

Mécanismes ioniques des altérations de la repolarisation cardiaque dans les cardiopathies

Alain Coulombe
Edith Deroubaix
Édouard Corabœuf[†]

Parmi les altérations des courants ioniques cardiaques associés aux processus d'hypertrophie, de dilatation et de défaillance, la réduction du courant potassique transitoire sortant, I_{to} , s'avère la plus précoce et la plus constante. Ce courant, qui a pour effet de produire une encoche au début du plateau des potentiels d'action longs, peut se révéler redoutable lorsque les courants entrants sont localement réduits par l'ischémie: il peut creuser l'encoche jusqu'à disparition soudaine de la plus grande partie du potentiel d'action, ce qui constitue une source majeure d'hétérogénéité de repolarisation, productrice d'arythmies sévères induites par ré-entrée. Dans ce cas, inhiber I_{to} serait bénéfique. Une augmentation du courant d'échange I_{Na-Ca} , par surcharge en calcium cytosolique et surexpression de l'échangeur, est associée à la défaillance et à la dilatation cardiaques et participe à l'allongement du potentiel d'action. Les altérations des autres courants ioniques (I_{CaL} , I_{K1} , I_{sus} , I_{Na-Ca}) sont plus incertaines.

ADRESSES

A. Coulombe: directeur de recherche au Cnrs.
E. Deroubaix: ingénieur de recherche au Cnrs.
E. Corabœuf: professeur émérite à l'Université Paris Sud. Cnrs ESA 8078, Laboratoire de cardiologie moléculaire et cellulaire, Hôpital Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis-Robinson, France.

TIRÉS À PART

A. Coulombe.

Le professeur Édouard Corabœuf a disparu alors que cet article – auquel il avait consacré beaucoup de travail – était en relecture. Un hommage lui est rendu dans ce numéro (page 433).

La présente revue a été axée sur l'étude des altérations des principaux courants ioniques membranaires qui sous-tendent les modifications des potentiels d'action cellulaires cardiaques observées dans l'hypertrophie, la dilatation et la défaillance cardiaques et sur l'analyse des troubles du rythme associés à ces affections.

Bases ioniques de l'activité électrique cellulaire cardiaque

Toute dépolarisation cellulaire provient du fait que les courants ioniques

entrants deviennent plus intenses que les courants sortants et toute repolarisation naît du déséquilibre inverse (figure 1). La polarisation diastolique des myocytes cardiaques (ou potentiel de repos, souvent proche de -80 mV) résulte de l'ouverture de canaux potassiques à rectification entrante donnant naissance à différents courants sortants. Parmi ceux-ci, le courant I_{K1} , à forte rectification entrante, constitue le courant potassique de base permanent, tandis que d'autres, à rectification plus faible, ne se manifestent qu'à la suite de l'activation de récepteurs. Au cours du potentiel d'action, I_{K1} devrait forte-

ment augmenter parce que le potentiel de membrane s'éloigne alors du potentiel d'équilibre pour les ions K ($E_K \approx -90$ mV), mais il devient au contraire très faible du fait de la forte rectification entrante, c'est-à-dire du blocage partiel des canaux, ce qui permet à la membrane de se maintenir dépolarisée au prix de courants entrants bien moindres que si la rectification entrante n'existait pas.

Les trois principaux courants entrants dépolarisants sont : le courant sodique, I_{Na} , très ample et bref mais parfois suivi d'une « traîne » durable de faible amplitude ; le courant calcique, I_{CaL} , moins ample, plus lent et plus long ; et le courant dû à l'échangeur sodium-calcium, I_{Na-Ca} , encore plus long que le précédent. Le courant I_{Na-Ca} suit assez bien le décours de la transitoire cal-

cique (variation de la concentration moyenne de l'ion calcium cytosolique, *figure 1C*) résultant de la libération interne de calcium par le réticulum sarcoplasmique. La repolarisation se produit sous la double influence de la réduction des courants entrants (inactivation de I_{Na} et de I_{CaL} , décroissance de I_{Na-Ca} liée surtout à celle de la transitoire calcique) et de l'activation des courants sortants, cette dernière activation pouvant être rapide (I_{to}), assez rapide (I_{Kr}) ou, au contraire, très lente (I_{Ks}). D'autres courants, tels que le courant de *pacemaker*, I_p , ou le courant cationique non spécifique activé par le calcium intracellulaire, I_{Na-K} , sont entrants dans la gamme des polarisations négatives, tandis que le courant calcique rapide, I_{CaT} , peut participer, lorsqu'il existe, à l'automatisme de cel-

lules faiblement polarisées comme les cellules sinu-sa-l. Nous attirerons ici l'attention sur le courant transitoire sortant, I_{to} , qui présente la particularité de s'activer rapidement et de s'inactiver plus lentement, formant ainsi un pic aigu de courant sortant qui peut s'opposer à l'effet dépolarisant de I_{CaL} en imposant une repolarisation initiale rapide et, de ce fait, un potentiel d'action à double plateau (P_1 , P_2 , *figure 2A*).

La *figure 2A* montre un exemple des participations relatives des courants I_{Na-Ca} , I_{CaL} et I_{to} à la genèse du potentiel d'action ventriculaire de hamster. On peut noter que I_{Na-Ca} engendre la plus grande partie du second plateau P_2 , et que I_{CaL} engendre la majeure partie de P_1 et une part moindre de P_2 tandis que, dans ce tissu, I_{to} est totalement responsable de la repolarisation initiale, puisque la distinction entre P_1 et P_2 disparaît en son absence. En outre, dans cet exemple, I_{to} entraîne un raccourcissement de la durée totale du potentiel d'action comme le montre, dans la *figure 2A*, l'allongement consécutif à sa suppression par la 4-aminopyridine (4-AP). Cela résulte du fait que, dans ce cas, la cinétique d'inactivation de I_{to} est relativement lente vis-à-vis de la vitesse de décroissance de l'ensemble des courants entrants, ce qui permet à I_{to} d'exercer son influence repolarisante sur la totalité de la réponse électrique. Il n'en est plus de même si la durée de I_{to} est brève vis-à-vis de celle des courants entrants. Dans ce dernier cas, I_{to} ne repolarise plus la membrane pendant une courte période de temps en début de plateau, ce dernier retrouvant ensuite approximativement le décours qu'il aurait eu en absence de I_{to} . Il s'ensuit que le plateau du potentiel d'action présente alors simplement une encoche initiale, plus ou moins profonde selon l'intensité relative de I_{to} et des courants entrants. Comme il se trouve que la durée du courant I_{to} est très fortement abrégée par une élévation de température, l'apparition d'encoches très brèves est plus probable à la température physiologique qu'aux températures plus faibles (22-24°C) souvent choisies pour les expériences sur myocytes isolés.

Hypertrophie

L'hypertrophie cardiaque se développe en réponse à n'importe quel

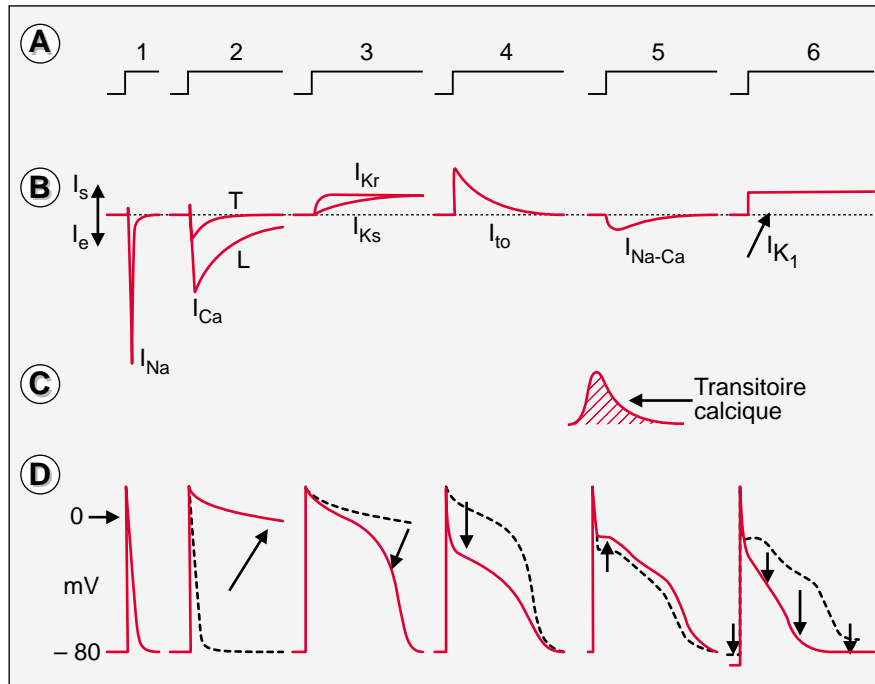


Figure 1. **Schéma montrant la participation séquentielle des principaux courants ioniques transmembranaires (1 à 6) à la genèse du potentiel d'action cardiaque.** A. Échelons de potentiel déclenchant les courants ioniques transmembranaires lors d'expérience en potentiel imposé (voltage-clamp). B. Courants entrant (I_e) ou sortant (I_s) induits par ces échelons dépolarisants. C. Transitoire calcique. D. Potentiels d'action enregistrés par micro-électrode et engendrés par les courants montrés en B. Si la membrane ne possède que des canaux sodiques, donnant naissance au courant I_{Na} , elle produit un potentiel d'action en forme de pic (1). Si on ajoute les courants calciques I_{CaL} et I_{CaT} , un plateau de longue durée se développe (2). Les courants potassiques I_{Ks} et I_{Kr} raccourcissent ce plateau (3). L'ajout du courant transitoire sortant I_{to} induit une dépression du plateau (4). La présence du courant d'échange sodium-calcium, I_{Na-Ca} , augmente l'amplitude et la durée du plateau (5). Une augmentation du courant potassique de base, I_{K1} , hyperpolarise la membrane et raccourcit le plateau (6).

type de surcharge imposée au cœur. L'augmentation du rapport poids du cœur/poids du corps résulte d'une hypertrophie cellulaire à laquelle s'associe des processus complexes de remodelage [1]. Une hyperplasie cellulaire peut également se manifester. Les mécanismes mis en jeu par la plupart des stimulus externes à l'origine de l'hypertrophie cellulaire (étirement, facteurs de croissance, angiotensine II, endothéline I, noradrénaline) convergent vers des cascades internes, comme celles de la PKC et de la MAP kinase (*mitogen-activated protein kinase*) qui déclenchent l'induction de différents facteurs de transcription nucléaires [2]. L'anomalie de l'activité électrique cellulaire la plus régulièrement observée dans l'hypertrophie cardiaque expérimentale est un allongement du potentiel d'action [3, 4] et cela quelle que soit l'espèce de mammifère étudiée et quelle que soit l'origine de l'hypertrophie (sténose de l'artère pulmonaire, de l'aorte thoracique, de l'aorte abdominale, traitement par l'acétate de désoxycorticostérone ou DOCA, constriction de l'artère rénale, hypertension génétique, postinfarctus, acromégalie provoquée, injections d'isoprotérénol, conditions hypobares, etc.). L'allongement du potentiel d'action est associé à une élévation de l'amplitude du plateau qui peut être très marquée chez les espèces dont la repolarisation cellulaire cardiaque présente un décours biphasique et un plateau terminal bas (rat, hamster), tandis que les possibilités d'élévation du plateau sont nécessairement plus modestes chez les espèces pour lesquelles ce plateau, plus ou moins monophasique, est déjà de grande amplitude dans les conditions normales (furet, ventricule humain et surtout cobaye) (*figure 2C*). Il faut noter que les altérations du potentiel d'action décrites par les différents auteurs paraissent dépendre de la sévérité de l'hypertrophie. Pour résoudre ce problème, des rats ont été traités par administration de DOCA. Ils présentent alors une hypertrophie maximale au bout de 7 semaines, qui régresse ensuite au fur et à mesure de l'élimination de la pastille de DOCA pour disparaître au bout de 12 à 13 semaines [5]. Des rats ont été étudiés après 9 à 10 semaines (hypertrophie modérée) et après 7 à 8 semaines

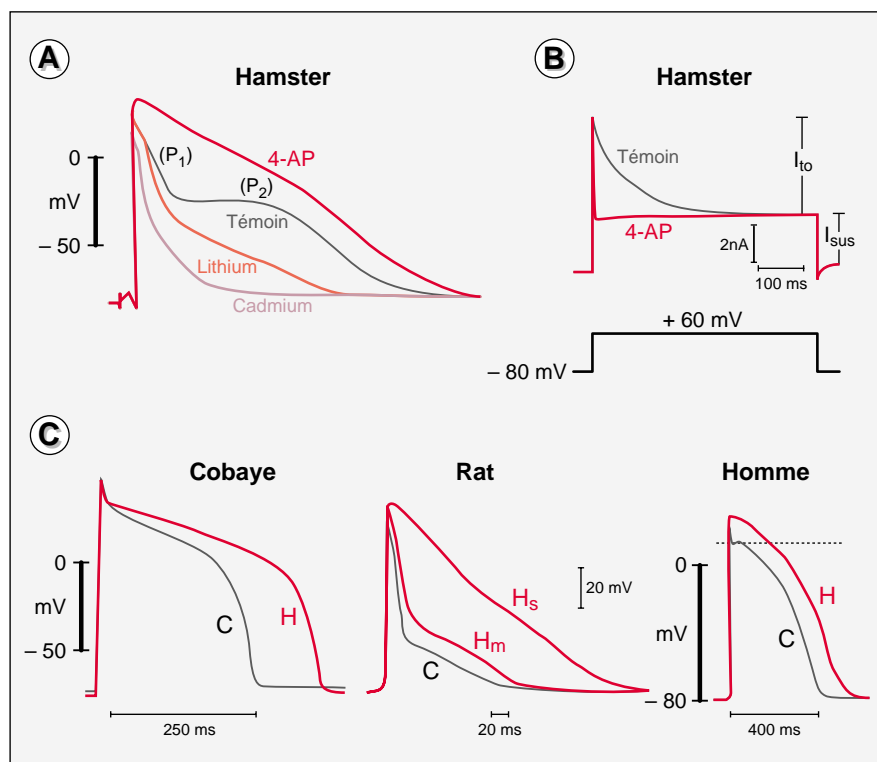


Figure 2. Schéma illustrant la participation des courants I_{Na-Ca} , I_{Ca} et I_{to} à la genèse du potentiel d'action cardiaque et à son allongement lors de l'hypertrophie. **A.** L'exemple choisi est celui d'un potentiel d'action ventriculaire de cœur de hamster perfusé à 24°C qui présente en conditions normales (témoin) un plateau à double composante (P_1 et P_2). Lorsqu'on substitue le lithium au sodium, cet ion traverse le canal sodique mais n'est pas transporté par l'échangeur Na-Ca, ce qui entraîne la disparition de I_{Na-Ca} . Le tracé noté lithium montre par comparaison avec le tracé témoin que I_{Na-Ca} engendre la plus grande partie du second plateau P_2 , tandis que la comparaison entre les tracés notés lithium et cadmium (le Cd à 100 μ M bloque à la fois I_{CaL} et I_{Na-Ca}) montre que I_{CaL} engendre la majeure partie de P_1 et une partie moindre de P_2 . Enfin, la comparaison entre le tracé témoin et celui noté 4-AP (la 4-aminopyridine bloque I_{to}) montre que, dans ce tissu, I_{to} est totalement responsable de la repolarisation initiale puisque la distinction entre P_1 et P_2 disparaît en son absence. **B.** Effet de la 4-AP sur le courant transitoire sortant I_{to} d'un myocyte ventriculaire isolé de hamster. Les courants sortants (I_{to} et I_{sus}) sont déclenchés par un échelon de dépolarisation de -80 à +60 mV. On observe que la 4-AP (4 mM) supprime I_{to} mais non I_{sus} dans ce tissu (reproduit de [47]). **C.** À gauche: potentiels d'action de myocytes ventriculaires isolés de cœur normal (C) et hypertrophié (H) de cobaye. L'hypertrophie est obtenue par sténose de l'aorte abdominale pendant 140 jours. Température 32°C, fréquence de stimulation 0,2 Hz (reproduit de [14]). Au milieu: potentiels d'action ventriculaires de cœur isolé et perfusé de rat. Cœurs normal (C), modérément hypertrophié (H_m) et sévèrement hypertrophié (H_s). L'hypertrophie est induite par traitement à la DOCA. Température 24°C, fréquence de stimulation 2 Hz (d'après [6]). À droite: potentiels d'action enregistrés sur fragments de septum subendocardique gauche de cœur humain sain (C) et de cœur humain hypertrophié par sténose aortique (H). On observe que l'amplitude et la durée du plateau du potentiel d'action sont augmentées dans le cœur hypertrophié et que la repolarisation initiale (formant ici une encoche peu profonde dont le niveau est indiqué par la ligne pointillée) existant chez le témoin, a disparu. Température 37°C; fréquence de stimulation: 0,4 Hz (reproduit de [16]).

(hypertrophie sévère) [6]. La *figure 2C* (tracés médians) montre que l'allongement et l'augmentation d'ampli-

tude du plateau du potentiel d'action, notables dans l'hypertrophie modérée, deviennent considérables dans

l'hypertrophie sévère avec disparition quasi totale du décours biphasique normal du plateau. Cette évolution suggère que le courant transitoire sortant I_{to} , sensible à la 4-aminopyridine, est réduit dans l'hypertrophie modérée et presque entièrement supprimé dans l'hypertrophie sévère comme le montre la *figure 3A*. En outre, le courant maintenu ($I_{sustained}$ ou I_{sus}) qui, chez le rat et le hamster (voir *figure 2B*) est insensible à la 4-aminopyridine n'est pas réduit dans ces cœurs hypertrophiés. En fait, la densité du courant I_{sus} (intensité par unité de surface membranaire) y reste inchangée. La réduction de I_{to} dans l'hypertrophie a été démontrée de manière répétée chez le rat (pour revue, voir [7]) et a été observée aussi dans d'autres espèces animales possédant ce courant, comme le furet au cours de l'hypertrophie ventriculaire droite [8], le chien dans les myocytes épicaudiques bordant un infarctus 5 jours après occlusion coronaire [9] ou encore le lapin dans l'hypertension par périnéphrite [10].

La *figure 3B* attire l'attention sur la participation du courant d'échange I_{Na-Ca} au développement du plateau, participation que l'on peut visualiser après inhibition de I_{to} par la 4-aminopyridine en comparant les tracés en milieu sodium (C), et après remplacement du sodium par le lithium (Li). La différence n'est pas notablement plus ample, mais est néanmoins plus durable dans le cœur fortement hypertrophié que dans le cœur normal ou modérément hypertrophié. La mesure directe du courant I_{Na-Ca} confirme que sa densité reste constante dans l'hypertrophie [6] et elle confirme aussi l'augmentation de durée de I_{Na-Ca} résultant sans doute d'un allongement de la transitoire calcique. Ni la réduction de I_{to} , ni l'allongement de I_{Na-Ca} ne sont toutefois totalement responsables de l'allongement du plateau caractérisant le cœur fortement hypertrophié, puisque les tracés de la *figure 3B* (à droite) obtenus en présence de 4-aminopyridine et de lithium sont nettement plus longs que ceux du cœur normal (à gauche) obtenus dans les mêmes conditions. Il apparaît donc que d'autres causes doivent nécessairement participer, chez cette espèce (dans le modèle DOCA-sel) à l'allongement du potentiel d'action associé

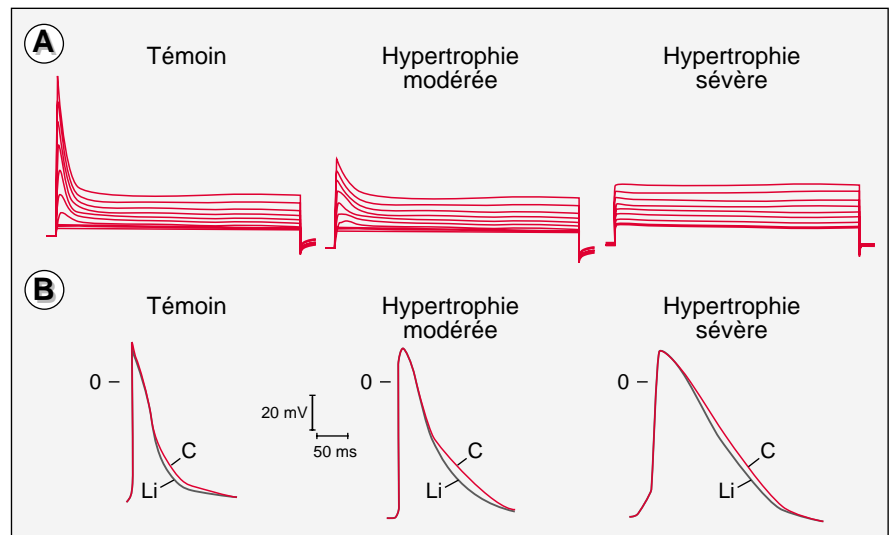


Figure 3. Effet de l'hypertrophie sur le courant I_{to} (A) et sur la suppression du courant d'échange I_{Na-Ca} (B), hypertrophie induite par implantation de pastilles de DOCA. A. Familles de courants I_{to} obtenues lors de l'application d'échelons dépolarisants de 1s de -60 à $+60$ mV (témoin) et de -40 à $+60$ mV (hypertrophiés) par incréments de 10 mV en conditions normales (témoin), lors d'une hypertrophie modérée (9-10 semaines de traitement, régression partielle de l'hypertrophie) et lors d'une hypertrophie sévère (7-8 semaines de traitement, hypertrophie maximale). I_{to} est fortement diminué dans l'hypertrophie modérée et disparaît complètement dans l'hypertrophie sévère. Température 22°C ; fréquence de stimulation 0,1 Hz. **B.** Effet de la suppression du courant d'échange sur le potentiel d'action du cœur isolé et perfusé de rat normal (témoin) et modérément ou sévèrement hypertrophié. Dans les trois cas, I_{to} est supprimé par perfusion d'une solution de Tyrode additionnée de 3 mM de 4-aminopyridine. Le courant I_{Na-Ca} est supprimé par remplacement dans ce même Tyrode de NaCl (C) par LiCl (Li). La suppression de I_{Na-Ca} réduit l'amplitude du plateau. Cette réduction est peu différente dans les trois cas mais sa durée augmente dans l'hypertrophie sévère. Température 24°C , fréquence de stimulation 2 Hz. (A, B reproduits de [6].)

à l'hypertrophie, mais ces causes restent actuellement inconnues. Notons toutefois que dans d'autres espèces (cobaye, homme et surtout hamster), le courant d'échange peut jouer dans l'hypertrophie un rôle plus important que chez le rat [11].

Parmi les courants autres que I_{to} , le courant calcique I_{CaL} a été particulièrement étudié au cours de l'hypertrophie, mais il se trouve que les résultats les plus contradictoires ont été obtenus à son propos, puisque des augmentations, des diminutions ou un maintien du courant ont été observés sans que l'on puisse attribuer ces divergences à des différences d'espèces ou de modèles [3]. Le degré d'hypertrophie ne paraît pas non plus en être la cause, puisque dans l'hypertrophie modérée ou sévère du rat DOCA-sel étudié ci-dessus la densité de I_{CaL} reste strictement semblable à la normale [6],

confirmant ainsi des résultats antérieurs [12] tandis que dans l'hypertrophie physiologique très modérée obtenue chez des rats soumis à des conditions hypobares chroniques (20 jours), la densité de I_{CaL} est significativement réduite (25% environ) ainsi d'ailleurs que celle de I_{to} [7]. Il apparaît donc que l'évolution de I_{CaL} dépend de facteurs complexes encore mal définis, parmi lesquels les cascades métaboliques intervenant dans la phosphorylation du canal peuvent jouer un rôle important [13].

Dans le cas de l'hypertrophie ventriculaire gauche modérée du cobaye obtenue par sténose de l'aorte abdominale [14], cas dans lequel une réduction de I_{to} ne peut être invoquée pour rendre compte de l'allongement du potentiel d'action, puisque ce courant est absent dans le ventricule de cette espèce, l'allonge-

ment a été attribué à deux phénomènes concomitants : (1) un déplacement de la courbe d'inactivation de I_{CaL} vers les potentiels positifs sans déplacement de la courbe d'activation. Cela provoque une augmentation de la fenêtre calcique entre -20 et $+10$ mV, induisant un courant I_{CaL} de longue durée dans la gamme des potentiels correspondant au plateau du potentiel d'action ; (2) une augmentation considérable (100 %) de la densité du courant d'échange I_{Na-Ca} . Aucune modification du courant I_{sus} n'a, en revanche, été observée dans ce modèle. Il est intéressant de noter qu'en réponse à une surcharge de pression, l'expression de l'ARNm de l'échangeur double ou triple en une heure dans le ventricule droit de chat [15]. L'accroissement de la densité de I_{Na-Ca} montre que ce courant évolue différemment sous l'effet de l'hypertrophie selon les espèces, puisque, chez le rat, cet accroissement ne se produit pas. La différence peut se comprendre en partie par la plus ou moins grande importance des mouvements internes de calcium, comparée à celle des mouvements trans-sarcolemmiques, les premiers étant plus intenses chez le rat que dans la plupart des autres espèces du fait de l'abondance du réticulum sarcoplasmique dans cette espèce. Une réduction du courant potassique de base, I_{K1} , peut en principe constituer un élément important de l'allongement du potentiel d'action, bien qu'une diminution excessive de ce courant doive nécessairement se solder aussi par une dépolarisation de repos. Une telle réduction de I_{K1} a en effet été observée dans différents modèles, chez le rat, le cobaye et le lapin. Dans ce dernier cas (hypertension par périnéphrite), la diminution apparaît significative dans la gamme des potentiels plus négatifs que -50 mV, sans que cela entraîne de dépolarisation de repos détectable [10]. Enfin, différents auteurs ont rapporté une réduction de courant potassique retardé dans l'hypertrophie (courant I_K ou I_{sus}), sans qu'il soit, le plus souvent, clairement précisé s'il s'agit de I_{Kr} , de I_{Ks} ou d'un autre courant désigné I_{Kp} se développant durant le plateau. C'est ce dernier courant qui a été mis en cause dans l'étude précédemment citée [10], les auteurs excluant le courant I_{Kr} et

s'appuyant sur le fait que les myocytes de lapin sont considérés comme ne possédant pas de courant I_{Ks} . Qu'en est-il des effets de l'hypertrophie compensée sur l'activité électrique cellulaire cardiaque humaine ? Cette question, difficile à aborder du fait que les échantillons de tissus humains disponibles proviennent le plus souvent de cœurs défaillants, a néanmoins reçu récemment une réponse [16]. Les résultats de la figure 2C montrent que les potentiels d'action du tissu septal ventriculaire subendocardique superficiel normal présentent une petite encoche caractéristique ; en revanche, le potentiel d'action du tissu hypertrophié est allongé. Cet allongement est accompagné d'une diminution du courant I_{to} sans variation de la densité du courant I_{CaL} . Curieusement, dans les myocytes des couches septales profondes des cœurs humains hypertrophiés [16], un courant I_{to} d'assez grande amplitude existe, ce qui met en relief un phénomène sur lequel nous reviendrons, celui d'une hétérogénéité relativement abrupte entre les propriétés électriques membranaires de régions cardiaques voisines. Il est à noter que le courant I_{to} du myocarde auriculaire et ventriculaire humain adulte présente, comme celui du chien, mais à l'inverse de celui de l'oreillette de lapin par exemple, la particularité de se réactiver totalement (oreillette) ou presque totalement (ventricule) en moins de 150 ms et donc d'être largement développé aux fréquences cardiaques les plus rapides [17, 18].

■ Défaillance et dilatation

La défaillance cardiaque est associée à une réduction de la Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique, à une augmentation de l'échangeur Na-Ca du sarcolemme [19, 20] et à des altérations du couplage excitation-contraction. La concentration cellulaire en calcium ionisé est généralement plus élevée que la normale et la production, ainsi que l'utilisation de l'ATP, sont réduites dans le cœur défaillant [21]. En dehors des causes classiques de surcharge calcique, une cause possible, moins connue, peut être l'ouverture de canaux calciques de base [22]. Ces canaux s'ouvrent spontanément à tous les potentiels, y

compris au potentiel diastolique et sont activés, entre autres, par le peroxyde d'hydrogène [23]. Une réduction marquée d'amplitude de la tranche calcique (ou de sa composante initiale) et un allongement de sa durée totale ont été observés dans le cas des myocytes ventriculaires isolés de cœurs défaillants de sujets transplantés [24] (figure 4A).

L'allongement caractéristique du potentiel d'action, observé dans le cœur hypertrophié de toutes les espèces animales, ne se limite pas à l'hypertrophie et se manifeste également dans le cas du cœur humain en défaillance terminale, qu'il s'agisse de cardiomyopathie hypertrophique ou, plus souvent, de cardiomyopathie dilatée [24, 25]. Les tracés de la figure 4B montrent une forte élévation initiale du plateau dans un myocyte de patient présentant une cardiomyopathie dilatée, par comparaison avec un tracé de myocyte normal [24], ce qui suggère évidemment la diminution, voire la suppression d'un courant I_{to} dans le myocyte malade. Ce problème a été repris dans une étude utilisant des myocytes de cœurs humains défaillants et de cœurs normaux, isolés à partir de la couche moyenne (tiers interne) d'un segment de paroi ventriculaire gauche perfusé [25]. Curieusement, la plupart des potentiels d'action des myocytes isolés (enregistrés à 35°C), qu'il s'agisse de cœurs normaux ou défaillants, présentent une encoche profonde (figure 4C), ce qui suggère que I_{to} persiste dans certaines zones lors de la défaillance. Toutefois, lorsqu'on mesure la densité de I_{to} , on constate que celle-ci est en moyenne réduite d'environ 40 % dans les myocytes de cœurs défaillants par rapport à celle des myocytes de cœurs sains. On retrouve donc dans le cœur humain défaillant l'évolution déjà observée dans l'hypertrophie cardiaque animale et humaine, à savoir une réduction du courant I_{to} . Les mêmes auteurs [25] ont en outre observé une réduction de la densité du courant potassique de base, I_{K1} , de 40 % à 45 % dans les ventricules humains défaillants, ce qui concorde avec plusieurs observations faites dans l'hypertrophie cardiaque chez l'animal [10] et est sans doute une des causes de l'allongement du potentiel d'action, tandis que I_{CaL} n'est pas modifié [24].

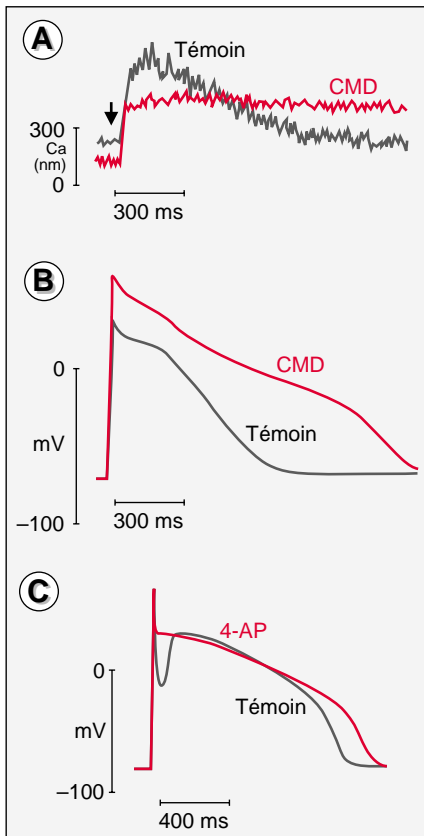


Figure 4. Transitoire calcique et potentiels d'action ventriculaires gauches de cœurs humains sains et cardiomyopathiques. **A.** Transitoires calciques (mesurées par fluorescence du fura2) enregistrées sur un myocyte isolé de cœur sain (témoin) et sur un myocyte provenant d'un patient atteint de cardiomyopathie dilatée (CMD). On note que le niveau de calcium intracellulaire diastolique est plus élevé dans le myocyte de cœur dilaté et que la décroissance du signal est beaucoup plus lente. **B.** Potentiels d'action de cellules ventriculaires isolées provenant d'un cœur sain (témoin) et d'un cœur défaillant (CMD). (A, B reproduits de [24]). **C.** Potentiels d'action de cœur défaillant (témoin) présentant une profonde encoche supprimée par la 4-aminopyridine (4-AP) (reproduit de [25]). A, B et C: température 35°C; fréquence de stimulation 0,5 Hz.

Dans la mesure où la durée de la transitoire calcique est fortement accrue dans le cœur défaillant (figure 4A) et où ce phénomène ne peut que donner naissance à un courant d'échange I_{Na-Ca} également de longue durée, il est évident que ce courant

doit participer de manière notable à l'allongement du plateau du potentiel d'action. Cela a été étudié en particulier dans le cœur de hamster syrien hypertrophique (souche BIO14.6) au stade où la dilatation tend à basculer vers la défaillance. Si la densité du courant I_{CaL} ventriculaire est réduite d'un tiers chez ces animaux, le courant I_{Na-Ca} est en revanche fortement augmenté [26]. Dans la mesure où la défaillance est le plus souvent indissociable de la dilatation et où, de surcroît, l'hypertrophie elle-même est souvent précédée d'une phase de dilatation [27], on peut se demander si le phénomène de dilatation peut influencer par lui-même l'activité électrique cellulaire cardiaque. Pour tenter de répondre à cette question, une étude a porté sur l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque d'une souche particulière de hamster syrien (souche MS200), dont le cœur subit une dilatation progressive avec amincissement des parois ventriculaires, sans qu'aucune réaction hypertrophique ni augmentation de taille des myocytes ne soient observées. La densité de I_{to} des myocytes ventriculaires de ces animaux se trouve réduite de plus de 80% [28], tandis que les potentiels d'action sont fortement allongés (figure 5A) en dépit d'une réduction, moindre toutefois, de I_{CaL} . Les potentiels d'action cellulaires ont également été enregistrés dans des

trabécules d'oreillettes dilatées chez l'homme [29]. Les potentiels d'action de ces trabécules, au lieu de présenter un plateau proéminent et allongé par rapport à celui des oreillettes normales, étaient au contraire raccourcis et pratiquement privés de plateau (figure 5B). On pouvait donc s'attendre à ce que le courant I_{to} de ces oreillettes dilatées soit supérieur à la normale, mais il était en fait fortement réduit (ainsi d'ailleurs que le courant I_{sus}), tandis que I_{K1} n'était pas significativement modifié. La raison de la suppression du plateau résidait dans le fait que I_{CaL} était encore plus fortement réduit que I_{to} et I_{sus} , laissant ainsi l'avantage aux courants repolarisants. On voit que la dilatation entraîne une réduction de I_{to} , aussi bien dans le ventricule de hamster syrien que dans l'oreillette humaine, la différence d'altération du potentiel d'action (allongement ou raccourcissement) résultant de la moins grande ou au contraire de la plus grande réduction de I_{CaL} vis-à-vis de celle affectant les courants sortants. D'autres exemples d'une réduction de I_{to} au cours de dysfonctionnements cardiaques associés à une dilatation sans hypertrophie manifeste peuvent être trouvés dans la littérature. Il en est ainsi des myocytes ventriculaires de lapin dont le cœur a été soumis pendant 2 à 3 semaines à une tachycardie électriquement

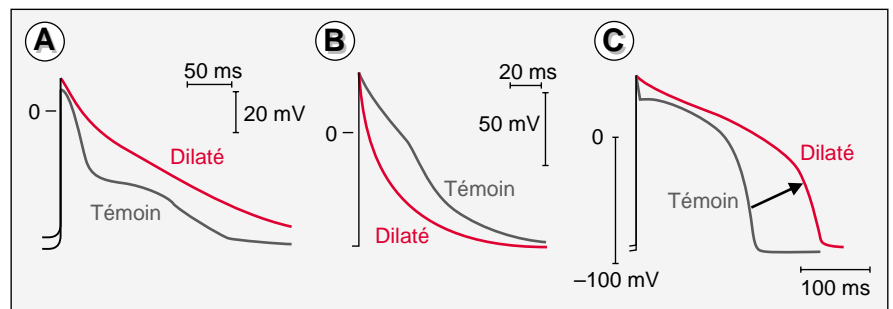


Figure 5. Exemples d'effet de la dilatation cardiaque sur les potentiels d'action. **A.** Potentiels d'action moyennés de ventricule épicaudique de cœur de hamster témoin et de cœur de hamster dilaté non hypertrophié (souche MS200, 120 jours). Cœur isolé perfusé, température 24°C, fréquence de stimulation 2 Hz (reproduit de [47]). **B.** Potentiels d'action de cellules auriculaires humaines isolées, obtenues sur une oreillette témoin et sur une oreillette dilatée. Dans ce cas, la dilatation réduit la durée du plateau. Température 22°C, fréquence de stimulation 0,2 Hz (reproduit de [29]). **C.** Potentiels d'action de cellules ventriculaires isolées de cœurs de lapin témoin et dilaté. La dilatation est induite par une stimulation rapide ($\approx 370/\text{min}$) pendant deux à trois semaines. Température 35°C, fréquence de stimulation 0,3 Hz (reproduit de [30]).

imposée, sans modification de la taille des myocytes [30]. Dans ces conditions, le plateau du potentiel d'action s'allonge et augmente d'amplitude (figure 5C), phénomène associé à une réduction de la densité de I_{to} sans changement des densités de I_{CaL} et de I_{K1} . Un autre exemple de réduction de I_{to} liée à une cardiomyopathie sans hypertrophie concerne les myocytes ventriculaires épicaudiques de chiens xmd, chiens qui représentent un modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne [31] dans lequel I_{to} est réduit, ainsi que l'encoche du potentiel d'action ventriculaire.

Trois autres conditions pathologiques au moins sont connues pour entraîner également une réduction de la densité du courant I_{to} cardiaque: le diabète induit par injection de streptozotocine chez le rat, comme modèle animal du diabète insulino-dépendant [32]; l'hypothyroïdie par thyroïdectomie chez le rat [33] et la maladie de Chagas induite chez le chien par injection de *Trypanosoma cruzi* [34].

Hétérogénéité de l'activité électrique cardiaque et courant I_{to}

Depuis les années 1950, on savait que les caractéristiques des potentiels d'action cardiaques varient dans les différents tissus (nodal, conducteur, myocardiques auriculaire et ventriculaire), mais des différences plus localisées ont été détectées depuis une dizaine d'années et attribuées à des hétérogénéités dans la répartition des densités cellulaires de certains courants repolarisants. Dans le ventricule de chien, par exemple, trois types de potentiels d'action sont enregistrés dans l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche (épicaudique, couche moyenne, M, et endocarde), les potentiels d'action ne présentant une encoche que dans les deux premières couches et étant plus longs dans la couche moyenne. L'encoche résulte clairement de la présence d'un courant I_{to} , courant pratiquement absent dans l'endocarde, tandis que la longue durée des réponses de la région M paraît résulter en partie d'une moindre densité du courant I_{Ks} et d'une traîne de courant sodique accrue [35]. Des hétérogénéités dans

la densité de I_{to} existent également dans les myocytes ventriculaires humains [36]. Les importantes différences de durée observées chez le chien sur de fines tranches de tissu ou sur des myocytes isolés n'apparaissent que faiblement dans le cœur de chien *in situ* [37] et il est probable qu'il en soit de même de la profondeur de l'encoche. La raison la plus plausible de cette discordance est que, dans le cœur entier, les jonctions entre fibres n'ont pas été rompues, comme c'est le cas dans les tissus ou myocytes isolés. Grâce aux courants que chaque cellule envoie à ses voisines et reçoit d'elles, celles dont l'activité est la plus brève tendent à repolariser celles dont l'activité est la plus durable et réciproquement, ce qui atténue les effets des hétérogénéités inhérentes à chaque type cellulaire. Celles-ci peuvent néanmoins se manifester de nouveau si des troubles de conduction, tels qu'un bloc unidirectionnel fonctionnel ou des obstacles physiques divers (tissu fibreux, par exemple) tendent à isoler partiellement, mais pas totalement, certains territoires. Dans ces conditions, la profondeur de l'encoche peut se trouver fortement accentuée, non par augmentation de I_{to} , mais par réduction des courants entrants (I_{CaL} en particulier).

Hypertrophie, défaillance et troubles du rythme

Les cœurs hypertrophiés ou défaillants sont connus pour être le siège de troubles du rythme multiples et fréquents. Une part importante de ces troubles du rythme provient des phénomènes de ré-entrée, résultant de l'augmentation de dispersion des repolarisations cellulaires, due elle-même, soit à l'allongement hétérogène des potentiels d'action dans les différentes régions du cœur, soit à leur raccourcissement éventuel. L'attention vient d'être attirée dans le paragraphe précédent sur la possibilité de voir la profondeur de l'encoche du potentiel d'action se creuser de manière anormale dans certaines régions du ventricule partiellement isolées électriquement des régions voisines, en particulier lors d'épisodes ischémiques. De même, en effet, que le seuil de dépolarisation d'une préparation cardiaque se

trouve brusquement atteint lors de dépolarisations croissantes imposées à partir du potentiel de repos, de même un seuil de repolarisation peut l'être tout aussi brusquement lors de repolarisations croissantes imposées au cours du plateau. Le point bas de l'encoche peut alors atteindre localement le seuil de repolarisation et le potentiel d'action perd soudain les deux tiers ou les trois quarts de sa durée, devenant ainsi source potentielle de ré-entrée et d'arythmies sévères, y compris de fibrillation ventriculaire [35]. Il est intéressant de noter que cette source particulière d'arythmie liée à une hétérogénéité majeure de repolarisation devrait être en principe éliminée, ou tout au moins notablement amoindrie, au cours du processus hypertrophique ou dans les autres situations pathologiques s'accompagnant d'une réduction de I_{to} . Sous cet angle, la réduction du courant transitoire sortant peut être considérée comme un processus salutaire.

Courant transitoire sortant et canaux ioniques

Dans la mesure où l'accent a été mis dans ce qui précède sur le courant potassique I_{to} , il est intéressant de savoir quelles sortes de canaux sont responsables de ce courant. Il s'agit de canaux de type Kv (activés par la dépolarisation) pouvant appartenir aux diverses sous-familles dérivées de celles décrites chez la drosophile. Les courants résultant de l'activation de ces canaux tétramériques (sous-unités α s'assemblant en homotétramères ou hétérotétramères), peuvent pour certains d'entre eux, s'inactiver en quelques dizaines ou centaines de millisecondes [38]. Cette inactivation, dite rapide, résulte du fait que l'extrémité amino-terminale de la sous-unité α forme une sorte de pelote (inactivation par « chaîne et boule ») qui vient obturer l'orifice interne du canal. C'est le cas, par exemple, des canaux Kv1.4, Kv3.4, Kv4.1, Kv4.2 ou Kv4.3, tandis que d'autres, comme Kv1.1, Kv1.2, Kv1.5, Kv2.1 ou Kv3.1, ne présentent pas cette inactivation. Une difficulté résulte du fait que la cinétique d'inactivation du courant varie avec le nombre de pelotes amino-terminales susceptibles d'obturer le canal

(quatre pour un homotétramère, mais une seule dans un hétérotétramère peut entraîner l'inactivation). D'autres difficultés sont liées aux différences entre l'expression des ARNm et l'expression des molécules correspondantes [39], mais aussi à la vaste palette d'ARNm détectés dans les différentes régions du cœur d'une même espèce de mammifère (puisque 17 Kv différents appartenant à toutes les sous-familles, de Kv1 à Kv6, ont été observés chez le furet [40]). Malgré ces difficultés, on peut raisonnablement penser que le courant I_{to} du ventricule résulte en majeure partie de l'activation de canaux Kv4.3 chez l'homme et le chien et de canaux Kv4.3 et Kv4.2 (ces derniers étant particulièrement abondants dans l'épicarde) chez le rat [41]. On ne peut écarter la possibilité que diverses combinaisons hétéromériques et des canaux d'autres sous-familles participent à la genèse de I_{to} , cette participation pouvant varier largement dans des régions très voisines du cœur. Une autre source de complexité provient du fait que des canaux dépourvus de pelote d'inactivation, tels que hKv1.5 (h désignant l'isoforme humaine de ce canal) peuvent s'inactiver par le biais de sous-unités β [42]. Ces sous-unités β , connues pour former un complexe extrêmement stable avec le canal proprement dit (sous-unité α), paraissent composées de 4 hélices α et d'une extrémité amino-terminale qui présente pour certaines ($\beta 1$ et $\beta 3$ en particulier) des ressemblances avec la pelote d'inactivation des canaux. Elles sont en effet capables de jouer le même rôle que cette dernière et de transformer un courant qui ne s'inactive pas en un courant qui s'inactive (c'est le cas du hKv1.5 co-exprimé avec hKv $\beta 1.1$) ou d'accélérer l'inactivation d'un courant inactivable (c'est le cas de Kv1.4 co-exprimé avec la même sous-unité $\beta 1.1$). On peut noter que des sous-unités voisines (hKv $\beta 1.1$ et hKv $\beta 1.2$) n'exercent pas le même degré d'inactivation sur le courant hKv1.5, puisque la première inactive ce courant de manière pratiquement totale, tandis que la seconde n'en inactive qu'une faible partie. On peut penser, sans en être certain, que cela résulte des différences observées dans la séquence de l'extrémité amino-termi-

nale de ces deux molécules [42]. Une autre sous-unité, hKv $\beta 3$, exerce également une inactivation partielle sur le courant Kv1.5. Ces informations sont intéressantes puisque le courant I_{sus} de l'oreillette humaine (encore appelé I_{Kur} dans ce tissu, pour ultrarapide) est dû essentiellement à l'activation des canaux Kv1.5 [43]. Dans la mesure où I_{Kur} est plus sensible encore à la 4-aminopyridine que I_{to} , il est assez difficile de savoir avec précision, en utilisant cet inhibiteur, si le courant transitoire qu'on étudie est du courant I_{to} ou du courant I_{Kur} partiellement ou totalement inactivé par une sous-unité β , ou un mélange des deux. Quant à la pharmacologie de ces courants, on peut concevoir qu'elle dépende non seulement des canaux et de leur éventuel degré d'hétérogénéité moléculaire, mais aussi des sous-unités β présentes dans le tissu étudié.

L'évolution de l'expression de ces différents canaux dans les situations pathologiques est encore très mal connue. Le niveau des ARNm et des protéines a néanmoins été mesuré pour trois canaux différents dans le myocarde hypertrophié postinfarctus de rat [44] et comparé aux valeurs normales. Dans le cœur malade, les niveaux d'ARNm de Kv1.5, Kv2.1 et Kv4.2 ont été trouvés réduits respectivement de 25 %, 55 % et 52 %, tandis que le niveau des protéines restait inchangé dans le cas des Kv1.5 et était réduit de 45 % pour Kv2.1 et de 66 % pour Kv4.2. Cela confirme donc et explique la réduction de I_{to} observée dans l'hypertrophie chez le rat, puisque ce courant y est majoritairement porté par des canaux Kv4.2. Les altérations rapportées ci-dessus suggèrent donc que le cœur hypertrophié ou défaillant tend à ré-exprimer avec plus ou moins d'efficacité son programme foetal puisqu'il est connu que le cœur foetal possède peu de courant I_{to} et peu de Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique, que I_{K1} et I_{CaL} y sont plus faibles que chez l'adulte, tandis qu'à l'inverse le niveau de l'échangeur Na-Ca y est plus élevé. De la même façon, le myocarde sain du cœur postinfarctus de rat exprime un canal calcique dont la sous-unité α est le siège d'un épissage alternatif qui traduit un retour partiel au programme foetal [45]. Signalons pour terminer que les premières ten-

tatives expérimentales de correction des anomalies des potentiels d'action ventriculaires de cœur défaillant de chien ont été effectuées par transfert adéno-viral de gènes [46]. Il se trouve que les cellules ventriculaires de cœurs de chien, rendus défaillants par entraînement rapide, conservent en culture leurs potentiels d'action de longue durée qui témoignent clairement d'une réduction des courants sortants (I_{to} et I_{sus}). Afin de corriger ce défaut, les auteurs ont infecté ces myocytes par un vecteur contenant le gène *Shaker B* de la drosophile exprimant un canal dont ils ont supprimé la pelote d'inactivation, de telle sorte que le courant ne s'inactive pas, afin d'exercer par ce moyen un effet repolarisant maximal et durable. Le résultat est, comme on pouvait s'y attendre, une réduction majeure de l'amplitude et de la durée du potentiel d'action, associée à une quasi-disparition de la contraction aux niveaux élevés d'expression. On voit que le contrôle du niveau d'expression constituera un important problème dans d'éventuelles applications de ce type de thérapie.

Conclusions

La panoplie assez riche de canaux (associés ou non à des sous-unités β) susceptibles d'engendrer les courants I_{to} et I_{sus} dans les différentes espèces et les différents tissus ne semble pas en mesure de faciliter le développement d'une pharmacologie ciblée des anomalies électriques des maladies abordées dans cet article. En revanche, une thérapie génique, engendrant un courant de type I_{sus} paraît suffire à réduire l'allongement anormal des potentiels d'action observé dans ces affections ■

RÉFÉRENCES

1. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. *Physiol Rev* 1999; 79: 215-62.
2. Glennon PE, Sugden PH, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. *Br Heart J* 1995; 73: 496-9.
3. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 933-46.
4. Swynghedauw B, Corabœuf E. Cardiac hypertrophy and failure. Basic aspects. In: Willerson JT, Cohn JN, eds. *Cardiovascular medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 771-90.

RÉFÉRENCES

5. Coulombe A, Momtaz A, Richer P, Swynghedauw B, Corabœuf E. Reduction of calcium-independent transient outward potassium current density in DOCA-salt hypertrophied rat ventricular myocytes. *Pflug Arch* 1994; 427: 47-55.
6. Momtaz A, Coulombe A, Richer P, Mercadier JJ, Corabœuf E. Action potential and plateau ionic currents in moderately and severely DOCA-salt hypertrophied rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2511-22.
7. Chouabe C, Espinosa L, Megas P, Chakir A, Rougier O, Fréminet A, Bonvallet R. Reduction of I_{CaL} and I_{to1} density in hypertrophied right ventricular cells by simulated high altitude in adult rats. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 193-206.
8. Potreau D, Gomez JP, Fares N. Depressed transient outward current in single hypertrophied cardiomyocytes isolated from the right ventricle of ferret heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 440-8.
9. Lue WM, Boyden PA. Abnormal electrical properties of myocytes from chronically infarcted canine heart. *Circulation* 1992; 85: 1175-88.
10. McIntosh MA, Cobbe SM, Kane KA, Rankin AC. Action potential prolongation and potassium currents in left-ventricular myocytes isolated from hypertrophied rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 43-53.
11. Sham JSK, Hatem SN, Morad M. Species differences in the activity of the Na^+Ca^{2+} exchanger in mammalian cardiac myocytes. *J Physiol* 1995; 488: 623-31.
12. Scamps F, Mayoux E, Charlemagne D, Vassort G. Calcium current in single cells isolated from normal and hypertrophied rat heart. Effect of β -adrenergic stimulation. *Circ Res* 1990; 67: 199-208.
13. Richard S, Leclercq F, Lemaire S, Piot C, Nargeot J. Ca^{2+} currents in compensated hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 300-11.
14. Ryder KO, Bryant SM, Hart G. Membrane current changes in left ventricular myocytes isolated from guinea pigs after abdominal aortic coarctation. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1278-87.
15. Kent RL, Rozich JD, McCollam PL, McDermott DE, Thacker UF, Menick DR, McDermott PJ, Cooper IV G. Rapid expression of the Na^+Ca^{2+} exchanger in response to cardiac pressure overload. *Am J Physiol* 1993; 265: H1024-9.
16. Bailly P, Bénitah JP, Mouchonière M, Vassort G, Lorente P. Regional alteration of the transient outward current in human left ventricular septum during compensated hypertrophy. *Circulation* 1997; 96: 1266-74.
17. Fermini B, Wang Z, Duan D, Nattel S. Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. *Am J Physiol* 1992; 263: H1747-54.
18. Wettwer E, Amos G, Gath J, Zerkowski H-R, Reidemeister J-C, Ravens U. Transient outward current in human and rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1662-9.
19. Mercadier JJ, Lompré AM, Duc P, et al. Altered sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990; 85: 305-9.
20. Hansenfuss G, Meyer M, Schillinger W, Preuss M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Basic Res Cardiol* 1997; 92 (suppl 1): 87-93.
21. Obrien PJ, Gwathmey JK. Myocardial Ca^{2+} -and ATP-cycling imbalances in end-stage dilated and ischemic cardiomyopathies. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 394-404.
22. Lefevre T, Corabœuf E, Ghazi A, Coulombe A. Divalent cation channels activated by phenothiazines in membrane of rat ventricular myocytes. *J Membr Biol* 1995; 147: 147-58.
23. Wang SY, Clague JR, Langer GA. Increase in calcium leak channel activity by metabolic inhibition or hydrogen peroxide in rat ventricular myocytes and its inhibition by polycation. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 211-22.
24. Beuckelmann DJ, Nábauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1046-55.
25. Beuckelmann DJ, Nábauer M, Erdmann E. Alterations of K^+ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993; 73: 379-85.
26. Hatem SN, Sham JSK, Morad M. Enhanced Na^+Ca^{2+} exchange activity in cardiomyopathic Syrian hamster. *Circ Res* 1994; 74: 253-61.
27. Mercadier JJ, Samuel JL, Michel JB, et al. Atrial natriuretic factor gene expression in rat ventricle during experimental hypertension. *Am J Physiol* 1989; 257: H979-87.
28. Thuringer D, Coulombe A, Deroubaix E, Corabœuf E, Mercadier JJ. Depressed transient outward current density in ventricular myocytes from cardiomyopathic Syrian hamsters of different ages. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 387-401.
29. Le Grand B, Hatem S, Deroubaix E, Couétil JP, Corabœuf E. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 548-56.
30. Rozanski GJ, Xu Z, Whitney RT, Murakami H, Zucker IH. Electrophysiology of rabbit ventricular myocytes following sustained rapid ventricular pacing. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 721-32.
31. Pacioretty LM, Cooper BJ, Gilmour RF. Reduction of the transient outward potassium current in canine X-linked muscular dystrophy. *Circulation* 1994; 90: 1350-6.
32. Jourdon P, Feuvray D. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *J Physiol* 1993; 470: 411-29.
33. Shimoni Y, Severson D, Giles W. Thyroid status and diabetes modulate regional differences in potassium currents in rat ventricle. *J Physiol* 1995; 488: 673-88.
34. Pacioretty LM, Barr SC, Han WP, Gilmour RF. Reduction of the transient outward potassium current in a canine model of Chagas' disease. *Am J Physiol* 1995; 268: H1258-64.
35. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. *Circ Res* 1991; 69: 1427-49.
36. Konarzewska H, Peeters GA, Sanguinetti MC. Repolarizing K^+ currents in nonfailing human hearts. *Circulation* 1995; 92: 1179-87.
37. Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiological properties of epicardium, midmyocardium, and endocardium. *Circulation* 1996; 94: 1981-8.
38. Po S, Roberts S, Snyders DJ, Tamkun MM, Bennett PB. Heteromultimeric assembly of human potassium channels. Molecular basis for a transient outward current. *Circ Res* 1993; 72: 1326-36.
39. Xu H, Dixon JE, Barry DM, Trimmer JS, Merlie JP, McKinnon D, Nerbonne JM. Developmental analysis reveals mismatches in the expression of K^+ channel α subunits and voltage-gated K^+ channel currents in rat ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1996; 108: 405-19.
40. Brahmajothi MV, Morales MJ, Liu S, Rasmuson RL, Campbell DL, Strauss HC. In situ hybridization reveals extensive diversity of K^+ channel mRNA in isolated ferret cardiac myocytes. *Circ Res* 1996; 78: 1083-9.
41. Dixon JE, Shi W, Wang H-S, McDonald C, Yu H, Wymore RS, Cohen IS, McKinnon D. Role of the Kv4.3 K^+ channel in ventricular muscle. *Circ Res* 1996; 79: 659-68.
42. Leicher T, Roeper J, Weber K, Wang X, Pongs O. Structural and functional characterization of human potassium channel subunit $\beta 1$ (KCNA1B). *Neuropharmacology* 1996; 35: 787-95.
43. Feng J, Wible B, Li GR, Wang Z, Nattel S. Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K^+ current in cultured adult human atrial myocytes. *Circ Res* 1997; 80: 572-9.
44. Gidh-Jain M, Huang B, Jain P, El-Sherif N. Differential expression of voltage-gated K^+ channel genes in left ventricular remodeled myocardium after experimental myocardial infarction. *Circ Res* 1996; 79: 669-75.
45. Gidh-Jain M, Huang B, Jain P, Battula V, El-Sherif N. Reemergence of the foetal pattern of L-type calcium channel gene expression in non-infarcted myocardium during left ventricular remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 892-7.
46. Nuss HB, Johns DC, Käab S, Tomaselli GF, Kass D, Lawrence JH, Marban E. Reversal of potassium channel deficiency in cells from failing hearts by adenoviral gene transfer: a prototype for gene therapy for disorders of cardiac excitability and contractility. *Gene Ther* 1996; 3: 900-12.
47. Thuringer D, Deroubaix E, Coulombe A, Corabœuf E, Mercadier JJ. Ionic basis of the action potential prolongation in ventricular myocytes from Syrian hamsters with dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 747-57.

Summary

Ionic mechanisms and repolarization alterations in cardiopathies

At the cellular level, each myocardial electrical event consists in a depolarization wave, the action potential, with a fast rising phase followed by a plateau of more or less complex shape depending on the species, the tissue and the recording area. The development of this depolarization wave results from inward ionic currents becoming larger than outward currents, whereas its decay, *i.e.* its repolarization, results from outward currents becoming larger than inward currents. In several pathological conditions (hypertrophy, dilatation, heart failure, diabetes, etc.) the action potential is usually markedly lengthened, whereas the transient outward current, I_{to} , known to induce a fast initial repolarization is reduced or suppressed. This is for example the case in moderate (partial reduction of I_{to}) and severe hypertrophy (almost complete suppression of I_{to}). Because I_{to} is a transient current it can control duration of brief action potentials as in human atrial myocytes but not that of long lasting action potentials as in human ventricular myocytes. In the latter it can induce mainly a very transient initial repolarization often forming a deep notch at the beginning of the plateau. In dogs and apparently also in humans I_{to} is almost absent in ventricular endocardial layers. In contrast, it is prominent in both epicardial and mid-layers. When inward currents are depressed by ischemia, the notch can become locally so deep that a sudden loss of the major part of the plateau can occur, thus inducing a dramatic increase in repolarization heterogeneity, a situation known to be the source of severe ventricular arrhythmias. Because such an event requires a large I_{to} to occur, the I_{to} depression, or suppression, observed in several cardiopathies may be considered as a protective mechanism against certain ischemia-induced ventricular arrhythmias. Cardiac dilatation and failure are also frequently associated with action potential lengthening and I_{to} depression. Such alterations have been shown to occur in different animal models in which hypertrophy does not develop as shown by the absence of any increase in cell size and capacitance. The action potential lengthening observed in severe hypertrophy and dilatation does not entirely result from I_{to} suppression. Other changes have been described in different models but not all, such as a decrease in the sustained outward current, I_{sus} , or the background K current, I_{K1} , and, more consistently, in increase in the sodium calcium exchange current, I_{Na-Ca} , whereas reported changes in calcium current I_{CaL} , appear largely variable. I_{CaL} remains frequently unchanged during hypertrophy whereas I_{CaL} depression has been reported in some conditions of marked dilatation. Cardiomyopathies are frequently associated with ventricular arrhythmias. They can result from re-entry, as in the case of an increased repolarization heterogeneity and/or fragmented conduction pathways. In the cardiomyopathic myocyte several sources of automatism can also result from currents which are poorly developed in the normal myocardium such as the low threshold calcium current, I_{CaT} , or the pacemaker current, I_f , which can be more strongly activated in the diseased than in the normal heart. Recent developments in molecular biology have shown that repolarizing currents such as I_{to} and I_{sus} result from activation of channels (α -subunits) of the Kv type which can belong to different subfamilies and can be composed of homo or heterotetramers from a given subfamily. The fact that I_{to} is a transient current whereas I_{sus} is not, results from the presence in the I_{to} molecule of one or more (up to four) amino termini forming an inactivation gate of the « ball and chain » type which can occlude the activated channels. In addition β subunits that are, or can be, closely associated with I_{to} or I_{sus} channels also possess an inactivation gate that can inactivate non-inactivating channels or accelerate inactivation of inactivating channels, thus complicating the analysis of I_{to} . Notwithstanding this complexity, a successful correction of action potential lengthening in cells from failing heart by adenoviral gene transfer has been reported.

COLLOQUE FRANCO-AMÉRICAIN SUR LA SIGNALISATION ET LA BIOMINÉRALISATION

Sous le patronage des Universités
de Paris V et Paris XII, de l'Inserm
et de l'Université de Pennsylvanie
à Philadelphie
3-4 juin 1999

Lieu : Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France

Organisateurs :

M. Goldberg
(Faculté de Chirurgie Dentaire - Paris V)
J. Hanoune
(Inserm U. 99, IM3, Créteil)
D. Malamud
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)
I. Shapiro
(Dental School, University of Pennsylvania,
Philadelphia)

Orateurs :

Dr Sherril ADAMS (U. Penn) ; Dr
Ariane BERDAL (Paris V) ; Dr Joe
BRAND (U. Penn) ; Dr Marc CHER-
RUAU (Paris V) ; Dr Don DEMUTH
(U. Penn) ; Dr Michel GOLDBERG
(Paris V) ; Dr Gaston GODEAU
(Paris V) ; Dr Ellis GOLUB (U.
Penn) ; Dr Jacques HANOUNE
(Inserm U. 99) ; Dr Eileen JAFFE (U.
Penn) ; Dr Phoebe LEBY (U. Penn)
; Dr Daniel MALAMUD (U. Penn) ;
Dr Hyun-Duck NAH (U. Penn) ; Dr
Françoise PECKER (Inserm U. 99) ;
Dr Bernard PELLAT (Paris V) ; Dr
Jean-Louis SAFFAR (Paris V) ; Dr
Jean-Michel SAUTIER (Paris VIII) ; Dr
Irving SHAPIRO (U. Penn) ; Dr
Maria-Angelica TORRES-QUINTANA
(Paris V).

Informations et inscriptions :

Pr M. Goldberg
Faculté de Chirurgie Dentaire
Université Paris V
1, rue Maurice-Arnoux
92120 Montrouge - France
Tél. : 01 46 57 12 86
Fax : 01 42 53 43 25
E-mail : MGoldOd@aol.com

Date limite de soumission
des résumés :
15 avril 1999

La participation des auditeurs sera
libre et sans frais d'inscription. Il
sera possible de présenter des pos-
ters. Un prix pour le meilleur d'entre
eux est prévu.