présence du QT long congénital

*Prise en charge : prévention +++, on évite tout ce qui peut ralentir la FC

Le nombre d'anomalies génétiques responsables de ce syndrome est vraiment important et est en constante augmentation. On a une définition phénotypique, mais la description génotypique est complexe : on a 6 locus décrit actuellement avec 5 gènes morbides qui codent pour des canaux potassiques essentiellement et un qui code pour un canal calcique.

Syndrome du QT long congénital

Syndrome	Gène	Canal	% détection
LQT (syndrome de Romano-Ward)			
□ LQT1	KCNQ1	IKs/KvLQT1	35-45%
□ LQT2	KCNH2(Herg)	IKr	30-40%
□ LQT3	SCN5A	INa	5-10%
□ LQT4	AnkyrineB	Na/Ca	<1%
□ LQT5	KCNE1	IKs/IsK(minK)	<1%
□ LQT6	r	IKr	<1%
Jerwell et Lange-Nielsen (+ surdité : autosomique récessif)			
□ JLN1	KCNQ1	IKs	80%
□ JLN2	KCNE1	IKs/IsK(minK)	20%
Andersen*	KCNJ2	IK1	50%
Timothy **	CACNA1C	ICaL	

* paralysie périodique, ** anomalies associées (syndactylie, retard mental)

Dans ce syndrome selon certaine particularité on va se retrouver avec des noms propres différents. Le QT long congénital qui a été décrit initialement par Romano et Ward est isolé. Plus tard des médecins anglo-saxons ont mit en évidence l'association à une surdité la transmission autosomique récessive de cette double anomalie.

Cette anomalie est associée à 4 syndromes :

- * syndrome de romano Ward (+++) = anomalie électro cardiographique
- *syndrome de Lange-Nielsen = surdité
- *syndrome de Andersen = paralysie périodique
- *syndrome de Timothy = associé à un retard mental

Selon le locus touché on a différentes nomenclatures. On retrouve le LQT3 l'anomalie qui est responsable du syndrome de Brugada ce qui montre qu'une même anomalie peut donner plusieurs types de canalopathie selon la localisation et le type des cellules touchées par l'anomalie génétique. Cette anomalie est peu fréquente le Romano-Ward c'est surtout en fréquence une anomalie du canal potassique puisque 80% des QT longs congénitaux correspondent à 2 mutations, l'un sur le canal IKs et l'autre sur le canal IKr.

*Manifestations cliniques : - syncopes inexplicées, arrêt cardiaque et mort subite

*Facteurs associées : médicaments, ATCD, composante adrénergique (stress, émotion, effort...)

*L'aspect de l'ECG : phénotypes différents selon le syndrome

*La prise en charge : similaire, la seule chose qui va changer c'est le conseil génétique qui va intégré la prévalence des anomalies et les aspects variables de la transmission.

3) Le QT court (pas vue en cours)

4) les troubles ventriculaires catécholergiques (pas important à savoir pour le moment)

Concerne le récepteur à la ryanodine qui donne des canalopathie essentiellement active en phase4 sur l'échangeur K/Na.

IV Conclusion

Au delà des canalopathies, des anomalies génétiques susceptibles d'engendrer ces maladies il ne faut pas oublier que tous ces canaux sont des cibles thérapeutiques. Tous les médicaments anti-arythmiques qu'on utilise sont des médicaments qui vont agir sur les canaux ioniques ou sur les récepteurs :

- Médicaments qui inhibent le courant sodique
- Des β bloquants qui eux bloquent un récepteur
- Des inhibiteurs du canal potassique, des inhibiteurs calciques
- Des inhibiteurs de certains courants d'automatisme.

Ces médicaments vont influencer le comportement de ces canaux soit par des mécanismes direct ou par des effets secondaire.

Ex : Les anticalciques sont utilisés dans l'hypertension artérielle ou le traitement de l'angine de poitrine, car leur action vont modifier le métabolisme de certaines cellules qui conduit à une vasodilatation, ce qui diminue la tension artérielle et modifie la perfusion du myocarde. Ces canaux sont ubiquitaires, ont donc pas une cible sur une cellule, ce qui implique qu'on a des risques d'effets secondaires. Les effets secondaires de nombreux médicaments cardiovasculaires sont, des troubles du rythme, des troubles de la conduction qui seront liés au fait que ces canaux ioniques seront exprimés dans tel ou tel type de cellule et donc va perturber l'automatisme en induisant une anomalie du canal. Attention dans ce cas se n'est pas une canalopathie, une canalopathie est génétique (si il y a qu'une chose à retenir de ce cours c'est ça pour le prof) mais se sont des « canalopathie acquise ».

Le graal ça serait de trouver des canaux qui ne sont exprimés que dans certains types de cellule.

Ex : la fibrillation auriculaire, maladie de l'activité électrique, cette dernière est totalement anarchique entraînant une fibrillation et passe au ventricule. On est toujours assez démunie par rapport à cette situation parce que tous les anti-arythmiques qu'on va utiliser vont engendrer des anomalies sur les ventricules car les canaux ciblés sont présents sur l'oreillette et, en quantité moins importante, sur le ventricule. L'utilisation de ces médicaments va donc entraîner des troubles du rythme. Donc faire attention quand on prescrit ces médicaments.

Aujourd'hui, il y a des recherches sur des canaux dont on sait qu'ils sont exprimés de manière spécifique au niveau de l'oreillette et donc si on arrive à cibler ces canaux on aura un traitement actif sans effet secondaire.