



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : **2016**

THESE 2016 TOU3 2031

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par **Leslie FRETIGNY**

Le mercredi 1^{er} juin 2016 à Toulouse

**LA FIBRILLATION ATRIALE : INTÉRÊT ET DÉVELOPPEMENT D'UN
BLOQUEUR DES CANAUX Kv1.5.**

Co-Directeurs de Thèse :

Madame le Professeur **Brigitte SALLERIN** et Monsieur le Docteur **Bruno LE GRAND**

Jury :

Madame le Professeur **Brigitte SALLERIN**

Président du jury

Monsieur le Docteur **Bruno LE GRAND**

1^{er} assesseur

Monsieur le Docteur **Serge BOVEDA**

2^{ème} assesseur

Madame le Docteur **Anne GERVAIS**

3^{ème} assesseur



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R.	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTE I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUÏN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. SIE P.	Hématologie
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques - Biostat
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOUS	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

À mes membres de jury,

Mme le **Professeur Brigitte SALLERIN**,

Pour avoir accepté de présider mon jury de thèse d'exercice, de diriger et d'évaluer mon travail. Merci pour vos conseils précieux, votre soutien et votre implication.

M. le **Docteur Bruno LE GRAND**,

Pour avoir accepté de diriger ma thèse d'exercice, pour votre aide, vos conseils avisés et votre bienveillance pendant toute la rédaction du manuscrit.

M. le Docteur **Serge BOVEDA**,

Pour avoir accepté d'évaluer mon travail et d'être présent dans mon jury de thèse. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Mme le Docteur **Anne GERVAIS**,

Pour avoir accepté d'évaluer mon travail et d'être présente dans mon jury de thèse. Je te remercie pour ton indéfectible soutien, et de me faire l'immense plaisir d'être là.

À mes proches,

Mon Papa,

Pour ton incommensurable gentillesse, ton soutien et ta patience, qui m'aident à avancer à chaque moment de ma vie.

Ma Maman,

Tu m'encourages toujours à dépasser mes limites, à aller plus loin. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, ton amour et ton soutien.

Ma sœur, Marion,

Ma meilleure moitié, même à l'autre bout du monde, tu es là pour moi, pour me soutenir et m'aider à traverser toutes les épreuves.

Mes grands-parents,

Merci pour votre compréhension, votre grande patience et vos encouragements.

Ma Personne, Alexia,

Tu ne m'as pas lâché toute cette année... Merci pour ton aide et le réconfort que tu m'as apporté.

Mes amis,

De la Faculté de Pharmacie, des Débranchés, du Toulouse Multi Boxe, de l'Enharmonie et du Toulouse Vêto Agility. Vous m'avez permis de profiter de quelques moments d'évasion qui m'ont aidé à avancer dans mon travail.

À tous, je vous présente mes plus sincères remerciements.

Je dédie cette thèse, l'aboutissement de mes études, à mon grand-père, **Gil**,
que j'aime plus que tout.

Table des matières

Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	11
Introduction.....	13
I. La fibrillation atriale.....	15
1.1 Conduction cardiaque normale.....	15
1.1.1 Potentiel d'action des cellules pacemaker.....	18
1.1.2 Potentiel d'action des cellules contractiles.....	19
1.1.3 Période réfractaire.....	20
1.2 Définitions de la FA.....	21
1.2.1 Epidémiologie.....	21
1.2.2 Physiopathologie.....	23
1.2.2.1 Historique.....	23
1.2.2.2 Mécanismes d'actions.....	23
a. Foyers ectopiques, boucles de réentrées et rotors.....	24
b. Remodelage atrial : électrique, contractile, structural.....	25
b.1 Électrique.....	26
b.2 Contractile et structural.....	29
c. Système nerveux autonome.....	32
1.2.3 Classifications.....	33
1.2.4 Causes.....	35
1.2.5 Complications.....	37
II. Traitements.....	39
2.1 Diagnostic.....	40
2.2 Prise en charge.....	44
2.2.1 Contrôle de la fréquence cardiaque.....	45
2.2.2 Contrôle du rythme cardiaque.....	46
2.2.2.1 Électrique.....	47
2.2.2.2 Pharmacologique.....	47
2.2.3 Traitement anticoagulant.....	50
2.2.3.1 Antivitamine K.....	53
2.2.3.2 Anticoagulants Oraux Directs.....	55
2.2.3.3 Autres.....	56
2.2.4 Prévention des récives.....	57
2.2.5 Autres traitements.....	58
2.3 La place des anti-arythmiques dans le traitement de la FA.....	59

III. Recherche et développement pré-clinique : bloqueur des canaux Kv1.5, une thérapie émergente.	63
3.1 Recherche	63
3.2 Etudes précliniques	64
3.3 Etudes cliniques	65
3.4 Thérapies émergentes : Bloqueurs des canaux kv1.5	66
3.4.1 Kv1.5 : mécanisme d'action et intérêt.....	67
3.4.2 Quelques molécules en développement	70
3.4.2.1 AVE 0118	70
3.4.2.2 XEN-D0103	72
3.4.2.3 F17727.....	74
3.4.2.4 F373280.....	75
3.4.2.5 BMS-394136.....	77
3.4.2.6 BMS-919373.....	78
Conclusion	81
Définitions	83
Bibliographie	84
Summary:	93

Liste des figures

FIGURE 1 CIRCULATION PULMONAIRE ET CIRCULATION SYSTEMIQUE. ²	15
FIGURE 2 SYSTEME DE CONDUCTION DU CŒUR. (FROM E. N. MARIEB ET AL., ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES, 2010.)	18
FIGURE 3 POTENTIEL D'ACTION DU TISSU NODAL.....	19
FIGURE 4 POTENTIEL D'ACTION PACEMAKER.	19
FIGURE 5 POTENTIEL D'ACTION DE MYOCYTE CONTRACTILE.	20
FIGURE 6 ATRIAL FIBRILLATION MECHANISTIC DETERMINANTS CAN BE STRATIFIED IN 3 DIFFERENT LEVELS. ²³ ...	24
FIGURE 7 REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES OREILLETES EN VUE POSTERIEURE. ¹⁸	25
FIGURE 8 CHANGEMENTS DE LA DUREE DE LA PERIODE	26
FIGURE 9 ELECTROGRAMME ATRIALE : DUREE DES EPISODES DE FA INDUITE ELECTRIQUEMENT PAR DES STIMULI (50Hz) CHEZ LA CHEVRE. ³³	27
FIGURE 10 COMPARAISON DES TAILLES DES OREILLETES GAUCHES CHEZ UN MODELE CANIN DE FA OU EN RYTHME SINUSAL. ⁴⁹	30
FIGURE 11 REPRESENTATION GRAPHIQUE DES CONCENTRATIONS DE GLYCOGENE AU NIVEAU DES OREILLETES DE MODELES CANIN DE FA APRES 48H OU 8 SEMAINES DE STIMULATION ATRIALE ET EN RYTHME SINUSAL. ⁵⁰	30
FIGURE 12 EFFETS DE LA CONCENTRATION EXTRACELLULAIRE DE Ca ²⁺ SUR LES FORCES DE CONTRACTION DE FAISCEAUX ATRIAUX ISSUS DE PATIENTS EN RYTHME SINUSAL OU EN FA CHRONIQUE. ³¹	31
FIGURE 13 DIFFERENT TYPES OF AF. ²¹	34
FIGURE 14 AF AND HEART FAILURE: A VICIOUS PATHOPHYSIOLOGICAL CYCLE. ⁶⁶	38
FIGURE 15 COMPLICATIONS CLINIQUES D'UNE FA. ⁶⁷	38
FIGURE 16 THE BASIC PATTERN OF ELECTRICAL ACTIVITY ACROSS THE HEART. ⁷⁴	41
FIGURE 17 ECG DEMONSTRATING ATRIAL FIBRILLATION. ⁷⁴	41
FIGURE 18 INDICATION POUR UNE CARADIOVERSION ELECTRIQUE OU PHARMACOLOGIQUE ET CHOIX DU TRAITEMENT ANTI-ARYTHMIQUE POUR UNE CARADIOVERSION PHARMACOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS EN FA AIGUË. ⁸⁸	50

FIGURE 19 ALGORITHME DE CHOIX DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SELON LA MISE A JOUR 2012 DES RECOMMANDATIONS EUROPEENNES. ⁸⁹	52
FIGURE 20 QUATRE PHASES D'UN POTENTIEL D'ACTION DE MYOCYTE CONTRACTILE AURICULAIRE.	60
FIGURE 21 DE L'IDEE AU PRODUIT : GENESE D'UN MEDICAMENT. ¹¹³	63
FIGURE 22 POTENTIEL D'ACTION CARDIAQUE A REPONSE RAPIDE. ¹¹⁹	67
FIGURE 23 POTENTIEL D'ACTION CELLULAIRE ENREGISTRE DANS UNE OREILLETTE HUMAINE SINUSALE (CONTROLE) ET EN FA. ¹²⁰	67
FIGURE 24 EFFETS DE LA 4-AMINOPYRIDINE (5 MMOL/L) SUR DES PA ATRIAUX ENREGISTRES ISSUS DE CELLULES ATRIALES DE PATIENTS EN RYTHME SINUSAL. ¹²⁷	69
FIGURE 25 EFFETS DE LA 4-AMINOPYRIDINE (5 MMOL/L) SUR DES PA ATRIAUX ENREGISTRES ISSUS DE CELLULES ATRIALES DE PATIENTS EN FA. ¹²⁷	69
FIGURE 26 AVE0118 HYDROCHLORIDE.....	70
FIGURE 27 EFFETS DE LA DOFETILIDE ET D'AVE0118 SUR LA PERIODE REFRACTAIRE CHEZ LA CHEVRE AVANT ET APRES 48H DE FA INDUITE. ¹³⁰	71
FIGURE 28 EFFETS DE LA DOFETILIDE ET DE L'AVE0118 SUR L'INDUCTIBILITE DE LA FA CHEZ LA CHEVRE. ¹³⁰ ...	71
FIGURE 29 F373280. ¹⁴²	75
FIGURE 30 EFFETS DE L'ADMINISTRATION IV DE F373280 SUR LA DUREE DES PERIODES REFRACTAIRES CHEZ DES COCHONS ANESTHESIES. ¹⁴²	75
FIGURE 31 BMS-394136. ¹⁴⁴	77

Liste des tableaux

TABLEAU 1 TERRAIN CARDIOVASCULAIRE ET COMORBIDITES ASSOCIES A LA FA. ⁵⁹	36
TABLEAU 2 FACTEURS DECLENCHANTS D'UNE FA. ⁵⁹	36
TABLEAU 3 RELEVANT QUESTIONS TO BE PUT TO A PATIENT WITH SUSPECTED OR KNOWN FA. ²¹	42
TABLEAU 4 SCORE CHA2DS2-VASc. ⁵⁹	43
TABLEAU 5 SCORE HAS-BLED. ⁵⁹	43
TABLEAU 6 SCORE HAEMORRHAGE. ⁷⁵	44
TABLEAU 7 MESURES CORRECTRICES RECOMMANDEES EN FONCTION DE L'INR MESURE ET DE L'INR CIBLE. ⁹³ . 54	
TABLEAU 8 CLINICAL TRIAL: FED-FASTED, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE TRIAL OF XEN-D0103. ¹³⁶	73
TABLEAU 9 EFFICACY AND SAFETY STUDY OF F373280. ¹⁴³	76
TABLEAU 10 A PHASE I STUDY TO ASSESS THE ELECTROPHYSIOLOGIC EFFECTS OF BMS-394136 ON THE ATRIUM AND VENTRICLE IN PATIENTS WITH DUAL-CHAMBER PACEMAKERS OR DEFIBRILLATORS. ¹⁴⁵	78
TABLEAU 11 STUDY OF THE EFFECTS OF BMS-919373 ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART USING PACEMAKERS. ¹⁴⁷	79
TABLEAU 12 A BLINDED STUDY TO EVALUATE EFFECT ON ATRIAL FIBRILLATION BURDEN IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION. ¹⁴⁸	80

Liste des abréviations

4-AP	4-aminopyridine
Ach	Acétylcholine
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DHA	Acide docosahexaénoïque
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
bpm	Battements par minutes.
DAD	Delayed after depolarisation
ECG	Electrocardiogramme ou électrocardiographie
FA	Fibrillation atriale
FC	Fréquence cardiaque
ICH	l'International Conference on Harmonisation
I_{CaL}	Courant calcique lent
I_{KAch}	Courant potassique activé par l'acétylcholine
I_{Kur}	Courant potassique ultra-rapide retardé
IV	Intraveineux(se)
NAV	Nœud auriculo-ventriculaire
NA	Noradrénaline
PA	Potentiel d'action
PDM	Potentiel diastolique maximal
PP	Pré-potentiel
PO	Per os
PS	Potentiel seuil
RS	Rythme sinusal
SN	Système nerveux
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SNS	Système nerveux somatique

VCI	Veine cave inférieure
VCS	Veine cave supérieure
VPID	Veine pulmonaire inférieure droite
VPIG	Veine pulmonaire inférieure gauche
VPSD	Veine pulmonaire supérieure droite
VPSG	Veine pulmonaire supérieure gauche

Introduction

La fibrillation atriale ou auriculaire est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent chez l'Homme. Elle touche près de 2% de la population globale et sa prévalence augmente avec l'âge. Près d'une personne sur quatre de plus de quarante ans est susceptible de développer un jour cette pathologie.

La fibrillation atriale se définit par une véritable désorganisation des activités mécaniques et électriques du cœur entraînant des contractions anarchiques et désynchronisées au niveau des oreillettes. Cela se traduit par une tachyarythmie et une inefficacité hémodynamique. Cette arythmie semble, entre autre, être la conséquence de la présence de multiples foyers ectopiques principalement situés au niveau des veines pulmonaires et de microcircuits de réentrées qui ré-excitent les cellules myocardiques trop précocement.

D'autre part, des phénomènes de remodelage électrique, contractile et structural sont non seulement induits par la pathologie mais participent également à sa pérennisation.

La fibrillation atriale est une pathologie progressive qui peut être classée selon la description et la durée de l'arythmie, de la fibrillation atriale aiguë à permanente.

Généralement, les patients en fibrillation atriale sont asymptomatiques ou bien souffrent de symptômes peu spécifiques tels que des palpitations, de la dyspnée... La gravité de la pathologie réside principalement dans les complications qu'elle peut engendrer. En effet, le risque d'accident vasculaire cérébral chez un patient en fibrillation atriale est multiplié par cinq et plus de 30% des fibrillations atriales entraînent des risques d'insuffisance cardiaque. Le taux de mortalité est, quant à lui, multiplié par deux.

Il existe différentes stratégies de prise en charge de la pathologie comprenant la prévention des complications thromboemboliques, le contrôle de l'arythmie en elle-même par contrôle de la fréquence cardiaque ou contrôle du rythme et réduction de la fibrillation par cardioversion, et la prévention des récives.

Le traitement de la fibrillation atriale repose actuellement principalement sur l'utilisation d'anti-arythmiques dont certains ciblent différents canaux ioniques des cellules

myocardiques pour lutter contre des dépolarisations trop précoces, mais ces derniers ne sont pas dénués de risques et notamment d'effets secondaires cardiaques tels que des tachycardies ventriculaires.

La fibrillation atriale semble donc être, encore aujourd'hui, un véritable problème de santé publique avec des complications graves et une prise en charge limitée, mais également économique avec près de deux milliards et demi d'euros par an de coûts de soins en France.

Le développement d'un bloqueur des canaux Kv1.5 semble être une hypothèse intéressante pour améliorer la prise en charge de la fibrillation atriale.

En effet, d'une part, le courant potassique, I_{Kur} , porté par ces canaux joue un rôle important dans la repolarisation des potentiels d'action des cellules myocardiques, et d'autre part les canaux Kv1.5 sont retrouvés quasi-exclusivement au niveau des oreillettes, ce qui préviendrait des risques d'effets ventriculaires.

Afin de définir le contexte dans lequel la Recherche et le Développement évoluent pour mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la fibrillation atriale, nous étudierons dans un premier temps la pathologie en elle-même ainsi que les différents traitements actuels possibles avant de déterminer l'intérêt potentiel d'orienter les pistes de recherches vers un bloqueur des canaux Kv1.5.

I. La fibrillation atriale

1.1 Conduction cardiaque normale

Le cœur est un organe battant, électriquement excitable, dont le rôle principal est de faire circuler le sang au sein de notre organisme. Il s'agit d'une pompe double constituée de 4 cavités majeures :

- une **oreillette droite** et un **ventricule droit** qui transmettent le sang non oxygéné provenant de la veine cave supérieure aux poumons via l'artère pulmonaire (Circulation pulmonaire).
- une **oreillette gauche** et un **ventricule gauche** qui transmettent le sang oxygéné provenant des veines pulmonaires aux différents organes de l'organisme via l'artère aorte (Circulation systémique).^{1,2} (Fig 1.)

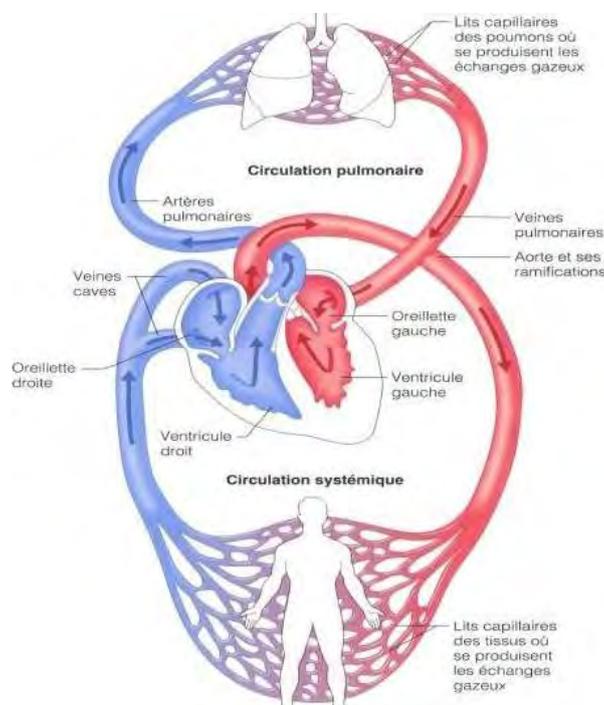


Figure 1 Circulation pulmonaire et circulation systémique.²

Légende : En rouge, sang riche en oxygène et pauvre en CO₂. En bleu, sang pauvre en oxygène et riche en CO₂.

Le sang circule à sens unique dans le cœur et cela est assuré par la présence de quatre valves cardiaques :

- deux valves auriculo-ventriculaires (la valve tricuspide à droite et la valve bicuspide ou mitrale à gauche) qui empêchent le reflux du sang des ventricules dans les oreillettes quand les ventricules se contractent,
- les valves du tronc pulmonaire et de l'aorte pour empêcher le reflux du sang dans les ventricules.²

La fréquence cardiaque (FC) normale au repos est de 60-80/min. Afin d'assurer une circulation du sang et un rythme cardiaque normal, il existe deux composantes :

- une composante mécanique qui est la succession de phases de mise en tension, de contractions/éjection (systoles), de relaxations et enfin de remplissage (diastoles).
- une composante électrique, directement responsable de la phase mécanique et qui précède cette dernière.^{1,2}

En effet, le cœur est constitué d'un ensemble de cellules, les cellules myocardiques, sous l'influence du système nerveux autonome, excitables et contractiles. Le cœur possède son propre circuit électrique. Environ 99% des cellules musculaires cardiaques sont des cellules contractiles qui ont un rôle purement mécanique et assurent la contraction et l'activité de pompage du cœur. Ce sont les myocytes auriculaires et ventriculaires aussi appelés myocytes cardiaques « actifs ». Le reste des cellules sont dites auto-rythmiques ou encore cardionectrices et sont non-contractiles. Ces cellules ont un potentiel de *pacemaker*. Elles sont capables de se dépolariser spontanément, et ainsi de générer et de conduire des potentiels d'action directement responsables de l'excitation des cellules cardiaques contractiles précédemment citées.^{2,3}

Les cellules capables d'activité pacemaker sont retrouvées au niveau du tissu électrogénique constitué du :

- nœud sinusal, centre rythmogène, au niveau de la paroi de l'oreillette droite
- nœud auriculo-ventriculaire (ou d'Aschoff-Tawara) situé dans la partie inférieure du septum inter-auriculaire
- faisceau auriculo-ventriculaire ou faisceau de His situé en bas du septum inter-auriculaire
- réseau de Purkinje ou myofibre de conduction cardiaque³

Ces cellules sont dotées d'automatisme car elles se dépolarisent lentement spontanément. Cependant, on note différents degrés d'automatisme pour chacune. Les cellules du nœud sinusal sont des pacemakers naturels physiologiques avec un fort pouvoir d'automatisme, de même que les cellules du NAV.

En revanche, les cellules du réseau His-Purkinje n'ont aucun un pouvoir d'automatisme dans les conditions physiologiques normales mais peuvent révéler des automatismes anormaux dans certaines conditions pathologiques ou de toxicité médicamenteuse.

Un stimulus électrique spontané partant du nœud sinusal (centre « pacemaker » ou rythmogène) modifie de manière transitoire la polarité des membranes des cellules myocardiques riches en canaux et provoque une différence de potentiel : cette phase de dépolarisation déclenche le potentiel d'action (PA). Ce PA résulte de modifications des conductances ioniques membranaires. Il se transmet de proche en proche, de cellules en cellules grâce la présence de jonctions communicantes : c'est la conduction. En effet, du nœud sinusal, l'onde de dépolarisation se propage dans les oreillettes qui se contractent pratiquement au même moment jusqu'au NAV. A ce niveau, les PAs traversent ce nœud de façon lente, et on observe une faible vitesse de conduction, on parle de conduction décrémente. Cela permet à la contraction atriale de se terminer avant que la contraction ventriculaire ne débute. Puis l'influx rejoint le faisceau de His et ses différentes branches droites et gauches, et enfin les myofibres de conduction cardiaque (fibres de Purkinje) jusqu'à l'apex du cœur et remontant dans les parois des ventricules afin de poursuivre la conduction jusqu'à exciter les cellules ventriculaires et déclencher la contraction ventriculaire. ^{2,3,4,5} (Fig 2.)

Il faut noter que la conduction est relativement lente au niveau du NAV, alors qu'elle est plus rapide au niveau du réseau His-Purkinje ce qui permet notamment une contraction unique et coordonnée au niveau des ventricules.

La fréquence des PAs au niveau du nœud sinusal est de 70-80/min au repos. Dans des conditions normales, c'est le nœud sinusal qui entraîne le reste du cœur et impose sa fréquence, on parle de rythme sinusal. ³

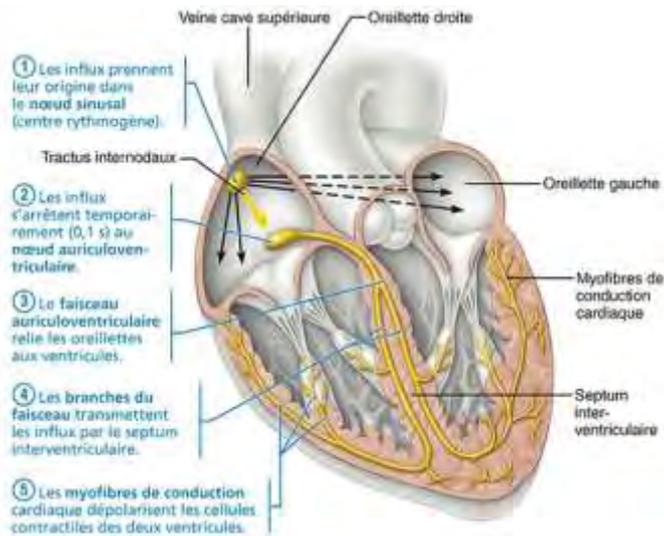


Figure 2 Système de conduction du cœur. (from E. N. Marieb et al., Anatomie et physiologie humaines, 2010.)

C'est cette propagation de l'excitation cardiaque qui permet d'assurer un pompage efficace. Pour cela, l'activation et la contraction des oreillettes doivent être terminées avant le début de la contraction ventriculaire, l'excitation des cellules musculaires doit être coordonnée pour assurer une contraction en masse, et les deux oreillettes doivent se contracter ensemble ainsi que les deux ventricules. ³

1.1.1 Potentiel d'action des cellules pacemaker

Le potentiel de membrane au repos, défini par la différence de voltage de part et d'autre de la membrane, n'est pas stable au niveau des cellules pacemaker. La membrane se dépolarise lentement jusqu'à atteindre un certain seuil (*potentiel diastolique maximal PDM* - 60mV → *prépotentiel PP* → *potentiel seuil PP* -40mV). Cela déclenche le PA dit automatique. Ce sont ces cycles de dépolarisation lente et de PA propagé à l'ensemble du cœur qui sont responsables des battements cardiaques. ^{1,3} (Fig 3. et 4.)

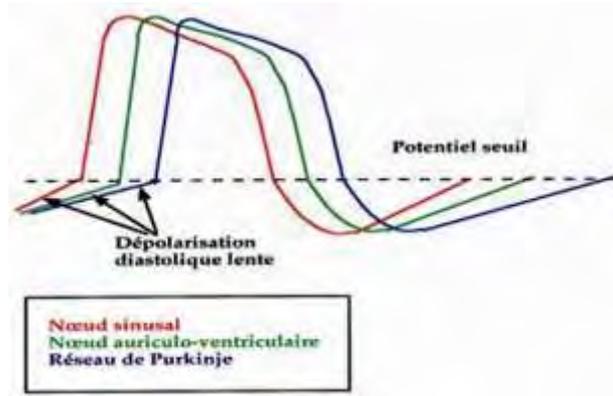


Figure 3 Potentiel d'action du tissu nodal.

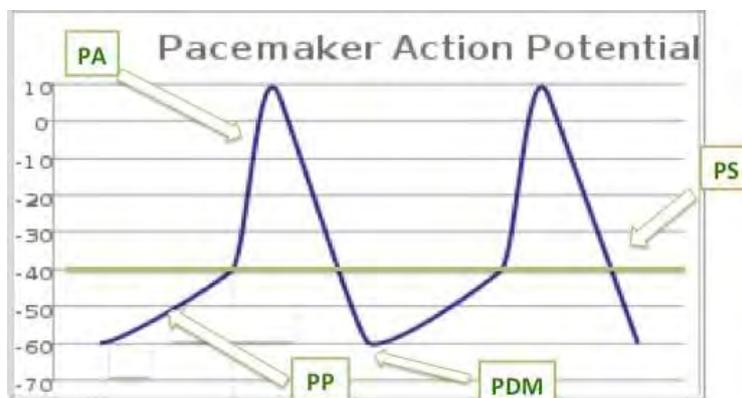


Figure 4 Potentiel d'action pacemaker.

1.1.2 Potentiel d'action des cellules contractiles

Le potentiel de membrane au repos est, dans ce cas, stable. Il est d'environ -90 mV tant qu'elles ne sont pas excitées par l'activité électrique des cellules pacemaker.

Ce voltage dépend des concentrations ioniques en extra et intracellulaire et de la perméabilité de la membrane. La concentration intracellulaire de potassium est plus importante qu'en extracellulaire, et inversement pour le sodium et le calcium. Différents canaux au niveau des membranes permettent de réguler l'entrée et la sortie d'ions dans la cellule en s'ouvrant ou en se fermant en réponse à des changements de voltage.³

Lors de l'excitation d'une cellule myocardique, c'est-à-dire lorsqu'elle atteint son seuil d'excitation grâce au PA d'une cellule avoisinante, ses canaux sodiques rapides sensibles aux différences de voltage s'ouvrent et laissent entrer les ions sodium. Le potentiel de

membrane s'inverse et atteint la valeur d'environ +30 mV. Il s'agit de la dépolarisation rapide.

Par la suite, on observe un plateau d'une durée de 0,25 secondes environ. C'est une période durant laquelle la dépolarisation est maintenue et cela est dû à l'ouverture de canaux calciques lents qui laissent entrer les ions calcium dans la cellule. Juste avant cette phase de plateau, certains canaux potassiques s'ouvrent et laissent sortir les ions potassium (phase de repolarisation rapide). L'ouverture des canaux calciques permet de compenser cette sortie d'ions potassium. A ce moment, le potentiel de membrane approche les 0 mV.

Enfin, le retour au potentiel de membrane au repos d'environ -90 mV est dû à la phase de repolarisation rapide. En effet, d'autres canaux potassiques s'ouvrent alors que les canaux calciques se ferment. On observe ainsi une sortie massive d'ions potassium.^{3,6} (Fig 5.)

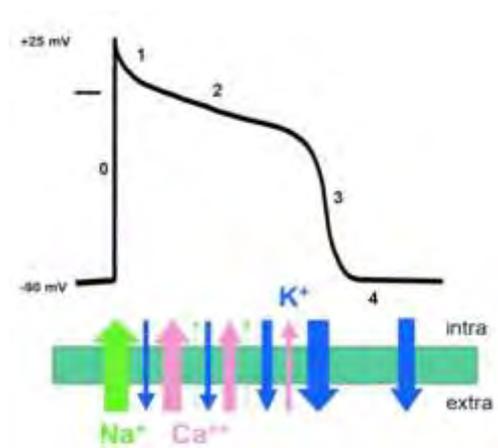


Figure 5 Potentiel d'action de myocyte contractile.

1.1.3 Période réfractaire

Il existe un intervalle de temps pendant lequel la cellule ne peut pas réagir à une nouvelle stimulation électrique : il s'agit de la période réfractaire. Cette période dure environ 250 ms. Cela est dû aux inactivations des canaux sodiques et calciques avant de retrouver leurs états initiaux. Ainsi, en conditions normales, le muscle cardiaque ne peut pas être stimulé à nouveau tant que la contraction n'est pas terminée et ne peut donc pas engendrer de contractions téaniques.^{3,6,7}

Le couplage entre la composante électrique et la composante mécanique permet une conduction cardiaque optimale (RS normal) et assure une circulation sanguine idéale au sein de l'organisme.

1.2 Définitions de la FA

1.2.1 Epidémiologie

La fibrillation atriale ou auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, et une cause majeure de morbidité* et de mortalité*. En effet, la gravité de cette pathologie est liée en grande partie aux risques d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. ^{8, 9, 10}

Les pathologies cardiovasculaires sont, depuis des décennies, les causes principales de décès dans le monde. Suite à ces constats, une étude épidémiologique au long cours, l'étude Framingham, a débuté en 1948 afin de mieux comprendre ces pathologies. Cette étude fournit notamment des informations importantes concernant l'incidence* et la prévalence* de la FA. ¹¹ Une étude Framingham menée, de 1968 à 1999, sur 3999 hommes et 4726 femmes exempt de FA et âgés de 40 ans ou plus, a permis d'estimer le risque à long terme (*lifetime risk*) de développer cette pathologie. Il s'agit du risque cumulé de développer une pathologie sur une période donnée jusqu'au décès de la personne.

Les résultats obtenus ont pu montrer, entre autre, qu'environ une personne sur quatre âgée de 40 ans pouvait, à terme, développer une FA. En effet, à l'âge de 40 ans, le risque d'avoir une FA est, d'après cette étude, de 26% chez les hommes et 23% chez les femmes. ¹²

Ces résultats ont également été retrouvés lors d'une des études prospectives de cohorte de *Rotterdam Elderly Study*, réalisée sur une large proportion de la population européenne âgée de 55 ans et plus. La prévalence a pu être évaluée chez 6808 participants, et l'incidence chez 6432 personnes sur une période moyenne de 6,9 années.

Il a été démontré que la prévalence et l'incidence de la FA augmentaient avec l'âge et également selon le sexe. En effet, la prévalence et l'incidence de la FA étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes. Cette étude a permis de déterminer également une

estimation du risque de développer la pathologie à 55 ans et les résultats corrèlent bien avec l'étude Framingham avec un risque de 23,8% pour les hommes et 22,2% pour les femmes, soit environ une personne sur quatre. ¹³

De plus, avec le vieillissement de la population, cette pathologie risque de devenir un véritable problème de santé publique, mais aussi social et économique. ^{13, 14}

Plus de 33 millions de personnes dans le monde et parmi eux près de 6 millions d'européens seraient atteints de FA depuis 2010, et la prévalence de cette pathologie risquerait d'être multipliée par deux dans les cinquante prochaines années. ^{9, 15}

Même si de nombreux progrès ont été faits concernant la compréhension de cette pathologie, sa surveillance, son diagnostic, sa prise en charge thérapeutique, la FA impacte toujours aujourd'hui sur la qualité de vie, la morbidité et la mortalité des patients. En France, en 2008, plus de 400 000 patients étaient diagnostiqués en FA et il s'agit là d'une augmentation de 26% en trois ans. On dénombre, de plus, en France entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. ^{8, 14}

D'autre part, des antécédents, modifiables ou non, décrits par Jocasta Ball dans un article du *Journal International de cardiologie*, peuvent contribuer à augmenter le risque de développer à terme cette pathologie :

- profil démographique (âge, sexe, classe sociale, type caucasien...)
- modes de vie (consommation de tabac, alcool, obésité...)
- conditions cardio-vasculaires (hypertension, diabète de type 2, insuffisance cardiaque chronique...)
- présence de co-morbidités (maladies pulmonaires, hyperthyroïdie, apnée du sommeil...) ^{14, 16}

Ces données épidémiologiques alarmantes montrent bien que la FA est un véritable enjeu majeur de santé publique, et qu'il est, encore aujourd'hui, primordial de poursuivre les études sur les facteurs de risque prédisposants à une FA, et de rechercher activement des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces.

1.2.2 Physiopathologie

1.2.2.1 Historique

La FA est une pathologie complexe, dont la première description semble dater d'il y a environ 4000 ans dans le plus ancien ouvrage de médecine traditionnelle chinoise : *Huang Ti Nei Ching Su Wen (The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine)*.

En Europe, ce sont les travaux du médecin anglais, « père de la circulation sanguine », William Harvey, qui lui permettent de décrire pour la première fois la « fibrillation des auricules chez l'animal » en 1628.

Par la suite, des évolutions telles que, l'invention du stéthoscope par René Laennec en 1816, l'apparition de l'électrocardiogramme au début du XXe siècle et l'émergence des ordinateurs dans les années soixante-dix, permettent d'affiner toujours un peu plus les explications physiopathologiques de la FA. ^{17, 18}

1.2.2.2 Mécanismes d'actions

La FA est un trouble du rythme cardiaque supraventriculaire qui résulte de contractions anarchiques et désynchronisées au niveau des deux oreillettes du cœur et engendre une tachyarythmie et une inefficacité hémodynamique. Les battements cardiaques deviennent très rapides, parfois jusqu'à plus de 150 battements par minutes (bpm), et irréguliers. C'est une désorganisation des activités mécanique et électrique du cœur. ^{19, 20}

Même si, encore à ce jour, de nombreux aspects explicatifs de la FA sont non résolus, l'initiation et le maintien de cette pathologie semblent être multifactoriels.

D'une manière générale, l'initiation et le maintien d'une arythmie dépendent de ce que l'on appelle le « Triangle de Coumel » : un élément déclenchant (trigger), un substrat anatomique particulier, et l'action du SNA. ^{18, 21, 22}

Dans le cas de la FA, différents mécanismes explicatifs semblent s'imbriquer. D'une part, des facteurs étiologiques (pathologies cardiaques, consommation de tabac, obésité...) entraîneraient des phénomènes de remodelages (structural, électrique et contractile) qui favoriseraient la naissance d'un substrat arythmogène. D'autre part, ces remodelages ainsi

que des facteurs génétiques entraîneraient des conditions électrophysiologiques particulières propices au développement d'activités ectopiques ou de phénomène de réentrées responsables de l'initiation de la FA.²³ (Fig 6.)

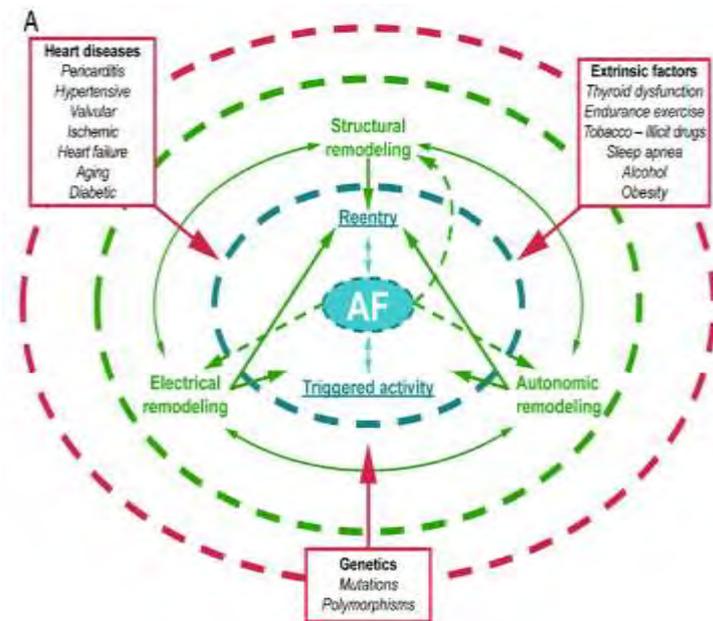


Figure 6 Atrial fibrillation mechanistic determinants can be stratified in 3 different levels.²³

a. Foyers ectopiques, boucles de réentrées et rotors

Il semble qu'au niveau des veines pulmonaires principalement, des foyers ectopiques* rapides jouent le rôle de gâchette et cette activité crée un substrat arythmogène favorable à l'initiation de la FA en déclenchant des extrasystoles.^{22, 24, 25}

L'une des dernières hypothèses concernant l'initiation de la FA est la présence de rotors, ondes spiralées répétitives et cycliques qui fusionnent avec le tissu cardiaque environnant et évoluent autour d'un noyau.^{26, 27} Ce sont des régions spécifiques où l'on observe des phénomènes de réentrées. Plus précisément, le Dictionnaire Médical de l'Académie National de Médecine définit ces phénomènes de réentrées comme « un trouble électrique de la conduction cardiaque dans lequel une onde d'excitation, arrêtée par une zone myocardique encore en phase réfractaire, la contourne lentement et l'excite de manière rétrograde, puis, revenue à son point d'origine, se propage à nouveau de façon antérograde, déclenchant une contraction prématurée ». ²⁸ Ainsi, ces rétro-boucles de dépolarisation ré-excitant les cellules cardiaques précocement avant la fin de leurs périodes réfractaires. On observe alors

une activation non coordonnée des cellules myocardiques auriculaires (contraction auriculaire inefficace) et ainsi une altération de la fonction mécanique auriculaire. En effet, les contractions sont accélérées, désorganisées et la généralisation de ce phénomène à l'ensemble des cellules conduit à la FA. (Fig 7.)

Des remodelages ioniques, des fibroses et des caractéristiques structurales particulières des oreillettes donneraient naissance à ces rotors, et permettraient leur stabilité et leur maintien.²⁶

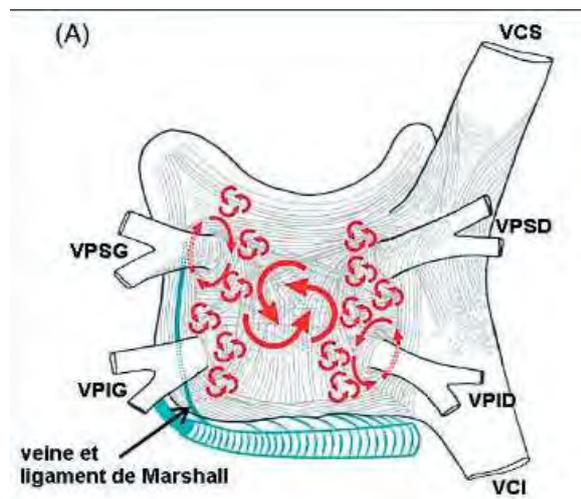


Figure 7 Représentation schématique des oreillettes en vue postérieure.¹⁸

Les circuits de micro et macro réentrée jouant un rôle dans l'initiation et le maintien de la FA sont représentés par les flèches rouges.

De plus, une des difficultés à comprendre les véritables mécanismes de la FA réside dans les différentes formes cliniques qui existent. Selon la classification, le mécanisme physiopathologique peut différer.²⁹

b. Remodelage atrial : électrique, contractile, structural

D'autre part, de nombreuses études permettent de mettre en exergue des phénomènes de remodelage atrial induit, entre autre, par la FA mais qui seraient responsables également de sa pérennisation. Ces mécanismes qui promeuvent à la fois l'occurrence et la maintenance de la FA, permettent aujourd'hui d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques.^{30, 31, 32}

On peut distinguer quatre phases distinctes. La première phase est une phase appelée phase métabolique et qui apparaît très tôt. Elle est caractérisée par des modifications ioniques précoces (altérations et modifications des concentrations ioniques, des canaux, pompes...). Cette phase a pour conséquence des modifications des périodes réfractaires. La deuxième phase, qui apparaît quelques heures à quelques jours après, est la phase de remodelage électrique à proprement parler et est caractérisée par des modifications d'expression géniques des canaux ioniques. La troisième phase est celle du remodelage contractile et apparaît en quelques semaines. Elle se définit par des modifications structurales réversibles. Enfin, la quatrième phase est celle de remodelage anatomique à long terme et se traduit par des altérations structurales irréversibles telles que des phénomènes de fibrose.³⁰

b.1 Électrique

Le concept de remodelage électrique apparaît dès 1995 notamment grâce aux travaux de Wijffels et al. chez des modèles caprins ou de Morillo et al. chez le chien.^{33,34} C'est à ce moment qu'émerge le concept de *tachycardia-induced electrical remodeling*.³¹

Ces études démontrent entre autre l'impact de la FA sur la durée des périodes réfractaires. En effet, il a été observé, lors d'une FA induite par stimulation atriale rapide ou maintenue par *bursts* atriaux répétés, un raccourcissement considérable de la période réfractaire.

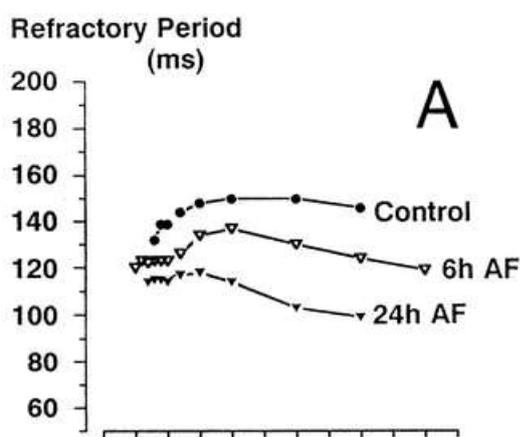


Figure 8 Changements de la durée de la période réfractaire après 6h et 24h de FA chez la chèvre.³³

La durée en millisecondes des périodes réfractaires diminue de près de 15% après 6h de FA et près de 30% après 24h de FA. (Fig. 8) Les périodes réfractaires diminuent donc progressivement à chaque cycle de stimulation.

Des études chez l'Homme ont pu aussi démontrer un raccourcissement de la durée des potentiels d'action dans l'oreillette droite et des raccourcissement des durées des périodes réfractaires chez des patients atteints de FA ou lors de FA induite chez des personnes saines de pathologies cardiaques.^{35, 36}

D'autre part, l'induction répétée par *bursts* ou le maintien pendant une longue durée de la FA, engendre des épisodes de FA de plus en plus longs avec des cycles de plus en plus court. D'après l'étude de Morillo et al. chez les chiens, après 6 semaines de décharges atriales rapides, la FA provoquée devient soutenue chez 82% des chiens.³⁴

Chez la chèvre connectée en continu à un cardio-stimulateur rapide, après le premier burst, on observe un retour au rythme sinusal normal dans les 5 secondes qui suivent. En revanche, les enregistrements après 24h et après 2 semaines de stimulus démontrent que l'épisode de FA devient soutenu, voire même permanent.³³ (Fig. 9)

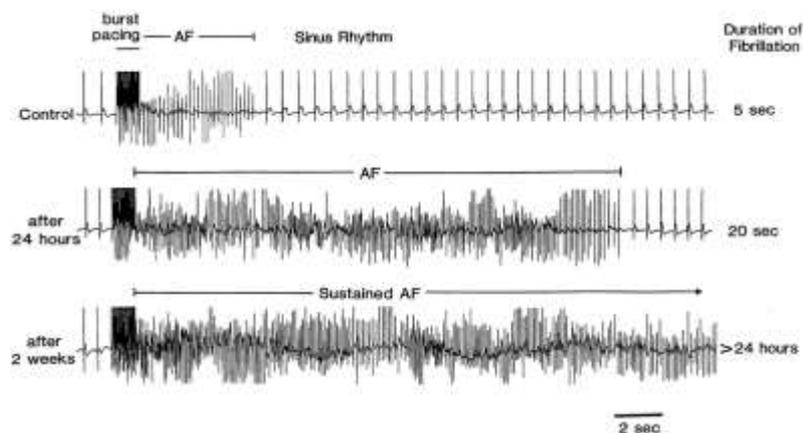


Figure 9 Electrogramme atrial : durée des épisodes de FA induite électriquement par des stimuli (50Hz) chez la chèvre.³³

Cela permet donc de démontrer également l'auto-entretien de la FA, comme le précise O. Piot, « la FA entraîne par elle-même une diminution des périodes réfractaires », et cela est clairement explicité par Maurits Wijfells grâce à la formule suivante : « *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation* ». ^{30, 33}

Toutes ces informations prouvent bien l'existence d'un remodelage électrophysiologique atrial induit par la FA mais également que cette dernière semble créer un substrat auriculaire vulnérable, susceptible de la maintenir.

Ce remodelage électrophysiologique semble s'expliquer par des modifications fonctionnelles des canaux ioniques. En effet, lors d'une FA, on peut observer de nombreuses modifications notamment des courants potassiques et calciques au niveau des oreillettes.³⁷

Comme précisé précédemment, l'initiation de la FA semble résider entre autre dans la formation de foyers arythmogènes. Ces derniers peuvent être la conséquence de l'association d'automatismes anormaux induits par des post-dépolarisations : DAD (*delayed after depolarization*). Ce sont des dépolarisations survenant en phase 4 du PA. Ces dépolarisations semblent précédées d'une augmentation de calcium intracellulaire.^{38, 39}

En effet, il a été démontré qu'une charge importante de calcium durant la FA soit responsable au moins en partie de l'initiation du remodelage électrique.^{35, 40, 41}

Cette accumulation de calcium intracellulaire serait due, entre autre, à une fuite de certains récepteurs (récepteurs de la ryanodine RyR2) situés au sein des réticulums sarcoplasmiques des cellules myocardiques.³⁹ Une étude sur des souris transgéniques mutées au niveau du récepteur RyR2 responsable d'une fuite de Ca^{2+} des réticulums sarcoplasmiques, démontre une plus grande vulnérabilité à développer une FA chez les souris mutées que chez les souris sauvages.⁴²

Cette surcharge de calcium intracellulaire serait alors prise en charge par l'échangeur Na^+/Ca^{2+} pour être expulsée hors de la cellule. La sortie de Ca^{2+} par cet échangeur entraînerait l'entrée de Na^+ , le déclenchement d'un PA et donc d'une contraction.³⁸ Ainsi, la libération spontanée du calcium intracellulaire serait susceptible de déclencher des arythmies, et notamment la FA. En effet, dans une étude sur des myocytes atriaux isolés de patients avec ou sans FA, il a été démontré une bien plus forte libération spontanée de Ca^{2+} du réticulum chez les patients avec FA.⁴³

D'autre part, parmi les altérations électrophysiologiques associées à la FA, on observe un régulation négative des courants potassiques I_{Kur} (ultra rapid delayed rectifier K^+ current) mais surtout des courants calciques I_{CaL} . En effet, les phases de repolarisation et la période réfractaire sont déterminées par l'équilibre des courants entrants de Ca^{2+} et sortants de K^+ .

⁴¹ Les raccourcissements des durées des PA et des PR observés lors de la FA, et qui favorisent également l'apparition de foyers arythmogènes, seraient dus à l'effondrement du courant calcique de type L, principalement responsable de la phase de plateau du PA.⁴¹

D'autre part, l'un des principaux courants de repolarisation atriale est le courant I_{Kur} via les canaux Kv1.5 situés quasi exclusivement au niveau des oreillettes.⁴⁴ Durant la FA, il semble que le courant I_{Kur} ne soit presque pas diminué.

Ainsi, l'effondrement du courant I_{CaL} associé à une diminution moindre des courants I_{Kur} aggraverait le raccourcissement de la durée des PA en accélérant la repolarisation.^{38, 45}

b.2. Contractile et structural

Parallèlement au remodelage électrique, lors de la FA on observe des remodelages contractiles et structuraux. Des modifications macroscopiques et microscopiques ont pu être observées dans de nombreuses études.

Le cœur est un muscle strié constitué de cellules appelées fibres musculaires cardiaques séparées les unes des autres par des disques intercalaires contenant des desmosomes et des jonctions gap (communicantes) qui permettent de relier toutes les cellules cardiaques entre elles.⁴⁶

L'une des premières études démontrant un remodelage contractile et structural est celle de Morillo et al. en 1995. En effet, cette étude, réalisée chez le chien après six semaines de stimulation atriale rapide et continue, a permis d'observer macroscopiquement un élargissement de 45% et de 67% des oreillettes gauche et droite respectivement, et des désorganisations des fibres auriculaires qui seraient responsables d'un ralentissement de la conduction et faciliteraient les circuits de réentrées.³⁴

De plus, grâce à la technique de microscopie électronique, des changements structuraux tels que l'augmentation du nombre et de la taille des mitochondries, des lésions des réticulum sarcoplasmiques, et des élargissements des noyaux cellulaires entre autres ont également été observés après six semaines de stimulation atriale rapide et favoriseraient la vulnérabilité atriale.³⁴

D'autres études, notamment chez la chèvre, ont confirmé ces observations et ont permis de déterminer d'autres modifications.^{47, 48}

En effet, lors d'épisodes de FA, les remodelages contractiles et structuraux suivants ont été mis en évidence dans de nombreuses études :

- dilatation des oreillettes et diminution de la fraction d'éjection auriculaire^{34, 49} (Fig 10.)

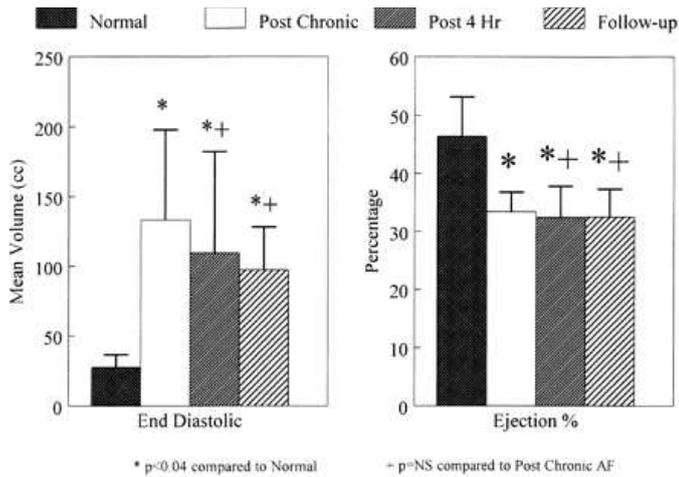


Figure 10 Comparaison des tailles des oreillettes gauches chez un modèle canin de FA ou en rythme sinusal. ⁴⁹

- hypertrophie myocytaire ^{31, 34, 48}
- anomalies du matériel contractile suite à des myolyses ^{31, 47, 48}
- modification de la taille, de la forme et du nombre des mitochondries ^{31, 34, 47, 49}
- désorganisation des myofibres avec accumulation de glycogène (qui pourrait être dû à un excès de métabolisme du glucose ou un défaut de catabolisme du glycogène) ^{31, 34, 47, 48, 49, 50} (Fig 11.)

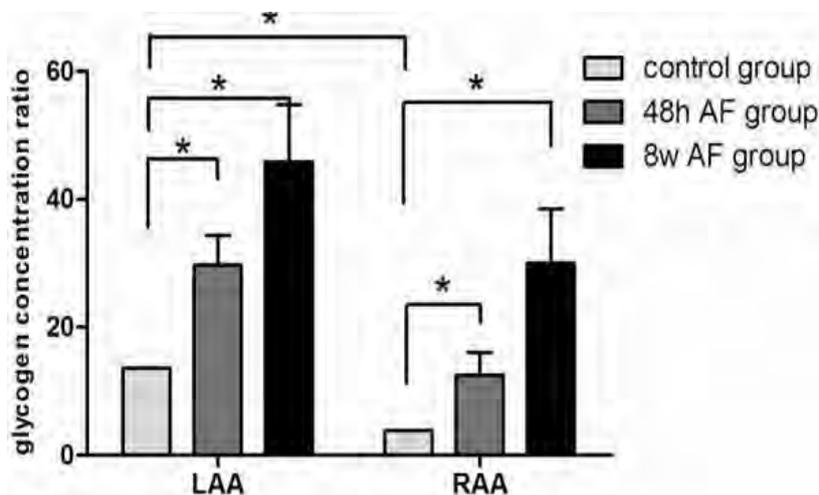


Figure 11 Représentation graphique des concentrations de glycogène au niveau des oreillettes de modèles canin de FA après 48h ou 8 semaines de stimulation atriale et en rythme sinusal. ⁵⁰

- fragmentation des réticulums sarcoplasmiques ^{31, 34, 47, 49}
- déphosphorylation et distribution hétérogène des connexines, notamment diminution de leur nombre au niveau des jonctions gap ^{31, 48}

Cependant, selon les espèces et les modèles utilisés, les différentes altérations observées peuvent différer.³¹

D'autre part, même s'il semble que ces modifications soient une des conséquences de l'adaptation à long terme des myocytes atriaux suite à des fréquences rapides d'activation, des altérations au niveau des courants calciques semblent être une des causes primordiales des remodelages électrique, structural et contractile.^{30, 31, 51} En effet, différentes études ont démontré l'impact du calcium sur les dysfonctionnements structuraux et contractiles atriaux, notamment en utilisant des antagonistes Ca²⁺ comme le vérapamil. D'autre part, il a été démontré que lors d'un épisode de FA, la force contractile atriale était réduite de 75% par rapport à un rythme sinusal. En revanche, en augmentant la concentration de calcium extracellulaire, la force contractile n'était réduite que de 15%.^{31, 51} (Fig 12.)

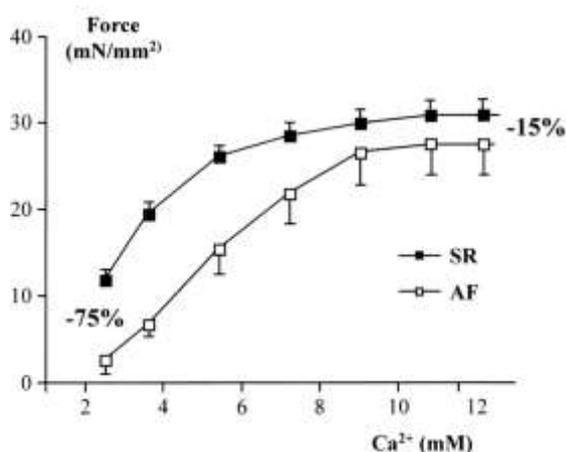


Figure 12 Effets de la concentration extracellulaire de Ca²⁺ sur les forces de contraction de faisceaux atriaux issus de patients en rythme sinusal ou en FA chronique.³¹

Tous ces remodelages structural et contractile semblent être responsables de la vulnérabilité atriale et pourraient favoriser la pérennisation de la FA.

En effet, il a été démontré que la réversibilité des remodelages électrophysiologiques pouvait s'observer en quelques jours après retour en rythme sinusal, alors qu'il semble qu'elle soit beaucoup plus lente en ce qui concerne les remodelages structural et contractile.^{31, 48, 52}

Cette lente récupération pourrait notamment s'expliquer par la nécessité de resynthèse de matériel contractile fonctionnel et de resynchronisation de communication entre les myocytes.³⁰

c. Systeme nerveux autonome

Le système nerveux périphérique (SNP) est constitué de fibres afférentes et efférentes qui permettent la transmission de signaux entre le système nerveux central (SNC) et la périphérie. Les voies efférentes du SNP permettent la transmission de ces signaux du SNC aux effecteurs (muscles, glandes...) et sont divisées en deux catégories : le système nerveux autonome (SNA) (non soumis au contrôle volontaire) et le système nerveux somatique (SNS) (soumis au contrôle volontaire). Le muscle cardiaque est innervé par le SNA.

Le SNA est subdivisé en deux parties : le sympathique et le parasympathique, dont l'origine des fibres diffère et dont les effets sont médiés par la libération de deux principaux neurotransmetteurs.⁵³

Le neurotransmetteur prépondérant du système nerveux sympathique est la noradrénaline (NA). Elle interagit avec des nombreux récepteurs au niveau des cardiomyocytes, et sa production, libération, dégradation est un procédé complexe et très régulé. Ici, nous ne nous intéresserons qu'aux récepteurs β -adrénergiques. Il s'agit de récepteurs de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, constitués de trois sous-unités reliées ensemble : α , β et γ .^{54, 55}

Lorsque la NA se lie à son récepteur, la sous-unité α se dissocie des deux autres et permet l'activation de l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP en un second messager : l'AMPc. Cette dernière active à son tour des protéines kinases A (PKA) responsables entre autre de la phosphorylation de protéines membranaires, comme les récepteurs RyR2.⁵⁵

Lors d'un épisode de FA, l'activation rapide des récepteurs β -adrénergiques favorise l'hyperphosphorylation des récepteurs RyR2 et entraîne ainsi la fuite d'ions Ca^{2+} et l'apparition de DAD.^{29, 55}

L'acétylcholine est le neurotransmetteur prépondérant du système nerveux parasympathique.⁵⁴ L'un des récepteurs cholinergiques cardiaques est le récepteur de type muscarinique M2 qui est également un récepteur couplé aux protéines G. Lorsque l'Ach se fixe sur son récepteur, la sous unité α se dissocie de la sous-unité β/γ . Dans ce cas, c'est cette dernière qui agit en activant des canaux potassiques dépendant de l'Ach (I_{KAch}).⁵⁵

Lors d'un épisode de FA, la forte sollicitation du SN parasympathique entraîne l'activation des courant potassiques I_{KAch} , ce qui produit une forte sortie d'ions potassiques durant les

phases de dépolarisation. La durée du potentiel d'action est alors réduite et l'on observe également une amplification des rotors.^{29, 55}

Ainsi, le remodelage observé au niveau du système nerveux autonome semble favoriser le maintien et la récurrence de la pathologie.

1.2.3 Classifications

La FA peut être classée selon différents critères : tracé de l'électrocardiogramme, explorations électrophysiologiques (enregistrements épicaudiques ou endocavitaires), cartographie de l'activité électrique des oreillettes, caractéristiques cliniques...⁵⁶

Cependant, une classification selon les descriptions et les durées des arythmies est recommandée pour plus de simplicité et de pertinence clinique.^{56, 57}

Généralement, la FA est une maladie dégénérative survenant chez le patient de plus de 60 ans et le plus souvent associée à d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle, les cardiomyopathies, les maladies valvulaires, le diabète etc...¹⁸

On peut définir 5 types de FA :

- Le premier épisode (FA aiguë): il s'agit d'un épisode de FA qui apparaît pour la première fois, quelque soit sa durée ou la gravité de ses symptômes. Si l'on observe plus de deux épisodes, on parle alors de FA récurrente.^{21, 56}
- FA paroxystique : La FA peut évoluer en FA paroxystique lorsque celle ci dure entre 2 et 7 jours et que l'arythmie se termine spontanément. En général, elle se termine spontanément en moins de 48h. Après ce délai, la probabilité d'une conversion spontanée diminue de plus en plus.^{21, 56, 57}
- FA persistante : On parle de FA persistante lorsqu'un épisode dure plus de 7 jours ou qu'une cardioversion électrique ou pharmacologique est nécessaire pour un retour à un rythme sinusal normal.^{18, 21, 56, 57}
- FA prolongée : Dans ce cas, il s'agit d'une FA persistante qui dure plus d'un an, et qui mène le plus souvent inévitablement à une FA permanente.^{21, 56}

- FA permanente : A ce stade, l'observation d'échecs répétés lors de cardioversion amène à abandonner les tentatives d'intervention supplémentaires pour contrôler le rythme cardiaque. ^{18, 21, 56}

Les directives de la Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology ESC), permettent de distinguer les différents types de FA dans le tableau ci-dessous ²¹ (Fig 13.) :

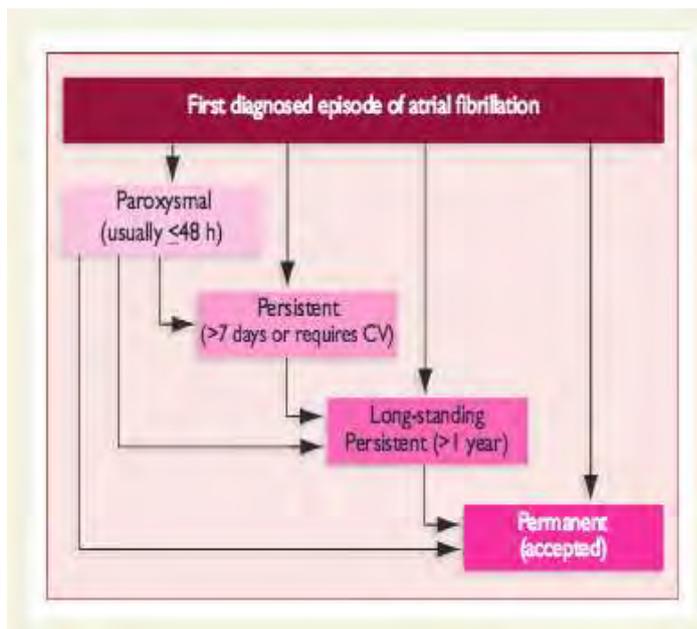


Figure 13 Different types of AF. ²¹

AF = Atrial Fibrillation, CV = Cardioversion.

Toutes ces catégories de FA peuvent se cumuler chez un même patient, qui peut à la fois présenter, par exemple, plusieurs épisodes paroxystiques mais aussi quelques épisodes de FA persistante. Dans ces cas là, seul le schéma de FA le plus fréquemment retrouvé chez le patient est retenu pour faciliter la classification. ⁵⁶

Comme mentionné précédemment, la FA est le plus souvent une maladie dégénérative survenant chez le patient âgé de plus de 60 ans. Mais il existe trois autres types de FA :

- La FA secondaire : elle apparaît dans un contexte particulier comme une chirurgie cardiaque ou suite à une pathologie réversible ou transitoire telle qu'un infarctus du myocarde, une péricardite, une myocardite, une hyperthyroïdie, des maladies

pulmonaires aiguës... etc. Mais dans ce cas, la FA est, en général, bien contrôlée par le traitement concomitant administré. ^{18, 56}

- La FA idiopathique ou FA sur cœur sain (lone AF) : Rarement, la FA peut survenir chez des patients âgés de moins de 60 ans et qui ne présentent pas de signes cliniques ou échocardiographiques de maladies cardio-pulmonaires ou d'hypertension artérielle. Le pronostic est alors favorable à ce moment là, mais avec le vieillissement et/ou le développement possible d'anomalies cardiaques telles qu'un élargissement de l'oreillette gauche, le risque thromboembolique est augmenté, ainsi que la mortalité. ^{18, 56}
- La FA silencieuse : Il s'agit d'une FA asymptomatique qui peut être associée à une complication d'un AVC ischémique ou d'une tachycardiomyopathie par exemple, ou bien être détectée lors d'un ECG de contrôle. ²¹

Ces classifications sont très utiles, notamment afin de pouvoir gérer au mieux la prise en charge thérapeutique des patients. ²¹

1.2.4 Causes

Les causes de la FA sont le plus souvent difficiles à déterminer, mais de nombreux facteurs peuvent prédisposer à la FA.

Tout d'abord, comme mentionné précédemment, il existe des facteurs de risques non cardiaques tels que l'âge avancé, le sexe masculin, le diabète, l'hyperthyroïdie, l'apnée du sommeil, la consommation excessive d'alcool, l'obésité, la chirurgie cardiaque ou thoracique... mais également des facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension, des pathologies valvulaires cardiaques, des infarctus du myocarde, des insuffisances cardiaques, des cardiomyopathies hypertrophiques... qui peuvent favoriser la création d'un substrat vulnérable prédisposant à l'apparition de la FA. ^{14, 16, 58, 59}

Tableau 1 Terrain cardiovasculaire et comorbidités associés à la FA. ⁵⁹

Cardiopathie	Facteurs de risque cardiovasculaire	Comorbidités
Insuffisance cardiaque chronique symptomatique Valvulopathie (mitrale) Cardiomyopathie Anomalies du septum interatrial Cardiopathie congénitale Cardiopathie ischémique Cardiopathie infiltrante ou hypertrophique	Hypertension artérielle Obésité Diabète	Vieillessement Dysthyroïdie Bronchopneumopathie chronique obstructive Apnée du sommeil Insuffisance rénale chronique

Tableau 2 Facteurs déclenchants d'une FA. ⁵⁹

Modification de la tension pariétale de l'oreillette	Cardiopathie décompensée Hypovolémie Sepsis Embolie pulmonaire Myocardite Épanchement péricardique Chirurgie cardiaque récente
Variation du système nerveux autonome	Activation vagale Activation adrénergique (fièvre, effort, etc.) Thyrotoxicose
Troubles métaboliques	Hypokaliémie Hypoxémie Ischémie Hypothermie Acidose
Causes toxiques	Alcoolisation aiguë Amphétamines Cocaïne Monoxyde de carbone Aminophylline

D'autre part, certaines études ont démontré qu'il pouvait exister un facteur génétique prédisposant à l'apparition de certains types de FA. En effet, une étude prospective de Framingham entre 1983 et 2002 sur 2243 participants au départ, a permis de mettre en évidence une augmentation du risque d'apparition de FA chez des patients dont au moins l'un des deux parents était atteint. ⁶⁰

On parle alors de FA familiale et même si la prévalence de ce type de FA reste faible, les informations recueillies suite à des identifications de mutations géniques lors de cette arythmie permettent d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires de la FA et d'orienter vers de nouvelles perspectives de recherches. De nombreuses autres études ont permis de déterminer différentes mutations génétiques qui pourraient augmenter le risque de développer une FA. ^{16, 61} La majorité des mutations identifiées touche les gènes

codant pour les sous-unités de certains canaux ioniques, comme la mutation du gène KCNA5 codant pour la sous-unité α des canaux potassiques Kv1.5. ^{58, 61, 62}

Il existe d'autres types de mutations pouvant favoriser l'apparition d'une FA, comme celles des gènes codant pour le facteur de transcription Nkx2.5 ou le peptide atrial natriurétique. ^{62,}

63

1.2.5 Complications

La FA entraîne une diminution de l'efficacité du cœur dans son ensemble. Elle se traduit par une quasi paralysie des oreillettes suite à leurs contractions très rapides et saccadées mais également, par voie de conséquence, par une accélération et une désorganisation des contractions ventriculaires. Le cœur ne peut alors plus effectuer son rôle de pompe de manière optimale. ²⁰

Ainsi, la FA peut entraîner de nombreuses complications et le taux de mortalité est multiplié par deux chez un patient en FA, notamment à cause de la sévérité de pathologies cardiaques sous-jacentes. ^{4, 14, 57}

En effet, l'inefficacité de pompage auriculaire entraîne une stagnation de sang dans les cavités atriales lors d'une FA. Cela peut favoriser la formation de thrombus qui peuvent se loger au niveau des artères cérébrales et entraîner un accident vasculaire cérébral. Le risque d'AVC chez un patient en FA est environ multiplié par 5. ^{4, 57, 64} Et ce risque augmente avec l'âge : risque de 1,5% chez des patients en FA de 50 à 59 ans et risque de 23,5% pour les patients en FA de 80 à 89 ans. ⁶⁵ Le risque embolique peut varier, c'est pourquoi il est primordial d'évaluer les facteurs de risques thromboemboliques des patients en FA. ⁵⁹

D'autre part, une des conséquences inquiétantes de la FA à long terme est l'insuffisance cardiaque. En effet, cette dernière peut tout aussi bien être une cause qu'une des conséquences de la FA. Les contractions anarchiques des oreillettes lors d'une FA, compensées un certain temps par un effort ventriculaire supplémentaire, peuvent entraîner à long terme un épuisement des forces contractiles du cœur et donc une insuffisance cardiaque. C'est ce qu'Elad Anter nomme « a vicious pathophysiological cycle ». ^{14, 66} (Fig 14. et 15.)

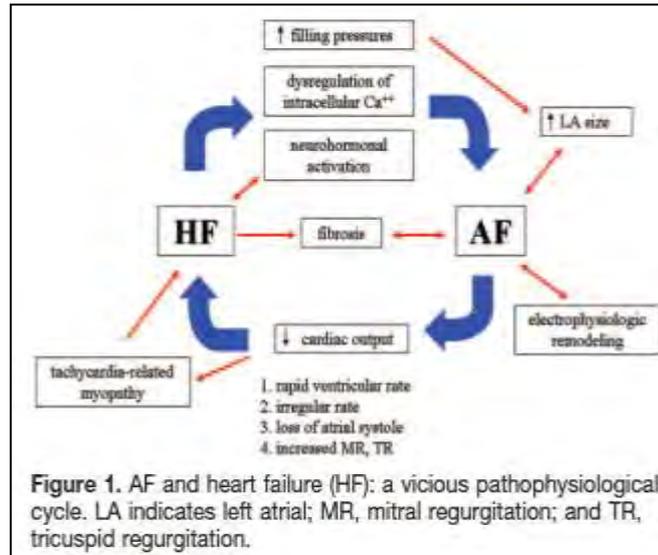


Figure 14 AF and Heart failure: a vicious pathophysiological cycle.⁶⁶

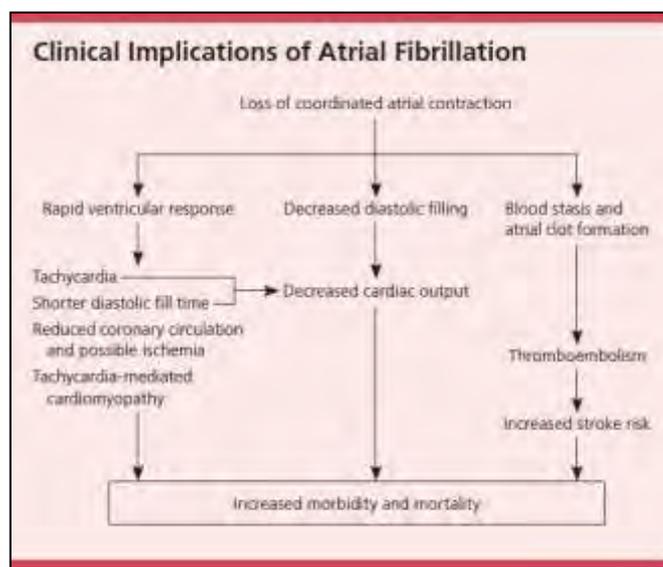


Figure 15 Complications cliniques d'une FA.⁶⁷

Enfin, il a été démontré que la FA pouvait entraîner des complications au niveau du système nerveux, telles que des altérations des fonctions cognitives comme des démences.^{14, 67}

Les mécanismes explicatifs de la relation entre la FA et des troubles cognitifs restent incertains. Deux principales hypothèses semblent émerger : tout d'abord, la possibilité d'hypo-perfusion cérébrale transitoire suite à la désorganisation des battements auriculaires. Mais également le risque thromboembolique associé à la FA. En effet, il a été démontré une forte relation entre la FA et le risque de démences post AVC.^{67, 68}

L'étude Rotterdam de 1997 est la première étude à avoir établi le lien entre le développement d'une FA et l'apparition de troubles cognitifs. Lors de cette étude, il a été démontré, entre autre, que les patients en FA étaient deux fois plus sujets à des démences que ceux sans FA. ⁶⁹

Cependant, avec ou sans AVC, la FA semble associée à des déclin cognitifs, l'apparition de démences, des pertes d'autonomie et l'admission dans des centres de soins de vie, comme le démontre l'étude de Marzona et al. ⁷¹

En 2007, chez 2837 patients diagnostiqués entre 1986 et 2000 en FA, sans antécédent d'AVC ni dysfonction cognitive au début de la FA, il a été démontré que le pourcentage de patients ayant développé une démence au bout d'un an était de 2,7% et de 10,5% au bout de cinq ans. Et le risque de démence augmentait avec l'âge avancé. ⁷²

D'autre part, Knecht et ses collaborateurs ont comparé des patients ayant une FA, sans antécédent d'AVC, à des patients sans FA. Ils ont alors pu mettre en évidence chez les patients en FA des difficultés d'apprentissage, de mémoire, d'attention, de visualisation spatiale. De plus, des IRM effectuées chez ces patients ont révélé des volumes des hippocampes réduits, qui pourraient expliquer les dysfonctions cognitives notamment au niveau de la mémoire. Cependant, il n'a pas été démontré que la FA était l'unique responsable des altérations de l'hippocampe, une des régions les plus vulnérables du cerveau, qui est très souvent endommagée lors d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer, le diabète, l'hypertension... ⁷³

II. Traitements

La FA est un des troubles du rythme les plus fréquents, dont la prévalence augmente avec l'âge, et qui progresse généralement d'épisodes paroxystiques espacés vers des épisodes plus fréquents puis vers une FA persistante et permanente. Les étapes nécessaires selon le guide de parcours de soins de la HAS pour prendre en charge de manière optimale le patient sont citées ci-dessous ¹⁹ :

- Poser le diagnostic de FA devant des symptômes caractéristiques, suite à la réalisation d'un ECG pour un autre motif, ou devant une complication comme un AVC.
- Affirmer le diagnostic par un ECG 12 dérivations

- Rechercher des signes d'instabilité hémodynamiques.
- Rechercher la cause déclenchante : exercice physique, symptômes d'hyperthyroïdie, hypokaliémie... et prescrire un bilan biologique.
- Prescrire, dans la grande majorité des cas, un traitement anticoagulant de première intention afin de réduire le risque d'accident thromboembolique.
- Prescrire un traitement de contrôle de la fréquence cardiaque.
- Obtenir une consultation de cardiologie dans les plus brefs délais

2.1 Diagnostic

Généralement, les patients en FA sont asymptomatiques et la résolution peut se faire spontanément, mais certains symptômes comme des palpitations, de la dyspnée, de la fatigue, des étourdissements ou malaises, une douleur thoracique... peuvent orienter vers un diagnostic de FA. Ces symptômes restent aspécifiques, c'est pourquoi, le diagnostic de FA doit être systématiquement évoqué en cas de tachycardie ou d'irrégularité du pouls ou des battements cardiaques lors d'une auscultation systématique chez le sujet de plus de 65 ans. D'autre part, il peut arriver que le diagnostic de FA fasse suite à une hospitalisation pour une complication telle qu'un AVC ou une insuffisance cardiaque. ^{19, 21, 59, 73}

Il existe un score nommé EHRA score (European Heart Rhythm Association) qui permet une rapide évaluation des symptômes durant une FA.

- EHRA I : aucun symptôme.
- EHRA II : symptômes modérés n'affectant pas la vie quotidienne.
- EHRA III : symptômes sévères affectant la vie quotidienne
- EHRA IV : symptômes invalidants nécessitant une interruption de la vie quotidienne. ²¹

Le diagnostic doit, de toute manière, être confirmé par un électrocardiogramme qui permet via des électrodes cutanées d'enregistrer l'activité électrique globale du cœur.

(Fig 16.)

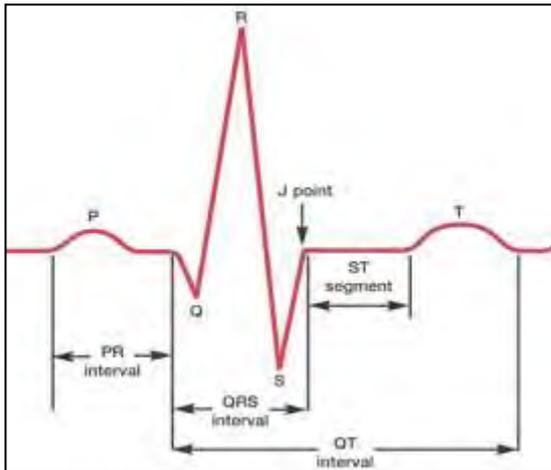


Figure 16 The basic pattern of electrical activity across the heart.⁷⁴

L'onde P représente la dépolarisation atriale.

Le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire.

L'onde T représente la repolarisation des ventricules.^{3, 74}

Lors d'une FA, les caractéristiques de l'ECG se traduisent par des intervalles R-R « absolument » irréguliers pendant au moins 30 secondes (signe d'une arythmie complète), par des ondes P indistinctes et des complexes QRS généralement irréguliers, étroits et qui apparaissent aléatoirement. La ligne de base peut être horizontale ou un enchaînement de petits pics discontinus.^{59, 74} (Fig 17.)



Figure 17 ECG demonstrating atrial fibrillation.⁷⁴

Si l'ECG n'est pas concluant mais qu'une suspicion de FA persiste, il est possible de mettre en place un holter cardiaque, dispositif portable qui permet l'enregistrement de l'activité électrique du cœur sur 24 ou 48h, afin de confirmer la présence d'arythmie.⁷³

Dans le cas où le patient est stable, il convient de définir entre autre le début de la FA, la cause, le type (paroxystique, persistante, permanente), des signes de gravité, des

comorbidités éventuelles... Pour cela, il est nécessaire de connaître l'historique du patient et de mettre en œuvre différents examens, en plus d'un ECG, tels que :

- Une échocardiographie trans-thoracique pour visualiser précisément la taille et la forme du cœur, évaluer les fonctions diastoliques et systoliques et déceler d'éventuelles dysfonctions valvulaires.
- Une radiographie pulmonaire afin d'identifier une possible pathologie pulmonaire, des dilatations des cavités cardiaques, des artères pulmonaires ou de l'aorte.

Parallèlement, des examens biologiques peuvent contribuer à l'évaluation du patient et à la recherche de comorbidités :

- Une numération formule sanguine complète peut permettre d'identifier des comorbidités telles qu'une anémie ou une infection.
- Bilan hépatique, rénal, thyroïdien et glycémique.
- Dosage des peptides natriurétiques (NT-proBNP ou BNP, marqueurs de l'insuffisance cardiaque.)

En cas de retentissement hémodynamique (œdème pulmonaire, angor d'apparition récente, hypotension artérielle mal tolérée, signes d'insuffisance cardiaque nouvellement apparus ou aggravés), une hospitalisation du patient est indispensable, et un contrôle du rythme par cardioversion en urgence peut être envisagé.¹⁹

Les guidelines pour la prise en charge de la FA rédigées en 2010 par A. J. Camm et al., proposent un ensemble de questions pertinentes à poser aux patients en FA ou en suspicion de FA.²¹ (Tableau 3)

Tableau 3 Relevant questions to be put to a patient with suspected or known FA.²¹

Does the heart rhythm during the episode feel regular or irregular?
Is there any precipitating factor such as exercise, emotion, or alcohol intake?
Are symptoms during the episodes moderate or severe—the severity may be expressed using the EHRA score, ³ which is similar to the CCS-SAF score. ⁴¹
Are the episodes frequent or infrequent, and are they long or short lasting?
Is there a history of concomitant disease such as hypertension, coronary heart disease, heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, stroke, diabetes, or chronic pulmonary disease?
Is there an alcohol abuse habit?
Is there a family history of AF?

AF = atrial fibrillation; CCS-SAF = Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation; EHRA = European Heart Rhythm Association.

Plus la FA du patient est définie et précisément éclairée, plus son orientation thérapeutique sera optimale. ^{59, 73}

Enfin, une fois le diagnostic de FA posé, il est primordial d'évaluer et de stratifier le risque thromboembolique (complication de FA) et le risque hémorragique (risque relatif à la prise au long cours d'anticoagulant) grâce au calcul des scores de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED respectivement.

Le score CHA2DS2-VASc (Tableau 4) est un score clinique variant de 0 à 9 points et qui permet de déterminer le risque thromboembolique d'un patient. ^{21, 59}

Tableau 4 Score CHA2DS2-VASc. ⁵⁹

		Nombre de points
C	Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction du ventricule gauche	1
H	Hypertension artérielle contrôlée ou non	1
A₂	Âge compris entre 65 et 74 ans	1
	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S₂	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou événement thromboembolique (<i>stroke</i>)	2
Va	Pathologies vasculaires telles qu'antécédent d'infarctus, artériopathie périphérique ou plaque aortique	1
Sc	Sexe féminin	1

Le score HAS-BLED (Tableau 5) varie également de 0 à 9 points et permet de déterminer le risque hémorragique, particulièrement intéressant lors d'une thromboprophylaxie (fréquente en cas de FA).

Le risque est élevé lorsque le score est supérieur ou égal à 3 points. ⁵⁹

Tableau 5 Score HAS-BLED. ⁵⁹

		Nombre de points
H	Pression artérielle systolique non contrôlée > 160 mmHg	1
A	• Maladie hépatique chronique (ex. : cirrhose) ou preuve biochimique de perturbation hépatique significative (ex. : bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale, en association avec l'aspartate-aminotransférase/ alanine-aminotransférase/phosphatase alcaline > 3 fois la limite supérieure normale, etc.)	1 point chacun
	• Hémodialyse ou transplantation rénale ou créatinine sérique ≥ 200 µmol/ml	
S	Antécédent d'accident vasculaire cérébral, en particulier lacune (<i>stroke</i>)	1
B	Antécédent de saignement ou prédisposition à une hémorragie, à de l'anémie, etc.	1
L	INR instables ou de nombreuses fois en dehors de l'intervalle thérapeutique	1
E	Personne âgée (âge > 65 ans)	1
D	• Médicaments : antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.	1 point chacun
	• Abus d'alcool	

Chez la personne très âgée l'évaluation du risque de saignement peut se faire grâce au score Haemorrhage. (Tableau 6)

Tableau 6 Score Haemorrhage.⁷⁵

Score HAEMORRHAGE	Taux d'hémorragies par 100 patients-année sous warfarine
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
5	12,3

Il s'obtient en ajoutant 1 point pour chaque facteur de risque de saignement^{19, 75}:

- insuffisance hépatique ou rénale,
- intoxication alcoolique,
- néoplasie,
- âge > 75 ans,
- thrombopénie,
- antécédent hémorragique,
- HTA non contrôlée,
- anémie,
- facteurs génétiques,
- risque de chute
- AVC.

2.2 Prise en charge

Tous les patients atteints d'une FA doivent être pris en charge afin de prévenir les complications thromboemboliques, le risque d'insuffisance cardiaque, améliorer les symptômes tels que des palpitations et des essoufflements, et améliorer la qualité de vie.

Après avoir affirmé le diagnostic de FA et recherché les causes éventuelles, la prise en charge thérapeutique consiste en premier lieu, dans la grande majorité des cas, à contrôler le risque d'accidents thromboemboliques avec un traitement anticoagulant.

En cas de FA paroxystique aucun traitement spécifique supplémentaire n'est à priori mis en place.

Si le patient souffre d'une FA persistante en revanche ou si des signes d'instabilité hémodynamique sont observés, deux options thérapeutiques peuvent être envisagées :

- contrôler la FC
- contrôler le rythme et réduire la FA par cardioversion pharmacologique ou électrique.

Il ne semble pas qu'il y ait de supériorité de l'une ou l'autre des stratégies, et le choix entre les deux se fait au cas par cas.

Enfin, la dernière étape consiste à évaluer l'efficacité du traitement mis en place, surveiller mensuellement le traitement et prévenir les récurrences (prescriptions d'anti-arythmiques à discuter.)^{4, 59, 76, 77}

2.2.1 Contrôle de la fréquence cardiaque

Cette approche peut être choisie en cas de FA symptomatique en situation d'urgence ou de FA au long cours.

Le contrôle de la FC lors d'une FA symptomatique a pour objectif d'atteindre 80 à 100 bpm grâce à l'utilisation de molécules injectables par voie intraveineuse (IV) comme par exemple :

- Bêta-bloquants : Aténolol ou Esmolol
- Inhibiteurs calciques non dihydropyridines : Vérapamil ou Diltiazem

Les injections de ces molécules sont particulièrement efficaces pour ralentir une FA aiguë avec une bonne tolérance hémodynamique (pas d'insuffisance cardiaque, pas de dysfonctions systoliques). En revanche, d'autres molécules injectables sont envisagées dans le cas d'une FA aiguë avec insuffisance cardiaque ou hypotension artérielle :

- Digoxine (rarement)
- Anti-arythmique de classe III : Amiodarone

Si aucune amélioration rapide n'est observée, une cardioversion électrique est recommandée sans délai.^{21, 59, 78}

En cas de FA au long cours (persistante ou permanente), les objectifs sont d'améliorer la qualité de vie du patient, réduire la morbidité et diminuer le risque de développement d'une cardiomyopathie.⁷⁸

Si le patient est asymptomatique, obtenir une FC au repos inférieure à 110 bpm est recommandé. En revanche, en cas de FA symptomatique, par exemple chez un patient en insuffisance cardiaque, il est préférable de chercher à atteindre une FC au repos inférieure à 80 bpm.^{59, 78}

Le schéma thérapeutique envisagé pour contrôler la fréquence cardiaque d'un patient souffrant d'une FA au long cours est défini par l'administration orale d'une ou plusieurs des molécules suivantes :

- Bêta-bloquants : Métoprolol, Propranolol, Bisoprolol, Carvédilol, Nébivolol
- Inhibiteurs calciques non dihydropyridines : Vérapamil ou Diltiazem
- Digoxine (si la monothérapie par bêta-bloquant est insuffisante)

Il est recommandé de ne pas prescrire d'amiodarone au long cours, cependant, en cas d'échec thérapeutique, d'insuffisance cardiaque non contrôlée, d'intolérance ou de contre-indication aux autres molécules, l'amiodarone peut être associée à un bêta-bloquant par exemple.^{59, 79}

2.2.2 Contrôle du rythme cardiaque

La deuxième approche thérapeutique possible est le contrôle du rythme cardiaque par cardioversion et le maintien en rythme sinusal par des anti-arythmiques. La cardioversion peut être indiquée en cas de mauvaise tolérance de la FA, malgré un contrôle de la FC, ou bien nécessaire en cas d'instabilité hémodynamique ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Elle peut aussi bien être envisagée lors d'une FA de durée inférieure ou supérieure à 48 heures. Cependant, en cas de FA chez un patient stable d'une durée supérieure à 48 heures ou de début indéterminé, la cardioversion ne peut être proposée qu'après un traitement anticoagulant efficace depuis au moins trois semaines.^{19, 21}

Il existe deux sortes de cardioversion possibles :

2.2.2.1 Électrique

La cardioversion électrique (Direct Current Cardioversion – DCC) consiste à délivrer un choc électrique au patient via des électrodes cutanées. En situation d'urgence, une cardioversion électrique peut s'avérer être une orientation thérapeutique optimale pour restaurer rapidement une hémodynamique instable, notamment lors de FA associée à une ischémie myocardique aiguë, une hypotension symptomatique ou une défaillance cardiaque. Cette procédure peut également être envisagée lors d'une FA persistante symptomatique. Le score EHRA peut permettre d'orienter le choix thérapeutique. La cardioversion peut alors être proposée pour des patients en classe III et IV.^{59, 80}

La cardioversion électrique est particulièrement efficace, en tout cas pour un retour rapide en rythme sinusal, et ne présente que peu de complications. Cependant, le risque thromboembolique est toujours présent et doit être pris en charge par un traitement anticoagulant adapté quelques semaines en amont.

D'autre part, la cardioversion électrique est contre-indiquée en cas d'hypokaliémie ou de FA secondaire à une intoxication digitalique (risque de tachycardie ventriculaire).

Enfin, généralement, cette procédure nécessite une anesthésie générale avec ses propres risques possibles.^{21, 80}

A la suite d'une cardioversion électrique, le patient doit être suivi (ECG, bilan hémodynamique) pendant au moins trois heures.²¹

2.2.2.2 Pharmacologique

Les objectifs de cette stratégie thérapeutique sont de permettre un retour en rythme sinusal relativement rapidement et son maintien le plus longtemps possible. Le taux de succès est moins important et moins rapide qu'avec d'autres stratégies thérapeutiques, mais la cardioversion pharmacologique se fait sans anesthésie ni sédation et permet de faciliter le choix des anti-arythmiques pour la suite du traitement.

Le traitement pharmacologique (IV ou per os PO) avec dose de charge doit être débuté à l'hôpital, sous monitoring cardiaque.^{19, 21, 59, 81}

Différents médicaments peuvent être proposés pour réduire la FA :

La flécaïnide et la propafénone sont deux anti-arythmiques de classe Ic indiqués principalement chez des patients avec une FA d'une durée inférieure à 48 heures et sans cardiopathie sous jacente ni trouble conducteur significatif (risque pro-arythmogène des anti-arythmiques).^{21, 79, 81, 82}

Le taux de cardioversion de ces molécules après administration IV varie entre 40 et 90% selon les études, entre 45-55% trois heures après administration orale et entre 70-80% huit heures après administration orale.^{21, 83} Une surveillance électrocardiographique et des constantes hémodynamiques doit impérativement être instaurées.^{21, 79, 81, 82}

Afin de régulariser la FA, il existe également la technique de la « pill in the pocket », plus répandue en Allemagne et en Italie. Elle consiste en la prise unique PO de flécaïnide ou de propafénone. Cette approche ne peut être proposée qu'à certains patients précisément sélectionnés, symptomatiques et ne présentant que peu de récurrences de FA. Après avoir procédé à l'éducation thérapeutique du patient, notamment sur les indications, contre-indications, la prise du médicament uniquement en cas de symptômes liés à la FA, et une fois la sécurité et l'efficacité du traitement évaluées par le personnel médical, cette administration peut se faire par le patient lui-même hors d'une structure hospitalière. Cela permet de réduire significativement les hospitalisations et les consultations en urgence.^{21, 81}

L'amiodarone est le médicament le plus utilisé en France et en Europe pour la cardioversion pharmacologique. C'est un anti-arythmique de classe III dont le taux de cardioversion varie entre 30 et 90%. Son délai d'action est plus long du fait de son fort métabolisme hépatique et de sa grande lipophilie, cependant, 6 heures après l'administration par voie IV on observe une meilleure efficacité qui se confirme à 24 heures (comparable aux anti-arythmiques de classe Ic, près de 80%).^{21, 83, 84} D'autre part, il s'agit du seul anti-arythmique recommandé en cas de cardiopathie sous jacente pour permettre une réduction et un maintien du rythme sinusal. En revanche, le traitement par l'amiodarone n'est pas recommandé lorsque la FA devient permanente. Son utilisation doit également être encadrée par des contrôles réguliers électrocardiographiques et des constantes hémodynamiques. Enfin, seule la voie IV est recommandée. La dose de charge PO de l'amiodarone a été retirée des

recommandations européennes en 2012 sur la cardioversion de la FA faute de preuve d'un bon rapport efficacité/risque. ^{21, 59, 79, 81}

L'ibutilide est un anti-arythmique de classe III qui a pu démontrer une efficacité modérée dans la cardioversion aigue de la FA (taux de conversion de près de plus de 75%), mais qui n'est pas commercialisé en France (très utilisé aux Etats-Unis). Il présente un risque de 4% de torsade de pointe et de près de 5% de tachycardie ventriculaire monomorphique ce qui oblige une surveillance intense dans une structure de soin adaptée durant l'injection et pendant au moins 4 heures après. ^{81, 83, 85}

Le Vernakalant est un nouvel anti-arythmique de classe I et III recommandé pour la cardioversion pharmacologique de la FA. Il s'agit d'un bloqueur « multi-canaux » (canaux sodiques et potassiques) dont l'efficacité par voie IV versus placebo a pu être démontrée (près de 52% vs 4%), notamment chez des patients en FA de moins de sept jours, avec une efficacité maximale atteinte dans la dizaine de minutes après l'injection, un risque réduit de récurrence précoce et une stabilité de l'efficacité dans les 24 heures. Cependant, depuis février 2015, ce médicament a été retiré de la stratégie de traitement des patients en FA suite à une conclusion par la HAS de son Service Médical Rendu insuffisant. ^{81, 83, 86, 87}

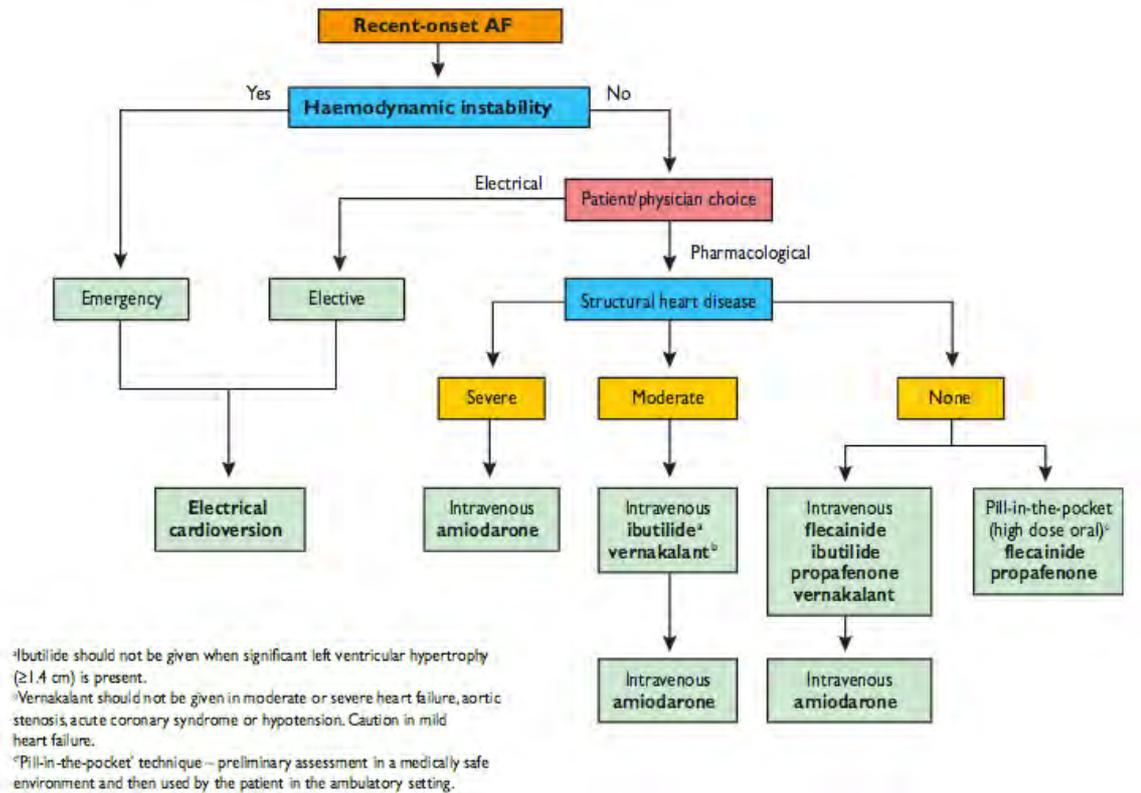


Figure 18 Indication pour une cardioversion électrique ou pharmacologique et choix du traitement anti-arythmique pour une cardioversion pharmacologique chez des patients en FA aiguë. ⁸⁸

Trois semaines avant de procéder à une cardioversion, électrique ou pharmacologique, un traitement anticoagulant doit être instauré afin de réduire le risque d'accidents thromboemboliques possible suite à une cardioversion. Ce traitement doit être poursuivi pendant au moins quatre semaines après l'intervention et selon l'évaluation du risque du patient, le traitement anticoagulant pourra être prescrit à vie. ¹⁹

2.2.3 Traitement anticoagulant

Un traitement anticoagulant est le plus souvent indispensable pour diminuer le risque d'accident thromboembolique, ou lorsqu'une cardioversion est envisagée. En effet, le risque d'AVC est le même que ce soit lors de FA paroxystique, persistante ou permanente, et ce risque augmente avec l'âge et la survenue d'hypertension.

Trois stratégies peuvent se dégager :

Le traitement de référence est le traitement par anti-vitamine K (AVK), et notamment la warfarine. Cependant, il existe aujourd'hui des nouveaux anticoagulants oraux, non AVK, les anticoagulants oraux directs (AOD) qui peuvent être une alternative. Enfin, l'héparine peut être envisagée suite à sa rapidité d'action, lors de cardioversion en urgence ou de fort risque embolique.¹⁹

Le choix du traitement repose principalement sur l'évaluation des risques thromboemboliques et hémorragiques (scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED), et il est primordial de réévaluer régulièrement ces facteurs de risques afin d'instaurer le traitement optimal.

Le risque de survenue d'un AVC est corrélé au score CHA2DS2-VASc :

- score = 0 : risque de 1%
- score = 3 : risque de 3%
- score = 9 : risque de 15%¹⁹

Les facteurs de risques sont classés en risques significatifs et majeurs. L'âge supérieur à 75 ans et l'antécédent d'AVC ou AIT sont les deux seuls risques majeurs.

Chez les patients en FA ayant au moins un facteur de risque embolique majeur (score ≥ 2), la prévention par un traitement par AVK est recommandée avec un niveau d'INR* (International Normalized Ratio) compris entre 2 et 3 sauf en cas de contre-indication. Un traitement par un antithrombine tel que le Dabigatran ou un anti facteur Xa tel que l'Apixaban ou le Rivaroxaban peut également être prescrit dans ce cas.

Chez les patients ayant un facteur de risque non majeur, un traitement par AVK (ou moins fréquemment par l'aspirine) au long cours est recommandé. Le choix se portera en fonction du risque hémorragique et du contexte.

Enfin, chez les patients de moins de 65 ans et sans facteur de risque surajouté, il est préférable de ne pas instaurer de traitement anti-thrombotique.

Le traitement est en général prescrit à vie, avec une réévaluation régulière du bénéfice et du risque du traitement.^{19, 76, 88, 89}

Les scores cliniques de risques hémorragiques, et notamment le score HAS-BLED, peut être utilisé pour identifier les risques modifiables d'hémorragies, les réduire, et cela avant l'introduction d'un traitement anticoagulant au long cours. En effet, il est possible d'améliorer les scores de risque hémorragique en :

- améliorant le contrôle d'une HTA
- réduisant/supprimant la consommation d'alcool
- prévenant l'aggravation de l'insuffisance rénale en évitant les médicaments néphrotoxiques, prévenant les déshydratations...
- évitant les associations médicamenteuses aggravant le risque hémorragique (agents antiplaquettaires, aspirine, AINS...) ¹⁹

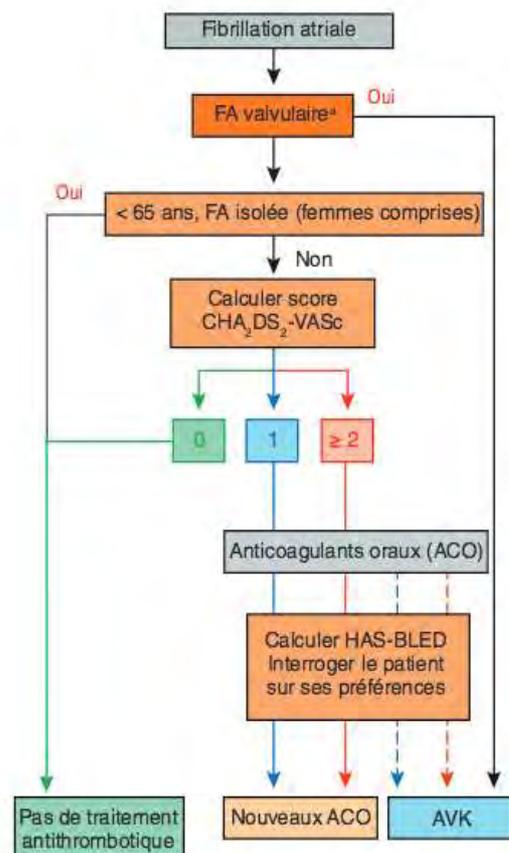


Figure 19 Algorithme de choix du traitement anticoagulant selon la mise à jour 2012 des recommandations européennes. ⁸⁹

2.2.3.1 Antivitamine K

Ce sont des anticoagulants d'action différée (quelques jours), qui empêchent, en inhibant le cycle de régénération de la vitamine K, la gammacarboxylation hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendant. Ces derniers sont alors inactifs et ne peuvent plus agir pour la formation de complexes enzymatiques nécessaires à la coagulation.⁹⁰

Il s'agit du traitement anticoagulant de référence au long cours lors de cardiopathies emboligènes comme la FA. La warfarine (Coumadine®), dont la demi-vie est la plus longue (35 à 45 heures), est la molécule la plus utilisée.^{19, 91}

L'instauration et la surveillance du traitement répondent à des règles strictes, comme la prise à heure fixe et de préférence le soir, et la dose est adaptée en fonction des résultats biologiques pour obtenir un INR dans la zone thérapeutique attendue.^{59, 90, 91}

En effet, l'INR est l'indicateur de référence pour mesurer le degré d'anticoagulation d'un patient sous AVK. La zone thérapeutique de l'INR se situe en général entre 2 et 3. Le traitement est déclaré sûr et efficace quand le pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR est supérieur à 70%. Les contrôles d'INR doivent être faits régulièrement, une première fois dans les 48 heures après la première prise, puis 3 à 6 jours après. Après stabilisation, les contrôles sont espacés progressivement jusqu'à un intervalle d'un mois maximum.^{19, 91}

Du fait d'une marge thérapeutique étroite, l'un des principaux effets indésirables des AVK est le risque hémorragique. Les accidents iatrogènes liés à ces molécules sont l'une des premières causes d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France. En cas de surdosage, un protocole de baisse de l'INR doit être appliqué sans délai. D'après la Haute Autorité de Santé, dans le cas d'un INR cible à 2,5, les mesures correctrices suivantes doivent être mises en place⁹² (tableau 7) :

INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de saut de prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
4 ≤ INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Saut d'une prise ▶ Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt du traitement ▶ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)

Tableau 7 Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible. ⁹³

D'autre part, on peut noter différents autres effets indésirables plus généraux tels que des gastralgies, nausées, vomissements et diarrhées. De plus, la prescription d'AVK est contre-indiquée en cas de grossesse, d'hypertension artérielle non contrôlée, d'ulcères gastroduodénaux évolutif, et d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Enfin, on peut citer de nombreuses interactions médicamenteuses des AVK avec :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (l'association est déconseillée, mais si elle est inévitable, une surveillance clinique et biologique est indispensable)
- Antibiotiques (risque d'une augmentation de l'activité des AVK avec les fluoroquinolones, macrolide, cyclines... Nécessité de contrôles de l'INR)
- Antifongiques azolés (risque de potentialisation de l'effet anticoagulant)
- Rifampicine (fort inducteur enzymatique, accélérant la dégradation de médicaments comme les AVK) ^{19, 90, 91}

Différents conseils doivent être donnés aux patients sous AVK. Tout d'abord, l'importance de la surveillance régulière de l'INR afin d'anticiper d'éventuels changements de posologie, la prise du médicament à heure fixe, la vigilance sur la consommation d'aliments riches en vitamine K (tels que les brocolis, épinard, choux...), le risque des activités sportives pouvant entraîner des blessures... Une surveillance particulière des personnes âgées est primordiale, afin de prévenir des risques de chute, d'oublis de prises ou de prises excessives. ⁹¹

2.2.3.2 Anticoagulants Oraux Directs

Le traitement par AVK peut entraîner certaines contraintes, comme des interactions médicamenteuses, alimentaires, la surveillance régulière de l'INR... Une alternative aux AVK est la prescription de nouveaux anticoagulants oraux non AVK, aussi appelés anticoagulants d'action directe (AOD), apparus sur le marché français en 2008, et qui sont au moins aussi sûrs et efficaces que les AVK, et peut-être moins contraignants.⁹³

Il existe trois molécules utilisées pour cette indication :

- dabigatran
- rivaroxaban
- apixaban

Le dabigatran (Pradaxa®) est un agent thrombotique inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs oraux directs sélectifs du facteur Xa, ce qui interrompt la cascade de coagulation sanguine.^{76, 94, 95, 96}

Différentes études ont permis de démontrer leur non-infériorité notamment par rapport à la warfarine.^{97, 98, 99}

Ils sont indiqués en deuxième intention dans la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients en FA paroxystique ou permanente et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :

- des antécédents d'AVC ou AIT
- âge \geq 75 ans
- une insuffisance cardiaque
- du diabète
- une hypertension artérielle.^{93, 94, 95, 96}

Du fait de leur courte demi-vie, ils doivent être pris de façon fixe et régulière et une bonne observance du traitement est indispensable. Contrairement aux AVK, ces médicaments ne nécessitent pas de restriction alimentaire en bloquant directement le facteur de coagulation, ni de surveillance biologique de l'activité anticoagulante (dosage de l'INR), mais il est

compliqué de faire dosage sanguin de contrôle d'efficacité. D'autre part, il n'existe à ce jour qu'un seul antidote pour le dabigatran (Pradaxa®), l'idarucizumab (Praxbind®). Des antidotes pour les autres anticoagulants oraux directs sont encore en cours d'élaboration.¹⁰⁰ Ces molécules restent des médicaments de 2ème intention, c'est-à-dire lorsque l'INR des patients sous AVK n'est pas assuré, ou lorsque les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés.
76, 93, 94, 95

Ils sont, comme les AVK, susceptibles d'induire des hémorragies graves, et justifient ainsi les mêmes précautions d'emploi et contre-indications que les AVK.

De plus, les interactions médicamenteuses avec les NACO sont nombreuses :

- antiagrégants plaquettaires
- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- antifongiques azolés
- inhibiteurs de protéases...

Le choix entre les différents anticoagulants est fait au cas par cas, en tenant compte entre autre de l'âge, du poids, de la fonction rénale et hépatique, et de la qualité de l'observance du patient.^{19, 94, 95}

L'utilisation de ces molécules doit être particulièrement encadrée et de nombreuses précautions doivent être mises en place avant l'instauration du traitement et de façon régulière une à deux fois par an :

- surveiller la fonction rénale
- surveiller la fonction hépatique
- doser l'hémoglobine¹⁹

2.2.3.3 Autres

Lorsque l'utilisation d'AVK ou de NACO n'est absolument pas possible, bien que ce ne soit pas recommandé et très peu utilisé en pratique, il existe d'autres molécules susceptibles d'être prescrites afin de prévenir les accidents thromboemboliques et hémorragiques, comme le clopidogrel (Plavix®) et l'aspirine, deux antiagrégants plaquettaires.

En effet, l'association du clopidogrel avec l'aspirine bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans la prévention des événement thromboemboliques chez les patients en FA

présentant au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent ou ne veulent pas être traités par AVK et qui présentent un faible risque de saignements.

En cas de score CHA₂DS₂-VASc > 1 chez des sujets peu observants, ou contre-indiqués aux AVK, ou dont l'INR est difficilement stabilisable, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires est indiquée.

Cette association n'est cependant pas aussi efficace que l'utilisation d'anticoagulants. Les preuves du bénéfice des antiagrégants pour réduire le risque thromboembolique sont faibles et le risque hémorragique associé à leur prescription demeure important.^{19, 76, 79}

D'une manière générale, la comparaison entre les traitements anticoagulants et antiplaquettaires montre que le traitement anticoagulant est supérieur au traitement antiplaquettaire dans la prévention des accidents thromboemboliques.⁷⁶

D'autres anticoagulants peuvent être utilisés pour prévenir les thromboses atriales comme les héparines et notamment les héparines de bas poids moléculaire, comme l'énoxaparine (Lovenox®), qui inhibent le facteur Xa. Ces molécules sont des anticoagulants d'action rapide et administrées par voie parentérale.

Une héparinothérapie peut être envisagée lors d'une cardioversion en urgence (FA apparue depuis moins de 48 heures et instabilité hémodynamique) ou, plus rarement, en cas de fort risque embolique.^{4, 59, 79, 101}

2.2.4 Prévention des récives

Lorsque la nécessité d'un traitement au long cours est établie, différentes molécules peuvent être prescrites afin de prévenir au mieux des récives de FA, notamment suite à une cardioversion.¹⁰²

Le choix de première intention chez des patients sans cardiopathie significative est un anti-arythmique de classe Ic comme la flécaïnide (Flécaïne®) ou la propafénone (Rythmol®).^{76, 102, 103}

En deuxième intention, des anti-arythmiques de classe Ia comme l'hydroquinidine (Sérécor®) et le disopyramide (Rythmodan®) ou certains bêta-bloquants, anti-arythmique de classe 3, comme le sotalol (Sotalex®), peuvent être prescrits.^{76, 102, 103}

Cependant, dans certains cas, ces médicaments peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT et ainsi un risque de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire).^{103, 104} Certains inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques peuvent être également utilisés dans la prévention de FA paroxystiques comme le vérapamil (Isoptine®).^{76, 105} Enfin, en dernière intention, l'amiodarone (Cordarone®) peut être envisagée comme traitement chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres médicaments.^{76, 103} Ce médicament est plus efficace que le sotalol ou la propafénone par exemple, mais il n'est pas conseillé en première intention du fait de ses nombreux effets indésirables.^{76, 106}

2.2.5 Autres traitements

Différentes autres techniques thérapeutiques peuvent être envisagées pour la prise en charge d'une FA :

→ Ablation des foyers arythmogènes par voie endocavitaire ou chirurgicale :

Cette chirurgie permet d'isoler les zones du cœur à l'origine de l'activité électrique anarchique en appliquant un courant électrique. En général, les foyers arythmiques se situent au niveau des veines pulmonaires (isolation des veines pulmonaires) mais il peut également être intéressant de procéder à l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire (point de transmission des signaux électriques anarchiques auriculaires aux ventricules) et de le remplacer par un stimulateur cardiaque permanent.

La destruction de ces zones peut alors se faire soit par la chaleur (radiofréquence) soit par le froid (cryothérapie). Il s'agit d'une technique invasive qui nécessite une hospitalisation de quelques jours. Il est possible que cette procédure chirurgicale soit à visée curative et empêche la réapparition de FA, cependant, cela reste assez rare.^{79, 82, 107}

C'est pourquoi, ces gestes ne sont pratiqués que par des cardiologues expérimentés en rythmologie interventionnelle et dans deux cas :

- chez des patients qui présentent une anamnèse de FA paroxystique ou permanente et qui doivent subir une chirurgie cardiaque. Pendant celle-ci, l'ablation de la FA peut

être envisagée si elle n'apporte pas de morbidité supplémentaire et permet une espérance de vie supérieure à cinq ans.

- ou chez des patients en FA paroxystique très symptomatique ou très récidivante et résistante à au moins un médicament anti-arythmique. ^{19, 21, 107}

Des complications graves peuvent survenir durant ce type de geste opérationnel, comme un hémopéricarde, des troubles du rythme, des accidents thromboemboliques...

Les patients devront être sous traitement anticoagulant pendant au moins deux mois suivant l'ablation. ¹⁹

→ Fermeture de l'auricule gauche :

Chez des patients en FA, à fort risque thromboembolique (CHA₂DS₂-VASc > 4) et dont les traitements anticoagulants sont contre-indiqués, il est possible de procéder à une occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée. ⁷⁹

En effet, la FA comporte un risque thromboembolique important, et le traitement anticoagulant est presque toujours indispensable. Cependant, les médicaments anticoagulants ne sont pas anodins et peuvent déclencher de graves effets indésirables comme un risque hémorragique non négligeable. Les thrombi responsables des accidents thromboemboliques lors de FA sont majoritairement formés au niveau de l'auricule gauche. Une occlusion percutanée de cet auricule permet de réduire les risques thromboemboliques et d'éviter d'un traitement anticoagulant au long cours. ¹⁰⁸

2.3 La place des anti-arythmiques dans le traitement de la FA

Le traitement de la fibrillation atriale repose principalement sur l'utilisation d'anti-arythmiques. En effet, lors d'une FA, la durée des PA est largement raccourcie.

Cette dernière peut être prolongée par inhibition de la sortie de potassium ou par prolongation de l'entrée de sodium par les canaux sodiques lents.

Les anti-arythmiques peuvent être classés selon leurs mécanismes d'actions électrophysiologiques grâce à la classification de Vaughan-Williams. ¹⁰³

On distingue quatre classes :

- Classe I : médicaments majoritairement bloquants des canaux sodiques et notamment la classe Ia (quinidine, disopyramide) et la classe Ic (flécaïnide, propafénone)
- Classe II : bêta bloquants adrénergiques, sans effet anti-arythmique propre sur l'oreillette mais qui luttent contre le facteur adrénergique susceptible de déclencher une fibrillation (aténolol, métoprolol, esmolol...)
- Classe III : médicaments bloquants le courant sortant potassique, qui allongent la repolarisation et prolongent le PA (sotalol, amiodarone).
- Classe IV : inhibiteurs calciques bradycardisant qui ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire (vérapamil, diltiazem).^{109, 110}

Comme mentionné précédemment, un potentiel d'action myocardique comporte quatre phases. (Fig 20.)

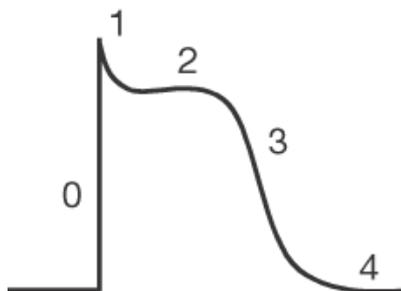


Figure 20 Quatre phases d'un potentiel d'action de myocyte contractile auriculaire.

- la phase 0 correspond à la dépolarisation cellulaire rapide marquée par l'entrée de sodium dans la cellule. Les médicaments bloquant cette phase sont ceux de la classe I.
- la phase 1 et la phase 2 correspondent à des phases de repolarisation rapide puis une dépolarisation plus lente pendant lesquelles des canaux potassiques et calciques sont activés. Ces phases résultent de l'équilibre entre les deux courants. Les médicaments de classe IV sont susceptibles de bloquer ces phases.
- la phase 3 correspond à une repolarisation rapide suite à l'activation de canaux potassiques et la sortie accélérée de potassium, et à la fermeture de canaux calciques. Les médicaments de la classe III bloquent cette phase.
- la phase 4, enfin, correspond à une phase de repos.⁸³

Ces médicaments, dont l'efficacité a largement été prouvée, ne sont cependant pas dénués de risques inhérents à leur utilisation, et notamment d'effets secondaires cardiaques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. ¹⁰⁹

Classe I :

→ Ia

- Quinidine (Sérécór®)

Effets indésirables : effet pro-arythmogène imposant l'arrêt du traitement (risque de torsades de pointes), troubles digestifs, réactions d'hypersensibilité, photosensibilité...

- Disopyramide (Rythmodan®)

Effets indésirables : effet pro-arythmogène imposant l'arrêt du traitement (risque de torsades de pointes), troubles digestifs, possibilité de poussées d'insuffisance cardiaque, effets atropiniques (bouche sèche, constipation, dysurie...). ^{103, 109}

→ Ic

- Flécaïnide (Flécaïne®)

Effets indésirables : effet pro-arythmogène imposant l'arrêt du traitement (risque de torsades de pointes), troubles digestifs, possibilité de poussées d'insuffisance cardiaque (depresser de la fonction cardiaque), pneumopathies interstitielles imposant l'arrêt immédiat du traitement...

- Propafénone (Rythmol®)

Effets indésirables : effet pro-arythmogène imposant l'arrêt du traitement (risque de torsades de pointes), poussées d'insuffisance cardiaque, bradycardie, effets indésirables extracardiaques (vertiges, nausées, vomissements...). ^{103, 109}

Classe II :

→ Béta-bloquants : Aténolol (Ténormine®), Métoprolol (Lopressor®)

Effets indésirables : bradycardie sévère imposant l'arrêt, hypotension, asthénie, troubles digestifs... ^{109, 111}

Classe III :

- Sotalol (Sotalex®)

Effets indésirables : effet pro-arythmogène imposant l'arrêt du traitement (risque de torsades de pointes), hypotension, asthénie, troubles digestifs... ^{109, 111}

- Amiodarone (Cordarone®)

Effets indésirables : photosensibilisation très fréquente imposant l'arrêt du traitement, dépôts cornéens, toxicité thyroïdienne, pulmonaire et hépatique... ^{103, 109}

Classe IV :

→ Inhibiteurs calciques :

- Vérapamil (Isoptine®)

Effets indésirables : hypotension, oedèmes, bradycardie, poussées d'insuffisance cardiaque imposant l'arrêt du traitement...

- Diltiazem (Tildiem®)

Effets indésirables : oedèmes des jambes, bradycardie, asthénie... ^{109, 112}

III. Recherche et développement pré-clinique : bloqueur des canaux Kv1.5, une thérapie émergente.

Le cheminement pour permettre à une molécule de devenir un médicament autorisé à être mis sur le marché est un processus long, complexe et onéreux. Le parcours du médicament est jalonné de différentes étapes de l'idée, à la recherche et à la découverte d'une molécule candidate intéressante.¹¹³ (Fig 21.)

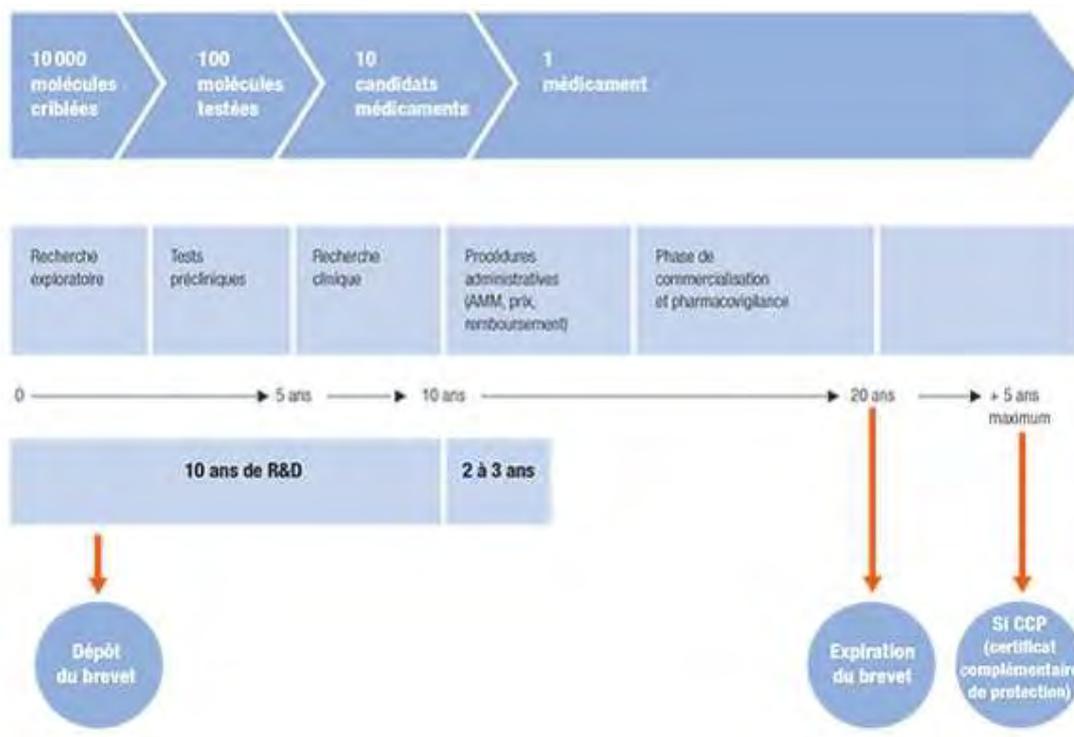


Figure 21 De l'idée au produit : Genèse d'un médicament.¹¹³

3.1 Recherche

L'objectif de la recherche est d'identifier une molécule active sur une cible biologique en identifiant et caractérisant des cibles thérapeutiques potentiellement impliquées dans une pathologie, comme les canaux Kv1.5 dans le cadre de la recherche de traitement pour la FA.

La recherche exploratoire consiste à mettre en place une batterie de tests, afin de tenter de reconnaître parmi des milliers de molécules, une molécule active sur la cible et dont on aura pu étudier les propriétés chimiques et pharmacologiques. Cette dernière pourra être brevetée et servir de prototype pour la suite des recherches afin d'affiner le choix de la molécule candidate.¹¹⁴

3.2 Etudes précliniques

Avant de passer à l'Homme, le médicament candidat subit un certain nombre de tests *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux afin d'étudier son innocuité, sa tolérance et son efficacité.

Des études de pharmacologie permettent de mettre en exergue le mécanisme d'action de la molécule et son activité dans des modèles expérimentaux. Il existe une harmonisation des différentes études à mener lors d'essais pré-cliniques établie par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), notamment pour les études de pharmacologie de sécurité (*Safety pharmacology*). L'objectif des batteries de tests d'évaluation pharmacologique de sécurité est d'étudier les effets de la molécule sur les fonctions vitales. À ce titre, trois fonctions sont principalement étudiées :

- le système cardiovasculaire : pression artérielle, fréquence cardiaque, ECG... (ex : télémétrie).
- le système respiratoire : fréquence respiratoire, volume respiratoire, saturation en oxygène de l'hémoglobine... (ex : pléthysmographie).
- le système nerveux central : étude de l'activité motrice, du comportement, de la coordination, réflexes moteurs et sensitifs, la température corporelle... (ex : test d'Irwin).¹¹⁵

Des études de pharmacocinétique permettent d'analyser le comportement de la molécule au sein d'un organisme vivant. Il est possible de modéliser son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination (ADME).

Enfin des études de toxicologie permettent de définir les organes cibles et les doses toxiques de la molécule. ¹¹³

Les études de toxicologie sont divisées en plusieurs types. Il existe notamment des études de génotoxicité et de toxicologie générale qui doivent être menées obligatoirement avant le passage à l'Homme.

La batterie de test standard utilisée pour étudier la génotoxicité repose sur :

- l'évaluation du potentiel mutagène de la molécule (ex : test d'AMES)
- l'évaluation du potentiel génotoxique in vitro (ex : test d'aberration chromosomique) ¹¹⁶

Les études de toxicologie générale sont menées obligatoirement sur deux espèces animales (rongeur et non rongeur) mâles et femelles. Elles ont pour objectif principal de déterminer une dose sécuritaire pour le passage en essai clinique. Différents paramètres doivent être observés :

- signes cliniques
- mortalité
- poids et consommation de nourriture
- histopathologie
- réversibilité des effets adverses observés...

La durée des études de toxicologie générale est déterminée selon la durée prévue pour la phase I clinique.

D'autres études de toxicologie plus spécifiques, comme des études de reprotoxicologie, d'immunotoxicologie, de cancérologie... pourront être lancées après le passage en phase clinique en parallèle de cette dernière.

3.3 Etudes cliniques

Si les résultats des premières études pré-cliniques sont jugés satisfaisants, la molécule entre en essai clinique chez l'Homme qui se divise en trois phases distinctes avant soumission aux Autorités de santé pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

La première phase a pour objectif d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du médicament chez l'Homme. L'essai se déroule généralement sur une courte durée (de quelques jours à quelques mois) et est mené sur un petit nombre de sujets volontaires sains. La deuxième phase permet d'étudier l'efficacité de la molécule et d'affiner le choix de la dose chez l'Homme. En effet, il s'agit de définir la dose optimale qui entraînera le meilleur effet thérapeutique possible et le moins d'effets secondaires. Elle peut durer jusqu'à deux ans et se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés.

La troisième phase des études cliniques consiste à comparer l'efficacité, la tolérance et la sécurité de la molécule testée par rapport au traitement de référence déjà sur le marché ou un placebo. Cette phase permet de déterminer le Service Médical Rendu (SMR) de la molécule et son rapport bénéfice/risque. Cet essai est mené sur un grand nombre de patients et dans des conditions les plus proches possibles de celles utilisées habituellement pour d'autres traitements.

A l'issue de ces trois étapes, un dossier de demande d'AMM peut être déposé auprès des Autorités de Santé compétentes. ^{113, 114}

3.4 Thérapies émergentes : Bloqueurs des canaux kv1.5

La FA est un véritable enjeu majeur de santé publique car cette pathologie, malgré des progrès considérables sur sa compréhension et sa prise en charge, impacte toujours sur la qualité de vie, la morbidité et la mortalité des patients.

Les traitements actuels, anti-arythmiques et de prévention des risques thromboemboliques entre autres, sont relativement efficaces, mais de nombreux inconvénients comme leurs effets indésirables (effets pro-arythmogènes de nombreux anti-arythmiques, risque hémorragique des anticoagulants...), et la nécessité d'une observance thérapeutique rigoureuse pour certains médicaments, amènent à la recherche de nouvelles thérapies plus efficaces et mieux tolérées.

À ce titre, les canaux potassiques voltage dépendants sont intensément étudiés et notamment les canaux Kv1.5. ^{117, 118}

3.4.1 Kv1.5 : mécanisme d'action et intérêt

A chaque cycle cardiaque, on observe des dépolarisations et repolarisations des membranes cellulaires grâce à l'ouverture et la fermeture de différents canaux (sodium, calcique et potassique), qui engendrent des PA. ¹¹⁹

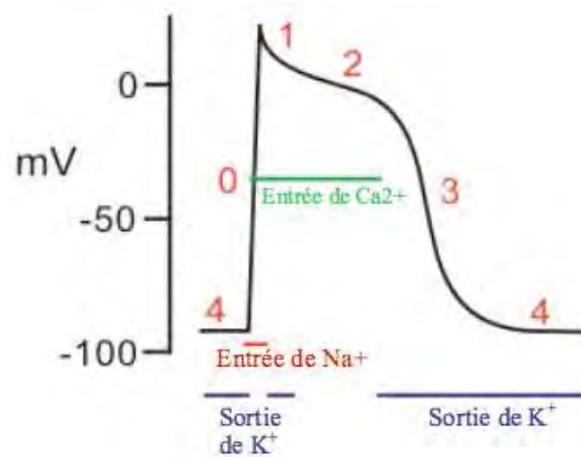


Figure 22 Potentiel d'action cardiaque à réponse rapide. ¹¹⁹

Lors d'une FA, qu'elle soit paroxystique ou chronique, le PA est largement raccourci et les phases de dépolarisation surviennent beaucoup plus précocement, ce qui crée des dysfonctionnements atriaux et des contractions cardiaques anarchiques. ^{119, 120}

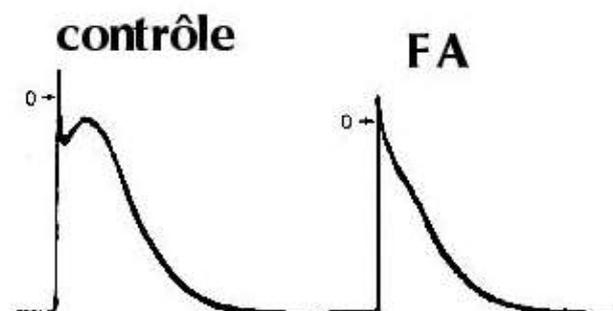


Figure 23 Potentiel d'action cellulaire enregistré dans une oreillette humaine sinusale (contrôle) et en FA. ¹²⁰

On note le raccourcissement du potentiel d'action et la disparition de la phase de plateau dans les oreillettes lors d'une FA. Cette accélération de repolarisation semble être due à un

déséquilibre entre les courants dépolarisants (essentiellement calciques) et repolarisants (essentiellement potassiques).^{120, 121}

Comme mentionné précédemment, « la FA entraîne la FA ». En effet, lors d'une FA, des rétro-boucles de dépolarisation excitent les cellules cardiaques avant la fin de leurs périodes réfractaires et engendrent un raccourcissement des durées des PA et des périodes réfractaires. Mais la FA en elle-même favorise l'apparition de ces phénomènes de réentrées et aggrave le remodelage myocardique. Il semble donc primordial de prévenir la survenue d'épisodes de FA. L'une des hypothèses est de développer une molécule capable de prolonger la durée du PA en agissant sur les phases de repolarisation du myocarde auriculaire.^{30, 33, 120, 121}

D'autre part, afin d'éviter, entre autres, des effets pro-arythmogènes ventriculaires, il est intéressant de rechercher une molécule sélective des oreillettes.^{117, 121, 122}

Le courant potassique I_{Kur} est principalement dû à l'activation des canaux voltage-dépendants Kv1.5 et joue un rôle important dans la repolarisation des PA des cellules myocardiques. C'est le principal courant potassique impliqué dans l'initiation de la repolarisation au niveau des oreillettes du cœur humain. L'ARNm du Kv1.5 est largement plus retrouvé au niveau des oreillettes par rapport aux ventricules. Les canaux Kv1.5 sont ainsi retrouvés quasi exclusivement au niveau des oreillettes, et non au niveau des ventricules, c'est pourquoi ces canaux sont potentiellement des cibles intéressantes de médicaments anti-arythmiques sans causer d'effets sur les courants ioniques ventriculaires.^{118, 122, 123, 124}

En effet, l'inhibition de ces canaux devrait prolonger sélectivement les PA atriaux, et depuis 1993, les canaux Kv1.5 sont les centres d'intérêt d'un certains nombres d'études.^{124, 125}

L'intérêt de cibler les canaux Kv1.5 a été démontré lors d'études démontrant les effets de la 4-aminopyridine (4-AP), agent bloquant spécifique des canaux potassiques voltage dépendants, sur les potentiels d'action de cellules myocardiques humaines. La durée du potentiel d'action est prolongée suite aux effets de 50 $\mu\text{mol/L}$ de 4-AP.¹²⁶

Des inhibiteurs des canaux Kv1.5, comme la 4-AP, semblent provoquer une élévation de la phase de plateau et raccourcir la durée du PA de cellules auriculaires issues de patients en rythme sinusal. (Fig 24.)

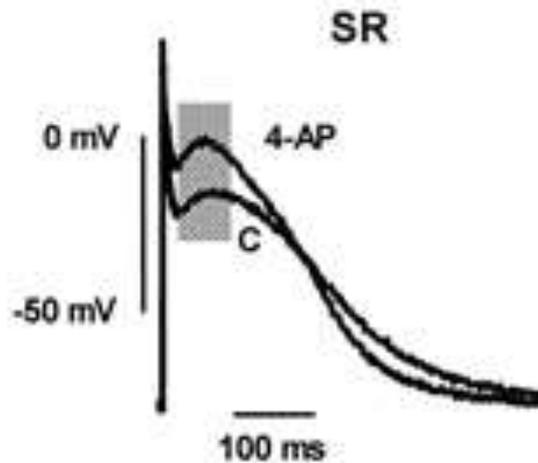


Figure 24 Effets de la 4-aminopyridine (5 $\mu\text{mol/L}$) sur des PA atriaux enregistrés issus de cellules atriales de patients en rythme sinusal. ¹²⁷

Cependant, il a été démontré qu'à des fréquences pathophysiologiques, les effets des inhibiteurs sélectifs des canaux Kv1.5 étaient inversés et que les durées des PA et des PR étaient allongées. (Fig 25.) Cela permettrait de contrer les triggers auriculaires responsables des récurrences de FA. ^{127, 128}

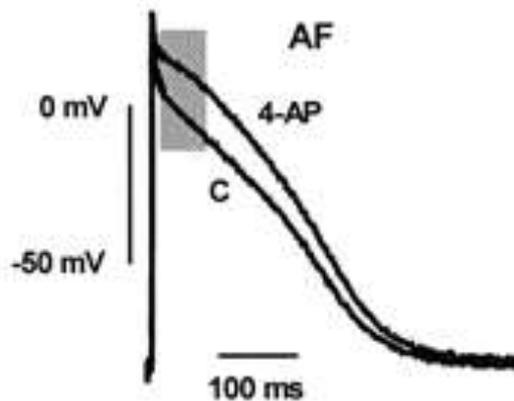


Figure 25 Effets de la 4-aminopyridine (5 $\mu\text{mol/L}$) sur des PA atriaux enregistrés issus de cellules atriales de patients en FA. ¹²⁷

De nombreux modèles animaux ont pu être utilisés pour étudier l'efficacité de bloqueurs des canaux Kv1.5. Il est primordial que l'espèce choisie, rongeur et non rongeur, soit la plus extrapolable à l'Homme. Dans ce cas, le chien, le cochon, le rat et la chèvre sont les espèces les plus représentatives et les plus utilisées. ¹²⁵

3.4.2 Quelques molécules en développement

Suite à ces résultats encourageants, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont orienté leurs recherches vers des molécules ciblant les canaux Kv1.5.

3.4.2.1 AVE 0118

La première molécule à avoir été testée cliniquement est l'AVE0118. ^{118, 129}

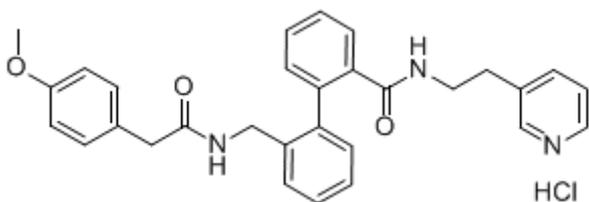


Figure 26 AVE0118 hydrochloride

L'AVE0118 est un bisaryl dont le développement par les industries Sanofi-Aventis a été stoppé après la phase 2 suite à un problème de pharmacocinétique. (Fig 26.)

Cette molécule est un bloqueur des canaux potassiques présentant une bonne sélectivité pour les canaux Kv1.5.

De nombreuses études ont permis de révéler des caractéristiques potentiellement intéressantes pour le développement d'un médicament dans le cadre de la prise en charge de la FA. ¹²⁵

Des études in vitro chez le chien, le lapin et sur des tissus atriaux humains issus de patients en FA, ont pu démontrer la capacité de l'AVE0118 à prolonger la durée des périodes réfractaires et diminuer la vulnérabilité atriale.

Une étude sur des chèvres a permis de déterminer son efficacité en comparaison à la dofétilide et l'ibutilide, deux anti-arythmiques de classe III. Il a été démontré, entre autre, que la molécule AVE0118 prolongeait considérablement la durée de la période réfractaire à chaque cycle de stimulation. De plus, après 48h de FA induite, l'effet de la dofétilide diminuait fortement, contrairement à celui de l'AVE0118. ¹³⁰ (Fig 27.)

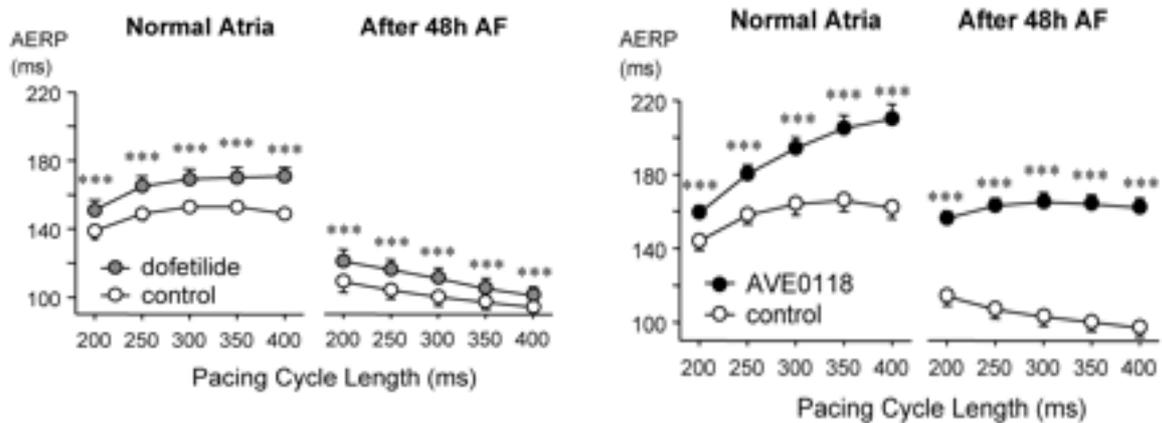


Figure 27 Effets de la dofétilide et d'AVE0118 sur la période réfractaire chez la chèvre avant et après 48h de FA induite. ¹³⁰

D'autre part, les effets de la dofétilide et de l'AVE0118 sur l'inductibilité de la FA ont pu également être étudiés.

Après 48h de FA, la dofétilide ne permet pas de réduire la vulnérabilité atriale, et l'inductibilité de FA persiste à 100%. En revanche, un véritable effet préventif de l'AVE0118 a pu être mis en évidence avec une forte réduction de l'inductibilité (32% seulement de récurrence de FA). (Fig 28.)

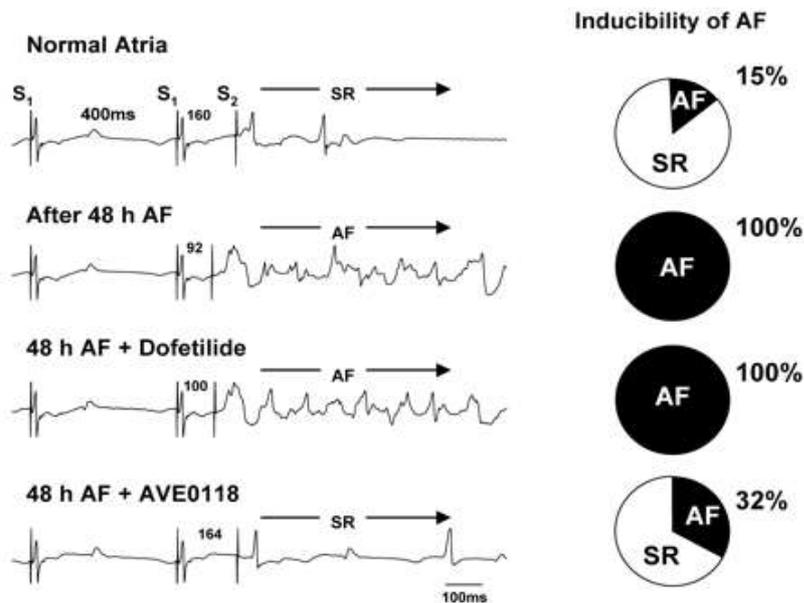


Figure 28 Effets de la dofétilide et de l'AVE0118 sur l'inductibilité de la FA chez la chèvre. ¹³⁰

L'AVE0118 semble donc être une molécule prometteuse, d'autant plus qu'elle entraîne un allongement des périodes réfractaires sans affecter la durée de l'intervalle QT. Cette molécule exercerait un rôle similaire à celui des anti-arythmiques de classe III, en étant sélectif des oreillettes et sans engendrer, ainsi, de prolongation de la durée de repolarisation ventriculaire. ^{129, 130}

A ce jour, les essais cliniques de phases I/IIa de l'AVE0118 en tant qu'anti-FA lancés il y a quelques années seraient abandonnés en Europe. La molécule serait actuellement en phase pré-clinique de développement dans le cadre du traitement pour les apnées du sommeil obstructives. ^{125, 131}

3.4.2.2 XEN-D0103

En 2013, les laboratoires Servier et Xention ont annoncé leur collaboration pour le développement d'un bloqueur des canaux Kv1.5 dans le traitement de la FA, le XEN-D0103. ¹³²

Initialement, une première molécule XEN-D0101 avait fait l'objet de recherches des laboratoires Xention, mais a, par la suite, été abandonnée au profit du XEN-D0103 qui semble être une molécule beaucoup plus puissante et beaucoup plus sélective des canaux ioniques atriaux.

Des résultats d'études pré-cliniques cellulaires et sur des modèles animaux ont pu démontrer cette forte sélectivité pour les canaux Kv1.5 atriaux et une réduction dose-dépendante significative de la pathologie. ¹³³ Une étude sur des cellules atriales isolées issues de patients en rythme sinusal, ou en FA paroxystique et chronique a pu mettre en évidence, entre autre, une prolongation de la durée des PA lors de FA paroxystique en présence de XEN-D0103. ¹³⁴

Peu de données concernant les différents essais pré-cliniques portés sur le XEN-D0103 sont accessibles, cependant, d'après les informations données par les laboratoires Xention, cette molécule aurait démontré une forte efficacité chez des modèles canins de FA persistante :

- réduction de la durée de la FA
- réduction de l'inductibilité de la FA
- prolongation de la durée de la période réfractaire
- absence d'effet sur l'intervalle QT et sur les PA ventriculaires. ^{133, 135}

Une étude clinique de phase I de sécurité et de tolérance du XEN-D0103 par voie orale chez des sujets volontaires sains a pu être lancée en Europe en 2011 : « *Fed-Fasted, Single and Multiple Ascending Dose Trial of XEN-D0103* ». ¹³⁶ (Tableau 8)

Cette phase en trois parties a permis d'étudier des doses ascendantes uniques ou multiples de XEN-D0103 chez 87 sujets sains hommes ou femmes âgés de 18 à 65 ans. ¹³⁵

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. At the top, there is a search bar with the text 'Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"' and a 'Search' button. Below the search bar are navigation links: 'Find Studies', 'About Clinical Studies', 'Submit Studies', 'Resources', and 'About This Site'. The main content area displays the study details for 'Fed-Fasted, Single and Multiple Ascending Dose Trial of XEN-D0103'. The study status is 'Completed'. The sponsor is 'Xention Ltd'. The study type is 'Interventional' and the phase is 'Phase 1'. The study design is 'Allocation: Randomized, Endpoint Classification: Safety Study, Intervention Model: Single Group Assignment, Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor), Primary Purpose: Treatment'. The brief summary states: 'This study is an evaluation of the safety and tolerability of XEN-D0103 in healthy subjects. Part 1 assesses the safety, tolerability and blood levels of the ascending single doses of XEN-D0103. Blood levels of XEN-D0103 will be assessed when administered with food and also without food in Part 2. The safety, tolerability and blood levels of XEN-D0103 will be assessed following dosing for 10 days in Part 3.'

Tableau 8 Clinical Trial: Fed-Fasted, Single and Multiple Ascending Dose Trial of XEN-D0103. ¹³⁶

Suite à cette étude, il a été démontré une bonne tolérance et un bon profil pharmacocinétique du XEN-D0103 sans effet de la nourriture, du sexe ou de l'âge. De plus, aucun effet indésirable significatif n'a été reporté. D'autre part, il a été mis en évidence que le XEN-D0103 n'avait pas eu d'impact sur l'intervalle QT lors d'analyses électrocardiographiques, ce qui a permis de confirmer la sélectivité auriculaire de cette molécule. ¹³⁷

Ces résultats particulièrement convaincants ont permis aux laboratoires Xention et Servier de lancer deux études de phase II afin de prouver l'efficacité du XEN-D0103 PO. La première étude a débuté en 2014 et s'est terminée en mai 2015. Il s'agit d'un essai croisé en double

aveugle, randomisé, versus placebo, sur 20 patients atteints de FA paroxystique et porteurs de stimulateurs cardiaques implantés afin de permettre un suivi continu de l'efficacité de la molécule. Les résultats à ce jour ne sont pas encore communiqués. ^{128, 138}

La deuxième étude de phase II, DIAGRAF-IKUR, permettra d'évaluer l'efficacité de trois doses de XEN-D0103 chez des patients en FA paroxystique qui devraient subir une ablation et porteurs de stimulateurs cardiaques implantés. ¹²⁸

3.4.2.3 **F17727**

La molécule F17727 a été identifiée par les laboratoires Pierre Fabre. Elle est également un bloqueur des canaux Kv1.5 présentant une assez bonne sélectivité. ¹²⁸

Une étude de l'effet du F17727 sur des myocytes atriaux humains issus de patients en FA chronique ou en RS, a démontré que cette molécule prolongeait la durée des PA des myocytes atriaux issus de patients en FA chronique. Suite à ces résultats satisfaisants, une étude sur des modèles rongeurs a permis d'observer les effets anti-arythmiques du F17727. La FA peut être une conséquence d'une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi les modèles de FA utilisés étaient des rats insuffisants cardiaques avec dilatation auriculaire. Lors de cette étude, il a été démontré une réduction de la durée de la FA chez ces rats. ¹³⁹

D'autres études ont pu également être lancées chez le lapin et chez le chien.

Chez le lapin, après 2 semaines de stimulation cardiaque au niveau des oreillettes gauches, des remodelages électriques et structuraux ont pu être observés. Une injection IV de F17727 a permis de réduire la durée de la FA (spontanée ou induite). En revanche, les études chez le chien n'ont pas permis de donner de résultats concluants, ce qui a amené les équipes à poser la question du rôle du courant I_{Kur} chez le chien. D'autres études avaient déjà émis des doutes quant aux différences possibles entre les courants I_{Kur} canins et humains. ^{128, 140}

Cependant, le F17727, bloqueur des canaux Kv1.5, a tout de même démontré sur des myocytes atriaux humains, chez le rat, et chez le lapin, son efficacité à prolonger la durée des PA et à prévenir la FA. Cela conforte l'hypothèse que le blocage des courants I_{Kur} soit une stratégie intéressante de contrôle du rythme dans le traitement de la FA. ^{128, 139}

3.4.2.4 **F373280**

Il s'agit d'une molécule dérivée de l'acide docosahexaénoïque (DHA) développée par les laboratoires Pierre Fabre et qui exercerait des propriétés anti-arythmiques en interférant avec le remodelage électrique et structural des oreillettes.¹⁴¹ (Fig 30.)

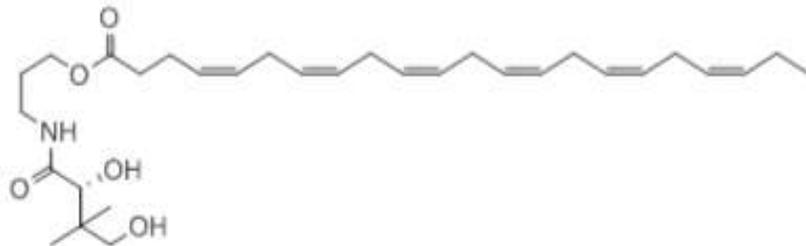


Figure 29 F373280.¹⁴²

Le F373280 est un bloqueur des canaux Kv1.5 dont les effets ont été étudiés chez les cochons. Il a été observé une prolongation de la durée des périodes réfractaires sans effet sur des paramètres électrocardiographiques ou hémodynamiques (aucun effet significatif sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque) ce qui oriente vers une sélectivité atriale de la molécule.^{128, 141, 142} (Fig 31.)

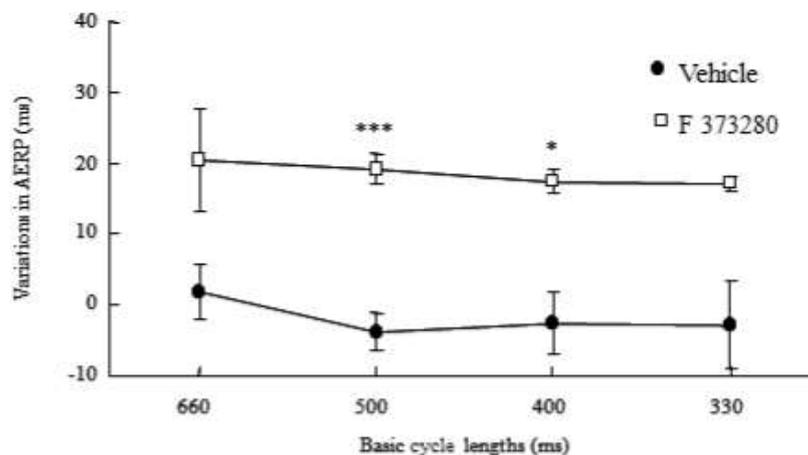


Figure 30 Effets de l'administration IV de F373280 sur la durée des périodes réfractaires chez des cochons anesthésiés.¹⁴²

En Juin 2012, une étude de phase I lancée chez le volontaire sain a permis d'étudier les effets du F373280 en doses unique et répétées. Aucun effet indésirable n'a été rapporté suite à cette étude, même aux doses répétées les plus élevées. ¹⁴²

À ce jour, la molécule est entrée en phase II de développement clinique avec pour objectif de prouver la sécurité et l'efficacité du F373280. ¹⁴³ (Tableau 9)

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. At the top, there is a search bar with the text 'Search for studies:' and a search button. Below the search bar, there are navigation links for 'Find Studies', 'About Clinical Studies', 'Submit Studies', 'Resources', and 'About This Site'. The main content area is titled 'Efficacy and Safety Study of F373280'. It includes a status bar indicating that the study is currently recruiting participants. Key information provided includes the sponsor (Pierre Fabre Medicament), the study type (Phase II), and the primary outcome measure (Time to first Atrial Fibrillation recurrence). The 'Tracking information' section lists dates for first received data, last updated, and start date. The 'Descriptive information' section provides a detailed overview of the study, including its title, objectives, design (randomized, double-blind, placebo-controlled), and the specific interventions being tested (F373280 and placebo).

Tableau 9 Efficacy and safety study of F373280. ¹⁴³

Cette étude est actuellement encore en cours de recrutement de patients majeurs présentant une FA persistante associée à une insuffisance cardiaque afin de démontrer l'efficacité du F373280 pour le maintien du rythme cardiaque après cardioversion électrique.

3.4.2.5 **BMS-394136**

Le BMS-394136 est une molécule issue des laboratoires Bristol Myers Squibb. (Fig 32.)

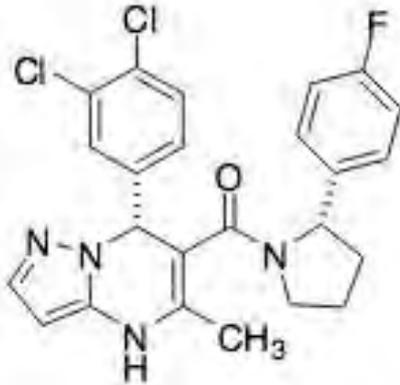


Figure 31 BMS-394136. ¹⁴⁴

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des canaux Kv1.5 dont les effets ont pu être mis en évidence lors de premières études pré-cliniques chez le rat, le chien et le lapin. ^{128, 144}

Quelques résultats satisfaisants ont été constatés tels que des augmentations des durées des périodes réfractaires sans impact ventriculaire chez le chien et le lapin. Malgré l'apparition d'épisodes d'hypotension et de tachycardie observés lors de ces études, les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétique de cette molécule ont été jugés convenables chez l'animal et ont permis de lancer une phase I de développement clinique pour étudier les effets d'une dose unique de BMS 394136 sur les périodes réfractaires atriales et ventriculaires chez des patients porteur d'un pacemaker ou défibrillateur, « *A Phase I Study to Assess the Electrophysiologic Effects of BMS-394136 on the Atrium and Ventricle in Patients With Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators* ». ^{128, 145} (Tableau 10.)

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Search for studies: Search

Advanced Search Help Statistics Tools Glossary

Find Studies About Clinical Studies Submit Studies Resources About This Site

11918 - Find Studies - Search Results - Study Record Detail

Trail record 1 of 1 for: BMS-394136
Phase I Study | Randomized | Trial Study

A Phase I Study to Assess the Electrophysiologic Effects of BMS-394136 on the Atrium and Ventricle in Patients With Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators

This study has been completed.

CTX#(Affix) gov Identifier: NCT00162448

Sponsor: Bristol-Myers Squibb

Information provided by: Bristol-Myers Squibb

First received: September 9, 2005
Last updated: August 16, 2009
Last verified: August 2009
History of Changes

Start Date: January 2005

Primary Completion Date: Not Applicable

Current Primary Outcome Measures: Effect of BMS-394136 on atrial refractoriness (atrial effective refractory period) (submitted: September 11, 2005)

Original Primary Outcome Measures: Same as Current

Change History: Complete list of historical versions of study NCT00162448 on ClinicalTrials.gov Archive Site

Current Secondary Outcome Measures: Effect of BMS-394136 on atrial vs ventricular refractoriness
Effect of BMS-394136 on the QTc interval
Assess the safety and tolerability of a single dose of BMS-394136
Explore the relationship between plasma concentration of BMS-394136 and refractoriness (submitted: September 11, 2005)

Descriptive Information

Brief Title: A Phase I Study to Assess the Electrophysiologic Effects of BMS-394136 on the Atrium and Ventricle in Patients With Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators

Official Title: Double-Blind, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Atrial Selectivity and Safety of BMS-394136 in Patients With Implanted Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators

Brief Summary: Double-Blind, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Atrial Selectivity and Safety of BMS-394136 in Subjects with Implanted Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators

Detailed Description: Not Available

Study Type: Interventional

Study Phase: Phase I

Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Safety Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
Primary Purpose: Diagnostic

Conditions: Heart Diseases

Intervention: Drug: BMS-394136
Drug Solution, Oral, 100 mg, Single dose, 1 day
Drug: Placebo
Drug Solution, Oral, 0 mg, Single dose, 1 day

Study Arm(s): Experimental: A1
Intervention: Drug: BMS-394136
Placebo Comparator: A2
Intervention: Drug: Placebo

Tableau 10 A Phase I Study to Assess the Electrophysiologic Effects of BMS-394136 on the Atrium and Ventricle in Patients With Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators. ¹⁴⁵

Cependant, il a été rapporté que la classe de molécule dont fait partie le BMS-394136, serait susceptible de former des métabolites réactifs hépatotoxiques ou présentant une toxicité idiosyncrasique*. ¹²⁸

À ce jour, le développement de cette molécule a été suspendu. ¹⁴⁶

3.4.2.6 BMS-919373

Il s'agit d'une deuxième molécule issue des laboratoires Bristol Myers Squibb. Le BMS-919373 est une petite molécule, inhibitrice des canaux Kv1.5, actuellement en phase de développement clinique. Une étude de phase I afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et

d'éventuelles interactions médicamenteuses, a été lancée mais aucun résultat ne sont à ce jour disponible.

Une étude électrophysiologique de phase I, « *Study of the Effects of BMS-919373 on the Electrical Activity of the Heart Using Pacemakers* », a permis d'étudier l'effet d'une dose unique de BMS-919373 versus Sotalolol (anti-arythmique ayant des propriétés de classe II et III). (Tableau 11.) Cette étude a été lancée chez des sujets ne souffrant pas de FA mais porteurs de pacemaker. L'un des objectifs de cette étude est l'évaluation de l'effet du BMS-919373 sur la durée des périodes réfractaires. ^{128, 147}

The screenshot displays the ClinicalTrials.gov interface for the study 'Study of the Effects of BMS-919373 on the Electrical Activity of the Heart Using Pacemakers'. The page is organized into several sections:

- Tracking Information:**
 - First Received Date: May 30, 2014
 - Last Updated Date: February 11, 2016
 - Start Date: October 2016
 - Estimated Primary Completion Date: October 2016 (Final data collection date for primary outcome measure)
 - Current Primary Outcome Measures: The effect of BMS-919373 on Atrial effective refractory period (AERP) in subjects with a dual-chamber pacemaker [Time Frame: At 0.5, 1, 2, and 4 hours following study drug administration] [Designated as safety issue: No] (Last updated: May 30, 2014)
 - Original Primary Outcome Measures: None provided
- Descriptive Information:**
 - Study Title:** A Study of the Effects of BMS-919373 on Atrial Effective Refractory Period in Subjects With a Dual-Chamber Pacemaker
 - Study Summary:** To determine the effect of our compound (BMS-919373) on electrical activity of the heart using pacemakers.
 - Study Type:** Interventional
 - Study Phase:** Phase I
 - Study Design:** Allocation: Randomized; Endpoint Classification: Pharmacodynamic Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator); Primary Purpose: Basic Science
 - Condition:** Atrial Fibrillation
 - Intervention:**
 - Drug: BMS-919373 (Other Name: RUP)
 - Drug: Sotalolol (Other Name: Co-Sobalol)
 - Drug: Placebo for BMS-919373
 - Study Arm(s):**
 - Experimental Arm A: BMS-919373; BMS-919373 oral Solution/tablet single dose for one day; Intervention: Drug: BMS-919373
 - Active Comparator: Arm B: Sotalolol; Sotalolol oral Tablet single dose for one day; Intervention: Drug: Sotalolol
 - Placebo Comparator: Arm C: Placebo for BMS-919373; Oral solution/tablet one single dose for one day; Intervention: Drug: Placebo for BMS-919373

Tableau 11 Study of the Effects of BMS-919373 on the Electrical Activity of the Heart Using Pacemakers. ¹⁴⁷

Une étude clinique de phase II, « *A Blinded Study to Evaluate Effect on Atrial Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation* », est actuellement en cours de recrutement de patients âgés de 18 à 85 ans et présentant une FA paroxystique, afin de d'évaluer l'efficacité du BMS-919373 par voie orale sur quatre semaines versus placebo. ^{128, 148} (Tableau 12.)

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. At the top, there is a search bar and navigation links. The main content area displays the study title and key information:

- Study Title:** A Blinded Study to Evaluate Effect on Atrial Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
- Status:** This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)
- Verbs:** January 2016 by Bristol-Myers Squibb
- Sponsor:** Bristol-Myers Squibb
- Information provided by (Responsible Party):** Bristol-Myers Squibb
- ClinicalTrials.gov Identifier:** NCT02156076
- First received:** May 12, 2014
- Last updated:** April 25, 2016
- Last verified:** January 2016
- History of Changes:**

The 'Descriptive Information' section provides further details:

- Brief Title:** A Blinded Study to Evaluate Effect on Atrial Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
- Official Title:** A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effect on Atrial Fibrillation Burden of BMS-919373 in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
- Brief Summary:** The purpose of this study is to evaluate the effect of BMS-919373 on atrial fibrillation (AF) through its effect on AF burden (AFB), or the percent of time in AF, in subjects with paroxysmal AF (pAF) when administered orally at a range of doses (2 mg once daily (QD), 5 mg QD, 12 mg QD following a 1-week period of loading doses of 3 mg QD, 5 mg QD and 20 mg QD, respectively) for a total of 4 weeks. It is hypothesized that treatment with BMS-919373 will reduce AF burden as compared to baseline relative to placebo.
- Detailed Description:** Primary Purpose: Protocol designed to assess, by the use of long term non-invasive beat-to-beat monitoring with the SEEG Mobile, Cxtric, Telemetry (MCT) system, the effect of BMS-919373 on the percent change from baseline relative to placebo of atrial fibrillation burden in subjects with paroxysmal atrial fibrillation.
- Study Type:** Interventional
- Study Phase:** Phase 2
- Study Design:** Allocation: Randomized; Endpoint Classification: Efficacy Study; Intervention Model: Parallel Assignment; Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Doctor, Assessor)
- Condition:** Paroxysmal Atrial Fibrillation

Tableau 12 A Blinded Study to Evaluate Effect on Atrial Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. ¹⁴⁸

Conclusion

À ce jour, la fibrillation atriale est une pathologie dont les mécanismes sont de mieux en mieux compris et dont la prise en charge est relativement efficace.

Cependant, sa gravité et son expansion grandissante en font une véritable « épidémie » du XXI^e siècle en médecine cardiovasculaire et les limites des traitements actuels démontrent à quel point la recherche et le développement d'une molécule efficace et sécuritaire est un enjeu majeur de santé publique.

À ce titre, il semble que les canaux Kv1.5 soient une cible prometteuse dans la mise au point d'agents thérapeutiques pour le traitement de la fibrillation, notamment grâce à leur sélectivité auriculaire.

En effet, le courant potassique, I_{Kur} , porté par les canaux Kv1.5 semble jouer un rôle primordial au niveau de la repolarisation des potentiels d'action des cellules myocardiques et de nombreuses études ont permis d'affirmer l'absence de courant I_{Kur} au niveau des ventricules.

Néanmoins, des études chez le chien ont enregistré la présence de courants repolarisants « I_{Kur} -like » au niveau des ventricules, ce qui suggèrerait que des bloqueurs des canaux Kv1.5 pourraient également interférer avec la repolarisation ventriculaire.¹⁴⁹

Il est vrai que des études pré-cliniques menées récemment sur les bloqueurs des canaux Kv1.5 ont démontré l'absence d'effets électrophysiologiques ventriculaires, mais il est possible que l'utilisation d'un anesthésiant lors de ces études ait masqué les effets des inhibiteurs des courants I_{Kur} sur la repolarisation ventriculaire en prolongeant eux-mêmes les intervalles QT.^{133, 149}

Malgré cela, des résultats obtenus chez le volontaire sain lors d'études menées récemment par les laboratoires Xention, ont permis de démontrer l'absence d'effet sur l'intervalle QT et la repolarisation ventriculaire.

D'autre part, il semble que le nombre de canaux Kv1.5 soit diminué dans les cas de patients en fibrillation atriale persistante. Cela sous-entendrait qu'une augmentation des doses des

molécules bloquants les canaux Kv1.5 soit indispensable pour atteindre une efficacité thérapeutique et cela entraînerait, de fait, une augmentation des risques d'effets indésirables.^{45, 133} Cependant, il semble que cette diminution de nombre s'observe également pour tous les autres canaux, et ainsi que le nombre de canaux Kv1.5 restants soit responsable de la repolarisation rapide. C'est pourquoi l'augmentation des doses ne serait pas nécessaire.

Malgré cela, il persiste encore aujourd'hui des interrogations concernant l'efficacité d'une molécule agissant sur un seul type de canaux. Des études cliniques ont, par ailleurs, mis en évidence chez certains patients une résistance au traitement par des inhibiteurs des courants I_{Kur} .^{133, 150} Leur utilisation pourrait alors démontrer une efficacité limitée qui dépendrait de plusieurs facteurs (génétique, étendue du remodelage, ancienneté de la pathologie...)

La solution résiderait peut-être alors dans le développement d'un bloqueur multicanaux, à l'image de l'amiodarone qui reste la molécule de référence dans le traitement par cardioversion pharmacologique de la fibrillation atriale en Europe, mais dont les effets indésirables sont bien trop importants telle que des toxicités hépatiques, pulmonaires et une photosensibilisation qui impose l'arrêt du traitement.

Définitions

Idiosyncrasie : Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance.

INR (International Normalized Ratio) : indicateur de la coagulation sanguine. Il permet de mesurer la vitesse de coagulation du sang.

Morbidité : Nombre d'individus atteints par une maladie dans une population donnée et pendant une période déterminée.

Mortalité : Rapport entre le nombre de décès et l'effectif moyen de la population dans un lieu donné et pendant une période déterminée.

Prévalence : Rapport du nombre de cas d'un trouble morbide à l'effectif total d'une population, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, à un moment ou pendant une période donnés.

Taux d'incidence : Nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée, divisée par la taille de cette population et la durée de la période d'observation.

Foyer ectopique : Lorsque l'excitation cardiaque ne prend pas naissance au niveau du nœud sinusal.

Bibliographie

1. Silbernagl S, Despopoulos A. Coeur et circulation. *Atlas de Poche de Physiologie*. 4th ed; 2008.
2. Marieb EN. Système cardiovasculaire : le coeur. *Anatomie et physiologie humaine*. 4th ed; 1999.
3. Sherwood L. Physiologie cardiaque. *Physiologie humaine*. 2nd ed; 2006.
4. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie cardiovasculaire. *Physiologie humaine : les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. 6th ed; 2013.
5. Schmidt RF. Le coeur. *En bref... Physiologie*. 2nd ed; 1999.
6. Tortora GJ, Derrickson B. The cardiovascular system : the heart. *Principle of anatomy and physiology*. 11th ed; 2006.
7. D'Alché EP. Activité électrique cardiaque cellulaire. *Comprendre la physiologie cardiovasculaire*. 3rd ed; 2008.
8. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France : extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2011 Feb;104(2):115-24.
9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation – A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014 Feb;129(8):837-47.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation : a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*. 1987 Sep;147(9):1561-4.
11. Framingham Heart Study. A project of the national heart, lung and blood institute and Boston University. *Framingham Heart Study*. Available at: <https://www.framinghamheartstudy.org/>. Accessed January 2016.
12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation – The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug;110(9):1042-6.
13. Heeringa J, Van Der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation : the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006 Apr;27(8):949-53.
14. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation : Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International Journal of Cardiology*. Sep 2013;167(5):1807-24.
15. Lip GY, Brechin CM, Lane DA. The global burden of atrial fibrillation and stroke – A systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside north america and europe. *CHEST*. 2012 Dec;142(6):1489-98.
16. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011 Nov;124(18):1982-93.
17. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *British Medical Journal*. 1995 Nov;311(7016):1361-3.
18. Fassa AA, Shah DC. Mécanismes physiopathologiques de la fibrillation auriculaire. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(9):265-73.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). *Guide parcours de soins. Fibrillation atriale*. Février

Février 2014.

20. Fibrillation auriculaire. Définitions et facteurs favorisants. *Assurance Maladie*. Available at: <http://www.ameli-sante.fr/fibrillation-auriculaire.html>. Accessed November 2015.
21. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31:2369-429.
22. Martins PR. *Fibrillation atriale : des mécanismes physiopathologiques à la prise en charge thérapeutique*: Université Rennes 1; 2014. Thèse.
23. Camm AJ, Al-Khatib SM, Calkins H, et al. A proposal for new clinical concepts in the management of atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2012 Sep;164(3):292-302.
24. Nattel S. Therapeutic implication of atrial fibrillation mechanisms: can mechanistic insights be used to improve AF management? *Cardiovascular Research*. 2002 May;54(2):347-60.
25. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998 Sep;339(10):659-66.
26. Krummen DE, Swarup V, Narayan SM. The role of rotors in atrial fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*. 2015 Feb;7(2):142-51.
27. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002 May;54(2):204-16.
28. Définition des « Phénomènes de réentrées ». *Dictionnaire médicale de l'Académie Nationale de Médecine*. Available at: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=r%C3%A9entr%C3%A9e>. Accessed January 2016.
29. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology – Implications for management. *Circulation*. 2011 Nov;124(20):2264-74.
30. Piot O, Copie X, Lascault G. Remodelage électrophysiologique et traitement médicamenteux de la fibrillation atriale. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. Vol 52; 2003.
31. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2002 May;54(2):230-46.
32. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation : mechanisms and implications. *Circulation*. 2008 Apr;118(1):62-73.
33. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation – A study in awake chronically instrumented goats. 1995 Oct;92(7):1954-68.
34. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995 Mar;91(5):1588-95.
35. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996 Oct;94(7):1600-6.
36. Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *American College of Cardiology*. 1997 Dec;30(7):1785-92.
37. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 1999 Oct;44(1):121-31.
38. Hatem S. Electrophysiology of atrial fibrillation. *Archives of Cardiovascular Diseases*

- Supplements*. 2013 Jun;5(2):119-24.
39. Wakili R, Voigt N, Kääh S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Aug;121(8):2955-68.
 40. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997 Apr;95(7):1945-53.
 41. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human fibrillation. *Circulation Research*. 1999 Sep;85(5):428-36.
 42. Chelu MG, Sarma S, Sood S, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak promotes atrial fibrillation in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009 Jul;119(7):1940-51.
 43. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genís A, et al. Atrial Fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*. 2004 Sep;110(11):1358-63.
 44. Schumacher SM, McEwen DP, Zhang L, Arendt KL, Van Genderen KM, Martens JR. Antiarrhythmic drug-induced internalization of the atrial-specific K⁺ channel Kv1.5. *Circulation Research*. 2009 Jun;104(12):1390-8.
 45. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circulation research*. 1997 Jun;80(6):772-81.
 46. Moore KL, Dalley AF. Système musculaire et cardiovasculaire. *Anatomie médicale : aspects fondamentaux et applications cliniques*. 4th ed; 2001.
 47. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 1997 Nov;96(9):3157-63.
 48. Ausma J, Van Der Velden HM, Lenders MH, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003 Apr;107(15):2051-8.
 49. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Sep;102(12):1454-60.
 50. Zhang L, Huang B, Scherlag BJ, et al. Structural changes in the progression of atrial fibrillation : potential role of glycogen and fibrosis as perpetuating factors. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015 Feb;8(2):1712-8.
 51. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*. 1998 Aug;98(7):719-27.
 52. Lipkin DP, Frenneaux M, Stewart R, Joshi J, Lowe T, McKenna WJ. Delayed improvement in exercise capacity after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *British Heart Journal*. 1988 May;59(5):572-77.
 53. Sherwood L. Système nerveux périphérique. *Physiologie humaine*. 2nd ed; 2006.
 54. Schmidt RF. Système nerveux autonome. *En bref... Physiologie*. 2nd ed; 1999.
 55. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Circulation Research*. 2014 Apr;114(9):1500-15.
 56. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation – Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006 Aug;114(7):700-52.
57. Markides V, Schilling RJ. Atrial Fibrillation: Classification, Pathophysiology, Mechanisms and Drug Treatment. *Heart*. 2003 Aug;89(8):939-43.
 58. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints and research trial designs. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2012 Mar;33(2):171-252.
 59. Taboulet P, Duchenne J, Lefort H, et al. *Prise en charge de la fibrillation atriale en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence en partenariat avec la Société française de cardiologie: Société française de médecine d'urgence en partenariat avec la Société française de cardiologie*; 2015.
 60. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Journal of the American Medical Association*. 2004 Jun;291(23):2851-5.
 61. Mahida S, Lubitz SA, Rienstra M, Milan DJ, Ellinor PT. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. *Cardiovascular Research*. 2011 Mar;89(4):692-700.
 62. Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, Käåb S, Benjamin EJ, Ellinor PT. Advances in the genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010 Jun;3(3):291-9.
 63. Xie WH, Chang C, Xu YJ, et al. Prevalence and spectrum of Nkx2.5 mutations associated with idiopathic atrial fibrillation. *Clinics*. 2013 Jun;68(6):777-84.
 64. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Feb;37(2):371-8.
 65. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep;98(10):946-52.
 66. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and Heart failure. Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009 May;119(18):2516-25.
 67. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation : diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2011 Jan;83(1):61-8.
 68. Gross AF, Stern TA. The cognitive impact of atrial fibrillation. *Primary Care Companion CNS disorder*. 2013 Jan;15(1).
 69. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular Health and Risk Management*. 2008 Apr;4(2):363-81.
 70. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):316-21.
 71. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Canadian Medical Association Journal*. 2012 Apr;184(6):329-36.
 72. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *European Heart Journal*. 2007 Aug;28(16):1962-7.
 73. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is

- associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European Heart Journal*. 2008 Sep;29(17):2125-32.
74. Ashley EA, Niebauer J. Conquering the ECG. *Cardiology explained*; 2004.
75. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage : Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American Heart Journal*. 2006 Mar;151(3):713-9.
76. Fibrillation auriculaire. *Vidal Recos, 165 stratégies thérapeutiques*. 4th ed; 2012.
77. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. AFFIRM investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2002 Dec;347(23):1825-33.
78. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/Heart Rhythm Society (HRS) Guideline for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. A report of the ACC/AHA. Task force on practice guidelines and the HRS. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Dec;64(21):2246-80.
79. Haute Autorité de Santé (HAS). *Actes et prestations – Affection de longue durée – N°5 : Fibrillation auriculaire*: HAS Les parcours de soins/Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades; Juillet 2015.
80. Boveda S, Marijon E, Rosa A , et al. Réduction de la FA par cardioversion électrique. *Réalités cardiologiques*. 2012 Mar;285(1):8-10.
81. Leenhardt A, Messali A, Labbe JP, Extramiana F. Cardioversion pharmacologique de la FA. *Réalités Cardiologiques*. 2012 Mar;285(1):16-8.
82. Delahaye F. Recommandations de la Société Européenne de cardiologie sur la FA. Congrès. European Society of Cardiology. *Réalités Cardiologiques*. 2012 Oct;289:17-21.
83. Lellouche N. *Fibrillation atriale : de la physiopathologie aux traitements actuels*: Université Paris-Est; 2011. Thèse.
84. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Jan;41(2):255-62.
85. Nair M, George LK, Koshy SK. Safety and efficacy of Ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2011 Jan-Feb;24(1):86-92.
86. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2008 Mar;117(12):1518-25.
87. Haute Autorité de Santé (HAS). *Brinavess (vernakalant), anti-arythmique de classe I et III*: Commission de la Transparence; Février 2015. Synthèse d'avis.
88. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
89. Le Heuzey JY. Mise à jour des recommandations européennes et comparaison avec les recommandations nord-américaines. *Archive of cardiovascular diseases supplements*. 2013 Jun;5(2):161-7.

90. Vital Durand D, Le Jeune C. Anticoagulants : Antivitamines K (AVK). *Dorosz Ph., Guide Pratique des Médicaments*. 30th ed; 2011.
91. Traitement par AVK. *Vidal Recos, 165 stratégies thérapeutiques*. 4th ed; 2012.
92. Haute Autorité de Santé (HAS). *Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier*. Avril 2008. Synthèse des recommandations professionnelles.
93. Haute Autorité de Santé (HAS). *Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription : Praxbind/Idarucizumab*. Novembre 2015. Direction de l'Évaluation médicale, économique et de santé publique.
94. Haute Autorité de Santé (HAS). *Les NACO, anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité*. Janvier Janvier 2015. Communiqué de Presse.
95. Haute Autorité de Santé (HAS). *Pradaxa®*: Commission de la Transparence; Décembre 2014. Avis.
96. Haute Autorité de Santé (HAS). *Xarelto®*: Commission de la Transparence; Décembre 2014. Avis.
97. Haute Autorité de Santé (HAS). *Eliquis (apixaban), anticoagulant par voie orale*: Commission de la Transparence; Avril 2015. Synthèse d'avis.
98. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011 Mar;364(9):806-17.
99. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran vs Warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011 Jan;123(2):131-6.
100. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Rivaroxaban vs Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011 Sep;365:883-91.
101. Traitement par HBPM. *Vidal Recos, 165 stratégies thérapeutiques*. 4th ed; 2012.
102. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J, Belmin J. *Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation*: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.
103. Vital Durand D, Le Jeune C. Antiarythmiques. *Dorosz Ph., Guide Pratique des Médicaments*. 30th ed; 2011.
104. McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB, Millar RN, Obel IW. Sotalol, hypokalaemia, syncope, and torsade de pointes. *British Heart Journal*. 1984 Feb;51(2):157-62.
105. Johansson PA, Olsson SB. Long-term oral treatment with high doses of verapamil in lone atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 1984 Mar;7(3):163-70.
106. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2000 Mar;342(13):913-20.
107. Ruchat P, Eisa K, Von Segesser LK, Schläpfer J. Le traitement chirurgical moderne de la fibrillation auriculaire. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2008;11(3):90-4.
108. Girod G, Delabays A, Monney P, et al. Fermeture percutanée de l'auricule gauche : un nouvel espoir pour le patient en fibrillation auriculaire. *Revue Médicale Suisse*. 2012;9:332-6.
109. Brembilla Perrot B. Médicaments anti-arythmiques dans la fibrillation atriale. *La revue du praticien*. 2002;52:1317-23.

110. Walker MJA. Antiarrhythmic drug research. *British Journal of Pharmacology*. 2006 Jan;147(1):222-31.
111. Vital Durand D, Le Jeune C. Bêta-bloquants. *Dorosz Ph., Guide Pratique des Médicaments*. 30th ed; 2011.
112. Vital Durand D, Le Jeune C. Inhibiteurs calciques. *Dorosz Ph., Guide Pratique des Médicaments*. 30th ed; 2011.
113. L'économie du médicament, recherche et développement. *LEEM*. 2014. <http://www.leem.org/article/recherche-developpement>. Accessed April 2016.
114. Le développement d'un médicament. *Pierre Fabre*. <http://www.pierre-fabre.com/fr/le-developpement-dun-medicament>. Accessed April 2016.
115. International Conference on Harmonisation (ICH). *Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals - S7A*. 2000. ICH Guidelines.
116. International Conference on Harmonisation (ICH). *Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use - S2(R1)*. 2011. ICH Guidelines.
117. Camm J. Atrial fibrillation – an end to the epidemic ? *Circulation Viewpoint*. 2005 Aug;112(8).
118. Wettwer E, Terlau H. Pharmacology of voltage-gated potassium channel Kv1.5 – impact on cardiac excitability. *Current Opinion in Pharmacology*. 2014 Apr;15:115-21.
119. Morel E. *Etude pathophysiologique de la fibrillation atriale : approche multifacette*. Université Claude Bernard - Lyon I; 2010. Thèse.
120. Hatem S. Substrat de la fibrillation auriculaire. *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 2006 Jul-Aug;2(4):387-92.
121. Hatem S, Rucker- Martin C. Existe-t-il de nouvelles cibles thérapeutiques de la fibrillation auriculaire ? *Médecine thérapeutique Cardiologie*. 2003 Oct-Dec;1(4):240-4.
122. Ravens U, Poulet C, Wettwer E, Knaut M. Atrial selectivity of antiarrhythmic drugs. *The Journal of Physiology*. 2013 Sep;591(17):4087-97.
123. Nicolas C. *Identification de nouveaux partenaires du canal potassique cardiaque KCNQ1*: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales; 2010. Thèse.
124. Decher N, Pirard B, Bundis F, et al. Molecular basis for Kv1.5 channel block. *The Journal of Biology Chemistry*. 2004 Jan;279(1):394-400.
125. Ford JW, Milnes JT. New drugs targeting the cardiac ultra-rapid delayed-rectifier current (IKur) : Rationale, pharmacology and evidence for potential therapeutic value. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008 Aug;52(2):105-120.
126. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circulation Research*. 1993 Dec;73(6):1061-76.
127. Wettwer E, Hála O, Christ T, et al. Role of IKur in controlling action potential shape and contractility in the human atrium - Influence of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2004 Oct;110(16):2299-306.
128. El-Haou S, Ford JW, Milnes JT. Novel K⁺ channel target in atrial fibrillation drug development – Where are we ? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015 Nov;66(5):412-31.
129. Carlsson L, Duker G, Jacobs I. New pharmacological targets and treatments for atrial fibrillation. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010 Aug;31(8):364-71.

130. Blaauw Y, Gögelein H, Tieleman RG, Van Hunnik A, Schotten U, Allessie MA. « Early » class III drugs for the treatment of atrial fibrillation. Efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat. *Circulation*. 2004 Sep;110(13):1717-24.
131. Drug Profile, AVE 0118. *AdisInsight*. Available at: <http://adisinsight.springer.com/drugs/800019047>. Accessed April 2016.
132. The Servier Group. Xention and Servier announce a cardiovascular collaboration to further develop a selective Kv1.5 modulator for the treatment of atrial fibrillation. *Press Release*. 2013. <http://www.servier.com/content/xention-and-servier-announce-cardiovascular-collaboration-further-develop-selective-kv15>. Accessed April 2016.
133. Decision Resources Group Company. Emerging Therapies. *Cardium Study, Atrial fibrillation*; December 2013.
134. Ford J, Milnes J, El Haou S, et al. The positive frequency-dependent electrophysiological effects of the IKur inhibitor XEN-D0103 are desirable for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):555-64.
135. The Xention Group. Our AF drug candidate. *Xention*. 2015. Available at: <http://www.xention.com/atrial-fibrillation/atrial-fibrillation3.html>. Accessed April 2016.
136. Service of the U.S. National Institutes of Health. Fed-Fasted, Single and Multiple Ascending Dose Trial of XEN-D0103. *Clinical Trial*. 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02390258?term=XEN+D0103&rank=1>. Accessed May 2016.
137. The Xention Group. Xention reports positive phase I data for new atrial fibrillation drug. *Press Release*. 2012. Available at: http://www.xention.com/wp-content/uploads/press-release/XEN-D0103-phase-1-data-2012_03_20_V2.pdf. Accessed April 2016.
138. The Servier Group. Xention and Servier commence first phase 2 study of XEN-D0103/S66913 in atrial fibrillation. *Press Release*. 2014. Available at: <http://www.servier.com/content/xention-and-servier-commence-first-phase-2-study-xen-d0103s66913-atrial-fibrillation>. Accessed May 2016.
139. Le Grand B, Sartiani L, Mougenot N, et al. *IKur inhibition as an effective antiarrhythmic strategy in atrial fibrillation : evidence with the new selective blocker F17727 in human atrial cells and rat dilated atria* 2014. PB012.
140. Fedida D, Eldstrom J, Hesketh JC, et al. Kv1.5 is an important component of repolarizing K⁺ current in canine atrial myocytes. *Circulation Research*. 2003 Oct;93(17):744-51.
141. Dupont Passelaigue E, Létienne R, Pignier C, Le Grand B. *(D)-panthenol mono-ester of DHA : a novel antiarrhythmic compound for the treatment of atrial fibrillation* 2012. C015.
142. Le Grand B. De la physiopathologie à la clinique – Oméga 3 dans la fibrillation atrial : upstream thérapie ? *Rencontres lyonnaises de rythmologie*. 2013. <http://videos2.overcome.fr/presentations-rythmo-lyon-2013/jeudi/11-00/le-grand/index.html>. Accessed April 2016.
143. Service of the U.S. National Institutes of Health. Efficacy and Safety Study of F373280. *Clinical Trial*. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01831856>. Accessed April 2016.
144. Chen X, Yang J, Geiss W, Raker J, Davis J, Varughese D. *Trip report for « American Chemical Society 236th National Meeting »*: AMRI; 2008. Technical Reports.
145. Service of the U.S. National Institutes of Health. A Phase I Study to Assess the

- Electrophysiologic Effects of BMS-394136 on the Atrium and Ventricle in Patients With Dual-Chamber Pacemakers or Defibrillators. *Clinical Trial*. 2005.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00162448?term=BMS+394136&rank=1>.
Accessed April 2016.
146. Drug Profile, BMS-384136. *AdisInsight*.
<http://adisinsight.springer.com/drugs/800024001>. Accessed April 2016.
147. Service of the U.S. National Institutes of Health. Study of the Effects of BMS-919373 on the Electrical Activity of the Heart Using Pacemakers. *Clinical Trial*. April 2016.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02153437>. Accessed 2016.
148. Service of the U.S. National Institutes of Health. A Blinded Study to Evaluate Effect on Atrial Fibrillation Burden in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Clinical Trial*. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02156076>. Accessed April 2016.
149. Sridhar A, Da Cunha DN, Lacombe VA, et al. The plateau outward current in canine ventricle, sensitive to 4-aminopyridine, is a constitutive contributor to ventricular repolarization. *British Journal of Pharmacology*. 2007 Nov;152(6):870-9.
150. Ravens U, Wettwer E. Ultra-rapid delayed rectifier channels : molecular basis and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*. 2011 Mar;89(4):776-85.

Summary:

Atrial fibrillation : interest and development of a Kv1.5-channel blocker.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and presents a wide spectrum of symptoms and severity because of its association with considerable mortality and morbidity from thrombo-embolism and heart failure risk.

Currently, different therapeutic strategies may be available such as rate control or rhythm control by cardioversion. Therefore, several anti-arrhythmic drugs may be used to treat and prevent AF but are moderately effective and may produce fatal ventricular arrhythmia.

This unmet medical need have been, thus, targeted by many pharmaceutical companies. In order to identify a safer and more effective drug, the research efforts have been focused, amongst other, on an atrial selective drug, like a Kv1.5-channel blocker.

AUTEUR : Leslie FRETIGNY

TITRE : ***La fibrillation atriale : intérêt et développement d'un bloqueur des canaux Kv1.5***

DIRECTEURS DE THESE : Mme le Professeur Brigitte SALLERIN et M. le Docteur Bruno LEGRAND

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 1^{er} Juin 2016.

RÉSUMÉ

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente et présente un large spectre de symptômes et de gravité associé à une forte mortalité et morbidité lié à des risques thromboemboliques et d'insuffisance cardiaque.

Actuellement, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, comme le contrôle de la fréquence ou du rythme cardiaque par cardioversion. À ce titre, de nombreux médicaments anti-arythmiques peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de la FA mais ne sont que modérément efficaces et sont susceptibles d'entraîner des pro-arythmies ventriculaires fatales.

Plusieurs industries pharmaceutiques ont orienté ainsi leurs travaux sur ce besoin médical non satisfait. Afin d'identifier une molécule plus sécuritaire et plus efficace, les efforts de recherches ont été dirigés, entre autre, vers la découverte d'une molécule sélective des oreillettes, comme des bloqueurs des canaux Kv1.5.

TITRE et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse.

MOTS-CLES : Fibrillation atriale – Canaux Kv1.5 – Recherche et développement –
Médicaments anti-arythmiques

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse 3
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9