

# MYRAD

## MYocardial Remodeling In cArdiac Defect

**“Influence of hemodynamic overload with or without pressure overload on myocardial remodeling in children with congenital cardiac defect: Implication of exosomes and intracellular fibrosis activation pathways”**

*L'association des Pédiatres Liège-Luxembourg  
(APLL)  
JEUDI 14 DECEMBRE 2023*

# Introduction

- Il s'agit d'une étude d'observation prospective multicentrique
- Ce projet est réalisé en collaboration avec différents hôpitaux : les HUG à Genève, la KUL Leuven, l'Uniklinik à Aix-la-Chapelle et le CHU de Liège
- Etude menée sous la supervision du Pr Marie-Christine Seghaye en tant que promotrice et le Pr Maurice Beghetti en tant que co-promoteur.

# Contexte

- Modèle animal :
  - Les agneaux nouveau-nés ont reçu un cerclage pulmonaire et ont été examinés par cathétérisme cardiaque et par des échantillons de sang pendant une période de 3 mois avant d'être sacrifiés.
  - Les animaux recevant un cerclage pulmonaire ont montré une hypertrophie du ventricule droit mais aussi du ventricule gauche par rapport aux animaux opérés simulés.
  - une augmentation des taux sanguins de médiateurs anti-apoptotique et une augmentation de l'expression myocardique de médiateurs de la croissance.

# Contexte

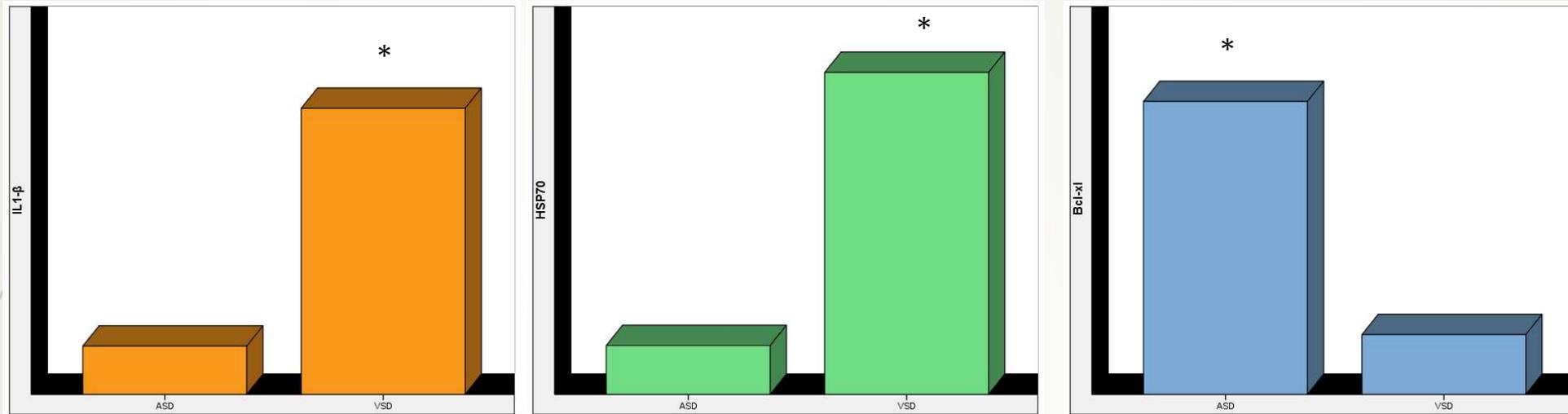
- Chez les enfants, l'effet de la surcharge de pression sur l'expression myocardique des cytokines pro-inflammatoires a déjà été étudié et a permis de mettre en évidence une relation entre la pression ventriculaire droite et la synthèse intramyocardique de cytokines pro-inflammatoires chez les nourrissons atteints de malformations cardiaques congénitales.
- L'effet de l'hypoxémie, souvent associée dans ce type de malformations cardiaques congénitales, a également été analysé dans le myocarde du nourrisson.

## Contexte

- Expression des protéines inflammatoires et apoptotiques liées au type de surcharge hémodynamique dans l'oreillette droite des enfants avec cardiopathie.
- 13 enfants ayant une communication interventriculaire (CIV) (n = 8) ou d'une communication interauriculaire (CIA) (n = 5) inclus lors de leur chirurgie cardiaque.
- L'âge des patients était compris entre 19 et 69 mois pour les patients atteints de CIA et de 3 à 8 mois pour ceux atteints de CIV.

## Contexte

- Un échantillon de myocarde auriculaire droit a été prélevé avant la connexion à la circulation extracorporelle.
- Expression des gènes impliqués dans l'inflammation, la croissance, la fibrose et l'apoptose du myocarde, respectivement (IL1 $\beta$ , TNFa, IL6, IL10, cardiotrophine (CT)-1, IGF1, TGF $\beta$ , VEGF, HSP90, Collagène III, Bcl-xl, BAK).
- Une RT-PCR a été réalisée et les valeurs ont été normalisées pour le gène ubiquitaire actine.



Les concentrations d'ARNm codant pour l'IL1 $\beta$  étaient plus élevées chez les nourrissons atteints de CIV que chez ceux atteints de CIA (\* p<0,005).

Les taux d'ARNm codant HSP70 étaient plus élevés chez les patients atteints de CIV que chez les patients atteints de CIA (\*p<0,005)

Les concentrations d'ARNm codant pour Bcl-xl étaient plus élevées chez les nourrissons atteints de CIA que chez ceux du groupe VSD (\* p<0005)

## Contexte

L'observation confirme le remodelage myocardique est différent chez les enfants atteints de malformation cardiaque congénitale en fonction du type de charge hémodynamique et suggère le rôle des stimuli d'étirement locaux et des médiateurs circulants.

# Contexte

- Le remodelage myocardique se produit chez les jeunes enfants avec CIA comme signe d'adaptation compensatoire et s'accompagne de signaux induisant une hypertrophie, une angiogenèse, une fibrose et une apoptose. Les facteurs anti-apoptotiques l'emportent sur les facteurs pro-apoptotiques.
- Un glissement vers un effet pro-apoptotique net, qui n'a pas encore été observé dans ce groupe, pourrait marquer le début de la transition de l'insuffisance cardiaque compensée à l'insuffisance cardiaque décompensée.

## Contexte

- Les enfants ayant une cardiopathie engendrant une surcharge hémodynamique développent des changements structurels dans le myocarde sous la forme d'un remodelage myocardique.
- Ces mécanismes adaptatifs sont caractérisés par une hypertrophie myocardique pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque. Les mécanismes précis responsables de ce phénomène adaptatif et de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque sont inconnus à ce jour.
- Nous savons qu'il y a l'implication de l'activation des voies de signalisation inflammatoires, de croissance, d'apoptose et de fibrose du myocarde.

# Objectifs

- Objectif principal : Déterminer les principales voies de signalisation conduisant à l'hypertrophie myocardique et à la fibrose et évaluer la fiabilité des marqueurs sanguins circulantes de type miARN et exosomes pour détecter les modifications précoces de la structure myocardique.
- Objectif secondaire : Évaluer la pertinence clinique de notre objectif principal à travers les corrélations entre les paramètres biologiques et cliniques, y compris les données d'imagerie cardiaque, électrophysiologique et hémodynamique cardiaque.

# Endpoints

- Expression de différents médiateurs de l'inflammation, de la croissance et de la mort cellulaire
- Évaluer au niveau de l'ARNm et des protéines dans le myocarde et dans le sang :
- Caractéristiques du remodelage myocardique au niveau de la matrice extracellulaire.
- Rôle des cytokines et des facteurs de croissance dans la physiopathologie du remodelage myocardique

# Endpoints

- Implication des micro-ARN :
  - Les miARN sont des molécules d'environ 22 nucléotides non codants régulant l'expression des gènes par dégradation post-transcriptionnelle qui ce qui va inhiber l'expression des protéines.
  - Ils répriment l'expression de leurs gènes cibles.
  - Les miARN contrôlent l'hypertrophie myocardique, la fibrose et l'apoptose et sont donc des acteurs importants du remodelage myocardique.

# Endpoints

➤ Implication des exosomes :

- Les exosomes sont des vésicules nanométriques (50-150 nm) sécrétées par de nombreux types de cellules.
- Les exosomes agissent de manière paracrine en transmettant leurs signaux intercellulaires par la libération de protéines et de miARN.
- Jusqu'à présent, la possibilité d'établir un profil exosomique sanguin et myocardique pour les enfants atteints d'une malformation cardiaque congénitale associée à une surcharge hémodynamique du ventricule droit n'a pas été étudiée.

# Conception de l'étude

- ▶ 75 patients de moins de 18 ans, ayant une cardiopathie provoquant une surcharge hémodynamique, avec ou sans surcharge de pression du ventricule droit lors de leur chirurgie de réparation cardiaque.
- ▶ 25 patients de moins de 18 ans sans malformation cardiaque en tant que groupe témoin pour les tests sanguins inclus lors d'interventions chirurgicales (circoncision, adénoïdectomie ou soins dentaires) ou d'examens sous anesthésie générale.

# Conception de l'étude

## ➤ Évaluation cardiaque :

- ECG
- L'échocardiographie s'est concentrée sur la morphologie et la fonction du ventricule droit
- Si nécessaire pour le diagnostic préopératoire, un cathétérisme cardiaque ou une IRM cardiaque sera effectué et les données hémodynamiques seront enregistrées comme d'habitude

# Conception de l'étude

- ▶ Les échantillons de sang et de myocarde sont prélevés lors de la chirurgie.
- ▶ Les échantillons de sang pour le groupe témoin seront prélevés lors de la mise en place du cathéter lors d'une intervention chirurgicale ou d'examens sous anesthésie générale.
- ▶ Les échantillons myocardiques et sanguins sont immédiatement congelés dans de l'azote liquide et conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'à leur analyse.
- ▶ Tous les échantillons sont rapatriés sur le site du CHU où ils seront analysés dans le laboratoire GIGA.