

► Les contractions cardiaques sont initiées et propagées par le système de conduction, composé de cardiomyocytes spécialisés dans la conduction lente ou rapide des impulsions électriques responsables des battements du myocarde. Au sein de celui-ci, le système de Purkinje assure la propagation rapide de l'activité électrique à travers les ventricules afin de synchroniser leurs contractions. Des perturbations dans la morphogénèse du système de Purkinje, au cours du développement, peuvent aboutir soit à une hypoplasie, soit à une hyperplasie du nombre de fibres qui, dans les deux cas, engendrent un ralentissement de la conduction et des troubles de la fonction cardiaque. ◀

Les arythmies ventriculaires représentent jusqu'à 85 % des morts subites d'origine cardiaque survenant dans le contexte des maladies ischémiques¹ et des cardiomyopathies. Ces arythmies trouvent souvent leur origine dans le système de Purkinje, un réseau de cardiomyocytes spécialisés situés à la surface luminale des ventricules, qui assure la propagation rapide de l'activité électrique à travers les ventricules afin d'en synchroniser les contractions. Bien que ces cellules ne constituent qu'une fraction minime de la masse ventriculaire totale, leur implication dans les processus pathogènes se révèle disproportionnée. Comprendre les mécanismes de développement du système de Purkinje en conditions normales ou pathologiques est donc essentiel pour élucider l'étiologie des troubles de la conduction ventriculaire chez l'adulte. Le système de conduction ventriculaire est composé du faisceau de His², avec ses branches gauche et droite, et du réseau de fibres de Purkinje (Figure 1A). Au cours de l'embryogenèse, il dérive de deux populations de progéniteurs cardiaques. Leur différenciation en cardiomyocytes à conduction rapide se produit progressivement,

¹ Une ischémie est la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe. Cette diminution entraîne essentiellement une baisse de l'oxygénation des tissus (ndlr).

² Faisceau de fibres spécialisées dans la conduction électrique intraventriculaire. Il doit son nom au cardiologue suisse Wilhelm His (1831-1904) qui l'a découvert en 1893 (ndlr).

Développement, morphogénèse et régénération des fibres de Purkinje cardiaques

Lucie Boulgakoff, Lucile Miquerol

Aix-Marseille Université, CNRS IBDM UMR7288, Marseille, France.

Lucile.miquerol@univ-amu.fr

parallèlement au développement ventriculaire, aboutissant à l'établissement d'un circuit électrique unique à la fin du stade fœtal. Cette synthèse a pour objectif de mettre en évidence la relation structure-fonction entre la morphogénèse du système de conduction ventriculaire et les défauts de conduction, ainsi que de discuter les données récentes concernant l'origine, le développement et la régénération du réseau de fibres de Purkinje.

Structure et fonction du système de conduction cardiaque

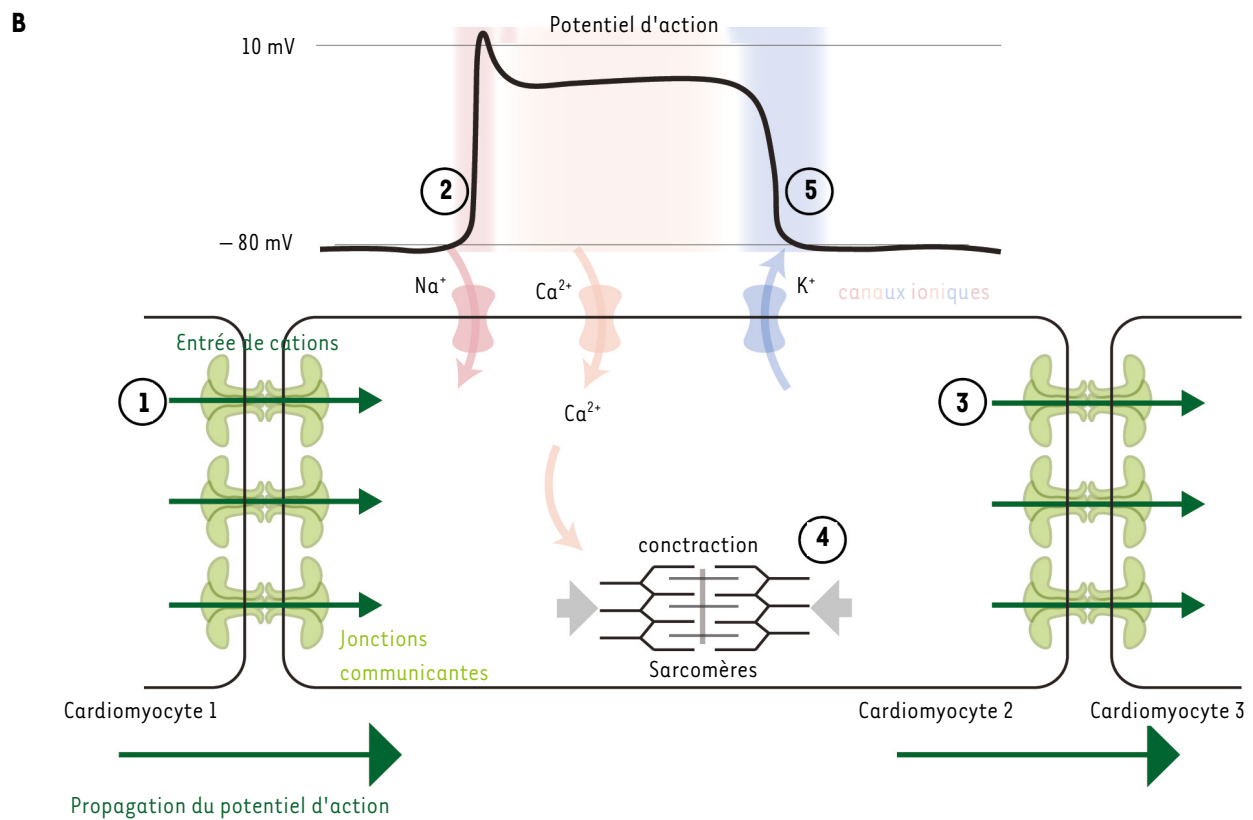
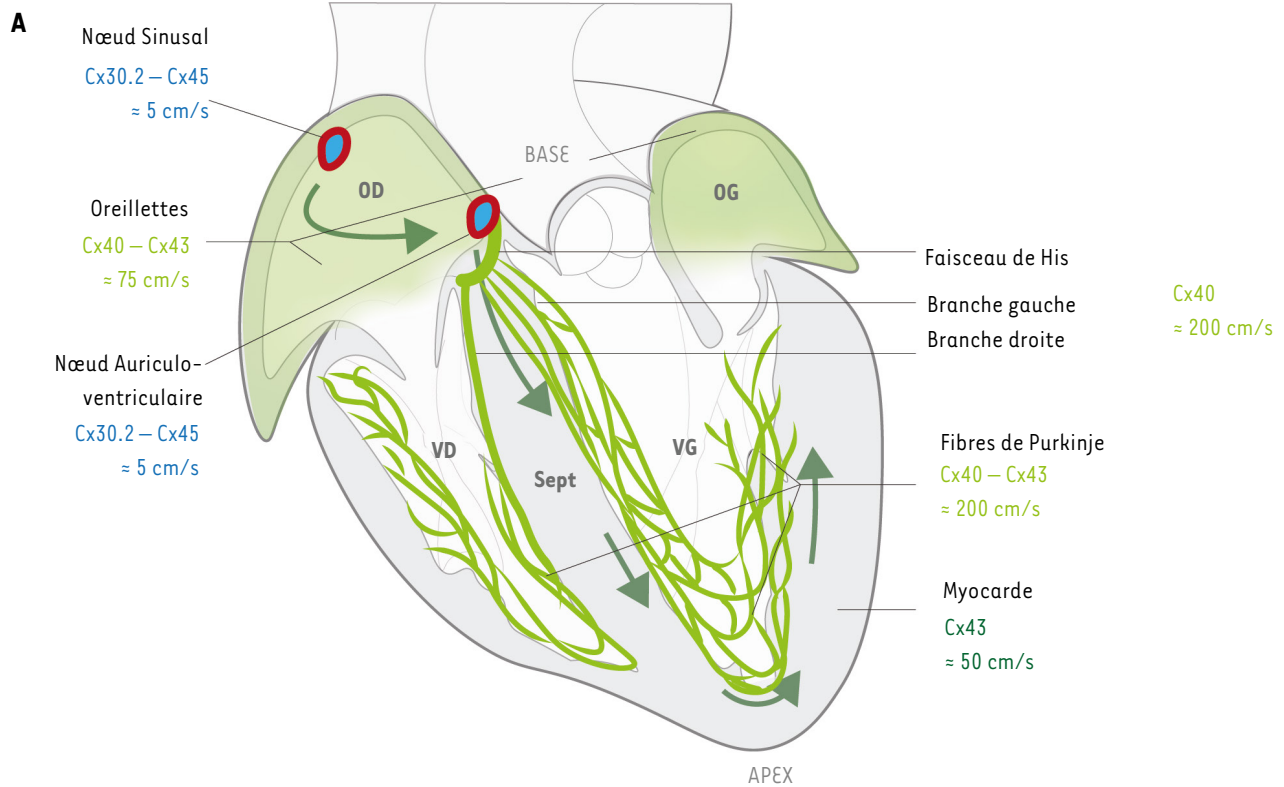
Les cycles cardiaques

Le cœur comporte quatre chambres : les oreillettes droite et gauche, ainsi que les ventricules droit et gauche (Figure 1A). La majeure partie de sa masse est constituée de cellules musculaires cardiaques, les cardiomyocytes. Par leurs contractions synchronisées, les cardiomyocytes de différentes chambres cardiaques permettent l'éjection du sang à travers le système circulatoire. Pendant la diastole générale, phase de relaxation, les oreillettes se remplissent de sang veineux. Elles se contractent ensuite lors de la systole auriculaire pour envoyer ce sang vers les ventricules. Vient alors la systole ventriculaire : les ventricules se contractent et éjectent le sang, le ventricule droit vers les poumons via l'artère pulmonaire, et le ventricule gauche vers l'ensemble de l'organisme via l'aorte. Comme nous allons le voir, la régularité des battements cardiaques ainsi que la succession des phases (diastole générale, systole auriculaire, systole ventriculaire) sont coordonnées par le système de conduction cardiaque.

Découverte et anatomie du système de conduction cardiaque

Au début du XX^e siècle, la description du « système de conduction » comme une structure arborescente par Sunao Tawara³ (1906) a constitué une avancée majeure dans notre compréhension du lien entre la structure et la fonction de l'activité électrique dans le cœur. Sunao

³ Sunao Tawara (1873-1952) était un pathologiste japonais connu pour avoir découvert le nœud auriculo-ventriculaire (ndlr).



◀ **Figure 1. Anatomie et propriétés de conduction du système de conduction cardiaque humain.** **A.** Le cœur est composé de quatre chambres : oreillettes droites (OD) et gauches (OG) et ventricules droit (VD) et gauche (VG) séparés par le septum (Sept). Le système de conduction est composé de deux compartiments de conduction lente, le nœud sinusal et le nœud et du système de conduction ventriculaire de conduction rapide (en vert) comprenant le faisceau de His les branches droite et gauche et les fibres de Purkinje. La vitesse de conduction est liée à l'expression de différentes connexines (Cx) dans les différents compartiments. Les flèches représentent le sens de propagation de l'influx électrique dans le système de conduction. **B.** Schéma simplifié de la mise en place d'un potentiel d'action et de sa propagation de cardiomyocyte en cardiomyocyte via les jonctions communicantes. (1) Les jonctions communicantes permettent aux cations Na^+ et Ca^{2+} de passer du cardiomyocyte 1, dans lequel un potentiel d'action est déjà en cours, au cardiomyocyte 2. (2) Cela entraîne une hausse de la charge interne du cardiomyocyte 2 (dépolarisation), conduisant à l'ouverture des canaux sodiques ; les ions sodiques (Na^+) entrent massivement dans le cardiomyocyte 2 déclenchant ainsi un potentiel d'action. (3) À son tour, le cardiomyocyte 2 communique des cations au cardiomyocyte 3, propageant ainsi le potentiel d'action. Au sein du cardiomyocyte 2, l'entrée d'ions calciques (Ca^{2+}) pendant le plateau du potentiel d'action (4) déclenche le raccourcissement des sarcomères et ainsi la contraction du cardiomyocyte pendant la durée du potentiel d'action (500 ms chez l'homme). Finalement, (5) la sortie d'ions potassiques (K^+) du cardiomyocyte 2 permet sa repolarisation, terminant ainsi le potentiel d'action.

Tawara a dessiné la première représentation anatomique complète du système de conduction cardiaque [1]. Ce n'est qu'un siècle plus tard, grâce au développement de lignées murines génétiquement modifiées et à l'utilisation de marqueurs fluorescents, qu'a été mise en évidence une grande similarité anatomique entre les systèmes de conduction cardiaque murin et humain, consacrant ainsi la souris comme modèle animal de référence pour étudier la morphogenèse du système de conduction cardiaque [2-5]. Ces études montrent que ce système est morphologiquement et fonctionnellement asymétrique [3, 6]. Alors que la branche droite est unique, la branche gauche est composée de plusieurs faisceaux recouvrant la face gauche du septum (Figure 1A). Le système de Purkinje des deux ventricules forme un réseau de multiples ellipses qui se répartissent différemment dans chaque ventricule [7, 2, 8]. Le réseau de Purkinje est localisé à la surface de la paroi libre du ventricule droit, tandis que, dans le ventricule gauche, il couvre toute la surface du septum [8, 9]. Des approches fonctionnelles par cartographie électrique ou optique démontrent une parfaite corrélation entre l'anatomie de différents compartiments du système de conduction et la propagation électrique [3, 5, 6, 10]. Il est intéressant de constater que l'architecture du réseau de Purkinje varie considérablement selon les individus, témoignant d'un degré important de stochasticité dans sa formation [11].

Le couplage électromécanique cardiaque

Le cœur, à l'instar des autres muscles, est un organe excitable. Les cardiomyocytes maintiennent, au repos, un potentiel de membrane négatif d'environ -80 mV. Ce potentiel est établi par des pompes ioniques qui établissent des gradients de concentrations d'ions entre les milieux intra- et extracellulaire, induisant une charge électrique globale plus négative à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur. Ce potentiel de repos négatif permet aux cardiomyocytes d'être excités à tout moment par un potentiel d'action, qu'il soit généré par la cellule elle-même ou transmis par une autre cellule. Un potentiel d'action résulte de l'ouverture temporaire de canaux ioniques, favorisant l'afflux d'ions Na^+ et Ca^{2+} à travers la membrane plasmique et entraînant une dépolarisation rapide du potentiel de membrane (Figure 1B). Le potentiel d'action d'un cardiomyocyte humain dure environ 500 ms,

après quoi les canaux se referment et les pompes ioniques rétablissent le potentiel de repos. L'entrée de Ca^{2+} dans le cardiomyocyte pendant le potentiel d'action induit le raccourcissement des sarcomères, l'appareil contractile des cardiomyocytes, et, donc, leur contraction. Ainsi, l'activité électrique du cœur induit son activité mécanique.

Automaticité et synchronie cardiaque

Le cœur est l'un des rares organes capables d'initier ses propres contractions, indépendamment du contrôle exercé par le système nerveux central. Son automaticité est assurée par un *pacemaker* naturel : le nœud sinusal, situé à la jonction entre la veine cave supérieure et l'oreillette droite, qui génère spontanément des potentiels d'action (Figure 1A). Les cellules du nœud sinusal expriment des canaux ioniques spécifiques, principalement de type HCN4, qui permettent une entrée lente des ions Na^+ pendant le potentiel de repos ; ce courant lent est appelé *If* ou *funny current* [m/s 12]. Cette entrée de Na^+ dépolarise progressivement la cellule jusqu'à atteindre le seuil d'ouverture des canaux sodiques rapides, principalement du type Nav1.5, qui déclenchent alors un potentiel d'action. Le potentiel d'action généré au niveau du nœud sinusal est ensuite propagé dans l'ensemble du cœur via le système de conduction cardiaque, assurant ainsi la synchronisation des contractions cardiaques [13] (Figure 1B). Bien que le cœur initie seul ses propres battements, le système nerveux central module la fréquence via l'innervation du nœud sinusal par les systèmes sympathique et parasympathique.

La propagation du potentiel d'action dans le cœur se fait de manière séquentielle, du nœud sinusal vers les oreillettes, puis vers les ventricules, déclenchant successivement la systole auriculaire, suivie, après un délai, de la systole ventriculaire (Figure 1A). Le potentiel d'action est ralenti au niveau du nœud auriculo-ventriculaire

(AV), seule connexion électrique entre les oreillettes et les ventricules. Ensuite, l'influx électrique pénètre dans le système de conduction ventriculaire, au sein duquel il se propage très rapidement dans les ventricules. Il traverse le faisceau de His, au sommet du septum ventriculaire, puis se divise et se propage en parallèle dans les branches gauche et droite, situées de chaque côté du septum (*Figure 1A*). Finalement, l'influx électrique parcourt les systèmes de Purkinje de chaque ventricule pour atteindre l'apex du cœur, avant de remonter le long des parois libres des ventricules. Cette dépolarisation déclenche finalement la systole ventriculaire, qui commence à l'apex et progresse vers la base du cœur, optimisant ainsi l'éjection du sang par les grandes artères.

Propriétés des cellules du système de conduction cardiaque

Les cellules du système de conduction, bien que dotées d'automaticité – à l'instar des neurones – sont d'origine myogénique, comme les cardiomyocytes contractiles. Cependant, contrairement aux autres cardiomyocytes, elles possèdent un appareil contractile moins dense et un contenu en mitochondries réduit, ce qui entraîne une contractilité diminuée [14]. La forme de ces cellules diffère également de celle des autres cardiomyocytes et varie selon le compartiment du système de conduction auquel elles appartiennent. Par exemple, les cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire sont petites et arrondies, alors que celles des branches du faisceau et du réseau de Purkinje sont plus fines et plus allongées que les autres cardiomyocytes [7, 15].

Les cellules du système de conduction cardiaque possèdent également une signature moléculaire spécifique, en lien avec leurs propriétés électrophysiologiques et le compartiment auquel elles appartiennent, en termes, notamment, de facteurs de transcription, de molécules d'adhésion et de canaux ioniques [16]. Par ailleurs, toutes les cellules du système de conduction cardiaque possèdent des jonctions communicantes (*gap junctions*) permettant le passage des ions et, par conséquent, la propagation du potentiel d'action d'une cellule à une autre (*Figure 1B*). Cependant, la conductance de ces jonctions varie selon le compartiment, modulant ainsi la vitesse de propagation du potentiel d'action entre les différentes régions cardiaques (*Figure 1A*). Par exemple, les cellules des nœuds sinusal et auriculo-ventriculaire possèdent des jonctions de faible conductance (formées par les connexines 45 [Cx45] et 30.2 [Cx30.2]) [17] leur permettant de retarder la propagation du potentiel d'action. À l'inverse, les oreillettes, le faisceau de His, les branches de celui-ci et le réseau de Purkinje expriment la connexine 40 (Cx40), qui forme des jonctions communicantes de haute conductance, permettant une conduction rapide du potentiel d'action dans ces régions [17]. La connexine 43 (Cx43) est abondamment exprimée au niveau des jonctions entre le système de Purkinje et le muscle (Purkinje-muscle junction, PMJ), facilitant ainsi un couplage électrique efficace entre les fibres de Purkinje et les cardiomyocytes ventriculaires [15]. L'influx électrique poursuit, ainsi, sa propagation transmurale dans le myocarde ventriculaire, allant de l'endocarde⁴

vers l'épicarde⁵, grâce à l'expression de la Cx43 au niveau des disques intercalaires⁶ entre chaque cardiomyocyte ventriculaire [18].

L'anatomie du système de conduction cardiaque, les vitesses de conduction différentielles au sein de différents composants du réseau, et les jonctions entre les fibres de Purkinje et le myocarde définissent ensemble la stéréotypie des contractions cardiaques, illustrant ainsi le lien entre structure et fonction (*Figure 1*).

Développement et morphogenèse du système de conduction ventriculaire

Bien que la gestation ne dure que 19 jours chez la souris, celle-ci récapitule les mêmes étapes de développement de l'embryon humain, ce qui en fait un modèle pertinent pour l'étude de la morphogenèse cardiaque [19].

Mise en place de l'activité électrique au cours de l'embryogenèse

Le cœur est le premier organe à fonctionner dans l'embryon. Chez la souris, il commence à battre au huitième jour embryonnaire (E8) et autour du vingtième jour chez l'homme, alors qu'il n'est encore qu'un simple tube [m/s 20]. Ces premières contractions sont péristaltiques⁷, elles peuvent s'initier de manière aléatoire dans le tube cardiaque et se propagent lentement [21]. Peu après, un *pacemaker* dominant se met en place au pôle veineux, dans une région préfigurant le futur nœud sinusal [22] (*Figure 2A*). À ce stade (E9,5 chez la souris), la conduction est unidirectionnelle et se propage du pôle veineux vers, successivement, les oreillettes, le ventricule gauche puis le ventricule droit, avant d'atteindre le pôle artériel (*Figure 2A-B*). Rapidement, une anisotropie⁸ de conduction apparaît. Tandis que les oreillettes et les ventricules acquièrent un phénotype de conduction rapide, corrélé avec l'expression de la Cx40 [21, 23, 24], le canal auriculo-ventriculaire et le pôle artériel conservent une conduction plus lente [21, 25] (*Figure 2C*). C'est la première manifestation du délai de conduction au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire.

Entre E10 et E14 (chez la souris), l'activation cardiaque passe d'une conduction unidirectionnelle à une conduc-

⁴ L'endocarde est une mince membrane endothéliale de 100 à 500 micromètres d'épaisseur qui recouvre l'intérieur des quatre cavités cardiaques (ndlr).

⁵ L'épicarde est une structure anatomique, en forme de sac à double paroi, contenant le cœur et les racines de grands vaisseaux du myocarde. Il est une membrane visqueuse, la couche viscérale du péricarde, qui recouvre la surface externe du cœur (ndlr).

⁶ Les disques intercalaires sont des jonctions complexes qui se situent entre les cardiomyocytes. Ils permettent la connexion entre les cellules adjacentes (ndlr).

⁷ On appelle péristaltisme l'ensemble des contractions musculaires (« mouvements péristaltiques ») permettant la progression d'un contenu à l'intérieur d'un organe creux (ndlr).

⁸ L'anisotropie (contraire d'isotropie) est la propriété d'être dépendant de la direction (ndlr).

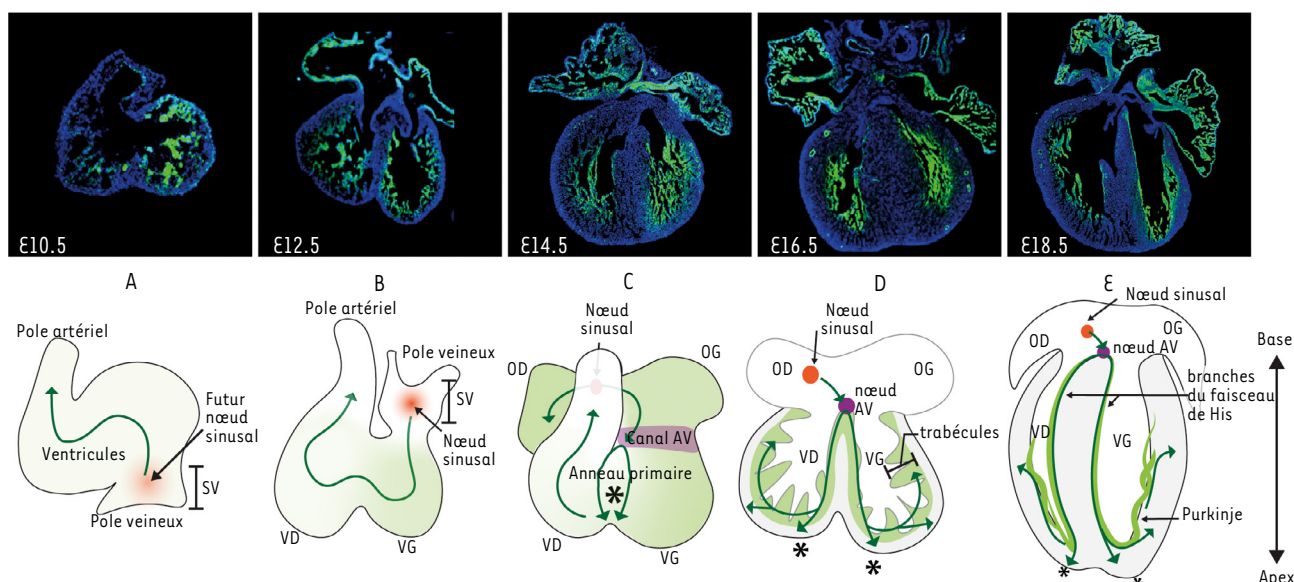


Figure 2. Conduction électrique et présence de Cx40 dans le cœur au cours du développement chez la souris. Première ligne : Coupes longitudinales de cœurs murins au cours du développement, dans lesquels, la jonction communicante connexine 40 est couplée à la GFP (green fluorescent protein), Cx40-GFP, permettant sa visualisation. Deuxième ligne : représentations schématiques de cœurs embryonnaires aux mêmes stades soulignant l'évolution de la conduction électrique au cours du développement. Stades A, B et C : cœur entier, vue extérieure. Stades D, E : vue en coupe longitudinale. L'expression de la Cx40-GFP est principalement observée dans les trabécules ventriculaires au cours du développement embryonnaire à partir du stade E10.5. Le nœud sinusal se développe dans le sinus veineux (SV) et déclenche les battements cardiaques. La propagation électrique (flèches vert foncé) est rapide dans les régions exprimant la Cx40 (vert) et lente dans les régions dépourvues de Cx40, en particulier au niveau du canal auriculo-ventriculaire (Canal AV) et du nœud AV (bleu). L'activation cardiaque passe séquentiellement d'unidirectionnelle (stades A et B) puis par l'anneau primaire interventriculaire (stade C), et enfin de l'apex à la base dans chaque ventricule séparément (stade D et E) (astérisques). SV : Sinus veineux, OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche.

tion bidirectionnelle vers les deux ventricules. Cette transition est initiée par le développement de l'anneau interventriculaire primaire et de la septation ventriculaire, c'est-à-dire la formation d'une cloison entre les deux ventricules [24, m/s 26]. Lors de la croissance du septum, l'anneau primaire, situé au sommet du septum et identifiable par une signature moléculaire très définie (TBX3 [T-box transcription factor], HCN4 [hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4]), constitue une voie de conduction privilégiée entre les deux ventricules (Figure 2C). Cet anneau préfigure la formation du faisceau de His et des branches, il est directement relié aux trabécules de chaque côté du septum (Figure 2D). Les trabécules, structures transitoires de l'embryon, font partie du myocarde ventriculaire dans l'embryon, formant des invaginations à la surface luminale des ventricules et leur donnant un aspect spongieux [9] (Figure 2). L'expression élevée de la Cx40 dans les trabécules favorise l'apparition d'une zone de conduction lente entre les deux ventricules [5, 27] (Figure 2D). Ainsi, les modifications d'expression de la Cx40 au cours de la septation permettent l'apparition de deux voies d'activation distinctes dans chaque ventricule.

Dès lors, le schéma d'activation mature peut être observé : l'influx électrique, généré au pôle veineux, se propage dans les oreillettes, ralentit au niveau du canal auriculo-ventriculaire, puis atteint rapidement l'apex du myocarde via deux voies parallèles situées de part et d'autre du septum

(Figure 2E). De là, la dépolarisation remonte le long des parois libres des ventricules, de l'apex vers la base du cœur. Plus tard, l'expression de la Cx40 est progressivement restreinte au faisceau de His, à ses branches gauche et droite, et au réseau de Purkinje [9, 28], donnant ainsi naissance au système de conduction ventriculaire, nécessaire à l'optimisation de la propagation de l'influx électrique dans les ventricules.

Ainsi, dès la formation du tube cardiaque, un automatisme et une conduction rudimentaire permettent de générer les premières contractions cardiaques dans l'embryon. Cependant, l'activité électrique évolue progressivement en parallèle de la maturation de différents éléments du système de conduction, permettant de générer des contractions cardiaques stéréotypées dans le cœur mature (Figure 2).

Origine et morphogenèse du système de conduction cardiaque

Chaque composant du système de conduction possède une origine embryonnaire différente avant d'être connecté aux autres au cours du développement pour

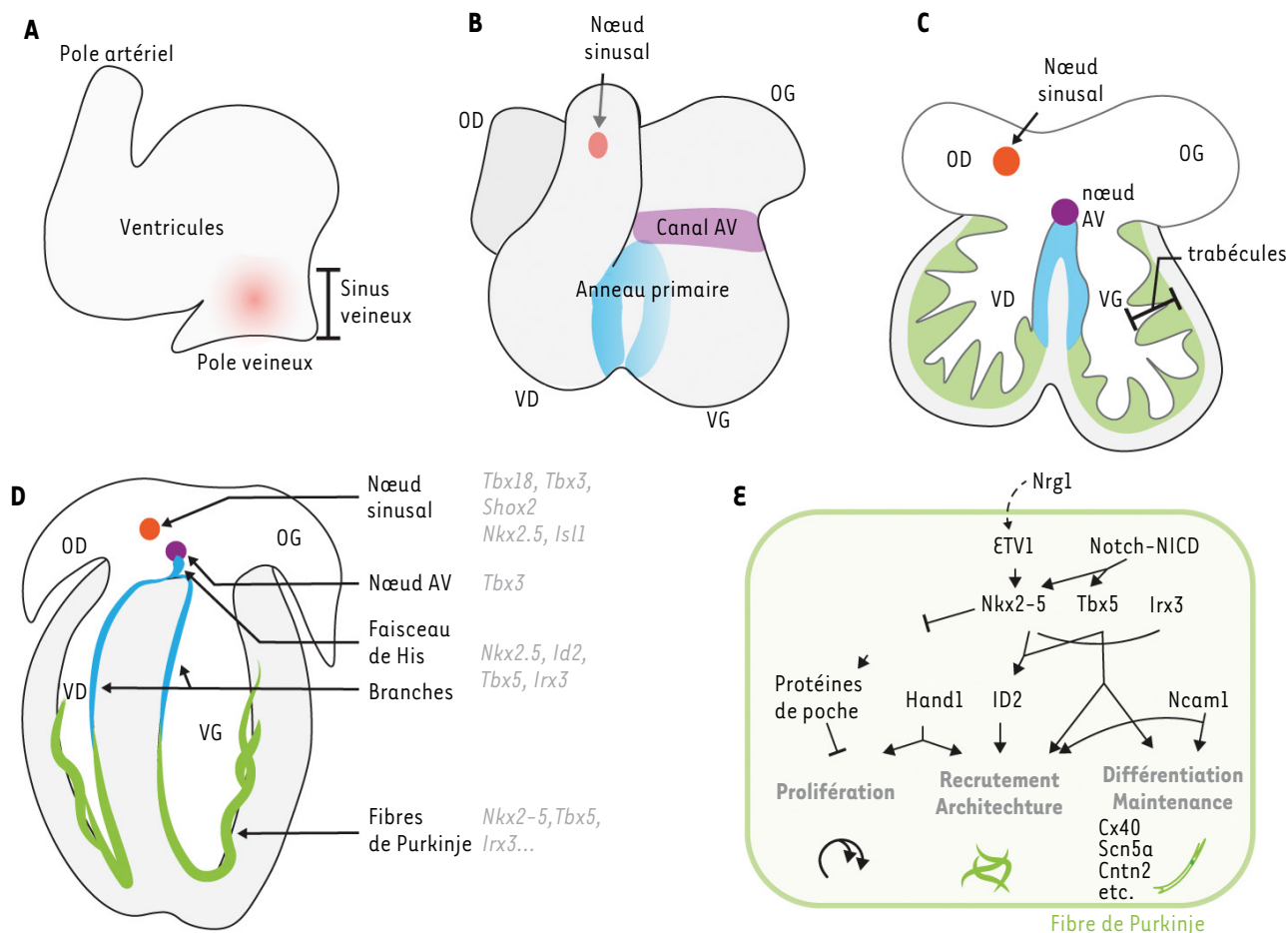


Figure 3. Origine de différents composants du système de conduction cardiaque. A-C. Représentations schématiques du cœur en développement montrant les compartiments d'origine des progéniteurs de différents composants du système de conduction cardiaque. Les progéniteurs du nœud sinusal se situent dans le sinus veineux, ceux du nœud auriculoventriculaire dans le canal auriculoventriculaire. Les progéniteurs du faisceau de His et de ses branches se trouvent dans l'anneau primaire, et les progéniteurs des fibres de Purkinje dans les trabécules. D. Cœur mature montrant les différents composants du système de conduction cardiaque, le code couleur réfère à leur origine. Facteurs de transcription clés de l'identité de différents composants du système de conduction cardiaque. E. Réseau de régulation génétique des fibres de Purkinje. Stades A, B et C : cœur entier, vue extérieure. Stades D, E : vue en coupe longitudinale. OD : oreillette droite, OG : oreillette gauche, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche.

constituer un circuit électrique complet. Le système de conduction cardiaque est issu de progéniteurs cardiaques distincts, suggérant que les propriétés conductrices et contractiles sont acquises au cours de la morphogenèse cardiaque [29].

Le nœud sinusal provient d'un pool de cellules progénitrices qui se développe au sinus veineux, il est morphologiquement identifiable à E10,5 chez la souris [30] (Figure 3A). La différenciation et le maintien de l'activité *pacemaker* du nœud sinusal dépend d'un réseau de régulation génique comprenant des facteurs de transcription tels que TBX18 (*T-Box transcription factor 18*), TBX3, SHOX2 (*short stature homeobox protein 2*), NKX2.5 (*NK2 homeobox 5*) et ISL1 (*insulin gene enhancer protein*) [31] (Figure 3D).

Le nœud auriculo-ventriculaire apparaît chez la souris autour de E10 ; il provient de cellules du canal auriculo-ventriculaire [32] et se distingue par l'expression du facteur de transcription TBX3, lui-même activé par BMP2 (*bone morphogenetic protein 2*) (Figure 3B-D). Le nœud auriculo-ventriculaire exprime également HCN4 et les connexines Cx30.2 et Cx45, contribuant à l'activité *pacemaker* du nœud auriculo-ventriculaire et à ses propriétés de conduction lente.

Le faisceau de His et les branches gauche et droite expriment aussi le gène *Tbx3* mais ces composants se développent à partir de cellules de l'anneau interven-

triculaire primaire entre E7,5 et E10,5 [33, 34] (Figure 3B). Le faisceau de His et les branches se différencient sous le contrôle de plusieurs facteurs de transcription, notamment NKX2.5, ID2 (*inhibitor of DNA binding 2*) et TBX5, en activant directement l'expression du gène *Gja5* (*gap junction protein alpha 5*) codant pour la Cx40 et *Scn5a* (*sodium channel protein type 5*) pour le canal sodique (Nav1.5), garantissant ainsi une conduction rapide [35] (Figure 3D).

Les fibres de Purkinje, contrairement aux branches, proviennent des trabécules ventriculaires (Figure 2D). Pendant le développement, la signature moléculaire des trabécules est proche de celle des fibres de Purkinje matures puisqu'elles expriment les gènes *Nppa* (*natriuretic peptide A*), *Irx3* (*Iroquois-class homeodomain protein*), *Etv1* (*ETS variant transcription factor 1*) et *Sema3a* (*semaphorin-3a*), ainsi que le gène *Gja5* codant pour la Cx40 [36]. Ainsi, les trabécules possèdent un phénotype de conduction rapide et constituent le système de conduction ventriculaire dans l'embryon [27]. En raison de la similarité des signatures moléculaires et des fonctions entre les trabécules au cours du développement et les fibres de Purkinje matures, il apparaît cohérent que ces dernières dérivent des trabécules [9]. Cependant, seule une faible proportion des trabécules donnera naissance aux fibres de Purkinje, tandis que la majeure partie des trabécules deviendra la partie sous-endocardique du myocarde contractile dans le cœur adulte [9]. Grâce à une analyse clonale des cellules trabéculaires, il a été montré que la ségrégation des lignages conducteur et contractile débute très tôt au cours du développement et que la formation du réseau de Purkinje se développe ensuite par le recrutement progressif de cellules conductrices plutôt que par la prolifération d'un pool de progéniteurs déjà différenciés au sein des trabécules [37]. Aux premiers stades embryonnaires, les trabécules comprennent une hétérogénéité de progéniteurs cardiaques dont certains sont déjà spécifiés en cardiomyocytes conducteurs, mais une majorité d'entre eux sont bipotents et donnent naissance à des cardiomyocytes conducteurs et contractiles. Après E14,5, le pool bipotent diminue massivement et disparaît finalement à la naissance, marquant la ségrégation finale des lignages conducteur et contractile. Récemment, une étude du transcriptome sur cellules uniques (scRNAseq) à des stades fœtaux (E16,5) a permis d'identifier deux sous-groupes de cellules de Purkinje : l'un exprimant des niveaux élevés des gènes spécifiques des cellules de Purkinje (*Gja5*, *Etv1*, *Sema3a*, etc.), et l'autre, semblant correspondre à des cellules de Purkinje immatures, exprimant ces mêmes gènes à des degrés intermédiaires [38]. Cela atteste d'une hétérogénéité des niveaux de différenciation parmi les fibres de Purkinje, validant ainsi le fait que les cellules conductrices sont recrutées de manière séquentielle. Cette ségrégation s'accompagne d'une disparition progressive des trabécules, qui s'intègrent au myocarde pour former une surface lisse de la lumière des ventriculaires [36]. La morphogenèse du réseau de Purkinje n'est pas complètement élucidée, cependant, plusieurs facteurs de transcription comme NKX2-5, TBX5 et IRX3, ainsi que les voies de signalisation Notch et Neuréguline, semblent jouer un rôle majeur dans la différenciation des trabécules en fibres de Purkinje [31] (Figure 3D).

Défauts congénitaux et régénération du système de conduction ventriculaire

Chez l'être humain, les défauts de conduction ventriculaire, y compris les blocs de branche⁹, constituent des signes pronostiques défavorables. Alors que ces défauts sont souvent associés aux cellules de Purkinje, le rôle de la morphologie du réseau de Purkinje dans ces phénomènes n'est pas complètement élucidé. La propagation rapide de l'activité électrique dans les ventricules résulte de deux paramètres principaux : la vitesse de conduction et l'architecture du réseau de Purkinje, dont les défauts constituent un substrat majeur des arythmies ventriculaires. Au cours de ces dernières années, plusieurs modèles de souris transgéniques ont montré que des malformations du réseau de Purkinje acquises au cours du développement embryonnaire sont associées à des troubles de conduction ou à des arythmies cardiaques chez l'adulte (Figure 4).

Hypoplasie du système de conduction ventriculaire

Le gène *NKX2-5* code un facteur de transcription cardiaque qui régule les principales voies moléculaires impliquées dans le développement et le fonctionnement du cœur, avec un rôle particulier dans la morphogenèse du système de conduction (Figure 3E). Des mutations de *Nkx2-5* (*NK2 Homeobox 5*) ont été décrites chez de nombreux patients atteints de malformations cardiaques congénitales et la majorité d'entre eux présentent des défauts de conduction ou des arythmies [39]. *Nkx2-5* est principalement impliqué dans les arythmies auriculaires et les blocs auriculo-ventriculaires, mais un suivi à long terme a révélé une incidence élevée de mort subite au cours du vieillissement chez ces patients, ce qui suggère l'apparition d'arythmies ventriculaires [40]. Chez la souris, l'haploinsuffisance de *Nkx2-5* (*Nkx2-5*^{+/-}) n'entraîne pas d'anomalies structurelles majeures du cœur, à l'exception de très rares défauts de septation auriculaire [41]. Cependant, les souris *Nkx2-5*^{+/-} développent systématiquement une hypoplasie du système de conduction ventriculaire [37, 41, 42] (Figure 4). En accord avec un nœud auriculo-ventriculaire plus petit, les souris *Nkx2-5*^{+/-} développent des retards de conduction auriculo-ventriculaire avec l'âge, mesurés par une augmentation de l'intervalle PR¹⁰ sur un électrocardio-

⁹ En cardiologie, un bloc de branche (ou bloc de branche intraventriculaire) désigne un trouble de la conduction électrique dans le cœur. Il survient lorsqu'une des deux branches principales du cœur (droite ou gauche) qui conduisent l'influx électrique dans les ventricules est ralentie ou interrompue, ce qui retarde l'activation d'un des deux ventricules (ndlr).

¹⁰ L'intervalle PR sur un électrocardiogramme mesure le temps nécessaire pour que l'influx électrique se propage des oreillettes aux ventricules, variant normalement entre 120 et 200 millisecondes chez l'être humain (ndlr).

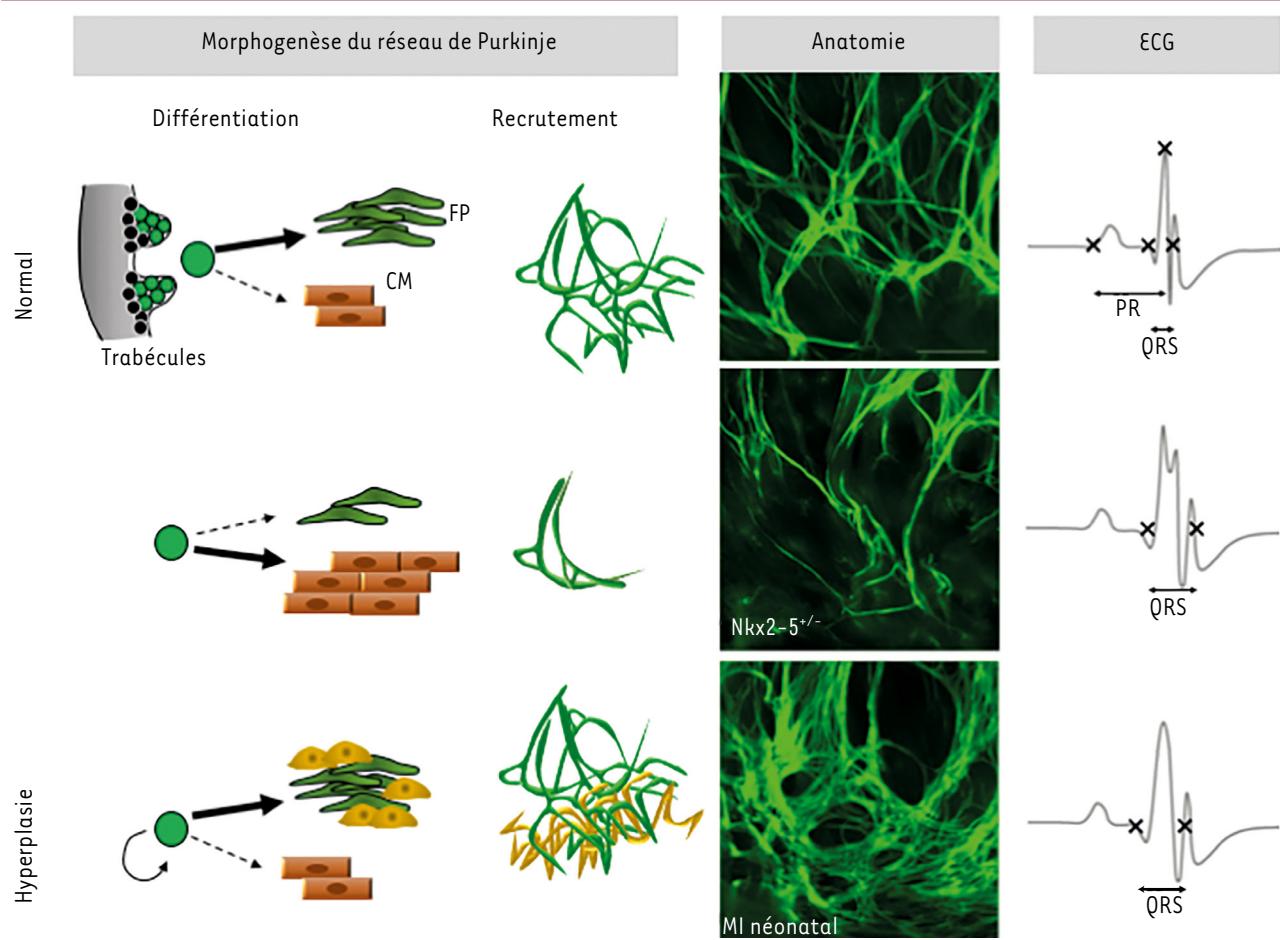


Figure 4. Relation structure-fonction du système de Purkinje ventriculaire. Morphogénèse du réseau de Purkinje : schéma de recrutement des progéniteurs des trabécules en fibre de Purkinje. Anatomie du système de Purkinje visualisé grâce à l'expression de Cx40-GFP dans le ventricule gauche. Fonction cardiaque : électrocardiogramme (ECG) type en fonction de l'architecture du réseau de Purkinje. Les croix délimitent les différents intervalles sur l'ECG. PR : intervalle entre l'onde P et R, reflétant la durée de la propagation électrique entre les oreillettes et les ventricules. QRS : intervalle entre l'onde Q et S de l'ECG (intervalle QRS) reflétant la durée de la propagation électrique au sein des ventricules. Chez les souris normales, un recrutement de cellules de Purkinje adéquat conduit à la formation d'un système de Purkinje ventriculaire avec des structures en ellipses. Chez les souris hétérozygotes pour l'allèle *Nkx2-5* (*Nkx2-5*^{+/-}), un déficit de recrutement de cellules de Purkinje conduit à une hypoplasie du réseau de Purkinje et à une réduction du nombre d'ellipses. Après un infarctus du myocarde (MI) néonatal, un recrutement excessif de cellules de Purkinje conduit à une hyperplasie du réseau de Purkinje. Chez les souris *Nkx2-5*^{+/-} ainsi que les souris ayant subi un infarctus néo-natal, les défauts anatomiques du réseau de Purkinje provoquent des défauts fonctionnels avec un allongement du segment QRS sur un ECG, témoin d'une conduction lente dans les ventricules. CM : cardiomyocyte contractile, FP : fibre de Purkinje.

gramme (Figure 4). L'architecture du réseau de Purkinje de ces souris est également très affectée, avec une diminution de deux à trois fois du nombre de fibres de Purkinje, ainsi qu'une diminution du nombre de structures ellipsoïdales qui caractérisent le réseau de Purkinje [41]. En conséquence, une diminution de la vitesse de conduction dans les ventricules entraîne un allongement du QRS¹¹ chez les souris *Nkx2-*

5^{+/-} (Figure 4). L'enregistrement d'un potentiel d'action normal à partir de cellules de Purkinje isolées *Nkx2-5*^{+/-} suggère que les défauts de conduction sont directement liés à l'hypoplasie du réseau de fibres de Purkinje plutôt qu'à un dysfonctionnement cellulaire [41]. Une réduction du système de conduction ventriculaire est également causée par la perte de facteurs de transcription tels que IRX3 (branches et réseau de Purkinje), ou TBX5 (faisceau de His et branches) [35, 43]. *Nkx2-5*, *Tbx5* et *Irx3* forment un réseau de régulateurs transcriptionnels essentiel à

¹¹ Le complexe QRS est la combinaison de trois des déflexions graphiques observées sur un électrocardiogramme. Il s'agit généralement de la partie centrale et la plus évidente visuellement du tracé. Elle correspond à la dépolarisation des ventricules droit et gauche du cœur et à la contraction des muscles de grands ventricules (ndlr).

la morphogenèse du système de conduction (Figure 3E). L'altération de l'expression des effecteurs en aval de ces facteurs de transcription peut également conduire à une architecture hypoplasique du système de conduction. C'est, par exemple, le cas du gène codant le microARN miR-1 (*microRNA-1*) et du gène *Id2* (*insulin dependent diabetes susceptibility 2*) qui régulent la spécification et/ou la maturation des cellules conductrices [44] (Figure 3E). De manière surprenante, cette hypoplasie du réseau de Purkinje a été récemment observée chez des souris *knock-out* (KO) pour la molécule d'adhésion NCAM1 (*neural cell adhesion molecule 1*) [45] (Figure 3E).

De plus, il a été montré que la suppression conditionnelle de *Nkx2-5* à la naissance dans le système de conduction ventriculaire n'a pas d'impact sur la formation et la maturation du réseau qui exprime normalement le marqueur des fibres de Purkinje matures, *Contactine-2* (*Cntn2*) [46]. Cependant, ces souris présentent un ralentissement de la conduction ventriculaire associé à une diminution des protéines de conduction rapide comme *Cx40* et *Hcn4*, ce qui entraîne, avec l'âge, une dysfonction diastolique ventriculaire associée à une dyssynchronie des contractions ventriculaires sans indication de fibrose. Ces résultats montrent que l'expression de *Nkx2-5* reste indispensable dans le cœur adulte pour le maintien d'une conduction rapide et une contraction efficace des ventricules.

Au cours du développement embryonnaire, l'analyse clonale des trabécules montre que *Nkx2-5* est essentiel dans les trabécules ventriculaires pour leur conversion vers un destin conducteur et le recrutement tardif des fibres de Purkinje [37]. De plus, nous avons montré que la perte conditionnelle de *Nkx2-5* dans les trabécules entraîne une hypertrabéculatation ventriculaire et une absence de fibres de Purkinje [47]. Ces souris développent des troubles de conduction plus sévères que ceux observés chez les souris *Nkx2-5^{-/-}* qui peuvent conduire à une fibrillation ventriculaire après stimulation. L'hypertrabéculatation ventriculaire est une forme de cardiomyopathie chez l'être humain, très souvent associée à des troubles de conduction [48]. Plusieurs gènes, dont *Nkx2-5* et *Hcn4*, sont directement impliqués dans la survenue de cette malformation cardiaque [49, 50]. Cependant, faute de moyens techniques pour le mesurer, aucune anomalie morphologique du réseau de Purkinje n'a pu être rapportée chez les patients atteints d'hypertrabéculatation ventriculaire. L'étiologie de cette maladie cardiaque reste mal comprise et plusieurs études corrélatives suggèrent qu'elle pourrait provenir d'un défaut de maturation des ventricules au cours de l'embryogenèse.

Dans l'ensemble, ces études suggèrent que l'hypoplasie d'une partie du système de conduction serait responsable du ralentissement de la conduction. En effet, un nœud auriculo-ventriculaire hypoplasique se caractérise par une conduction auriculo-ventriculaire lente, ce qui se traduit par une augmentation de la durée du PR. De même, un réseau de Purkinje hypoplasique présente une conduction ventriculaire lente, et donc un intervalle QRS allongé (Figure 4).

Hyperplasie du système de conduction ventriculaire

L'augmentation des progéniteurs engagés dans un destin conducteur, ou une prolifération perturbée des progéniteurs conducteurs, pourrait conduire à un système de conduction ventriculaire excessif. Cepen-

dant, peu de modèles hyperplasiques ont été décrits à ce jour. Le facteur de transcription *Hand1* (*heart and neural crest derivatives expressed 1*) est exprimé dans le système de conduction du cœur adulte [51]. La suppression d'une séquence *enhancer* spécifique du ventricule, entraînant une régulation négative de *Hand1*, s'accompagne dans ce modèle d'une formation excessive du système de conduction ventriculaire (Figure 3E). Cette altération est corrélée à une diminution de la vitesse de conduction au sein des ventricules, se traduisant par un allongement du complexe QRS et une perturbation des cartes d'activation lors de la stimulation auriculaire.

Les protéines de poche¹² *p107*, *p130* et *Rb* (*retinoblastoma*) sont des régulateurs clés de la sortie du cycle cellulaire dans de nombreux types de cellules. *p107* et *p130* sont exprimées dans le myocarde au cours du développement, alors que *Rb* est exprimée dans ce tissu au cours des périodes néonatale et adulte [52]. L'altération de leur activité chez les souris *p107^{-/-}*, *p130^{-/-}* ou *α-MHCCre::Rb^{fl/fl}* perturbe la sortie du cycle cellulaire des progéniteurs conducteurs, entraînant une hyperplasie du système de conduction ventriculaire (Figure 3E). Cependant, le phénotype est létal à la fin du stade fœtal, ce qui rend toute étude fonctionnelle impossible. Un dysfonctionnement et/ou une malformation du réseau de Purkinje peut entraîner un retard de conduction, une contraction dyssynchrone et des tachyarythmies¹³, sources importantes de morbidité chez les patients atteints de cardiopathies congénitales et acquises [53]. Cependant, une classification en fonction de leur étiologie serait précieuse pour développer des stratégies thérapeutiques préventives ou curatives chez les patients.

Régénération des fibres de Purkinje

Les cellules de Purkinje sont capables de générer des rythmes focaux automatiques, comme on le voit après un infarctus du myocarde. L'architecture du réseau de fibres de Purkinje, en revanche, favorise les circuits réentrants, entretenant la tachycardie et la fibrillation ventriculaires [54]. Les arythmies sont une caractéristique de l'infarctus du myocarde et augmentent la mortalité des patients. La manière dont les lésions du système de conduction cardiaque provoquent des arythmies à la suite d'un infarctus du

¹² Ces protéines contiennent une région (poche) conservée qui lie le facteur de transcription E2F4 et interagissent également avec les oncoprotéines virales telles que l'antigène tumoral des polyomavirus (AgT), la protéine E1a des adénovirus ainsi que la protéine E7 des papillomavirus (ndlr).

¹³ Une tachyarythmie est définie comme une fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm (ndlr).

myocarde est mal comprise. Le réseau de Purkinje, en raison de sa proximité avec la cavité ventriculaire, semble être plus résistant à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde que le myocarde contractile [55]. Cependant, une partie du réseau de Purkinje peut être endommagée à proximité de la zone infarctée, partie qui est incapable de se régénérer chez les souris adultes et juvéniles [56]. En effet, il a été constaté que les fibres de Purkinje adultes n'entrent pas en prolifération en réponse à un infarctus du myocarde, ce qui corrobore l'incapacité du réseau de Purkinje à se régénérer chez l'adulte [57]. Par conséquent, des arythmies surviennent souvent à proximité de la zone infarctée chez les mammifères adultes [54].

Les mammifères nouveau-nés, y compris les souris et les êtres humains, sont capables de régénérer leur cœur après un infarctus du myocarde néonatal [58, 59]. Le myocarde contractile parvient en effet à une régénération presque complète en trois semaines. Dans ce contexte, le réseau de Purkinje ne subit que des dommages minimes et localisés autour de la lésion, tandis que les autres parties du système de conduction restent intactes [60]. Nous avons montré que les parties du réseau de Purkinje endommagées durant la phase aiguë de l'infarctus ne pouvaient pas se régénérer, révélant les limites de la régénération cardiaque des mammifères nouveau-nés [60]. De manière inattendue, le réseau terminal de Purkinje situé dans la zone périphérique de l'infarctus – et donc épargné par la mort cellulaire dans la phase aiguë – développe une hyperplasie globale et permanente à la suite de la régénération du myocarde (Figure 4). Cette hyperplasie résulte d'une surproduction de fibres de Purkinje par les trabécules pendant la régénération. En effet, les cellules dérivées des trabécules ventriculaires contribuent à la réparation du myocarde grâce à une prolifération accrue générant de nouveaux cardiomyocytes. Cette prolifération est permise par un maintien ou retour des cellules des trabécules à un état immature, or, cet état immature implique la récupération de leurs propriétés bipotentes. Par conséquent, les trabécules produisent conjointement des cardiomyocytes contractiles et un excès de cellules de Purkinje dans la zone périphérique. La participation des trabécules à la régénération cardiaque se fait donc au prix de la formation d'un réseau hyperplasique dans l'apex des cœurs régénérés [60, 61]. De plus, ce réseau hyperplasique reste peu mature, exprimant peu de protéines spécifiques des cellules conductrices et ne présentant pas la forme allongée typique des fibres de Purkinje [60]. En conséquence, la conduction cardiaque reste légèrement plus lente dans les ventricules régénérés (QRS allongé), même après la régénération du compartiment contractile (Figure 4).

En conclusion, bien que les déterminants régulateurs de la morphogénèse du système de conduction n'aient pas été entièrement établis, un facteur clé dans la détermination des propriétés fonctionnelles de l'unité entière est le maintien du ratio approprié de cardiomyocytes conducteurs par rapport aux cardiomyocytes contractiles : l'hypoplasie des fibres de Purkinje entraîne des défauts de conduction et une tachycardie ventriculaire, tandis que leur excès provoque une réduction de la force contractile et des défauts de conduction (Figure 4). ♦

SUMMARY

Development, morphogenesis, and regeneration of cardiac Purkinje fibers

Ventricular arrhythmias often originate in the Purkinje system, a network of specialized cardiomyocytes located on the luminal surface of the ventricles. The Purkinje system is part of the ventricular conduction system, which ensures the rapid propagation of electrical activity through the ventricles in order to synchronize their contractions. Although these cells represent only a tiny fraction of the ventricular mass, their pathogenic role is disproportionate. During embryogenesis, the ventricular conduction system arises from different populations of cardiac progenitors. Differentiation into fast-conducting cardiomyocytes occurs gradually as the ventricles develop, resulting in the formation of a single electrical circuit by the end of the fetal stage. This review highlights the structure-function relationship between the morphogenesis of the ventricular conduction system and conduction defects, and discusses recent data on the origin, development, and regeneration of the Purkinje fiber network. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les autrices déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Akiyama T, Sunao Tawara: discoverer of the atrioventricular conduction system of the heart. *Cardiol J* 2010; 17 : 428–34.
2. Choquet C, Boulgakoff L, Kelly RG, Miquerol L. New insights into the development and morphogenesis of the cardiac Purkinje fiber network: linking architecture and function. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021; 8 : 95.
3. Miquerol L, Meysen S, Mangoni M, et al. Architectural and functional asymmetry of the His-Purkinje system of the murine heart. *Cardiovasc Res* 2004; 63 : 77–86.
4. Pallante BA, Giovannone S, Fang-Yu L, et al. Contactin-2 expression in the cardiac Purkinje fiber network. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3 : 186–94.
5. Rentschler S, Vaidya DM, Tamaddon H, et al. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development* 2001; 128 : 1785–92.
6. van Veen TA, van Rijen HV, van Kempen MJ, et al. Discontinuous conduction in mouse bundle branches is caused by bundle-branch architecture. *Circulation* 2005; 112 : 2235–44.
7. Ono N, Yamaguchi T, Ishikawa H, et al. Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy. *Arch Histol Cytol* 2009; 72 : 139–49.
8. Miquerol L, Beyer S, Kelly RG. Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc Res* 2011; 91 : 232–42.
9. Miquerol L, Moreno-Rascon N, Beyer S, et al. Biphasic development of the mammalian ventricular conduction system. *Circ Res* 2010; 107 : 153–61.
10. Rentschler S, Morley GE, Fishman GI. Patterning of the mouse conduction system. *Novartis Found Symp* 2003; 250 : 194–205.
11. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258 : 319–37.
12. Lerebours G. Le rythme sinusal : mécanisme et fonction. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 657–62.
13. Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF. The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6 : 187–96.
14. Viragh S, Challice CE. The development of the conduction system in the mouse embryo heart. II. Histogenesis of the atrioventricular node and bundle. *Dev Biol* 1977; 56 : 397–411.

15. Olejnickova V, Kocka M, Kvasilova A, *et al.* Gap junctional communication via connexin 43 between Purkinje fibers and working myocytes explains the epicardial activation pattern in the postnatal mouse left ventricle. *Int J Mol Sci* 2021; 22.
16. Dobrzynski H, Anderson RH, Atkinson A, *et al.* Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacol Ther* 2013; 139 : 260–88.
17. Gros DB, Jongsma HJ. Connexins in mammalian heart function. *Bioessays* 1996; 18 : 719–30.
18. Stein M, van Veen TA, Remme CA, *et al.* Combined reduction of intercellular coupling and membrane excitability differentially affects transverse and longitudinal cardiac conduction. *Cardiovasc Res* 2009; 83 : 52–60.
19. Meilhac SM, Kelly RG, Rocancourt D, *et al.* A retrospective clonal analysis of the myocardium reveals two phases of clonal growth in the developing mouse heart. *Development* 2003; 130 : 3877–89.
20. Kelly RG. Développement précoce du cœur : le film. *Med Sci (Paris)* 2023; 39 : 807–9.
21. Chen F, De Diego C, Chang MG, *et al.* Atrioventricular conduction and arrhythmias at the initiation of beating in embryonic mouse hearts. *Dev Dyn* 2010; 239 : 1941–9.
22. Stieber J, Herrmann S, Feil S, *et al.* The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 : 15235–40.
23. Christoffels VM, Moorman AF. Development of the cardiac conduction system: why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2 : 195–207.
24. Sankova B, Benes J, Jr., Krejci E, *et al.* The effect of connexin 40 deficiency on ventricular conduction system function during development. *Cardiovasc Res* 2012; 95 : 469–79.
25. Delorme B, Dahl E, Jarry-Guichard T, *et al.* Expression pattern of connexin gene products at the early developmental stages of the mouse cardiovascular system. *Circ Res* 1997; 81 : 423–37.
26. Diguet N, Meilhac SM. Cils et morphogenèse cardiaque. *Med Sci (Paris)* 2014; 30 : 996–1003.
27. Olejnickova V, Sankova B, Sedmera D, Janacek J. Trabecular architecture determines impulse propagation through the early embryonic mouse heart. *Front Physiol* 2018; 9 : 1876.
28. Delorme B, Dahl E, Jarry-Guichard T, *et al.* Developmental regulation of connexin 40 gene expression in mouse heart correlates with the differentiation of the conduction system. *Dev Dyn* 1995; 204 : 358–71.
29. Miquerol L, Bellon A, Moreno N, *et al.* Resolving cell lineage contributions to the ventricular conduction system with a Cx40-GFP allele: a dual contribution of the first and second heart fields. *Dev Dyn* 2013; 242 : 665–77.
30. Viragh S, Challice CE. The development of the conduction system in the mouse embryo heart. *Dev Biol* 1982; 89 : 25–40.
31. Boulgakoff L, D'Amato G, Miquerol L. Molecular Regulation of Cardiac Conduction System Development. *Curr Cardiol Rep* 2024; 26 : 943–52.
32. Aanhraanen WT, Brons JF, Dominguez JN, *et al.* The Tbx2+ primary myocardium of the atrioventricular canal forms the atrioventricular node and the base of the left ventricle. *Circ Res* 2009; 104 : 1267–74.
33. Choquet C, Marcadet L, Beyer S, *et al.* Segregation of central ventricular conduction system lineages in early SMA+ cardiomyocytes occurs prior to heart tube formation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2016; 3 : 2.
34. Mohan RA, Mommersteeg MTM, Dominguez JN, *et al.* Embryonic Tbx3+ cardiomyocytes form the mature cardiac conduction system by progressive fate restriction. *Development* 2018; 145 : dev167361.
35. Moskowitz IP, Kim JB, Moore ML, *et al.* A molecular pathway including Id2, Tbx5, and Nkx2-5 required for cardiac conduction system development. *Cell* 2007; 129 : 1365–76.
36. Choquet C, Kelly RG, Miquerol L. Defects in trabecular development contribute to left ventricular noncompaction. *Pediatr Cardiol* 2019; 40 : 1331–8.
37. Choquet C, Kelly RG, Miquerol L. Nkx2-5 defines distinct scaffold and recruitment phases during formation of the murine cardiac Purkinje fiber network. *Nat Commun* 2020; 11 : 5300.
38. Goodyer WR, Beyersdorf BM, Paik DT, *et al.* Transcriptomic profiling of the developing cardiac conduction system at single-cell resolution. *Circ Res* 2019; 125 : 379–97.
39. Ellesoe SG, Johansen MM, Bjerre JV, *et al.* Familial atrial septal defect and sudden cardiac death: identification of a novel NKX2-5 mutation and a review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2016; 11 : 283–90.
40. Maury P, Gandjbakhsh E, Baruteau AE, *et al.* Cardiac phenotype and long-term follow-up of patients with mutations in NKX2-5 gene. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 : 2389–90.
41. Meysen S, Marger L, Hewett KW, *et al.* Nkx2.5 cell-autonomous gene function is required for the postnatal formation of the peripheral ventricular conduction system. *Dev Biol* 2007; 303 : 740–53.
42. Jay PY, Harris BS, Maguire CT, *et al.* Nkx2-5 mutation causes anatomic hypoplasia of the cardiac conduction system. *J Clin Invest* 2004; 113 : 1130–7.
43. Kim KH, Rosen A, Hussein SM, *et al.* Irx3 is required for postnatal maturation of the mouse ventricular conduction system. *Sci Rep* 2016; 6 : 19197.
44. Qian L, Wythe JD, Liu J, *et al.* Tinman/Nkx2-5 acts via miR-1 and upstream of Cdc42 to regulate heart function across species. *J Cell Biol* 2011; 193 : 1181–96.
45. Delgado C, Bu L, Zhang J, *et al.* Neural cell adhesion molecule (NCAM-1) is required for ventricular conduction system development. *Development* 2021; 148 : dev199431.
46. Choquet C, Sicard P, Vahdat J, *et al.* Nkx2-5 Loss of function in the His-Purkinje system hampers its maturation and leads to mechanical dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10 : 194.
47. Choquet C, Nguyen THM, Sicard P, *et al.* Deletion of Nkx2-5 in trabecular myocardium reveals the developmental origins of pathological heterogeneity associated with ventricular non-compaction cardiomyopathy. *PLoS Genet* 2018; 14 : e1007502.
48. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 899–902.
49. Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, *et al.* HCN4 Mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 : 745–56.
50. Ashraf H, Pradhan L, Chang EI, *et al.* A mouse model of human congenital heart disease: high incidence of diverse cardiac anomalies and ventricular noncompaction produced by heterozygous Nkx2-5 homeodomain missense mutation. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7 : 423–33.
51. Vincent JW, Firulli BA, Toolan KP, *et al.* Variation in a left ventricle-specific Hand1 enhancer impairs GATA transcription factor binding and disrupts conduction system development and function. *Circ Res* 2019; 125 : 575–89.
52. Park DS, Tompkins RO, Liu F, *et al.* Pocket proteins critically regulate cell cycle exit of the trabecular myocardium and the ventricular conduction system. *Biol Open* 2013; 2 : 968–78.
53. Boyden PA. Purkinje physiology and pathophysiology. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 52 : 255–62.
54. Haissaguerre M, Vigmond E, Stuyvers B, *et al.* Ventricular arrhythmias and the His-Purkinje system. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13 : 155–66.
55. Garcia-Bustos V, Sebastian R, Izquierdo M, *et al.* Changes in the spatial distribution of the Purkinje network after acute myocardial infarction in the pig. *PLoS One* 2019; 14 : e0212096.
56. Sayers JR, Martinez-Navarro H, Sun X, *et al.* Cardiac conduction system regeneration prevents arrhythmias after myocardial infarction. *Nat Cardiovasc Res* 2025; 4 : 163–79.
57. Watanabe H, Tao G, Gan P, *et al.* Purkinje cardiomyocytes of the adult ventricular conduction system are highly diploid but not uniquely regenerative. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10.
58. Haubner BJ, Schneider J, Schweigmann U, *et al.* Functional recovery of a human neonatal heart after severe myocardial infarction. *Circ Res* 2016; 118 : 216–21.
59. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, *et al.* Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011; 331 : 1078–80.
60. Boulgakoff L, Sturny R, Olejnickova V, *et al.* Participation of ventricular trabeculae in neonatal cardiac regeneration leads to ectopic recruitment of Purkinje-like cells. *Nat Cardiovasc Res* 2024; 3 : 1140–57.
61. Kahr PC, Tao G, Kadow ZA, *et al.* A novel transgenic Cre allele to label mouse cardiac conduction system. *Dev Biol* 2021; 478 : 163–72.

TIRÉS À PART

L. Miquerol