



L'IHU Liryc obtient la coordination européenne d'un réseau transatlantique dédié à l'étude de la mort subite et financé par la Fondation Leducq à hauteur de 6 millions de dollars

Ce réseau transatlantique réunit six partenaires académiques d'Europe, de Nouvelle-Zélande et des Etats Unis, dans l'étude de la mort subite cardiaque. Les principaux objectifs de ce réseau sont de mieux caractériser le rôle des troubles de la repolarisation dans la mort subite et de développer de nouveaux outils personnalisés pour un meilleur diagnostic et une thérapie optimisée pour les patients à risque. Contrairement à la plupart des études antérieures, qui se sont appuyées sur des modèles animaux, le travail ici se concentrera sur le cœur humain, avec l'étude détaillée (moléculaire, cellulaire, tissulaire) du cœur humain *via* le programme Cadence à Bordeaux et le programme de cœurs humains à Washington. Dans le cadre de ce financement de 6 millions de dollars sur 5 ans (2016-2021), un accent sera également mis sur la formation des futurs chercheurs et médecins en électrophysiologie cardiaque, assurant ainsi le transfert de connaissances et de technologies.

500 000 morts subites par fibrillation ventriculaires évitables en Europe et aux Etats-Unis grâce au programme de recherche mené par Liryc

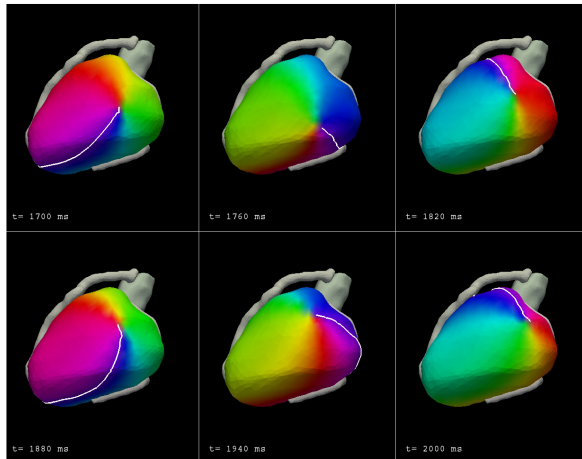
Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité humaine dans le monde. Les maladies cardiaques sont responsables de près de 1 million de décès chaque année en Europe et aux États-Unis. La moitié de ces décès sont soudains et dans 50 à 80% des cas ils sont la conséquence de perturbations du rythme cardiaque appelées fibrillations ventriculaires (FV) qui agissent comme de véritables tornades électriques ; l'activité électrique des ventricules est alors désorganisée, complexe et chaotique. Les contractions devenant inefficaces, la FV conduit rapidement à la mort par chute de la pression artérielle et l'arrêt de la circulation sanguine si la réanimation n'est pas effectuée dans les 5 à 10 minutes. **Avec 500 000 morts subites chaque année, dont 50 000 en France soit une mort subite toutes les dix minutes, et dans un contexte de vieillissement de la population, les enjeux du dysfonctionnement électrique cardiaque sont majeurs dans la prise en charge clinique des patients, mais aussi en termes d'impact économique pour les industries ou de dépenses de santé publique.**

Le cœur, un organe électrique

Le cœur est un muscle qui fonctionne avant tout sur un mode électrique. Ses cellules, les cardiomyocytes, se contractent pour activer la pompe et distribuer le sang oxygéné à tout l'organisme. Cette fonction mécanique est sous la dépendance d'un flux électrique, une impulsion qui naît en un point précis, le nœud sinusal, avant de se propager à tout l'organe, par l'intermédiaire d'un réseau spécifique dit de Purkinje. Si le cœur ne bat plus ou si son rythme devient trop rapide ou irrégulier, le sang ne parvient plus, ou moins bien, aux différents organes et le corps tout entier peut être en souffrance.

L'électrocardiogramme enregistre une succession de séquences de l'activité électrique du cœur, représentées par des ondes nommées P, QRS et T. L'onde P est celle des oreillettes au moment de leur activation, le complexe QRS correspond à l'activation des ventricules, et l'onde T reflète la repolarisation (retour à la phase de repos électrique) des ventricules.

Quand la formation ou la conduction de l'excitation électrique sont perturbées, on parle alors d'arythmies (également nommées troubles du rythme ou troubles de la conduction). On parle de troubles de repolarisation lorsque le segment ST et l'onde T sont perturbés.



Carte des phases d'une activité de type rotor pendant une fibrillation ventriculaire, enregistrée par un gilet ECG équipé de 256 électrodes

Une fibrillation ventriculaire peut se produire chez les patients en bonne santé avec un cœur structurellement normal. Il peut également survenir chez les patients présentant une prédisposition génétique à l'origine de troubles électriques primaires. Cependant, dans plus de 95% des cas, ces tachyarythmies ventriculaires surviennent chez les patients souffrant d'une cardiopathie structurelle, par exemple suite à un infarctus du myocarde. Au cours des 30 dernières années, la proportion de morts subites au sein des morts cardiaques n'a pas évolué. Aujourd'hui, la majorité des patients décédés suite à une mort subite cardiaque n'a pu être identifiée comme appartenant à une population à risque ; situation dommageable car les traitements prophylactiques anti-arythmiques ciblés existent.

Nous sommes aujourd'hui encore incapables de hiérarchiser les patients en fonction de leur risque de mort subite et de leur fournir un traitement préventif adéquat. Nous savons qu'une repolarisation ventriculaire anormale est associée à l'apparition et le maintien de la fibrillation ventriculaire. Il peut y avoir une cause génétique, mais le plus souvent elle survient suite à d'autres pathologies. En outre, pour les patients souffrants d'une cardiopathie structurelle ou d'insuffisance cardiaque, le risque est amplifié par le remodelage hétérogène, ainsi que par une activation anormale du système nerveux autonome. Les mécanismes précis qui sous-tendent l'apparition et le maintien (substrat) de ces arythmies sont encore mal identifiés et mal compris ; cependant des circuits locaux de ré-entrée de l'onde électrique, appelés rotors, semblent jouer un rôle majeur.

Un réseau transatlantique dont le programme collaboratif se concentrera sur l'étude du cœur humain

Le réseau présente un programme de recherche transatlantique interactif, avec une approche multidisciplinaire et translationnelle basée sur l'utilisation combinée de technologies de pointe en électrophysiologie fondamentale et clinique. Le projet comprendra une approche scientifique pour tester les hypothèses actuelles sur les cœurs humains et le développement d'une méthode non-invasive pour la cartographie détaillée des hétérogénéités de repolarisation. Ces connaissances seront ensuite appliquées pour l'étude de la stratification du risque des patients en utilisant de nouveaux outils d'imagerie et de traitement du signal.

Les principaux objectifs de ce réseau sont de mieux caractériser le rôle des troubles de la repolarisation dans la mort subite et de développer de nouveaux outils personnalisés pour un meilleur diagnostic et une thérapie optimisée pour les patients à risque. Contrairement à la plupart des études antérieures, qui se sont appuyées sur des modèles animaux, le travail ici se concentrera sur le cœur humain, avec l'étude détaillée (moléculaire, cellulaire, tissulaire) du cœur humain *via* le programme Cadence à Bordeaux et le programme de cœurs humains à Washington.

Le réseau a aussi pour objectif de faciliter l'échange d'informations, la formation des cardiologues et scientifiques, et de sensibiliser les communautés médicale et scientifique à la mort subite en organisant des réunions bi-annuelles, en favorisant l'échange de jeunes chercheurs et la mise en place des sessions de formation des deux côtés de l'Atlantique.

Un réseau composé de 6 centres d'expertise mondiale complémentaire

Le réseau est composé de six centres de recherche réputés pour leur expertise mondiale et leurs connaissances complémentaires dans le domaine de la repolarisation cardiaque et la mort subite. Grâce à ce réseau, la première étude exhaustive de la repolarisation humaine sera donc menée, et les mécanismes de mort subite du niveau de la molécule jusqu'au patient seront étudiés. Le réseau réunira une expertise technologique sur l'imagerie haute-résolution, la modélisation mathématique, la cartographie cardiaque non-invasive et le développement de dispositifs diagnostiques et thérapeutiques. La combinaison unique de ces expertises et nouvelles technologies sera très complémentaire et innovante. Le soutien de la Fondation Leducq permettra de partager l'expertise et les ressources disponibles dans les différents centres et de faciliter la formation des boursiers et post-doctorants, et le transfert des nouvelles découvertes à la pratique clinique.

Liryc : Liryc est un Institut Hospitalo-Universitaire à Bordeaux fondé en 2011 et dirigé par le [Pr. Haïssaguerre](#). Il rassemble des ressources dans les domaines de l'électrophysiologie clinique et fondamentale, la physiologie cellulaire, l'imagerie cardiaque et la modélisation. L'équipe clinique a une expertise reconnue sur le plan mondial dans la gestion des arythmies cardiaques. Le [Dr. Hocini](#) dirige actuellement la première étude à grande échelle sur la caractérisation de la dynamique des fibrillations ventriculaires humaines dans diverses populations de patients. Liryc possède également une expertise en modélisation cardiaque, avec [E. Vigmond](#) et l'imagerie optique haute résolution avec le [Pr. Bernus](#) qui va jouer un rôle important dans le réseau actuel. Il dirige également un programme de recherche sur les cœurs humains explantés en collaboration avec le CHU de Bordeaux (voir encart Cadence).



George Washington University : Le laboratoire Efimov à la George Washington University a mis en place un programme de recherche sur cœur humain, et a ainsi étudié *ex vivo* plus de 350 cœurs humains vivants depuis 2007. Ces études ont pu fournir pour la première fois des données spécifiques propre à l'homme sur les gènes, l'expression des protéines et leurs manifestations fonctionnelles sur les phases d'excitation, de repolarisation, sur l'homéostasie calcique et le métabolisme. Les chercheurs de l'Université George Washington se concentreront sur la caractérisation de l'hétérogénéité de la repolarisation chez l'homme et des mécanismes d'arythmies *ex vivo*. Le [Pr. Efimov](#) est également impliqué dans les travaux de recherche de l'IHU Liryc. Au travers du programme de professeur invité, il passe deux mois par an à Bordeaux pour travailler avec les équipes clinique et scientifique de Liryc.

Johns Hopkins University : le [Pr. Trayanova](#) dirige le laboratoire de cardiologie informatique (Computational Cardiology Laboratory) et est lauréate en 2013 du NIH Director's Pioneer Award. Experte mondiale dans la modélisation cardiaque et les simulations à grande échelle des arythmies cardiaques, son travail se concentre sur le développement et l'exploitation d'outils de calcul de pointe pour faire avancer la compréhension des mécanismes fondamentaux qui sous-tendent les troubles du rythme dans le cœur et pour développer de meilleures stratégies de prévention et de traitement de ces troubles. Le [Dr. Calkins](#) est le directeur du laboratoire d'électrophysiologie et de service d'arythmie à l'hôpital Johns Hopkins. Dr. Calkins est un ancien président de la Heart Rhythm Society et est un expert internationalement reconnu sur l'ablation par cathéter.

Université de l'Illinois à Urbana Champaign : le [Pr. Rogers](#) détient actuellement une chaire Swanlund, la position la plus haute à l'Université de l'Illinois à Urbana / Champaign, et est directeur du Seitz materials research laboratory. Les travaux de recherche de Rogers portent sur les aspects fondamentaux et appliqués de la nano-fabrication des matériaux pour dispositifs électroniques et photoniques inhabituels, en mettant l'accent sur les systèmes bio-intégrés et bio-inspirés. Ses recherches ont été récompensées par de nombreux prix internationaux. Ses travaux récents se concentrent sur les dispositifs d'imagerie cardiaque multimodaux flexibles et bio-compatibles, en collaboration avec le Pr. Efimov et seront essentiels pour les aspects de développement technologique du projet en cours.

Academic Medical Center d'Amsterdam : Le département de cardiologie expérimentale a une longue tradition de l'étude des arythmies cardiaques allant de l'étude des processus intracellulaires à l'étude des patients. Les scientifiques sont experts dans la recherche intégrative impliquant la modélisation informatique, et ont récemment décrit les mécanismes électrophysiologiques sous-jacents dans le syndrome de Brugada sur cœur humain explanté. [Dr. Coronel](#) est également professeur invité à Liryc et travaille sur la repolarisation cardiaque sur les modèles grands animaux et sur le cœur humain.

Université d'Auckland : Le groupe Auckland dirigé par le [Pr. Smail](#) possède une grande expérience en imagerie haute-résolution et reconstruction 3D de la microstructure sur des volumes relativement importants de tissu cardiaque en utilisant une grande variété de d'approches histologiques classiques et immunohistochimiques. Ils ont également développé l'optique pour la microscopie confocale et imagerie de surface, ainsi que la construction de systèmes d'acquisition d'images à haut débit. Enfin, ils ont une richesse d'expérience dans la modélisation de l'activation électrique à partir d'images de la microstructure cardiaque, tant au niveau des tissus que du cœur entier.

Zoom sur le projet Cadence : Quand le don d'organes permet d'explorer *in vitro* et *ex vivo* toutes les propriétés électriques du cœur grâce à la mobilisation d'un ensemble de techniques de recherche uniques au monde

Liryc travaille aujourd'hui sur un nouveau programme de recherche sur le cœur humain, CADeNCE, rendu possible grâce au don d'organes pour la recherche. Pour la première fois dans le monde, les propriétés spécifiques des veines pulmonaires et du réseau de Purkinje humains liées aux fibrillations cardiaques ont pu être étudiées. Ces premières observations ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement d'approches thérapeutiques ciblées.

CADeNCE pour fibrillation Cardiaque et DyssyNChronie Electrique du cœur. Les arythmies cardiaques occasionnent un préjudice socioéconomique majeur qui est croissant avec le vieillissement de la population. Les fibrillations cardiaques sont les pathologies les plus complexes du rythme cardiaque, touchant plus de cinq millions de personnes en Europe pour la fibrillation auriculaire et concernant plus de 350 000 décès par fibrillation ventriculaire (mort subite) chaque année en Europe.

L'objectif est de renseigner progressivement tous les éléments électriques et structurels pour comprendre le mécanisme des troubles cardiaques électriques et d'améliorer les méthodes courantes de prévention, de diagnostic et de traitement de ces maladies.

Le programme Cadence est l'essence même du Liryc grâce à son approche multidisciplinaire réunissant des expertises en recherche fondamentale et clinique. L'approche intégrative, de la molécule à l'homme, permettra des progrès considérables pour la compréhension de ces dysfonctionnements électriques mortels. Ce projet représente un potentiel important pour la valorisation industrielle et aura vraisemblablement des implications majeures pour l'industrie biomédicale et pharmaceutique. Les recherches permettront l'identification de nouvelles cibles pour les interventions antiarythmiques et de resynchronisation, et de nouvelles méthodes de prévention et d'identification de facteurs à risque.

Les prélèvements se font au CHU de Bordeaux grâce à l'implication du Pr Labrousse, chirurgien cardiaque, et du Dr Rogier, médecin coordonnateur du prélèvement d'organes et de tissus. A ce jour, l'équipe a pu travailler sur 22 cœurs. Les premiers résultats ont été présentés dans plusieurs congrès nationaux et internationaux courant 2016.

