

La mort subite d'origine cardiaque

PRIX J.BERNHEIM 2023

| Docteur Hade Scheyving, journaliste médical

Bon nombre de personnes meurent subitement, généralement, en raison d'une maladie cardiovasculaire, et souvent à cause d'une arythmie cardiaque. Malgré tous les progrès médico-scientifiques des dernières décennies – défibrillateurs implantables, médicaments antiarythmiques et ablations par cathéter – nous ne parvenons pas à réduire le nombre de morts subites d'origine cardiaque. De nouvelles connaissances ouvrent aujourd'hui des perspectives.

Illustration : *Port riche* (1958) de Paul Klee, Kunstmuseum Basel Museum.

La thèse de doctorat du Docteur Maarten De Smet, qui a reçu le Prix Jacqueline Bernheim 2023, offre un aperçu radicalement nouveau des mécanismes sous-jacents aux arythmies cardiaques.

« Bien que le dépistage des arythmies cardiaques soit beaucoup plus répandu que par le passé, un nombre important de patients passent inaperçus. Nos outils actuels sont insuffisants, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Le nombre de personnes qui meurent subitement d'arythmies telles que la tachycardie et la fibrillation ventriculaires reste inacceptablement élevé. C'est cette constatation qui a motivé mes recherches », explique le Dr De Smet.

Hémicanaux

L'activité électrique du cœur est déterminée par les canaux ioniques. Si l'on compare les cellules du muscle cardiaque à des poches d'eau, dans et autour desquelles "nagent" des

particules chargées électriquement, les canaux ioniques sont les pores ou les portes par lesquels ces particules peuvent entrer et sortir. L'influence des différents types de canaux ioniques sur les arythmies cardiaques est étudiée depuis les années 1950. Il y a une trentaine d'années, on s'intéressait principalement aux *connexines*, un type de canal ionique qui relie les cellules voisines du muscle cardiaque sous la forme d'un *canal de jonction lacunaire* ou *gap-junction (GJ)*. Ces canaux GJ jouent un rôle crucial dans le développement des arythmies, mais sont également impliqués dans d'autres pathologies cardiovasculaires, comme l'infarctus du myocarde.

Au tournant du millénaire, un certain nombre de molécules ont été développées afin d'influencer la fonction de ces canaux de connexine. Malheureusement, aucune étude clinique n'a été en mesure de démontrer un effet sur les arythmies cardiaques.



Peu d'espoir (1958)
de Paul Klee. Original from
Metropolitan Museum of Art.

.....

Le nombre de personnes qui meurent d'arythmies telles que la tachycardie ventriculaire et la fibrillation auriculaire reste beaucoup trop élevé.

.....

« C'est pourquoi nous avons décidé d'aborder la question sous un angle différent. Les canaux GJ se composent de deux demi-canaux, un sur chaque cellule du muscle cardiaque, qui s'emboîtent comme des LEGO®. On a longtemps pensé que ces hémicanaux étaient des précurseurs passifs des canaux ioniques de connexion», explique le Dr De Smet. « Au laboratoire de mon directeur de thèse, le professeur Luc Leybaert, il a été démontré que les hémicanaux sont effectivement actifs, non seulement dans les cellules musculaires cardiaques, mais aussi dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et dans certaines cellules cérébrales.»

GAP19

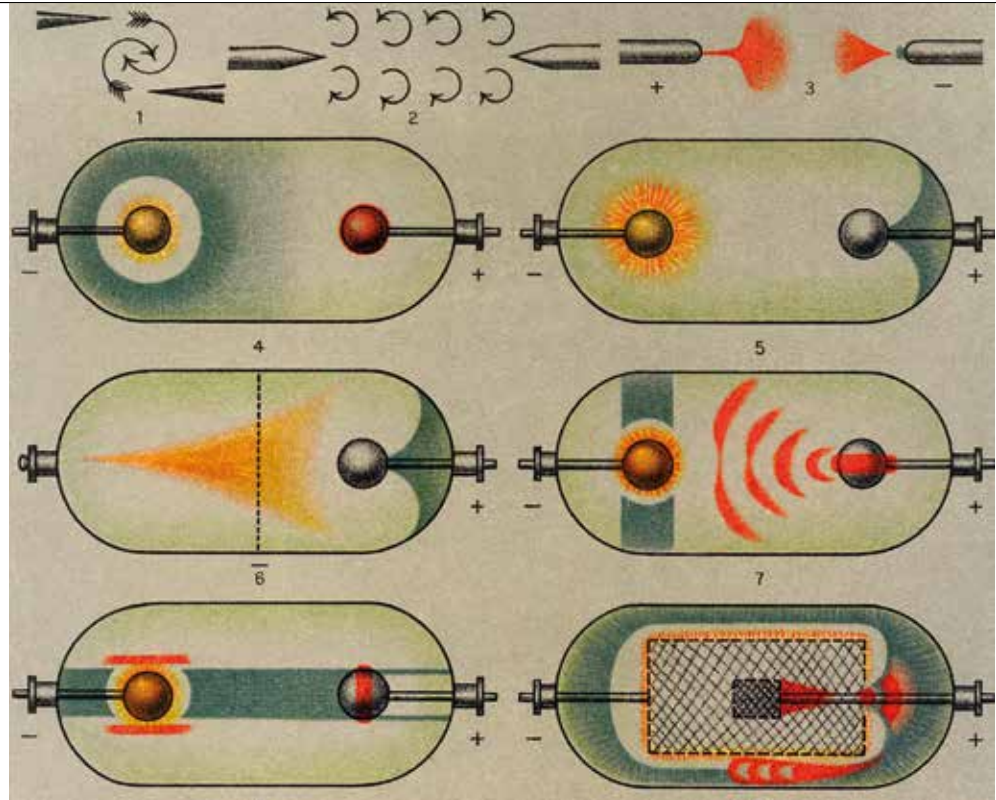
Au cours de son doctorat, le Dr De Smet a cherché à savoir si les hémicanaux peuvent être activés ou ouverts dans les cellules musculaires cardiaques et, dans l'affirmative, quel en est l'effet sur les cellules cardiaques dans le contexte des arythmies. Avec son équipe, il a pu montrer que les hémicanaux peuvent être

effectivement ouverts, notamment par des particules de calcium chargées électriquement et libérées au cours du cycle cardiaque normal. Lorsque ces portes sont ouvertes, une énorme quantité de charge électrique les traverse en très peu de temps. L'ouverture des hémicanaux est préjudiciable pour la fonction des cellules musculaires cardiaques. L'activation de quelques-uns seulement de ces canaux peut déjà modifier le *potentiel d'action* ou l'influx nerveux (l'activité électrique) d'une cellule musculaire cardiaque. Elle peut même provoquer des potentiels d'action (signaux électriques) multiples, ce qui se manifeste en clinique par une extrasystole (battement de cœur supplémentaire).

« En examinant le tissu cardiaque de patients transplantés, nous avons pu montrer que les hémicanaux sont beaucoup plus actifs dans les cœurs malades et qu'ils provoquent des extrasystoles. Ces dernières sont importantes car elles peuvent provoquer des arythmies cardiaques potentiellement mortelles », explique le Dr De Smet.

La stratification du risque d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles devient de plus en plus précise grâce à de nouvelles données médicales et à une meilleure compréhension des facteurs de risque.

*Décharges électriques (1909),
dessins colorés de modèles
de courants électriques.*



« Une molécule appelée GAP19 qui peut se lier aux connexines a déjà été développée par le passé. A l'époque on avait constaté qu'elle n'affectait pas de manière significative la fonction des canaux GJ. Ce que l'équipe de recherche du professeur Leybaert a découvert plus tard c'est que GAP19 agit sur les hémicanaux et les maintient fermés. Mes recherches ont montré qu'il semble s'agir d'un blocage sélectif des hémicanaux tandis que d'autres populations de canaux ioniques continuent à remplir leur fonction habituelle», explique le cardiologue.

Technique de super-résolution

Dans un premier temps, la recherche a été menée sur des modèles cellulaires simples dans lesquels les hémicanaux étaient exprimés. L'équipe a ensuite travaillé avec des cellules isolées du muscle cardiaque provenant d'animaux de laboratoire, tels que des souris et des porcs, pour étudier l'effet des hémicanaux ouverts. « Plus tard encore, nous avons mené des études sur du tissu cardiaque explanté, afin de faire le lien avec

l'homme et d'étudier les implications possibles de GAP19 dans la pratique clinique. C'est le professeur Karin Sipido, mon deuxième superviseur à l'UZ Leuven, qui a rendu cela possible », explique le Dr De Smet. « Dans toutes nos études in vitro, GAP19 a réussi à bloquer les hémicanaux. A l'étranger, la molécule était déjà testée sur des animaux de laboratoire, in vivo. Déjà à l'époque, GAP19 était capable de prévenir des arythmies cardiaques potentiellement mortelles dans certains modèles animaux expérimentaux présentant des troubles du muscle cardiaque. Pour la recherche neurologique, la molécule a également déjà été injectée à des animaux, sans qu'aucun effet toxique n'ait été signalé », ajoute le chercheur.

Les scientifiques ont constaté que le blocage sélectif des hémicanaux empêchait les arythmies cardiaques, mais ils ne savaient pas exactement où GAP19 intervenait dans la cascade physiopathologique. « Cela restait un peu vague », explique le Dr Maarten De Smet.

« La collaboration avec le professeur Mario Delmar de New York (NYU) nous a permis d'utiliser la technique microscopique de la "super-résolution". Ainsi nous avons pu étudier l'environnement moléculaire des hémicanaux et tout décrire au nanomètre près. L'intégration de ces données dans un modèle informatique a ensuite permis de mieux comprendre comment GAP19 interfère dans le contexte des arythmies. Je vous épargne les détails techniques », dit-il en souriant.

Thérapie génique

Au niveau international, plusieurs chercheurs tentent aujourd'hui de traduire la molécule GAP19 en quelque chose de pharmacologiquement utile pour les patients. Pour ce faire, il faudra tester les interactions possibles avec d'autres protéines du corps humain, analyser la toxicité et les effets secondaires éventuels et déterminer la dose adéquate. Il faudra aussi décider si le traitement doit être administré sous forme de pilules ou par perfusion. « Personnellement, je vois

aussi du potentiel d'innovation dans la thérapie génique cardiaque », déclare le Dr De Smet. Dans ce cas, le gène qui produit la protéine thérapeutique (GAP19) serait intégré dans l'ADN du patient. Cela semble futuriste, mais des études portant sur certaines autres déficiences en protéines montrent que c'est possible.

.....
Au niveau international, plusieurs chercheurs s'intéressent maintenant à la traduction de la molécule gap19 en quelque chose qui pourrait être pharmacologiquement utile pour les patients.

« Quoi qu'il en soit, la mise au point d'un traitement concret ou d'une stratégie de prévention à partir de nos données de laboratoire nécessitera encore de nombreuses années de recherche et d'études biotechnologiques et pharmacologiques. Beaucoup d'obstacles restent à surmonter. Mais avec ce que nous savons aujourd'hui, GAP19 reste une voie prometteuse », déclare fièrement le Docteur De Smet. Il ajoute : « C'est une nouvelle pièce du puzzle dans l'histoire des arythmies et de la mort subite d'origine cardiaque. Nous ne pouvons plus ignorer le rôle des canaux de jonction GAP et des autres canaux ioniques (canaux potassiques, calciques et sodiques), ces connaissances nous aideront peut-être à adopter une approche plus personnalisée à l'avenir. »

Stratification des risques

Pour qui un tel traitement (préventif ou autre) peut-il être utile ? « Pour certaines populations à haut risque », estime le Dr De Smet. « La stratification du risque d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles devient de plus en plus précise, grâce à de nouvelles données médicales et à une meilleure compréhension des facteurs de risque.

De nouvelles lignes directrices ont récemment été publiées concernant la mort subite d'origine cardiaque; de nombreuses recherches sont en cours dans ce domaine », ajoute-t-il.

D'une part, il existe des pathologies cardiaques spécifiques qui exposent les patients à un risque accru d'arythmies dangereuses. Il s'agit notamment d'arythmies cardiaques héréditaires rares, telles que le syndrome de Brugada, et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT), ainsi que de certains troubles du muscle cardiaque, tels que la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (ARVC) et la cardiomyopathie hypertrophique. En général, il existe une composante génétique importante.

D'autre part, certains facteurs tels qu'un antécédent d'arythmie, un accident vasculaire cérébral antérieur, le nombre de pulsations cardiaques en 24 heures ou la puissance de pompage des ventricules peuvent jouer un rôle dans la stratification du risque de mort subite d'origine cardiaque.

« Chez les personnes atteintes d'une malformation cardiaque structurale pour laquelle la mutation génétique est bien documentée, nous sommes en mesure d'évaluer le risque et d'orienter correctement l'approche. Malheureusement, il y a encore des personnes qui n'ont pas de problème cardiaque apparent – chez qui l'échographie, l'ECG et tous les autres examens sont parfaitement normaux – qui doivent être réanimés après une arythmie soudaine. Nous devons continuer à investir dans la recherche afin de prendre des mesures préventives pour cette population également », conclut le chercheur. ■



Le Prix Jacqueline Bernheim 2023 récompense les recherches du Docteur Maarten De Smet à hauteur de 30.000 € et met en lumière l'enfant tuée en mai 1944 à Auschwitz à l'âge de 6 ans.



De la science à la pratique clinique

| Docteur Hade Scheyving, journaliste médical

Maarten De Smet (photo ci-dessus) est cardiologue-chercheur à l'UZ Gent et chercheur en arythmies cardiaques à l'AZ Sint-Jan à Bruges. Son doctorat en physiologie lui a valu le prix Jacqueline Bernheim 2023. À l'avenir, il espère mettre en pratique les idées qui ont émergé de son étude.

Maarten est passionné par la biologie, la chimie, et la physique depuis le lycée. « J'ai longtemps hésité à aller dans une direction purement scientifique, mais la médecine présente en plus un côté humain. Je trouve fascinant de réaliser la transition de la science au patient. Et je ne sais toujours pas quelle est ma préférence : travailler comme médecin ou comme chercheur. », s'amuse Maarten.

La position de médecin-chercheur est singulière, selon lui. « L'objectif principal de la recherche (bio)médicale est d'avoir un impact sur la santé et la qualité de vie des gens; d'être capable d'évoluer d'un environnement de laboratoire contrôlé à des essais cliniques, d'une molécule à quelque chose de pharmacologiquement utile pour nos patients.

« Les médecins-chercheurs ont une vision exceptionnellement précise de ce qui peut être utile à la pratique clinique », explique Maarten.

« Combiner clinique et recherche comporte aussi des défis majeurs. En plus des consultations, du suivi des patients hospitalisés et des éventuelles interventions chirurgicales, il faut trouver du temps pour le travail de recherche. Le plus souvent, après une journée de travail ou le week-end. C'est parfois un casse-tête de trouver encore du temps pour la famille et les amis », admet Maarten.

Un autre défi important est celui du financement. « Heureusement, il existe en Belgique des organisations comme le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, qui offrent aux chercheurs la possibilité de monter des études et de les rendre financièrement viables. Cette aide est indispensable, notamment pour les jeunes chercheurs, car il n'est pas toujours facile pour eux de s'adresser aux bailleurs de fonds. « Le Prix Jacqueline Bernheim offre aujourd'hui au laboratoire la possibilité de poursuivre mes recherches, ce

dont je lui suis extrêmement reconnaissant », nous dit Maarten.

Le chercheur pose un regard positif sur son parcours: « Pendant mes études, j'ai travaillé en tant qu'assistant-étudiant et j'ai supervisé des travaux pratiques. J'ai aussi suivi un certain nombre de projets de recherche, qui ont abouti à des doctorats. Grâce à un partenariat mis en place par mon directeur de thèse, le Pr Luc Leybaert, j'ai également pu travailler à New York pendant plusieurs mois. C'était une expérience fantastique. J'ai eu de belles opportunités », s'enthousiasme le cardiologue.

Pourquoi avoir choisi la cardiologie ? « La cardiologie me fascine parce que c'est une discipline très logique. Avec quelques notions de physiologie et d'anatomie, vous pouvez aussi comprendre la pathologie, ainsi que les interventions utilisées pour soigner les maladies cardiaques. Il n'y a pas de domaine plus intéressant pour moi », conclut Maarten. ■